

ХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНУКЛИДИНА

М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	74
Хинуклидин	74
2-Замещенные хинуклидины	77
3-Замещенные хинуклидины	83
4-Замещенные хинуклидины	88
2,3-Дизамещенные хинуклидины	89
2,5-Дизамещенные хинуклидины	93
Синтез хинных алкалоидов, их аналогов и изомеров	95
3,4-Дизамещенные хинуклидины	103

ВВЕДЕНИЕ

Хинин — одно из наиболее старых и широко известных лекарственных средств, которое используется в мировой медицинской практике. Изучением его строения и методов синтеза в течение длительного времени занимались исследователи многих стран.

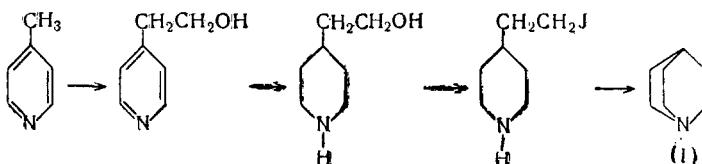
Составной частью молекулы хинина и других хинных алкалоидов является азотсодержащая бициклическая система — хинуклидин [1-азабицикло-(2,2,2)-октан]. Исследованиям в ряду хинуклидина до последнего десятилетия посвящено небольшое число работ, что объяснялось отсутствием доступных методов получения этих соединений.

В последние годы предложены новые способы получения различныхmono- и дизамещенных хинуклидина, которые дали возможность синтезировать значительное число соединений этого ряда, в том числе обладающих высокой фармакологической или химиотерапевтической активностью. Вследствие этого синтетические исследования в ряду хинуклидина приобретают самостоятельное и важное значение.

ХИНУКЛИДИН

Исходными соединениями для синтеза хинуклидина и его замещенных являются производные пиридина, а также дигалоидалкиламины или тригалоидалкилы соответствующего строения.

Хинуклидин (I) впервые был синтезирован в 1909 г. Леффлером и Штитцелем¹ по следующей схеме:



4-Метилпиридин при взаимодействии с формальдегидом образует, наряду с другими веществами, 4-(β -оксиэтил)-пиридин, восстановление которого по Вышнеградскому — Ладенбургу и последующая замена окси-группы на йод при помощи йодистоводородной кислоты приводит к

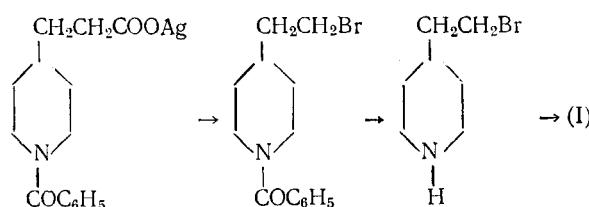
4-(β -йодэтил)-пиперидину, последний при обработке разбавленной щелочью превращается в хинуклидин. Авторам не удалось выделить хинуклидин в чистом виде. Описанный ими пикрат имел т. пл. 209—211°, а основание представляло собой некристаллизующееся маслянистое вещество.

Позже Майзенгеймером² по той же схеме хинуклидин был получен в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 154°, пикрат — т. пл. 275°. Физические константы хинуклидина, приведенные Майзенгеймером, были подтверждены рядом авторов^{3—7}, синтезировавших его различными путями.

Недостатком вышеприведенного синтеза являлся низкий выход 4-(β -оксиэтил)-пиридина (1,5—2%), поэтому общий выход хинуклидина достигал всего лишь 0,4%.

Однако, по последним данным⁸, при нагревании 4-метилпиридина с параформальдегидом при 160° 4-(β -оксиэтил)-пиридин образуется с 48%-ным выходом, что дает возможность значительно увеличить выход хинуклидина.

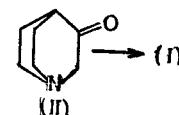
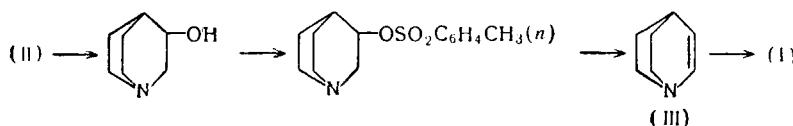
В 1947 г. описан⁵ другой синтез хинуклидина:



Серебряная соль 1-бензоил-4-(β -карбоксиэтил)-пиперидина при обработке бромом в четыреххлористом углероде превращается в бромид, который в результате гидролиза бензоильной группы и последующей циклизации продукта при помощи разбавленного раствора едкого натра превращается в хинуклидин.

Клемо и Меткелф⁶ получили хинуклидин восстановлением хинуклидона-3 (II) (синтез см. стр. 86) по Кижнеру и Клеменсену. Хинуклидин выделен в виде пикрата без указания выхода.

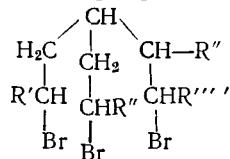
Используя в качестве исходного вещества хинуклидона-3 Гроб с сотрудниками⁷ осуществили синтез 1-азабицикло-(2,2,2)-октена-2(дегидрохинуклидина) (III) и из него хинуклидина:



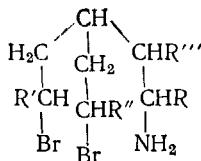
3-Оксихинуклидин, получаемый восстановлением (II), превращается в тозиловый эфир, из которого при нагревании с этилатом натрия образуется (III). Последний представляет собой бесцветную жидкость, превращающуюся при охлаждении в летучие гигроскопичные кристаллы. (III) легко присоединяет водород, образуя хинуклидин. Присоединение бромистого водорода приводит к 3-бромхинуклидину. 3-Бромхинуклидин, а также 3-хлорхинуклидин, выделенный наряду с (III) при нагревании 3-оксихинуклидина с тионилхлоридом, восстанавливаются в присутствии скелетного никелевого катализатора до хинуклидина.

В 1951 г. Вавжонек⁹ сообщил о синтезе хинуклидина облучением ультрафиолетовым светом 1-галоид-4-этилпиперидина в 85% серной кислоте. Утверждение Вавжонека было опровергнуто работами Лукеша и Ферлеса¹⁰, которые показали, что в этом случае образуется не хинуклидин, а 2-метил-1-азабицикло-(2,2,1)-гептан.

Другим путем подошел к синтезу хинуклидина и его производных. Прелог. Разработанные им методы¹¹ основаны на действии аммиака под давлением при 100—120° на трибромалкилы общей формулы:

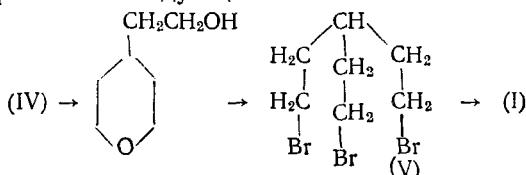


или на «двуократном внутримолекулярном алкилировании», заключающемся в обработке щелочью дибромалкиламинов типа;



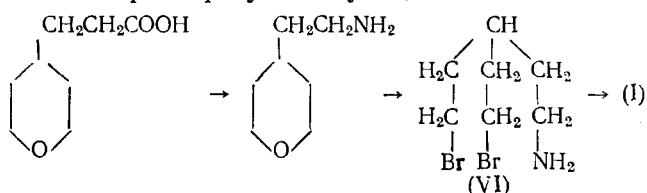
Соответствующие дибромалкиламины и трибромалканы были получены из производных тетрагидропирана¹²⁻¹⁴. Наиболее широко для этих синтезов использовалась тетрагидропирануксусная-4 кислота, получавшаяся из 4-оксимильтетрагидропирана, или из γ -пирона.

Превращение этилового эфира тетрагидропирануксусной-4 кислоты (IV) в хинуклидин выражается следующей схемой:



Эфир (IV) восстанавливается натрием в спирте до 4-(β -оксиэтил)-тетрагидропирана, последний действием дымящей HBr превращается в трибромалкан (V), который при нагревании с метанольным раствором аммиака образует хинукилидин. Трибромалкан (V) был синтезирован также исходя из ацетондикарбонового эфира через trimетиловый эфир метантриуксусной кислоты⁴.

Для получения дигромалкиламина (VI) тетрагидропирануксусная-4-кислота превращается в β -(тетрагидропиридин-4)-пропионовую кислоту, которая по реакции Шмидта переводится в 4-(β -аминоэтил)-тетрагидропиран и далее с бромистоводородной кислотой в (VI). Последний при действии едкого натра образует хинуклидин.



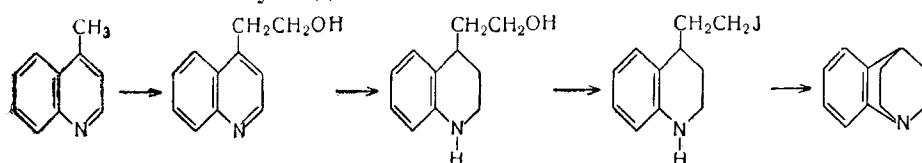
Методы получения хинуклидина исходя из трибромалканов и дигромалкиламинов по количеству стадий и выходам конечного вещества уступают синтезам хинуклидина из 4-(β -оксиэтил)-пиридина и хинуклидона-3.

Хинуклидин представляет собой летучее кристаллическое вещество, образующее соли с минеральными кислотами и галоидными алкилами. Химически хинуклидин инертен по отношению к действию ряда реагентов: он не изменяется при длительном нагревании с концентрированными кислотами (H_2SO_4 , HNO_3 , HCl) и не окисляется перманганатом калия².

При нагревании в закрытом сосуде при 300—350°, в присутствии катализаторов (палладия на угле или селена) хинуклидин дегидрируется с образованием 4-этилпиридина¹⁶. Химическая устойчивость и высокая температура плавления хинуклидина (158°) объясняются большой симметрией молекулы, благодаря чему напряжение бициклической системы незначительно^{2, 16}.

При расщеплении по Гофману четвертичного основания хинуклидина⁴ образуются N-метил-4-винилпиперидин, N-метил-4-(β-оксиэтил)-пиперидин и хинуклидин.

Из конденсированных систем, содержащих хинуклидин, описаны бензо- и дубензохинуклидины. Бензохинуклидин получен Майзенгеймером² исходя из 4-метилхинолина (лепидина) по схеме, разработанной им для синтеза хинуклидина:



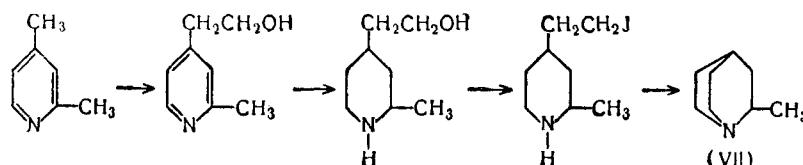
Бензохинуклидин представляет собой кристаллическое вещество с т. пл. 68—69°, устойчивое по отношению к действию перманганата калия в кислом растворе, не способное к реакции диазосочетания с диазотированным *p*-нитроанилином¹⁷.

Дубензохинуклидин получен Кротом и Вепстером¹⁸ исходя из 9-метилакридина по аналогичной схеме.

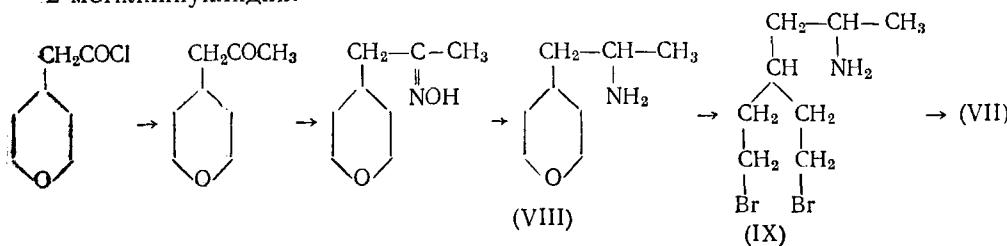
Фармакологическая активность хинуклидина изучена недостаточно. Известно, что хлоргидрат хинуклидина обладает сильным гипотенсивным действием и расслабляет гладкую мускулатуру¹⁹.

2-замещенные хинуклидины

Простейший представитель этого класса соединений, 2-метилхинуклидин (VII), был синтезирован Винтерфельдом²⁰ в 1930 г. исходя из 2,4-дигидрипиперидина по схеме, которая аналогична ранее описанной схеме синтеза хинуклидина:



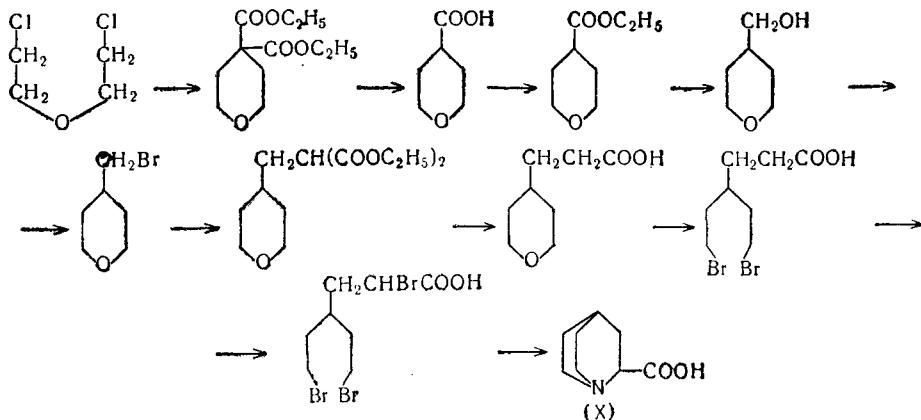
2-Метилхинуклидин получен также Прелогом¹⁴. Исходным соединением здесь, как и в синтезе хинуклидина, служила тетрагидропирануксусная-4 кислота, хлорангидрид которой при взаимодействии с реагентом Гриньяра образует тетрагидропиран-(4)-ацетон. Оксим последнего восстанавливается в амин (VIII), после чего пирановый цикл раскрывается нагреванием с бромистоводородной кислотой. Образовавшийся (IX) путем двукратного внутримолекулярного алкилирования превращается в 2-метилхинуклидин:



Аналогичным путем через тетрагидропиран-4-метилэтилкетон был синтезирован 2-этилхинукилидин¹⁴.

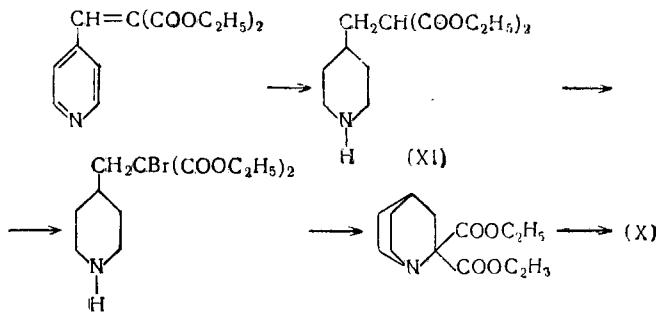
Значительно больший интерес представляет хинукилидинкарбоновая-2-кислота (X), которая является ключевым веществом для получения большинства 2-замещенных хинукилидина. Изучению путей ее синтеза посвящено сравнительно большое число работ.

Впервые хинукилидинкарбоновая-2-кислота была синтезирована Прелогом и Церковниковым²¹ в 1937 г. по следующей схеме:



Бис-β-хлорэтиловый эфир при взаимодействии с малоновым эфиром превращается в 4,4-дикарбэтоxитетрагидропиран, который последовательно подвергается гидролизу, частичному декарбоксилированию и этерификации. Полученный этиловый эфир 4-тетрагидропиранкарбоновой кислоты восстанавливается по Буво, оксигруппа замещается на бром и боковая цепь удлиняется с применением малонового синтеза на два углеродных атома. Последующее раскрытие пиранового цикла нагреванием в трубке с бромистоводородной кислотой, введение брома в α -положение к карбоксильной группе и циклизация продукта позволяет получить (X) в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 280°. Приведенный синтез включает 10 стадий и выход (X) составляет всего 4% теоретического.

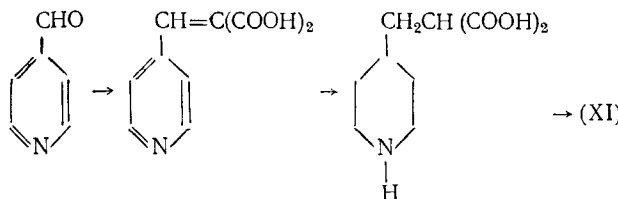
Более простой метод синтеза (X) был разработан в 1953 г.²² по схеме:



При нагревании β -николиновой фракции, освобожденной от 2,6-лутидина, с мезоксалевым эфиром и уксусным ангидридом в течение 9 часов при 90° образуется 4-(β , β -дикарбэтоxивинил)-пиридин, гидрирование которого в безводном спирте в присутствии платинового катализатора при комнатной температуре и последующая обработка бромом в хлорформном растворе позволяют получить 4-(β , β -дикарбэтоxи- β -бромэтил)-пиперидин, циклизующийся при нагревании с пиридином в 2,2-ди-

карбэтохинуклидин. Последний гидролизуют и частично декарбоксилируют восьмичасовым кипячением с концентрированной соляной кислотой в (X), получаемую в виде хлоргидрата с т. пл. 292—294° с разложением. Синтез осуществляется в 5 стадий с общим выходом 30%.

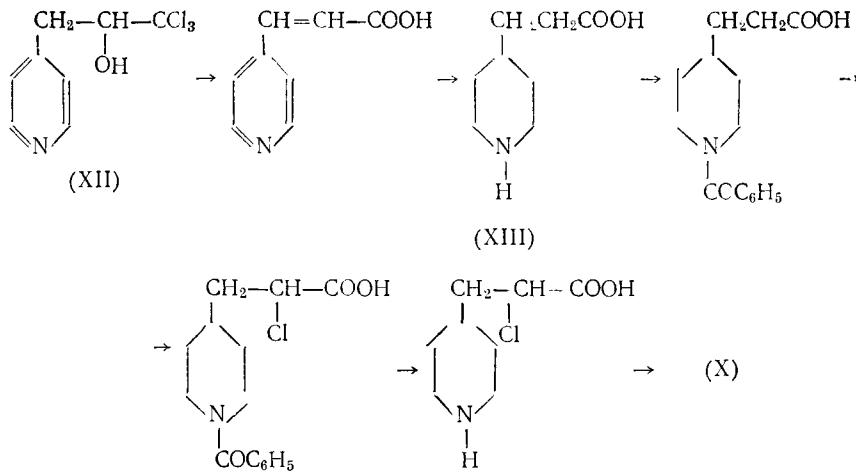
Изучались различные варианты получения (XI) — полупродукта в вышеописанном синтезе хинуклидинкарбоновой-2 кислоты²³. Было показано, что (XI) можно получить из 4-формилпиридина и малонового эфира или малоновой кислоты.



Конденсация 4-формилпиридина с малоновой кислотой в ледяной уксусной кислоте приводит к 4-(β , β -дикарбоксивинил)-пиридину. Последний очень неустойчив к нагреванию, поэтому его сначала гидрируют в пиперидиновое производное, которое подвергают этерификации.

По другому варианту (XI) получается при реакции 4-формилпиридина с малоновым эфиром по Кновенагелю и последующем катализитическом восстановлении 4-(β , β -дикарбэтохинуклидинил)-пиридина. Недостатком обоих вариантов является низкий выход исходного 4-формилпиридина (12,7% на γ -пиколин).

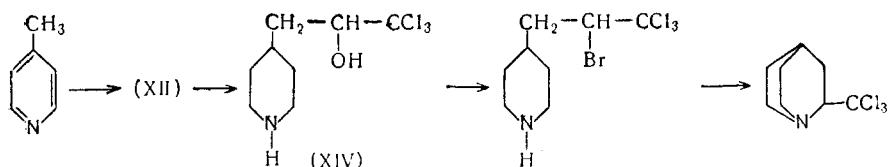
Новый путь синтеза (X) был предложен Ренком и Гробом в 1954 г.²⁴:



Исходным соединением для этого синтеза является γ -пиколин, который при конденсации с хлоралем в присутствии пиперидина образует хлораль-производное (XII). Омыление (XII) спиртовой щелочью приводит к 4-(β -карбоксивинил)-пиридину, восстановление калиевой соли которого в водном растворе в присутствии никелевого катализатора позволяет получить 4-(β -карбоксиэтил)-пиперидин (XIII). N-бензоильное производное последнего хлорируется сульфурилхлоридом, N-бензоильная группа омыляется кипячением с концентрированной соляной кислотой и продукт подвергается циклизации нагреванием с водным раствором едкого натра. Синтез хинуклидинкарбоновой-2 кислоты осуществляется в этом случае в 7 стадий с общим выходом 26%.

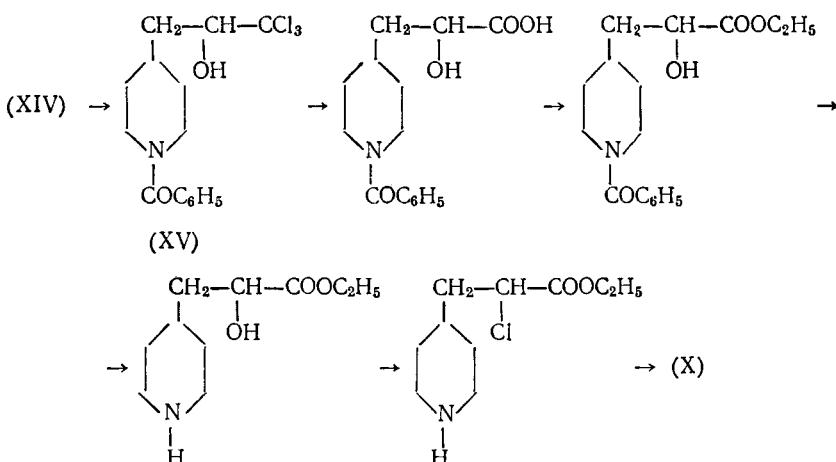
Изучение других путей синтеза (X)²⁵, исходя из γ -пиколина, позволило выявить некоторые особенности в поведении промежуточных соедине-

ний. Так при синтезе по схеме:



восстановление (XII) с платиновым катализатором до (XIV) проходит гладко, однако замена оксигруппы на галоид в (XIV) встречает значительные трудности. Реакция не протекает с тионилхлоридом или галоидными производными фосфора и лишь при нагревании с 68% бромистоводородной кислотой до 120° с выходом 40% образуется 4-(γ,γ,γ-трихлор-β-бромопропил)-пиперидин, который обработкой водным раствором соды превращается с небольшим выходом в 2-трихлорметилхинуклидин.

При омылении (XIV) образуется β-(4'-пиперидил)-молочная кислота, этерификация которой приводит к полимерному эфиру. Применение N-бензоильного производного (XV) позволяет получить мономерный этиловый эфир β-(4'-пиперидил)-молочной кислоты и путем замены оксигруппы на галоид превратить последний в (X).



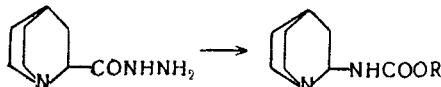
В ходе синтеза по этой схеме было установлено, что замена оксигруппы в этиловом эфире β-(пиперидил-4)-молочной кислоты на хлор при помощи тионилхлорида проходит только на 25%. Реакционная масса представляет в основном исходное вещество. В связи с этим общий выход (X) по последней схеме значительно ниже, чем по вышеприведенной схеме через 4-(β, β-дикарбэтоксивинил)-пиридин, которая является до настоящего времени наиболее удобной для получения (X).

Хинуклидинкарбоновая-2 кислота явилась исходным соединением для синтеза почти всех описанных до настоящего времени 2-замещенных хинуклидина.

Восстановлением этилового эфира (X) по Буво или алюмогидридом лития был получен хинуклидил-2-карбинол, превращенный взаимодействием с тионилхлоридом в 2-хлорметилхинуклидин¹⁴, а с бромистоводородной кислотой в трубке — в 2-бромметилхинуклидин²⁶. При реакции этилового эфира (X) с фенилмагнийбромидом синтезирован с хорошим выходом дифенилхинуклидил-2-карбинол¹⁴, а при обработке амида (X) тионилхлоридом в трубке — 2-цианхинуклидин²². Применение реакции Бородина к (X) привело к образованию 2-бромхинуклидина с выходом 16%²².

Исходя из этилового эфира (X) получен гидразид и некоторые его производные²⁷.

Изучение путей синтеза 2-аминохинуклидина из гидразида (X) по реакции Курциуса показало, что перегруппировка азига (X) проходит нормально с образованием этил-N-(хинуклидил-2)-уретана, который является ацилированным 2-аминохинуклидиноном:

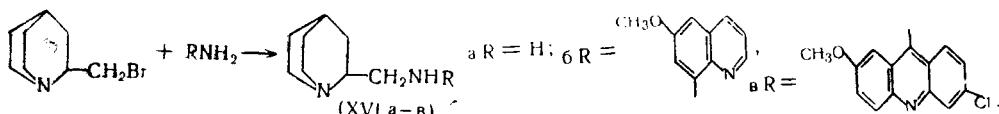


где $R = C_2H_5, i-C_5H_{11}$.

Однако при попытке выделить 2-аминохинукидин, представляющий собой несимметрично замещенный диаминометан, отщепляется молекула амиака и образующийся дегидрохинукидин превращается в полимерный продукт²⁸.

В связи с поисками синтетических аналогов хинных алкалоидов, а позже — веществ, обладающих ганглиоблокирующим действием, было синтезировано большое число замещенных 2-ацетометилхинукилинов.

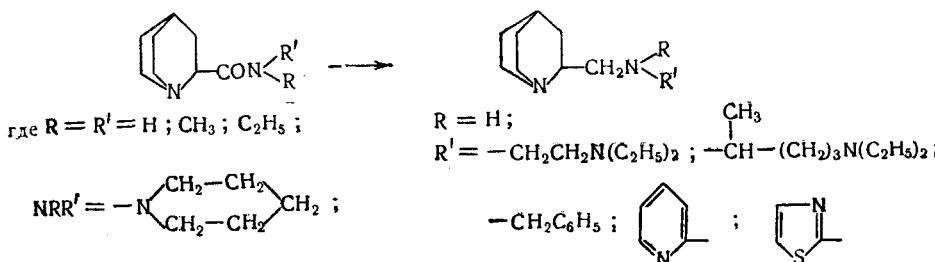
Первые представители этого ряда: 2-аминометилхинукидин (XVIa), 8-(а-хинукидилметиламино)-6-метоксихинолин (XVIb) и 6-хлор-2-метокси-9-(а-хинукидилметиламино)-акридин (XVIc) были получены взаимодействием 2-бромметилхинукидина с аммиаком, 6-метокси-8-аминохинолином и 6-хлор-2-метокси-9-аминоакридином²⁶.



Изучение химиотерапевтического действия (XVI б и в) показало, что эти соединения значительно активнее хинина при испытании на канареях, зараженных *P1, relictum*²⁹.

Синтез 9-(*α*-хинуклидилметиламино)-акридина и 4-(*α*-хинуклидилметиламино)-6-метоксихинолина осуществлен позднее реакций 2-амино-метилхинуклидина с 9-феноксиакридином и 6-метоксихинолин-4-сульфокислотой³⁰ соответственно.

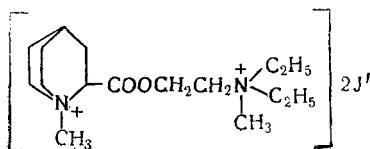
Замещенные 2-аминометилхинукидины легко получаются восстановлением алюмогидридом лития соответствующих амидов хинукидинкарбоновой-2 кислоты. Таким путем получен ряд соединений с выходом 70—80%.³¹



Фармакологическое изучение позволило обнаружить у некоторых представителей этого ряда высокую ганглиоблокирующую активность, которая в наибольшей степени выражена у 2-(β-диэтиламиноэтил)-амино-метилхинукидина³².

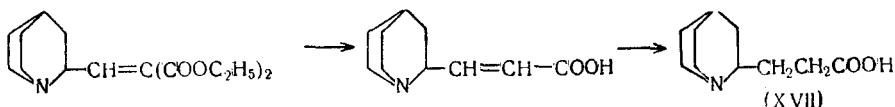
Высокой ганглиоблокирующей активностью обладает также дийодметил дигидроэтиламиноэтилового эфира хинукилидинкарбоновой-2 кислоты

который под названием «диохин» утвержден для медицинского применения при лечении гипертонической болезни³³.

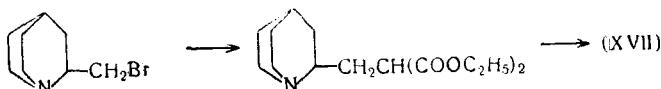


Значительный интерес для синтеза 2-замещенных хинуклидинов представляет 2-формилхинуclidин. Это соединение было получено восстановлением N-метиланилида хинуклидинкарбоновой-2 кислоты алюмогидридом лития с выходом 31%³⁴.

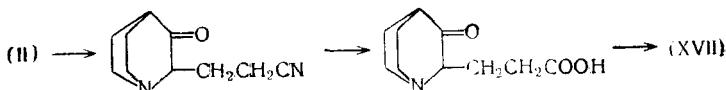
При конденсации 2-формилхинуклидина по Кновенагелю с малоновым эфиром образуется хинуклидил-2-метиленмалоновый эфир, который при кипячении с концентрированной соляной кислотой превращается в β -(хинуклидил-2)-акриловую кислоту, легко восстанавливаемую в присутствии скелетного никеля до β -(хинуклидил-2)-пропионовой кислоты (XVII):



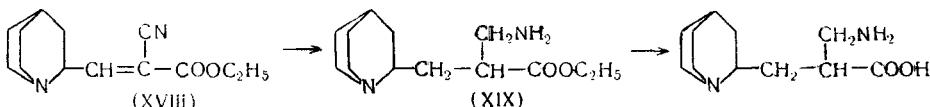
Последняя синтезирована также конденсацией 2-бромметилхинуклидина с натрмалоновым эфиром и последующим кипячением продукта с соляной кислотой³⁵:



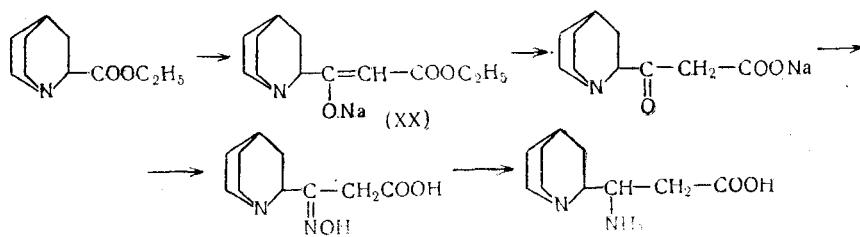
а также путем цианэтилирования 3-кетохинуклидина (II), дальнейшего омыления цирильной группы и восстановления по Кижнеру полученной β -(3-кетохинуклидил-2)-пропионовой кислоты³⁶:



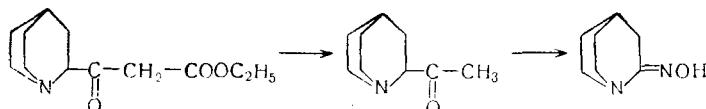
При конденсации 2-формилхинуклидина с циануксусным эфиром образуется α -циан- β -(хинуклидил-2)-акриловый эфир (XVIII). Катализическое восстановление (XVIII) приводит к аминоэфиру (XIX), который обычным путем гидролизуется до α -аминометил- β -(хинуклидил-2)-пропионовой кислоты³⁷:



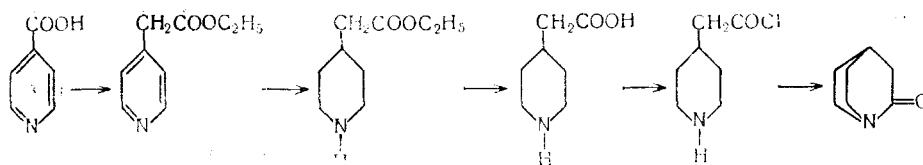
При конденсации по Кляйзену этилового эфира хинуклидин-2-карбоновой кислоты с этилацетатом образуется этиловый эфир β -(хинуклидил-2)- β -кетопропионовой кислоты, выделенный в виде плохо растворимого в воде натриевого производного солиальной формы (XX). Взаимодействие (XX) с водой в течение суток при комнатной температуре приводит к гидролизу эфирной группы с образованием натриевой соли β -(хинуклидил-2)- β -кетопропионовой кислоты, оксим которой легко восстанавливается катализически до β -(хинуклидил-2)- β -аминопропионовой кислоты³⁷:



Гидролиз и декарбоксилирование этилового эфира β -(хинукидил-2)- β -кетопропионовой кислоты концентрированной соляной кислотой приводит к 2-ацетилхинукидину, превращающемуся при обработке изоамил-нитритом в присутствии этилата натрия в оксим хинукидона-2:

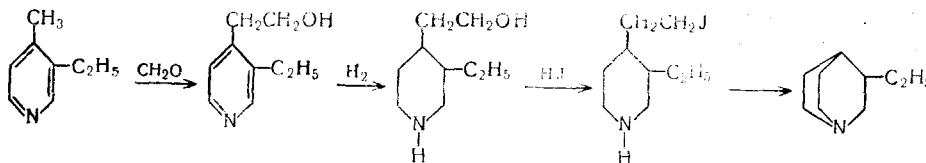


Синтез хинуклидона-2 был осуществлен также из изоникотиновой кислоты по схеме ³⁸:



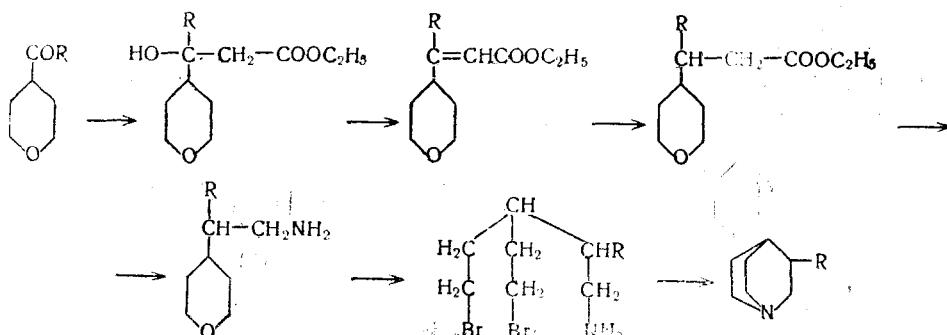
3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ХИNUКЛИДИНЫ

Для получения 3-замещенных хинуклидинов применяют преимущественно различные производные пиридина. Так, 3-этилхинуклидин был получен Кенигсом^{39,40} в 1904 г. исходя из 3-этил-4-метилпиридина по схеме:



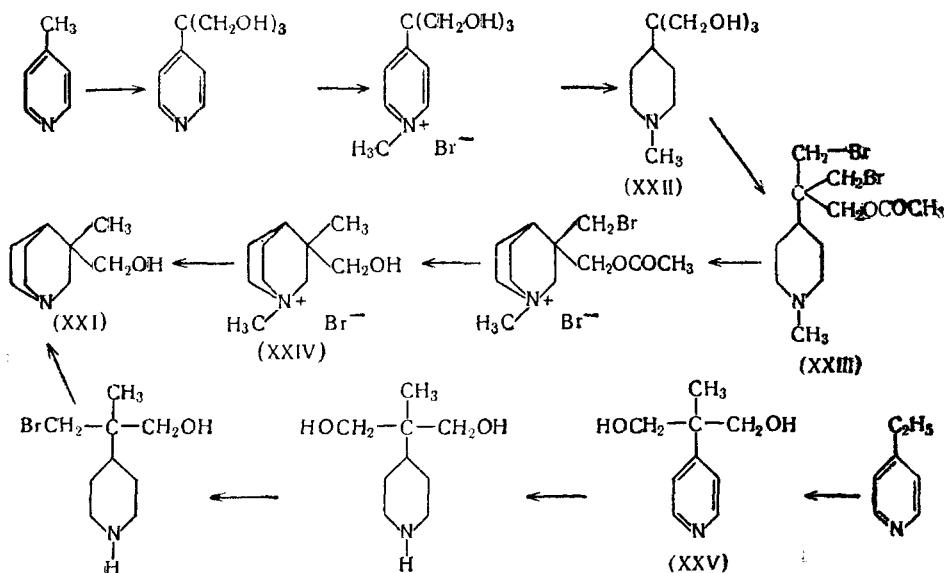
Как указывалось выше, по этой же схеме позже Майзенгеймером² был синтезирован хинуклидин, а Винтерфельдом²⁰ — 2-мстилхинуклидин.

3-Метил- и 3-этилхинуклидин синтезированы Прелогом¹⁴. В качестве исходных соединений для получения 3-замещенных хинуклидинов использованы 4-монозамещенные тетрагидропирана с заместителями изостроения. Синтез 3-метил(этил)хинуклидина выражается схемой:



где $R = \text{CH}_3; \text{C}_2\text{H}_5$.

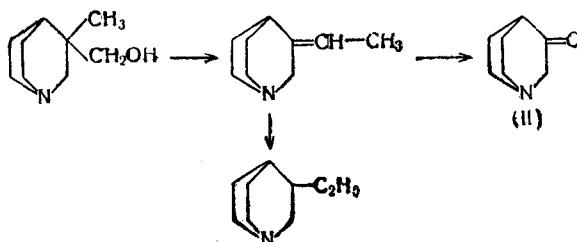
Ряд 3-замещенных хинуклидинов получен Лукешем и Эрнестом на основе производных пиридина. Исследования этих авторов имели своей целью синтез 3-винилхинуклидина, который предполагалось получить исходя из 3-метил-3-оксиметилхинуклидина (XXI). Синтез (XXI) осуществлен двумя путями: из 4-метил- и 4-этилпиридины^{41,42,43} по схемам:



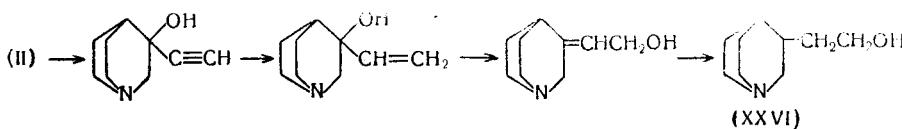
По первой схеме 4-тристимилолпиколин, образующийся при реакции 4-метилпиридина с формальдегидом, восстанавливается (в виде бромметилата) до 1-метил-4-(триокси-третичный бутил)-пиперидина (XXII). Длительное нагревание (XXII) с раствором бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте приводит к дибромиду (XXIII), который при кипячении в спирте превращается в бромметилат 3-бромметил-3-ацетоксиметилхинуклидина, восстанавливающийся до бромметилата 3-метил-3-оксиметилхинуклидина (XXIV). При нагревании (XXIV) в вакууме образуется (XXI).

По второй более короткой схеме исходным веществом является 4-этилпиридин, который при реакции с формальдегидом превращается в гликол (XXV). Гидрирование бромгидрата гликола до пиперидинового производного, замена одной оксигруппы на бром и циклизация продукта приводят к (XXI) с общим выходом 57%. Описанное позже превращение 4-этилпиридина в (XXI) через 4-(2'-метил-1,3-оксипропан-2')-пиридин⁴⁴ не имеет преимущества перед вторым способом.

(XXI) был подвергнут дегидратации, которая не может произойти без ретропинаколиновой перегруппировки, что предполагалось использовать для получения 3-винилхинуклидина. Однако вместо 3-винилхинуклидина выделен 3-этилиденхинуклидин, окисляющийся до хинуклидона-3 и восстанавливающийся в 3-этилхинуклидин:

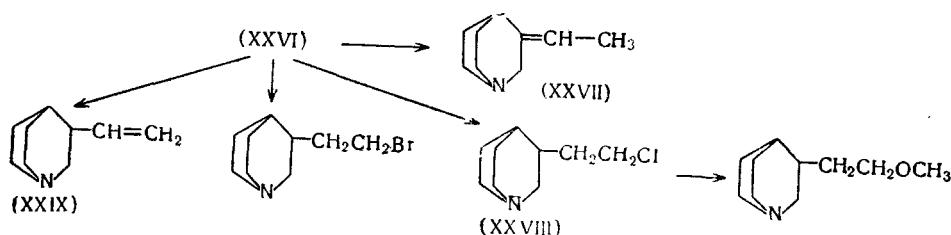


В последующих работах исходным веществом для синтеза 3-винилхинуклидина служил 3-(β -оксиэтил)-хинуклидин (XXVI)⁴⁵, полученный из хинуклидона-3 через 3-окси-3-этинилхинуклидин следующим образом:



При восстановлении 3-окси-3-этинилхинуклидина рассчитанным количеством водорода образуется 3-окси-3-винилхинуклидин, нагревание которого с раствором бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте сопровождается перегруппировкой, в результате которой получается 3-(β -оксиэтилiden)-хинуклидин, выделенный в виде двух пространственных изомеров. Восстановление этого соединения в присутствии платинового катализатора приводит к 3-(β -оксиэтил)-хинуклидину.

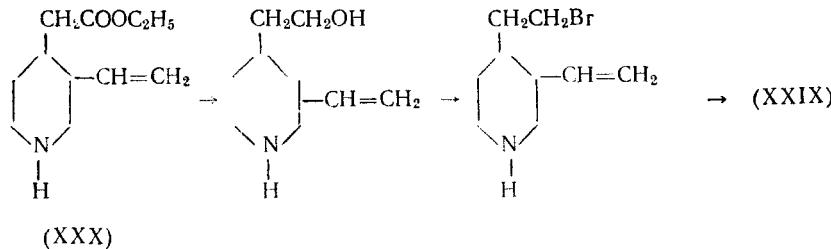
При дегидратации (XXVI) фосфорным ангидридом с целью получения 3-винилхинуклидина двойная связь перемещается в семициклическое положение и образуется 3-этилidenхинуклидин (XXVII). При обработке (XXVI) концентрированной соляной кислотой при 180° получаются 3-(β -хлорэтил)-хинуклидин (XXVIII) и (XXVII), а при более низкой температуре (100—150°) — исключительно (XXVIII).



При замене β -оксигруппы в (XXVI) на бром при помощи бромистоводородной кислоты образуется 3-(β -бромэтил)-хинуклидин, очень легко переходящий в четвертичный полимер. Обработка менее склонного к полимеризации (XXVIII) едким кали в метаноле приводит к 3-(β -метоксиэтил)-хинуклидину, а при нагревании (XXVIII) с водным раствором едкого кали имеет место внутримолекулярное алкилирование.

3-Винилхинуклидин (XXIX) был получен Эрнестом⁴⁷ в смеси с 3-этилidenхинуклидином дегидратацией (XXVI) фталевым ангидридом и бензолсульфокислотой. Из этой смеси рацемический (XXIX) был выделен путем многократной перекристаллизации стибиновых солей.

Оптически активный 3-винилхинуклидин был синтезирован Лукешом и Галиком⁴⁸ рядом превращений этилового эфира мерохинена (XXX), полученного из природного цинхонина⁴⁹:

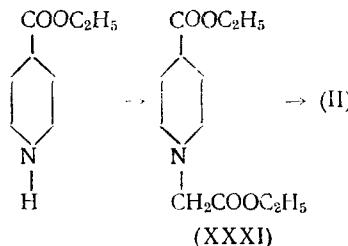


Эфир (XXX) восстанавливается алюмогидридом лития до 3-винил-4-(β -оксиэтил)-пиперидина, оксигруппа замещается на бром при помощи

бромистоводородной кислоты и образующийся бромид циклизуется в 3-винилхинукилидин.

Большим достижением в области получения производных хинукилидина явился синтез хинукилидона-3 (II). Это соединение послужило основой для получения многих 2- и 3-монозамещенных, а также некоторых 2,3-дизамещенных хинукилидина.

Впервые хинукилидон-3 был синтезирован Клемо⁶ по схеме:



При взаимодействии этилового эфира изонипекотиновой кислоты с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты в присутствии карбоната калия образуется этиловый эфир N-карбетоксиметилизонипекотиновой кислоты (XXXI). Циклизация диэфира (XXXI) в присутствии металлического калия в толуольном растворе с последующим омылением и декарбоксилированием продукта приводят к хинукилидону-3.

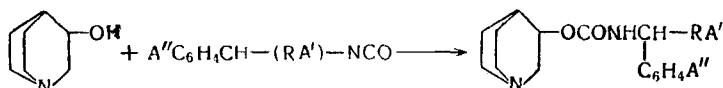
Стернбах и Кайзер⁵⁰, синтезировавшие (II) в 1952 г., видоизменили предложенную Клемо схему лишь в области получения диэфира. Вместо алкилирования изонипекотиновой кислоты было осуществлено восстановление карбетоксиметилбромида метилового эфира изонипекотиновой кислоты до соответствующего эфира N-карбетоксиметилизонипекотиновой кислоты. Последний, так же как и по схеме Клемо, превращался в (II) с выходом 37—43%. Выход (II) был увеличен до 82% применением алкоголята калия вместо металлического калия³⁶.

Наличие в хинукилидоне-3 реакционноспособной кетогруппы позволило синтезировать различные 3-замещенные хинукилидины. Так, при восстановлении оксима (II) в присутствии платины получен 3-аминохинукилидин, восстановлением (II) синтезирован 3-оксихинукилидин, превращенный при помощи бромистоводородной кислоты в 3-бромхинукилидин⁵⁰.

Этерификацией 3-оксихинукилидина троповой, дифенилуксусной, бензиловой, флюоренкарбоновой и о-ацетилминдальной кислотами получены эфиры с атропиноподобным и спазмолитическим действием. Наибольшую активность обнаружил 3-дифенилацетилоксихинукилидин; это соединение по своей активности в 20 раз превышает атропин^{51—54}.

Эфиры 3-метил-3-оксихинукилидина и указанных кислот лишены спазмолитической активности⁵².

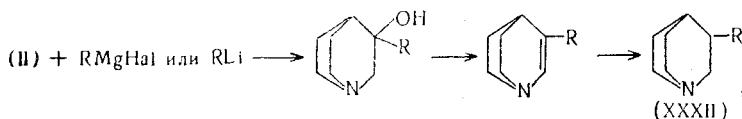
Для исследования биологических свойств синтезированы также уретаны — 3-карбамилоксихинукилидины⁵⁵. Последние получены реакцией 3-оксихинукилидина с изоцианатами:



где A' и A'' = H, Hal, NO₂, алcoxси, алкил, R = C₆H₅, C₆H₁₁.

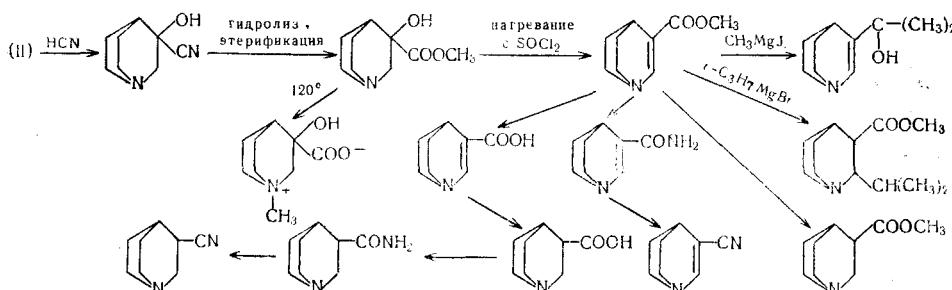
На основе хинукилидона-3 осуществлен синтез 3-арил (алкил)-хинукилидинов (XXXII). Для получения последних (II) подвергается воздействию магнийорганических или литийорганических соединений, образующиеся 3-окси-3-арил (алкил)-хинукилидины превращаются при помощи тионилхлорида, серной кислоты или хлорангидридов кислот в 3-арил (алкил)-1-азабицикло-(2,2,2)-октены-2, которые восстанавливаются в 3-

арил(алкил)-хинуклидины (XXXII) 7, 56.

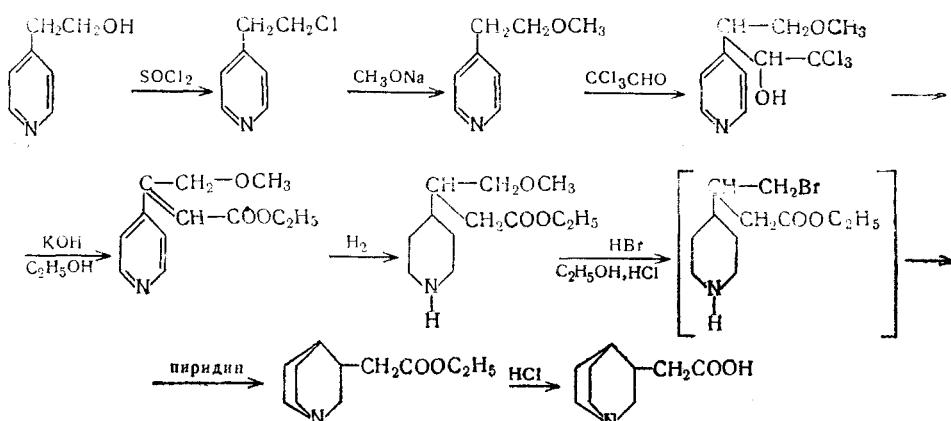


где $R = C_6H_5, p\text{-}C_6H_4N(CH_3)_2, p\text{-}C_6H_4OCH_3, p\text{-}C_6H_4OH, CH_3$

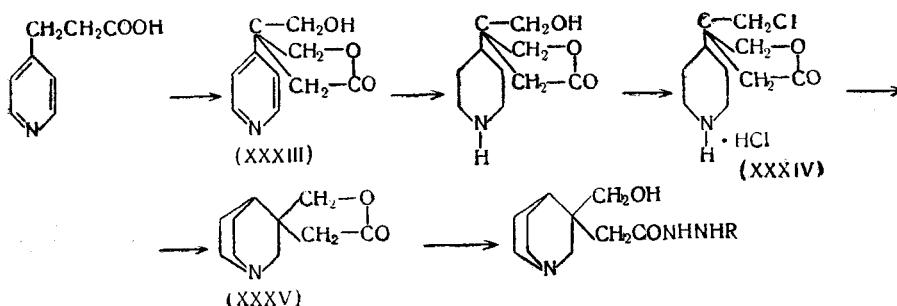
Реакционноспособный хинуклидин-3 был использован Гробом и Ренком⁵⁷ для синтеза хинуклидинкарбоновой-3 кислоты, ряда ее производных и продуктов превращения. Синтезы осуществлены по следующим схемам:



Следующим представителем гомологического ряда хинуклидинкарбоновых-3 кислот является хинуклидин-3-уксусная кислота⁵⁸. Исходным веществом для синтеза этой кислоты служит 4-(β -оксиэтил)-пиридин, получаемый взаимодействием 4-метилпиридина с формальдегидом. Синтез осуществляется по схеме:



Описан синтез производного хинуклидин-3-уксусной кислоты: лактона 3-оксиметил-3-карбоксиметилхинуклидина⁵⁹:

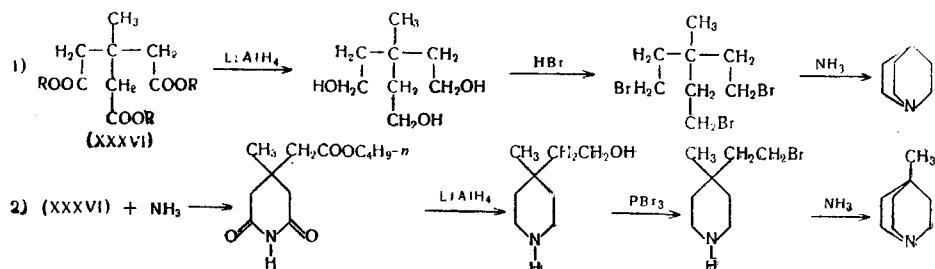


β -(Пиридил-4-)-пропионовая кислота или ее эфир при нагревании с формалином образуют β -оксиметил- β -(пиридил-4)-бутиrolактон (XXXIII). Это соединение восстанавливается в спиртовом или солянокислом растворе в присутствии платины до пиперидинового производного, которое при обработке тионилхлоридом превращается в хлоридрат β -хлорметил- β -(пиперидил-4)-бутиrolактона (XXXIV). Основание, выделяемое при обработке (XXXIV) одним эквивалентом едкого калия в спиртовом растворе, превращается при действии пиридина в лактон 3-оксиметил-3-карбоксиметилхинуклидина (XXXV), образующий с гидразингидратом и фенилгидразином гидразид и фенилгидразид. Бензиламин, пиперидин и дециламин не раскрывают лактонное кольцо.

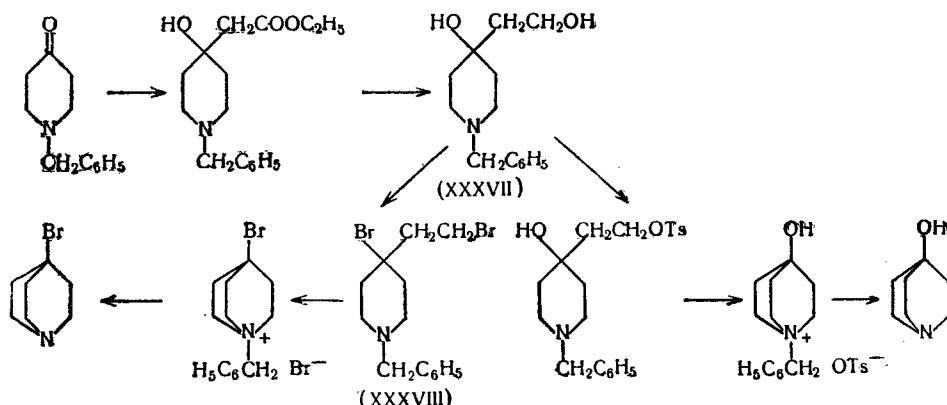
4-ЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНУКЛИДИНЫ

Среди монозамещенных хинуклидина наименее изучены производные с заместителями в положении 4. Известны синтезы 4-метил-, 4-окси-, 4-бромхинуклидинов, а также хинуклидинкарбоновой-4-кислоты и некоторых продуктов ее превращения.

4-Метилхинуклидин получен Лукешом и Ферлесом⁶⁰ по двум схемам:

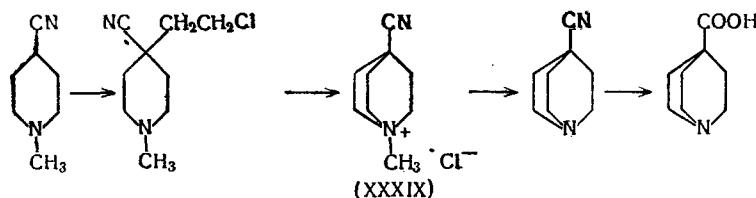


4-Окси- и 4-бромхинуклидины⁶¹ синтезированы исходя из N-бензил-4-пиперидона, превращенного по Реформатскому в N-бензил-4-окси-4-карбетоксиметилпиперидин, восстановленный алюмогидридом лития в диол (XXXVII), монотозилат которого при нагревании в бензольном растворе циклизуется в четвертичную соль 4-оксихинуклидина; восстановление этой соли в присутствии палладия на угле приводит к 4-оксихинуклидину.



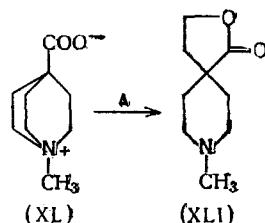
Для получения 4-бромхинуклидина диол (XXXVII) нагреванием с бромистоводородной кислотой превращается в дигидрид (XXXVIII), циклизующийся в бромбензилат 4-бромхинуклидина, восстанавливаемый в 4-бромхинуклидин⁶².

Синтез хинуклидинкарбоновой-4 кислоты осуществлен Гробом и Ренком⁶³ по схеме:



Реакция N-метил-4-цианпиперидина с 1,2-дихлорэтаном в присутствии фенилнатрия приводит к N-метил-4-циан-4-(β -хлорэтил)-пиперидину, который циклизуется в хлорметилат 4-цианхинуклидина (XXXIX). При нагревании (XXXIX) в вакууме до 260—270° отщепляется хлористый метил и образуется 4-цианхинуклидин, гидролизующийся в хинуклидинкарбоновую-4 кислоту; кислота не плавится при 370° и, как предполагают авторы, находится в форме биполярного иона.

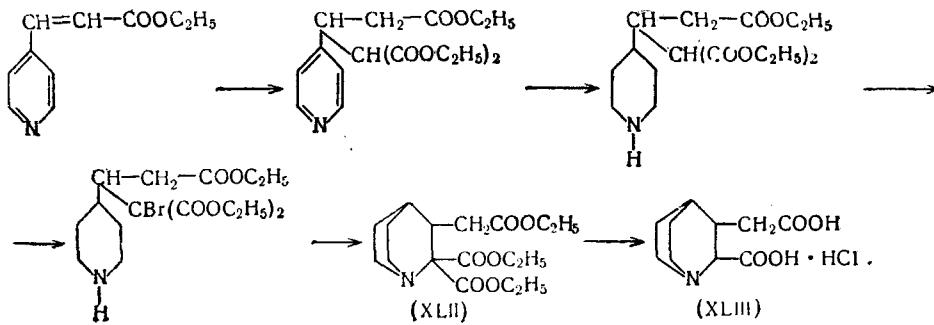
Хлорметилат 4-цианхинуклидина гидролизуется в кристаллический у-бетаин (XL):



При нагревании (XL) выше 250° образуется изомерное основание, которому приписано строение лактона N-метил-4(β-оксиэтил)-пиперидин-карбоновой-4 кислоты (XL1). Из хинуклидинкарбоновой-4 кислоты получены: эфиры — обработкой хлорангидрида кислоты спиртами, 4-оксиметилхинуклидин — восстановлением эфиров кислоты алюмогидридом лития, 4-формилхинуклидин — окислением спирта бихроматом калия и 4-метилхинуклидин — восстановлением семикарбазона 4-формилхинуклина по Вольфу — Кижнеру.

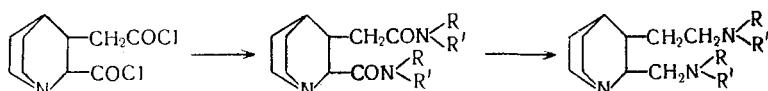
2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ХИНУКЛИДИНЫ

Работы по синтезу разнообразных 2,3-дизамещенных хинуклидина были развернуты на основе 3-карбоксиметилхинулидинкарбоновой-2-кислоты⁶⁴, полученной по следующей схеме:



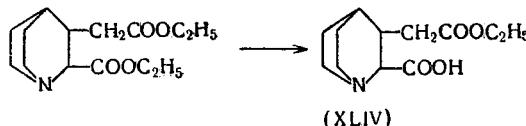
Этиловый эфир β -(пиридин-4)-акриловой кислоты конденсируется по Михаэлю с малоновым эфиром в этиловый эфир β -дикарбэтоксиметил- β -

(пиридил-4)-протионовой кислоты. Дальнейшее восстановление триэфира в присутствии платины до пиперидинового производного, его бромирование и циклизация бромэфира в среде кипящего пиридина приводят с выходом 55% к 3-карбэтоксиметил-2,2-дикарбэтоксихинуклидину (XLII). При кипячении (XLII) с соляной кислотой получается хлоргидрат 3-карбоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты (XLIII). Этиловый эфир 3-карбэтоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты восстанавливается алюмогидридом лития в 3-(β -оксиэтил)-2-оксиметилхинуклидин, который с тионилхлоридом образует 3-(β -хлорэтил)-2-хлорметилхинуклидин. Исходя из дихлорангидрида 3-карбоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты получен ряд амидов, которые восстановлены алюмогидридом лития до аминов³¹:

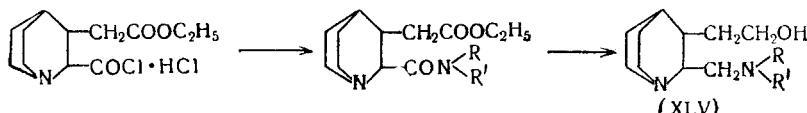


где $R=R_1=CH_3, C_2H_5$; $R=H$; $R_1=C_6H_5CH_2$.

Интересным свойством обладает диэтиловый эфир 3-карбоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты⁶⁵. При длительном хранении его водных растворов при комнатной температуре гидролизуется одна карбэтоксильная группа, в результате чего образуется кислый эфир. На основании легкой гидролизуемости этилового эфира хинуклидинкарбоновой-2-кислоты, полученному кислому эфиру приписано строение 3-карбэтоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты (XLIV). Эта структура была подтверждена рядом превращений, приведенных на стр. 91, 92:

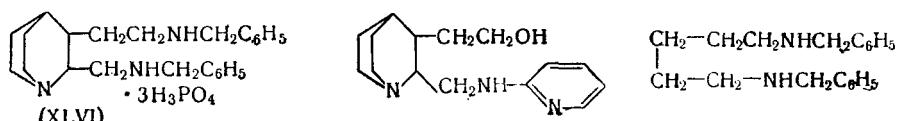


Кислый эфир при реакции с тионилхлоридом легко образует монохлорангидрид, который с первичными и вторичными аминами дает амиды 3-карбэтоксиметилхинуклидинкарбоновой-2-кислоты. Восстановление амидов алюмогидридом лития приводит к 3-(β -оксиэтил)-2-алкиламино-метилхинуклидинам (XLV):⁶⁵



где $R=R_1=CH_3, C_2H_5, H$; $R=H$; $R_1=\alpha$ -пиридин, $NR_1R_2=N$ -пиперидил.

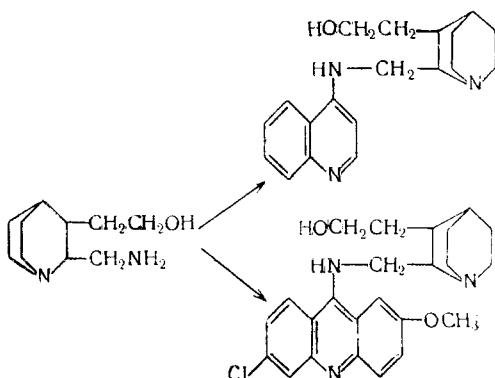
При изучении биологических свойств 2,3-дизамещенных хинуклидина обнаружено, что ряд соединений обладает ганглиоблокирующей активностью. В наибольшей мере эта активность выражена у трифосфата 2-бензиламинометил-3-(β -бензиламиноэтил)-хинуклидина (XLVI) и у 2-(пиридин-2')-аминометил-3-(β -оксиэтил)-хинуклидина³².



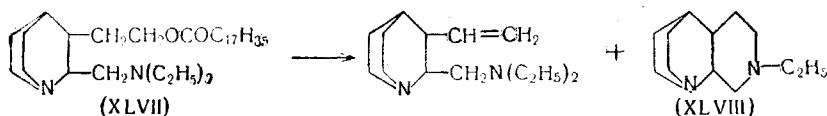
Последнее соединение кроме того усиливает сокращение матки. Следует отметить, что 1,5-дibenзиламинопентан, содержащий группировку

атомов, входящую в состав (XLVI), полностью лишен ганглиоблокирующих свойств. Следовательно, только сочетание определенной группировки атомов с хинуклидовым циклом приводит к соединениям, обладающим высокой фармакологической активностью.

Для получения соединений (XLV), которые в качестве заместителя у азота содержат хинолиновый и акридиновый цикл 2-аминометил-3-(β -оксиэтил)-хинуклидин конденсировался в первом случае с 4-хлорхинолином в присутствии фенола, во втором — с 2-метокси-6-хлор-9-феноксиакридином⁶⁵.

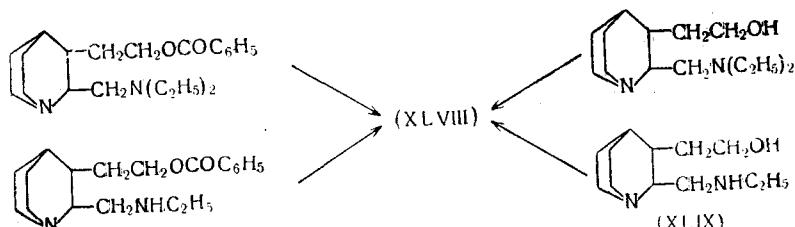


Большое исследование посвящено вопросу образования N-замещенных 2-аминометил-3-винилхинуклидинов путем перегонки при атмосферном давлении эфиров 2-алкил-(диалкил)-аминометил-3-(β -оксиэтил)-хинуклидинов⁶⁶. При этом в случае 2-диэтиламинометил-3-(β -стеарилоксиэтил)-хинуклидина (XLVII) образуются два вещества: 2-диэтиламинометил-3-винилхинуклидин и 2,3-(3', 4'-N-этилпиперидино)-хинуклидин (XLVIII), причем количество первого составляет примерно 10% от суммы двух веществ:

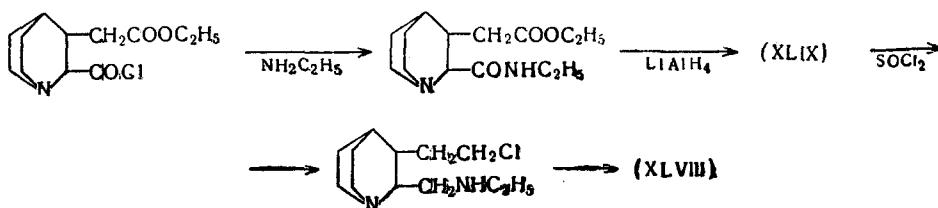


Из продуктов перегонки (XLVII) был выделен также этиловый эфир стеариновой кислоты, что подтверждает образование трициклического соединения (XLVIII).

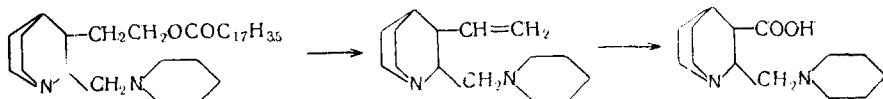
При перегонке бензойных эфиров 2-диэтиламинометил- и 2-этиламино-метил-3-(β -оксиэтил)-хинуклидинов, а также при нагревании указанных спиртов с фталевым ангидридом в присутствии бензолсульфокислоты образуется только (XLVIII):



Строение (XLVIII) было подтверждено синтезом его по следующей схеме:



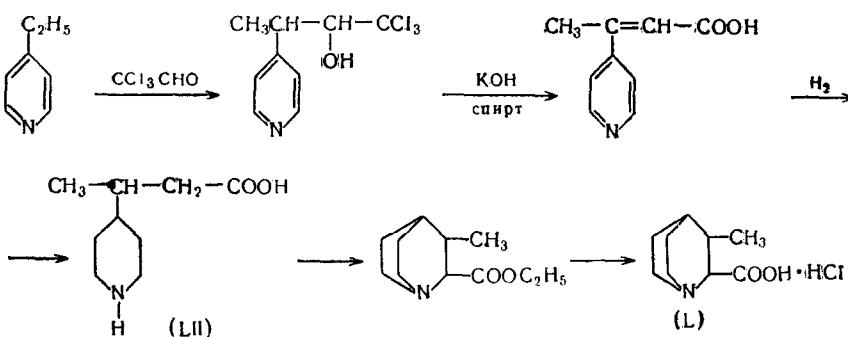
При перегонке 2-(N-пиперидинометил)-3-(β-стеарилоксиэтил)-хинуклидина при атмосферном давлении единственным продуктом реакции оказался 2-(N-пиперидинометил)-3-винилхинуклидин. Положение двойной связи в этом соединении было доказано его окислением в 2-(N-пиперидинометил)-хинуклидинкарбоновую-3 кислоту⁶⁶.



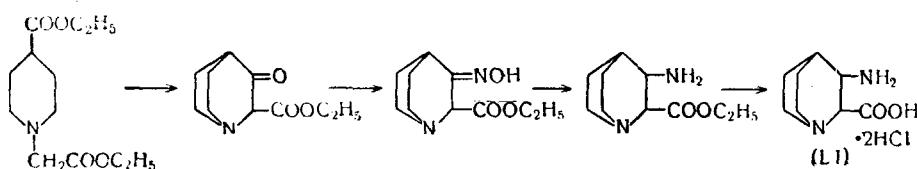
Было выяснено, что при перегонке эфиров 2-диэтил-(этил)-аминометил-3-(β-оксиэтил)-хинуклидина имеет место преимущественное образование трициклического соединения (XLVIII), с одновременным выделением молекулы эфира или кислоты за счет ацила, этерифицирующего исходный спирт, и алкильной группы или водорода, находящихся у аминометильной группы во втором положении хинуклидинового ядра. Перегонка соединений, у которых атом азота в аминометильной группе является составной частью циклической системы, неспособной расщепляться при высокой температуре, приводит исключительно к винильному производному.

К ряду 2,3-дизамещенных хинуклидина относятся также 3-метилхинуклидинкарбоновая-2 кислота (L) и 3-аминохинуклидинкарбоновая-2 кислота (LI).

Этиловый эфир первой синтезирован⁶⁷ последовательной обработкой треххлористым фосфором, бромом, абсолютным этиловым спиртом и, наконец, пиридином β-(пиперидил-4)-масляной кислоты (LII). Синтез в целом можно изобразить следующей схемой:

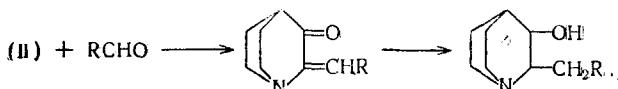


3-Аминохинуклидинкарбоновая-2 кислота получена следующим образом⁶⁸:



Конденсация по Дикману 1-карбэтоксиметил-4-карбэтоксипиридина приводит к этиловому эфиру 3-кетохинуклидинкарбоновой-2 кислоты, который образует оксим, восстанавливающийся в присутствии платины в амино-эфир, гидролизующийся в (LI).

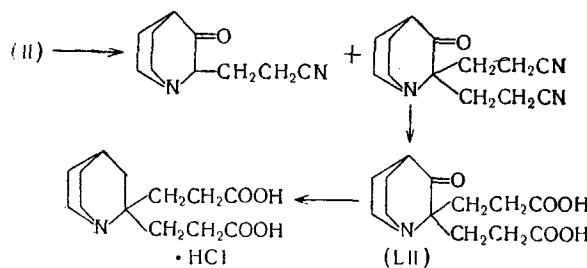
Ряд 2,3-дизамещенных хинуклидина получен на основе хинуклидона-3. При конденсации хинуклидона-3 с 4-формилхинолином и бензальдегидом синтезированы в первом случае замещенные рубана⁶⁹, во втором — 2-бензальхинуклидона-3⁵⁰, в этих соединениях метиленовая группа восстановлена до метильной, а кетогруппа — до оксигруппы.



где R=фенил и 4-хинолил.

Синтезированы эфиры 2-бензил-3-оксихинуклидина с троповой и дифенилуксусной кислотой, оказавшиеся фармакологически неактивными⁵⁰.

Наличие в хинуклидоне-3 активной метиленовой группы позволило осуществить конденсацию его с акрилонитрилом³⁶. При этом получена смесь 2-(β-цианэтил)-3-кетохинуклидина и 2,2-ди(β-цианэтил)-3-кетохинуклидина:



Строение первого было доказано превращением его в β-(хинуклидил-2)-пропионовую кислоту (см. стр. 82), строение второго — гидролизом в кетодикислоту (LII). Обработка (LII) уксусным ангидридом не привела к соединению (LIII):



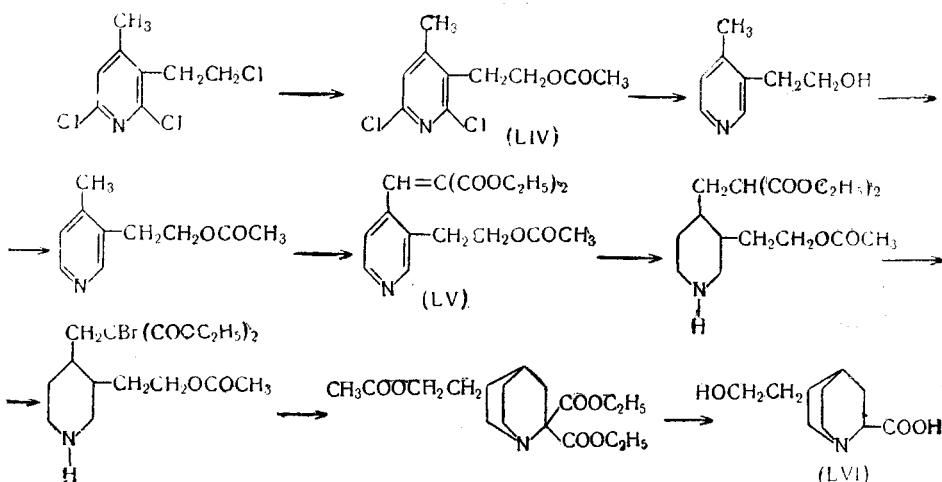
что имело бы место, если бы цианэтильные группы находились во втором и четвертом положениях. На этом основании кетодинитрилу приписано строение 3-кето-2,2-ди(β-цианэтил)-хинуклидина. Соединение (LII) превращено по Вольфу — Кижнеру в дикислоту.

2,5-дизамещенные хинуклидины

Синтезу 2,5-дизамещенных хинуклидинов посвящено ограниченное число работ. Это связано с малой доступностью 3,4-дизамещенных лиридинов, а также дигалоидалкиламинов и тригалоидалканов с разветвленным углеродным скелетом, которые могут быть использованы как полу-продукты для синтеза 2,5-дизамещенных хинуклидинов.

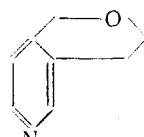
До настоящего времени из 2,5-дизамещенных хинуклидинов, кроме хинных алкалоидов, их аналогов и изомеров (которым посвящается отдельный раздел настоящего обзора) синтезированы только 5-(β -оксиэтил)-хинуклидинкарбоновая-2 кислота, 5-(β -метоксиэтил)-хинуклидинкарбоновая-2 кислота, 5-кетохинуклидинкарбоновая-2 кислота и некоторые их производные.

В качестве исходного вещества для получения 5-замещенных хинуклидинкарбоновой-2 кислоты⁷⁰ был использован трихлорколлидин⁷¹.



Трихлорколлидин при обработке уксуснокислым калием в ледяной уксусной кислоте при 175° превращается в соединение (LIV), которое после дегалоидирования водородом в присутствии палладиевого катализатора и ацетилирования конденсируется с диоксималоновым эфиром в 3-(β -ацетоксиэтил)-4-(β , β -дикарбэтоксивинил)-пиридин (LV). Катализическое гидрирование (LV), бромирование и циклизация продукта приводят к 5-(β -ацетоксиэтил)-2,2-дикарбэтоксихинуклидину, который при кипячении с концентрированной соляной кислотой образует 5-(β -оксиэтил)-хинуклидинкарбоновую-2 кислоту (LVI).

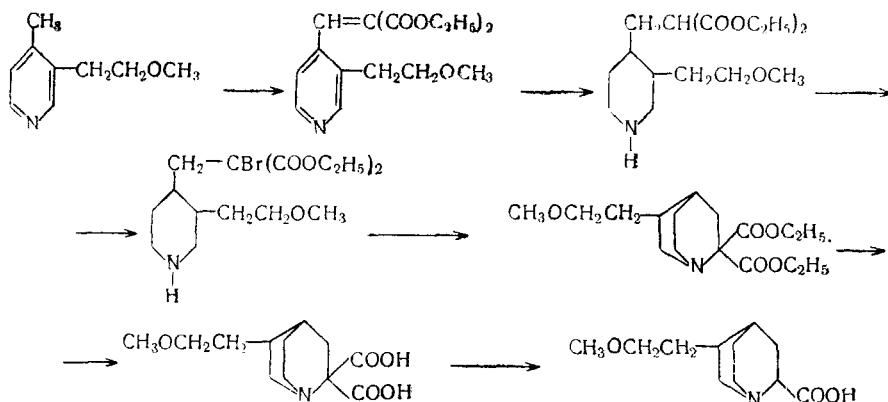
Конденсация 3-(β -ацетоксиэтил)-4-метилпиридина с диоксималоновым эфиром сопровождается образованием бициклической системы 2-дикарбэтоксиметил-3,4-(3',4'-пиридино)-дигидропирана (LVII). Это соединение было выделено в виде хлоргидрата с выходом 11%, в то время как хлоргидрат 3-(β -ацетоксиэтил)-4-(β , β -дикарбэтоксивинил)-пиридина получен с выходом 36%.



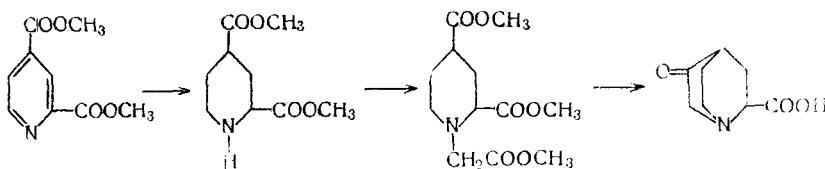
(LVII)

Образование (LVII) авторы объясняли подвижностью ацетоксигруппы.

С целью улучшения выхода замещенного дикарбэтоксивинилпиридина для конденсации с диоксималоновым эфиром был использован 3-(β -метоксиэтил)-4-метилпиридин⁷², из которого по схеме, аналогичной схеме получения (LVI), была получена 5-(β -метоксиэтил)-хинуклидинкарбоновая-2 кислота⁷³.



Синтез 5-кетохинуклидинкарбоновой-2 кислоты и некоторых ее производных был осуществлен исходя из лутидиновой фракции пиридиновых оснований⁶⁸.



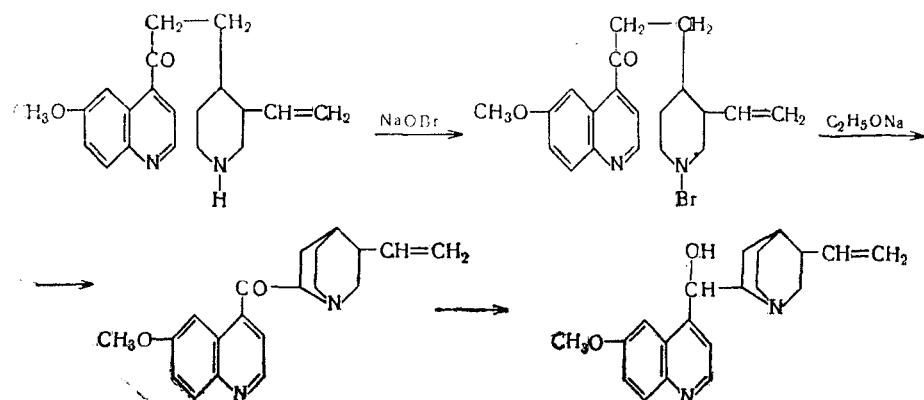
Диметиловый эфир 2,4-пиридиндикарбоновой кислоты, полученный из 2,4-лутидина, гидрируется в присутствии платины до соответствующего пиперидинового производного, которое алкилируется по азоту бромуксусным эфиром и циклизуется по Дикману в 5-кетохинуклидин-2-карбоновую кислоту. Получены метиловый и диэтиламиноэтиловый эфиры кислоты, а также метиловые эфиры 5-окси- и 5-ацетоксихинуклидинкарбоновых-2 кислот.

СИНТЕЗ ХИННЫХ АЛКАЛОИДОВ, ИХ АНАЛОГОВ И ИЗОМЕРОВ

Среди исследований в ряду производных хинуклидина важное место занимают работы по синтезу хинных алкалоидов, их аналогов и изомеров. К изысканию методов получения этих соединений были направлены все синтетические работы в области хинуклидиновых производных до последнего десятилетия.

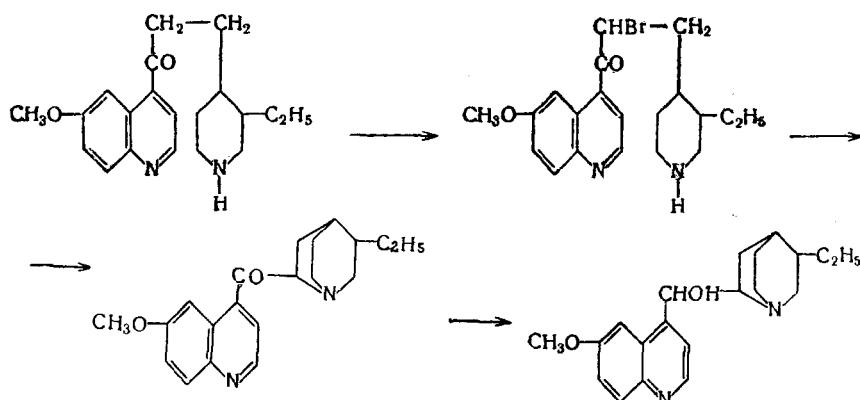
Вопросам истории открытия и применения хинных алкалоидов, их нахождения в природе, методам анализа, выделения из коры хинного дерева, установления строения и превращения этих соединений, а также вопросам стереохимии посвящены подробные обзоры⁷⁴⁻⁷⁶, что исключает необходимость излагать этот материал в настоящей статье и позволяет ограничиться только обзором синтетических исследований в области хинных алкалоидов, их аналогов и изомеров, являющихся производными хинуклидина.

Работы по синтезу хинина предпринимались задолго до выяснения его строения, но только после установления в 1908 г. структурной формулы хинных алкалоидов⁷⁷ стали возможными систематические исследования по синтезу этих алкалоидов. В основу исследований легли работы Рабе, который показал, что хинотоксин — продукт расщепления природного хинина с разомкнутым хинуклидиновым циклом⁷⁸ — можно превратить в хинин⁷⁹ по схеме:



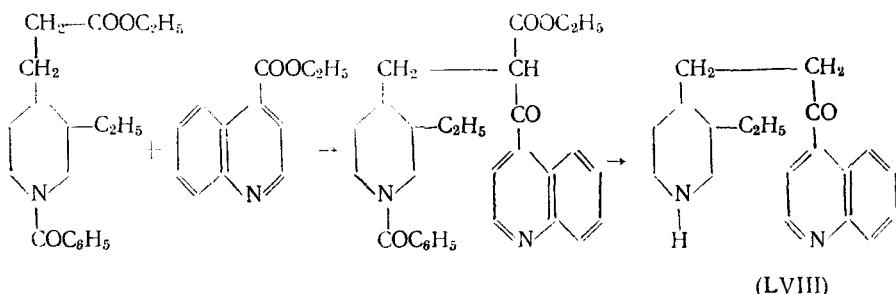
С лучшими выходами осуществляется аналогичное превращение гидрохинотоксина в гидрохинин ⁸⁰.

Обработка гидрохинотоксина бромом приводит к С-бромопроизводному, циклизирующемуся в гидрохинон. При катализическом восстановлении кетона, получается смесь стереоизомерных карбинолов, из которой выделяются гидрохинин и гидрохинидин:

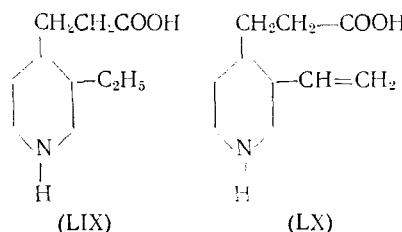


Успехи в области частичных синтезов хинина и гидрохинина свели проблему синтеза хинных алкалоидов к получению соответствующих токсинов.

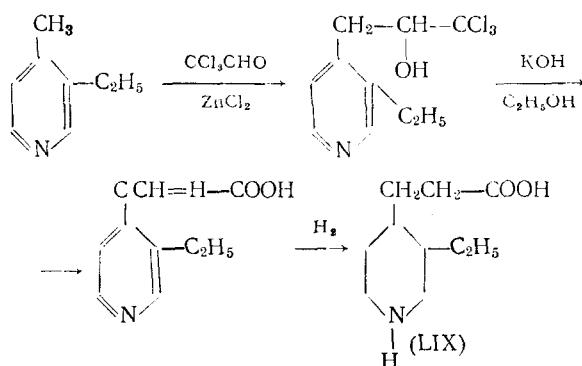
Как показали работы Рабе ³¹, гидроцинхотоксин (LVIII) получается при конденсации по Кляйзену этилового эфира цинхониновой кислоты и этилового эфира N-бензоилгомоцинхолойпона с последующим гидролизом и декарбоксилированием продукта конденсации.



Наиболее сложным в данном синтезе было получение этиловых эфиров замещенных β - (N-бензоилпиперидил-4)-пропионовых кислот: гомоцинхолойпона (LIX) и гомомерохинена (LX).

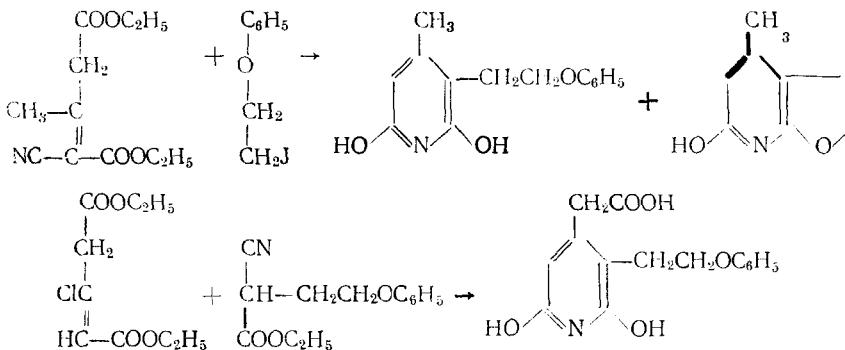


В качестве исходного вещества для синтеза *d, l*-гомоцинхолойпона был использован β -коллидин, который был превращен Кенигсом и Отто⁸² в (LIX) по схеме:



Работа с сотрудниками⁸³ усовершенствовали приведенный синтез и описали разделение смеси этиловых эфиров *d,l*-гомоцинхолойпона на оптически активные компоненты. Результатом проведенных исследований был полный синтез дигидрооснований хинных алкалоидов, в том числе и природных гидрохинина и гидрохинидина.

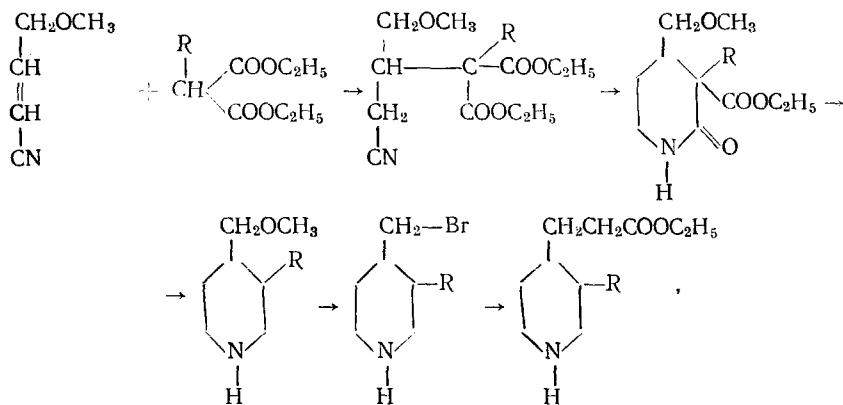
При изучении путей синтеза β -(3-винилипиридил-4)-пропионовой кислоты (LX) наибольшие трудности были связаны с проблемой создания винильной группы. Первые работы в этом направлении были предприняты Матейкой, Робинсоном и Уаттом⁸⁴, которые при конденсации этилового эфира α -циан- β -метилглутаконовой кислоты и β -феноксизтилиодида получили 2,6-диокси-3-(β -феноксиэтил)-4-метилпиридин и 4-метил-6-окси-[2,3-*b*]-дигидрофuranопиридин, а при конденсации этиловых эфиров α -циан- γ -феноксимасляной и β -хлорглутаконовой кислот синтезировали 2,6-диокси-3-(β -феноксиэтил)-4-(карбоксиметил)-пиридин:



Однако попытки восстановить получаемые 2,6-диоксипроизводные пиридинов и производное 6-окси-[2,3-*b*]-дигидрофуранопиридина до соответствующих соединений

динений ряда пиперидина остались безуспешными. Гомомерохинен не мог быть получен также из 4-метил-[2,3-*b*]-фуранопиридина, так как γ -метильная группа последнего не вступает в конденсацию с хлоралем⁸⁵.

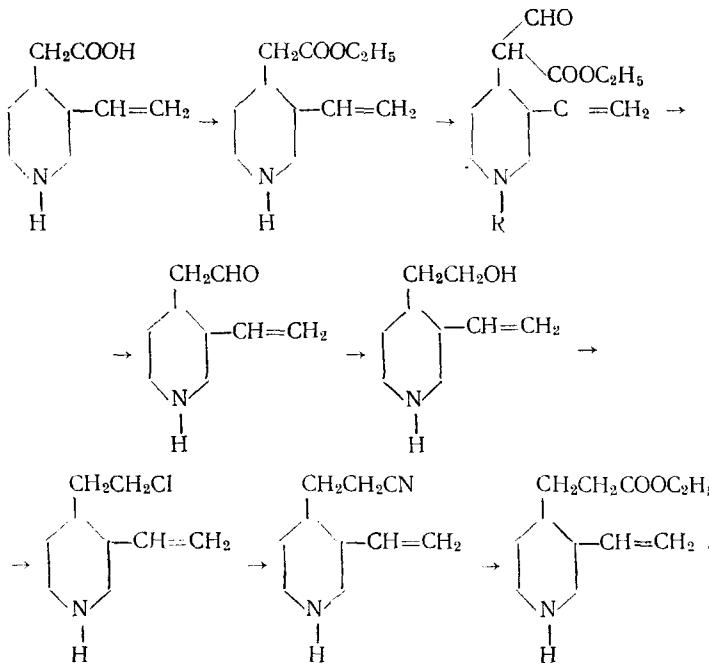
Большая работа по изучению путей синтеза гомомерохинена была проведена Кельшем с сотрудниками, которые показали, что гидрирование замещенных γ -цианмасляных эфиров сопровождается циклизацией с образованием эфиров замещенных пиперидон-2-карбоновых кислот-3 или 5. Последние могут быть восстановлены натрием в бутиловом спирте до соответствующих производных пиперидина. Указанные превращения были использованы Кельшем^{86,87} для синтеза этилового эфира β -(пиперидил-4)-пропионовой кислоты и ряда эфиров 3-замещенных β -(пиперидил-4)-пропионовых кислот:



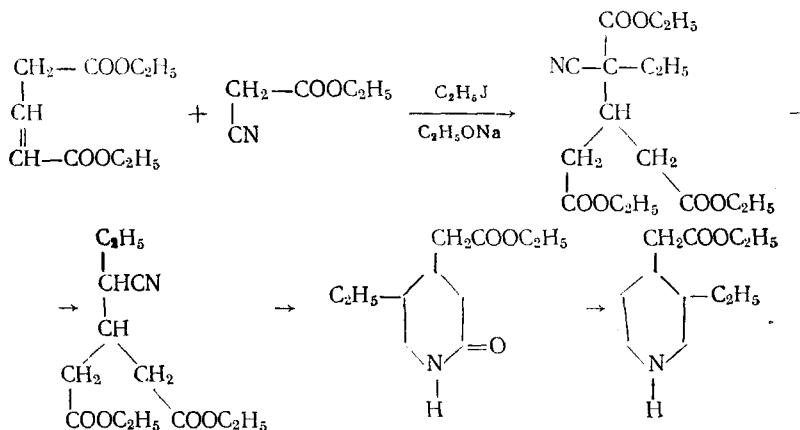
где $R = H, C_2H_5, -CH_2CH_2OCH_3, -CH_2CH_2OC_2H_5$.

От указанных соединений по обычной схеме можно перейти к аналогам хинных алкалоидов. Однако дальнейшие работы в этой области были прекращены в связи с второй мировой войной.

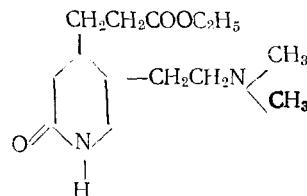
Метод получения гомомерохинена исходя из мерохинена, полученного расщеплением хинина, был предложен Лившиц, Преображенским и Барышниковой⁸⁸.



Было осуществлено несколько стадий намеченного синтеза. В 1951 г. Преображенский и Евстигнеева с сотрудниками⁸⁸ выдвинули схемы получения цинхолойпона, мерохинена и гомомерохинена, значительно отличающиеся от схемы Кельша. Для цинхолойпона предлагалась схема:

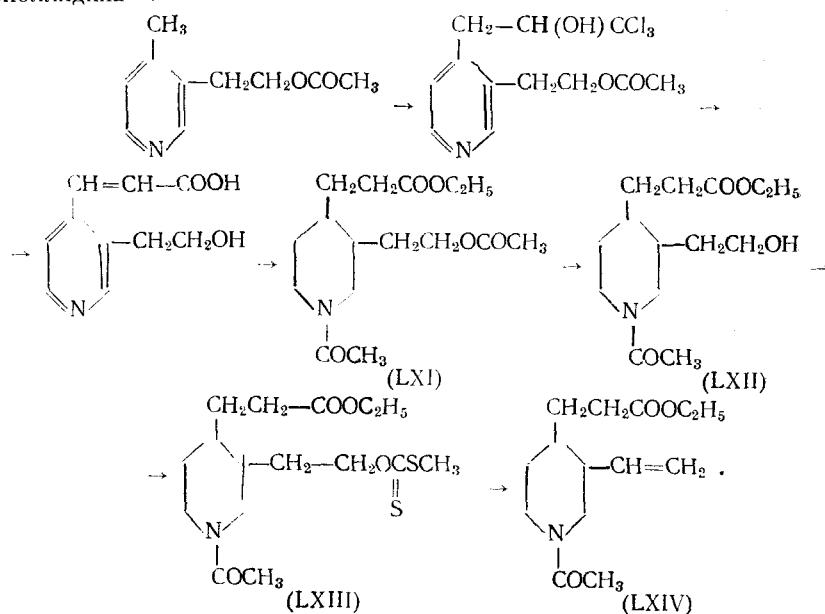


Применив вместо йодистого этила β -диметиламиноэтилгалоид, авторы получили 5-(β -диметиламиноэтил)-4-(β -карбэтооксиэтил)-пиперидон-2



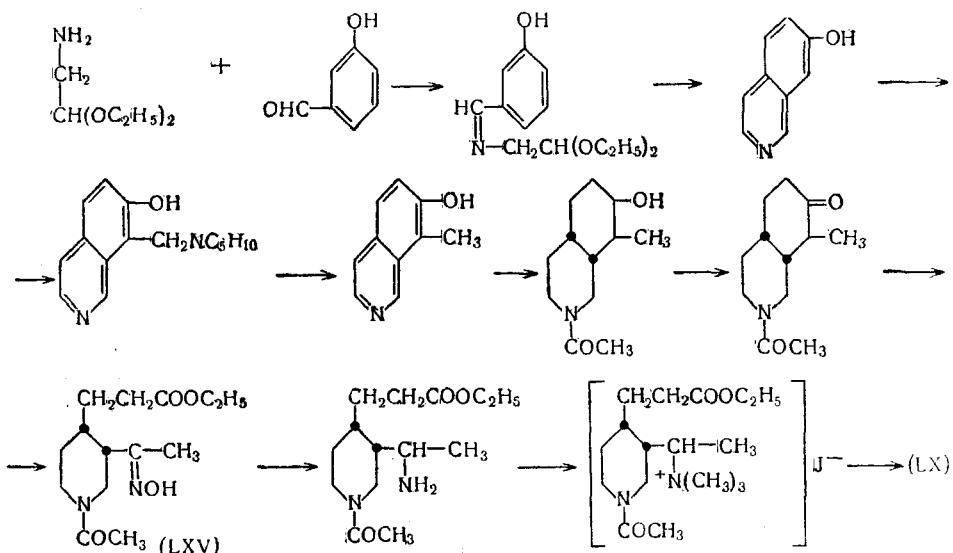
и высказали предположение, что это соединение может быть превращено в мерохинен. Для получения гомомерохинена намечен синтез по аналогичной схеме, исходя из диэтилового эфира дигидромуконовой кислоты. В 1958 г. те же авторы⁸⁹ осуществили синтез *cis-trans*-гомосцинхолойпонов последовательным превращением цинхолойпона через спирт, хлорид и нитрил.

Синтез рацемического гомомерохинена был осуществлен исходя из трихлорколлидина⁹⁰:



3-(β -ацетоксиэтил)-4-метилпиридин, полученный из трихлорколлина (см. стр. 94), подвергается конденсации с хлоралем. При гидролизе продукта конденсации получается β -(3-оксиэтилпиридил-4)-акриловая кислота, которая путем этерификации, гидрирования и ацетилирования превращается в 1-ацетил-3-(β -ацетоксиэтил)-4-(β -карбэтоксиэтил)-пиперидин (LXI). В результате специально проведенных исследований были найдены условия избирательного отщепления О-ацетильной группы с сохранением N-ацетильного остатка при алкоголизе (LXI) спиртовым раствором хлористого водорода. Подвергались изучению различные пути превращения 3-(β -оксиэтильной) группы в соединении (LXII) в винильную группу; дегидратация крепкой серной кислотой или пятиокисью фосфора, превращение ее в β -галоидэтильную группу с последующей обработкой спиртовым раствором едкого кали, получение йодметилата 1-ацетил-4-(β -карбэтоксиэтил)-3-(β -диметиламиноэтил)-пиперидина с последующим расщеплением по Гофману. В результате проведенных исследований было установлено, что только при термическом разложении метилового эфира β -[4-(β -карбэтоксиэтил)-N-ацетилпиперидил-3]-этилксантогеновой кислоты (LXIII) получается с небольшим выходом рацемический N-ацетилгомомерохинен (LXIV).

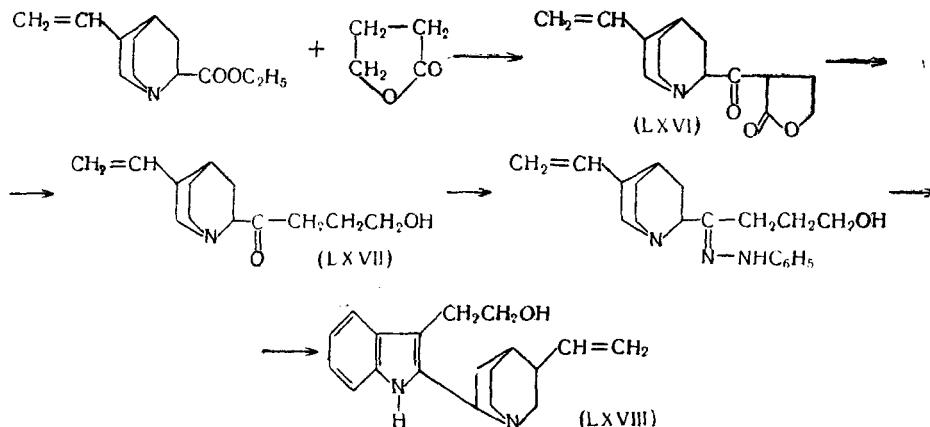
d, *l*-цис-гомомерохинин был получен Вудвардом и Дерингом⁹¹, впервые осуществлявшими полный синтез хинина:



В качестве исходного вещества для синтеза был использован 7-оксиизохинолин, который получается по методу Фрича из *m*-оксибензальдегида и ацетала аминоацетальдегида через соответствующее Шиффово основание. При конденсации 7-оксиизохинолина с формальдегидом и пиперидином в метанольном растворе получается 7-окси-8-пиперидинометилиизохинолин, который нагреванием до 220° с метилатом натрия превращается в 7-окси-8-метилизохинолин. Последний восстанавливается ступенчато сначала до тетрагидроизохинолинового производного, а затем (после ацетилирования) до смеси стереоизомерных N-ацетил-7-окси-8-метилдекагидроизохинолинов, окисляемых хромовой кислотой в смесь изомерных N-ацетил-7-кето-8-метилдекагидроизохинолинов, из которой был выделен *цикло*-изомер. Обработка *цикло*-изомера этилнитритом в присутствии этилата натрия приводит к эфиру (LXV), который при последующем восстановлении, исчерпывающем метилировании и расщеплении по Гофману превращается в гомомерохинен (LX). Последний превращается в хинин по схеме Рабе. Разделение на оптические антиподы проводилось

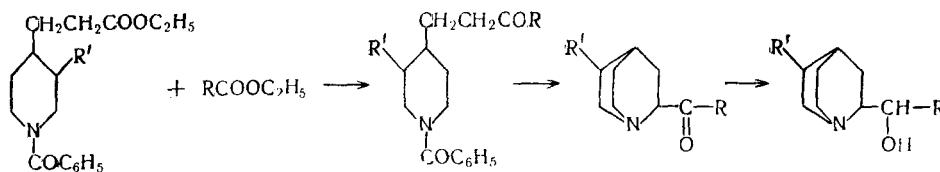
при помощи дibenзоилвинных кислот на стадии хинотоксина. Осуществленный в 1944 г. полный синтез хинина явился крупным достижением в химии производных хинуклидина.

Частичный синтез цинхонамина — хинного алкалоида, содержащего хинуклидиновый и индольный циклы — был осуществлен Чэнь Чан-баем, Евстигнеевой и Преображенским⁹² исходя из этилового эфира 5-винилхинуклидинкарбоновой-2 кислоты:



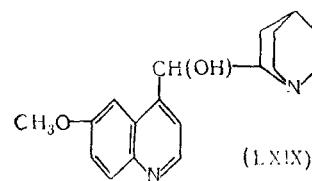
5-Винилхинуклидин карбоновая-2 кислота была ранее получена окислением природного хинамина⁹³, ее этиловый эфир при конденсации с γ -бутиrolактоном превращается в соединение (LXVI). При нагревании (LXVI) с серной кислотой происходит раскрытие лактонного цикла и декарбоксилирование продукта с образованием (LXVII), фенилгидразон которого по видоизмененному методу Фишера был превращен в цинхонамин (LXVIII), идентичный природному алкалоиду.

Синтезы аналогов и изомеров хинных алкалоидов, проводившиеся в основном по схеме Рабе, заключались в конденсации эфиров β -[N-бензоилпиперидил-(4)]-пропионовой кислоты или ее замещенных и какой-либо другой кислоты с последующим замыканием хинуклидинового цикла и восстановлением получающегося кетона в соответствующий замещенный хинуклидил-2-карбинол:

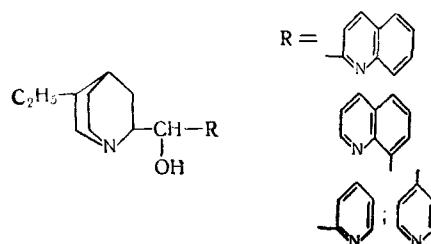


где $R' = H, C_2H_5$.

Таким путем был синтезирован 6-метоксирубанол-9 (LXIX)^{94, 95}, отличающийся от хинина отсутствием винильной группы в хинуклидиновом ядре. Два стереоизомера этого соединения, соответствующие по конфигурации хинину и хинидину, а также их рацемат оказались весьма близки к хинину по антималярийному действию:

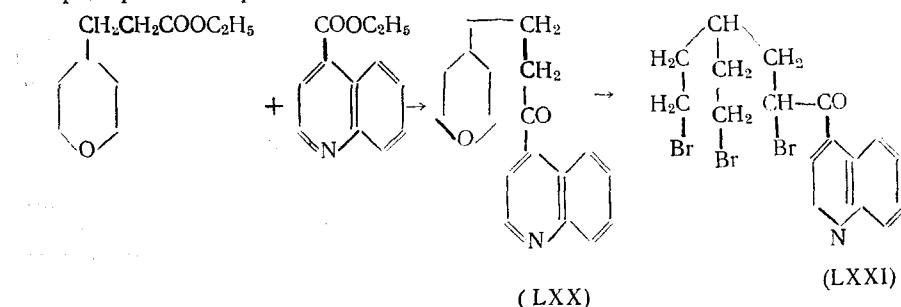


По аналогичной схеме были получены: (5-этилхинуклидил-2)-(6'-метоксихинолил-8')-карбинол⁹⁶ и (5-этилхинуклидил-2)-(6'-метоксихинолил-2')-карбинол⁹⁷ — изомеры гидрохинина с хинуклидилоксиметильной группой в положении 2- и 8-хинолинового ядра; (5-этилхинуклидил-2)-(пиридил-4')-карбинол⁹⁸ и (5-этилхинуклидил-2)-(пиридил-2')-карбинол⁹⁹ — аналоги гидроцинхонина, содержащие вместо хинолинового ядра пиридин, замещенный в положении 4 или 2; (хинуклидил-2)-(пиридил-4')-карбинол¹⁰⁰, (хинуклидил-2)-(пиридил-2')-карбинол¹⁰¹ и (хинуклидил-2)-(нафтил-1')-карбинол¹⁰², а также изохинолиновый аналог хинных алкалоидов (в виде кетона)¹⁰³.

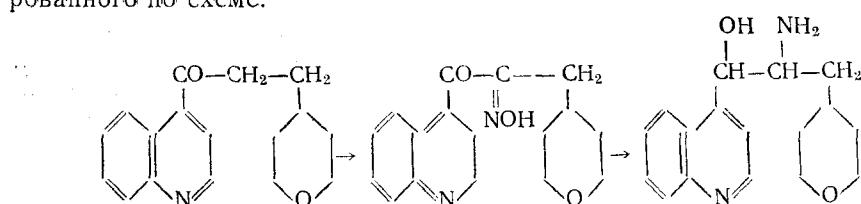


Изучение химиотерапевтической активности синтезированных аналогов и изомеров хинных алкалоидов позволило установить, что замена в гидрохинине хинолинового ядра пиридиновым (пиридил-4) приводит к соединению, сохраняющему антималярийные свойства гидрохинина.

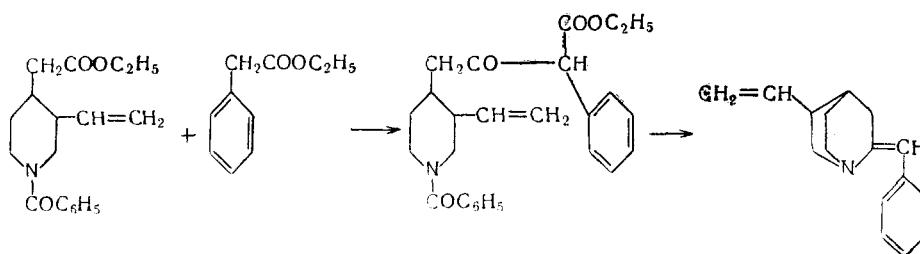
Попытка получить аналог хинных алкалоидов из соединений ряда тетрагидропирана¹⁰⁴ по схеме, принципиально близкой к схеме Рабе, была предпринята Прелогом:



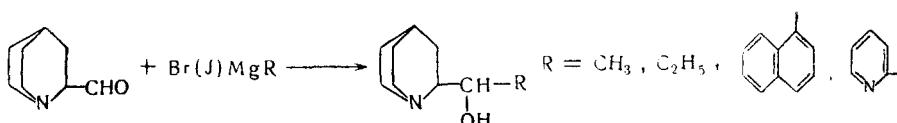
Этиловый эфир цинхониновой кислоты конденсировался с 4-(β-карбетоксиэтил)-тетрагидропираном. Продукт конденсации (LXX) при помощи дымящей бромистоводородной кислоты переводился в трибромид (LXXI). Однако циклизацию (LXXI) провести не удалось. (Хинолил-4')-(хинуклидил-2)-карбинол не был получен и по методу «двуократного внутримолекулярного алкилирования», исходя из аминоспирта, синтезированного по схеме:



Принцип Рабе использован Кентнером и Нанди¹⁰⁵ при получении из этиловых эфиров N-бензоилмерохинена и фенилуксусной кислоты 2-бензилиден-5-винилхинуклидина, являющегося дегидратированным аналогом хинных алкалоидов:



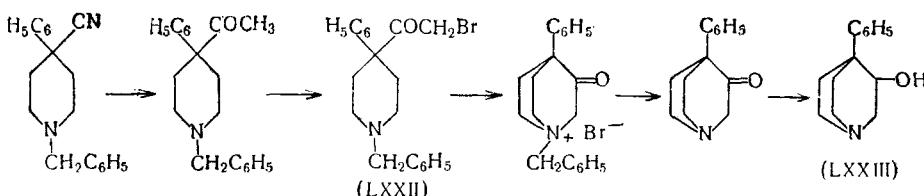
В последнее время был описан новый метод синтеза замещенных хинуклидил-2-карбинолов¹⁰⁶. В основе этого метода лежит реакция 2-формилхинуклидина с магнийорганическими соединениями:



Указанным путем получены (хинуклидил-2)-метилкарбинол, (хинуклидил-2)-этилкарбинол, (хинуклидил-2)-(нафтил-1')-карбинол и (хинуклидил-2)-(пиридил-2')-карбинол. (Хинуклидил-2)-метилкарбинол получен также катализитическим восстановлением 2-ацетилхинуклидина (синтез см. на стр. 83) в присутствии платины. При этом гидрирование с платиновым катализатором в спиртовой среде привело, как и в случае маттийорганического синтеза, к смеси диастереоизомерных (хинуклидил-2)-метилкарбинолов, а в водной среде был получен только один диастереоизомер этого соединения.

3,4-дизамещенные хинуклидины

Получению 3,4-дизамещенных хинуклидинов посвящена лишь одна работа, в которой описан синтез 4-фенил-3-оксихинуклидина¹⁰⁷:



N-бензил-4-фенил-4-цианпиперидин при реакции с метиллитием образует N-бензил-4-фенил-4-ацетилпиперидин, который действием брома в ледяной уксусной кислоте превращается в бромид (LXXII). Последний легко образует бромбензилат 4-фенил-3-кетохинуклидина, превращаемый после отщепления бромистого бензила и восстановления продукта алюмогидридом лития в 4-фенил-3-оксихинуклидин (LXXIII). Спирт (LXXIII) этерифицировался уксусным и пропионовым ангидридом, полученные эфиры не обнаружили анальгетических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Löffler, F. Stitzel, Ber., 42, 124 (1909).
2. J. Meisenheimer, Lieb. Ann., 420, 190 (1920).
3. S. Wawzonek, M. Nelson, P. Thelen, J. Am. Chem. Soc., 74, 2894 (1952).
4. R. Lukeš, O. Strouf, M. Ferles, Collection czechoslovak chem. comm., 22, 1173 (1957).
5. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, 19, 1378 (1949).
6. G. Clemo, T. Metcalfe, J. Chem. Soc., 1937, 1989.
7. C. Grob, A. Kaiser, E. Renk, Helv. chim. acta, 40, 2170 (1957).
8. J. Michalski, K. Studziarski, Chem. Technik, 9, 96 (1957).

9. S. Wawzonopek, M. Nelson, R. Thelen. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2806 (1951).
10. R. Lukeš, M. Ferles, *Chem. listy*, **49**, 510 (1955); *Collection czechoslovak chem. comm.*, **16**, 416 (1951).
11. V. Prelog, Ам. пат. 2192840; С. А., **34**, 4396 (1940); Англ. пат. 517830, Франц. пат. 91940; С. А., **35**, 6984 (1941).
12. V. Prelog, E. Cerkovníkova, G. Ustricev, Lieb. Ann., **535**, 37 (1938).
13. V. Prelog, D. Kohlbach, E. Cerkovníkova, A. Režek, M. Piantanida, Lieb. Ann., **532**, 69 (1937).
14. V. Prelog, Lieb. Ann., **545**, 229 (1940).
15. V. Prelog, и др. *Ber.*, **74**, 1508 (1941).
16. G. Clemo, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2057.
17. B. Wepster, *Rec. trav. chim. Pays.-Bas*, **71**, 1159 (1952).
18. S. Krog, B. Wepster, *Rec. trav. chim. Pays.-Bas*, **74**, 161 (1955).
19. P. Stern, *Arch. exper. Path. Pharmakol.*, **197**, 377 (1941).
20. K. Winterfeld, *Arch. Pharmazie*, **268**, 308 (1930).
21. V. Prelog, E. Cerkovníkova, Lieb. Ann., **532**, 83 (1937).
22. М. В. Рубцов, М. И. Дорохова, *ЖОХ*, **23**, 706 (1953), Е. С. Никитская, Ф. Я. Лейбельман, М. В. Рубцов, *Материалы по обмену опытом и научными достижениями в химико-фармацевтической промышленности*, 2/13, 57 (1958).
23. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, А. Д. Янина, *ЖОХ*, **23**, 963 (1953); **24**, 1648 (1954).
24. E. Renk, C. Grob, *Helv. chim. acta*, **37**, 2119 (1954).
25. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, *ЖОХ*, **25**, 2303 (1955).
26. V. Prelog, E. Rajpeter, P. Stern, *Helv. chim. acta*, **26**, 1172 (1943).
27. Е. С. Никитская, Е. Е. Михлина, Л. Н. Яхонтов, В. Я. Фурштатова, *ЖОХ*, **28**, 2786 (1958).
28. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, *ЖОХ*, **26**, 135 (1956).
29. E. Rajpeter, E. Cerkovníkova, P. Stern, *Archiv der Pharm.*, **281**, 78 (1943).
30. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, *ЖОХ*, **24**, 1648 (1954).
31. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, Е. Е. Михлина, А. Д. Янина, В. Я. Фурштатова, *ЖОХ*, **23**, 1555 (1953).
32. Е. С. Никитская, В. С. Усовская, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **28**, 161 (1958).
33. М. В. Рубцов, Е. С. Никитская, В. С. Усовская, *ЖОХ*, **26**, 130 (1956). И. М. Шарапов, *Медицинская пром.*, 1958, № 6, 41.
34. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, *ЖОХ*, **25**, 2143 (1955).
35. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, Е. С. Никитская, *ЖОХ*, **25**, 2311 (1955).
36. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **29**, 118 (1959).
37. Л. Н. Яхонтов, *Acta polonia pharmaceutica*, 1958, № 1, 1.
38. Л. Н. Яхонтов, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **27**, 72 (1957).
39. W. Koenigs, *Ber.*, **37**, 3244 (1904).
40. W. Koenigs, K. Bernhart, *Ber.*, **38**, 3049 (1905).
41. R. Lukeš, *Collection czechoslovak chem. comm.*, **14**, 655 (1949).
42. R. Lukeš, I. Erneste, там же, стр. 665.
43. R. Lukeš, I. Erneste, там же, **15**, 150 (1950).
44. R. Lukeš, V. Galík, там же, **21**, 620 (1956).
45. I. Erneste, там же, **15**, 322 (1950).
46. G. Clemo, E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 476.
47. I. Erneste, *Collection Czechoslovak. Chem. Comm.*, **15**, 486 (1950).
48. R. Lukeš, V. Galík, *Chem. listy*, **47**, 858 (1953).
49. P. Rabe, *Ber.*, **41**, 62 (1908).
50. L. Sternbach, S. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2215 (1952).
51. L. Sternbach, S. Kaiser, там же, **74**, 2219 (1952).
52. L. Sternbach, S. Kaiser, там же, **75**, 6068 (1953).
53. L. Randall, P. Steffo, N. Benson, *J. pharm exp. ther.*, **104**, 284 (1952).
54. L. Sternbach, Англ. пат. 694067, С. А., **48**, 11498 (1954). Швейц. пат. 295534; РЖХим 1955, 27577 П.
55. R. Duschinsky, Ам. пат. 2658067; С. А., **49**, 1823 (1955); Англ. пат. 725228; РЖХим. 1958, 12282 П; Пат. ФРГ 931653; РЖХим, 1957, 45924 П.
56. C. A. Grob, A. Kaiser, E. Renk, *Chem. and Ind.*, **1957**, 598.
57. C. Grob, E. Renk, *Helv. chim. acta*, **37**, 1689 (1954).
58. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **28**, 103 (1958).
59. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **27**, 691 (1957).
60. R. Lukeš, M. Ferles, *Chem. listy*, **47**, 689 (1953).
61. C. Grob, P. Brenneisen, *Helv. chim. acta*, **41**, 1184 (1958).
62. C. Grob, *Angew. Chem.*, **69**, 680 (1957).
63. C. Grob, E. Renk, *Helv. chim. acta*, **37**, 1672, 1681 (1954).
64. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, *ЖОХ*, **23**, 823 (1953).
65. М. В. Рубцов, Е. Е. Михлина, В. Я. Фурштатова, *ЖОХ*, **24**, 2217 (1954).
66. В. Я. Фурштатова, Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **29**, 473 (1959).
67. Е. Е. Михлина, М. В. Рубцов, *ЖОХ*, **27**, 77 (1957).
68. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, *Ceskoslovenska farmacia*, **7**, 520 (1958).
69. G. Clemo, E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1241.

70. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1183 (1955).
71. J. Stevens, R. Bentel, E. Chamberlin, J. Am. Chem. Soc., **64**, 1093 (1942); М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1358 (1955).
72. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1820 (1955).
73. М. В. Рубцов, Л. Н. Яхонтов, ЖОХ, **25**, 1743 (1955).
74. Т. А. Генри, Химия растительных алкалоидов, М., 1956, А. П. Орехов, Химия алкалоидов, М., 1955.
75. R. Manske, The Alkaloids, Academic Press inc., Publishers, New York, 1953.
76. Н. А. Преображенский, Э. И. Генкин, Химия органических лекарственных веществ, М., 1953.
77. P. Rabe, Ber., **41**, 62 (1908).
78. L. Pasteur, C. r., **32**, 110 (1853); R. Rabe, Lieb. Ann., **530**, 180 (1906); **365**, 366, 377 (1909).
79. P. Rabe, Ber., **44**, 2088 (1911); P. Rabe, K. Kindler, Ber., **51**, 466 (1918).
80. A. Kaufmann, M. Hieber, Ber., **46**, 2913 (1913).
81. P. Rabe, Lieb. Ann., **364**, 330 (1909).
82. E. Koenigs, W. Ottmann, Ber., **54**, 1343 (1921).
83. P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze, G. Volger, Ber., **64**, 2487 (1931).
84. K. Matejka, R. Robinson, J. S. Watt, J. Chem. Soc., **1932**, 2019.
85. R. Robinson, J. S. Watt, там же, **1934**, 1536.
86. C. Koelsch, J. Am. Chem. Soc., **65**, 2458, 2459, 2460, (1943); **66**, 1611 (1944); **68**, 146 (1946).
87. C. Koelsch, S. Rolfsen, J. Am. Chem. Soc., **72**, 1871 (1950).
88. Р. С. Лившиц, Н. А. Преображенский, А. Н. Барышникова, ЖОХ, **15**, 324 (1945).
89. Н. А. Преображенский, Р. П. Евстигнеева и др., ДАН, **81**, 421 (1951); Химия и хим. технол., **1958**, № 5, 46.
90. М. В. Рубцов, ЖОХ, **25**, 1021 (1955); Диссертация, М., 1949.
91. R. Woodward, W. Doering, J. Am. Chem. Soc., **66**, 849 (1944); **67**, 860 (1945).
92. Чэнь Чан-бай, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ДАН, **123**, 707 (1958).
93. P. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog, W. Payot, Helv. chim. acta, **33**, 150 (1950).
94. P. Rabe, G. Hagen, Ber., **74**, 636 (1941); V. Prelog и др., Ber., **74**, 647 (1941).
95. P. Rabe, W. Schuler, Ber., **76**, 318 (1943).
96. М. В. Рубцов, ЖОХ, **9**, 1493 (1939).
97. М. В. Рубцов, ЖОХ, **13**, 593 (1943).
98. М. В. Рубцов, ЖОХ, **13**, 702 (1943).
99. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, **23**, 1685 (1953).
100. М. В. Рубцов, ЖОХ, **26**, 461 (1946).
101. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, **23**, 1688 (1953).
102. М. В. Рубцов, В. А. Волкова, ЖОХ, **23**, 1893 (1953).
103. G. Cleto, S. Porli, J. Chem. Soc., **1951**, 1406.
104. V. Prelog и др., Ber., **72**, 1325 (1939); **74**, 647 (1941).
105. J. Кепнер, B. Nandi, Ber., **69**, 635 (1936).
106. Л. Н. Яхонтов, С. В. Яценко, М. В. Рубцов, ЖОХ, **28**, 1177 (1958).
107. T. D. Perrine, J. Org. chem., **22**, 1484 (1957).

Всесоюзный н.-и. химико-фармацевтический
ин-т им. С. Орджоникидзе