

Δ^3 -ПИПЕРИДЕИНЫ

Ю. А. Берлин и А. Н. Кост

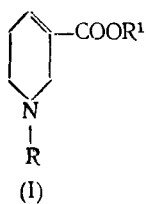
ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	220
Синтез из галойд- или оксипиперидинов	222
Синтез на основе восстановления производных пиридина	227
Каталитическое восстановление	227
Электровосстановление	227
Восстановление натрием в спиртах	227
Восстановление смешанными гидридами металлов	228
Восстановление муравьиной кислотой	228
Некоторые другие способы восстановления	229
Свойства Δ^3 -пиперидинов	229

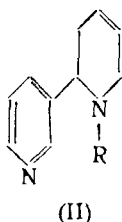
ВВЕДЕНИЕ

Интерес исследователей к химии 1,2,5,6-тетрагидропиридинов (Δ^3 -пиперидинов) обусловлен главным образом существованием ряда алкалоидов, структура которых включает ядро Δ^3 -пиперидина. Плоды пальмы *Agave cateschi*, произрастающей в Индии, на Цейлоне, Малайских и Филиппинских островах, служат источником значительного числа алкалоидов¹. Янс²⁻⁵ выделил из этих плодов в чистом виде ареколин (Ia) и арекаидин (Iб) и показал, что оба эти соединения представляют собой тетрагидропиридины, метилированные по азоту и содержащие соответственно карбометоксильную и карбоксильную группу. Янс полагал, что двойная связь находится в положении 2,3, однако лишь в результате работ Мейера^{6,7} было установлено ее истинное 3,4-положение, подтвержденное затем синтезом Воля и Джонсона⁸. Тем самым для ареколина было доказано строение метилового эфира 1-метил-1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты. Янс выделил из плодов арековой пальмы также гувацин и арекаин; впоследствии было показано⁹⁻¹², что гувацин является норарекаидином, т. е. 1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислотой (Iв), а арекаин представляет собой смесь арекаидина и гувацина. Далее Гесс¹³ обнаружил еще один родственный ареколину алкалоид, получивший название гуваколина (Iг) и оказавшийся норареколином, т. е. метиловым эфиром 1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты.

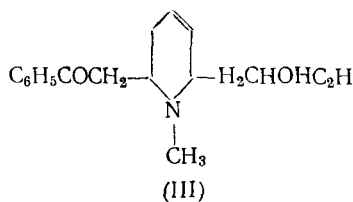
К производным Δ^3 -пиперидина относятся также алкалоиды табака (*Nicotiana*) — анатабин (IIa)^{14,15} и N-метил-анатабин (IIб)¹⁶; вторичные алкалоиды *Lobelia inflata* — лобинин¹⁷ и изолюбинин¹⁸⁻²⁰, являющиеся стереоизомерами и обладающие строением (III)²¹.



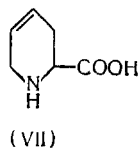
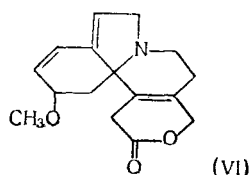
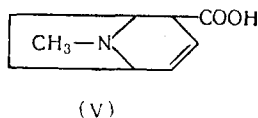
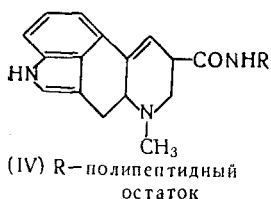
(Ia) $R=R^1=CH_3$;
 (Iб) $R=CH_3$, $R^1=H$;
 (Iв) $R=R^1=H$;
 (Iг) $R=H$, $R^1=CH_3$.



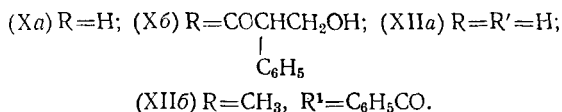
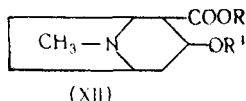
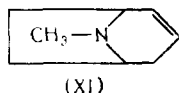
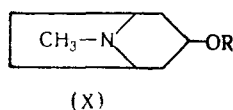
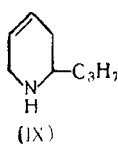
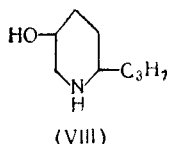
(IIa) $R=H$; (IIб) $R=CH_3$.



Ядро Δ³-пиперидеина является фрагментом молекулы алкалоидов спорыньи (*Secale cornutum*) — эрготоксина, эрготамина, эргометрина и др. общей формулы (IV) ^{22,23}; ангидроэргонина (V), этиловый эфир которого был обнаружен в отходах производства второстепенных алкалоидов листьев кока (*Erithroxylon coca*) ²⁴, а метиловый эфир выделен из семян перувианского и яванского кока ²⁵, а также алкалоида эритрины (*Erithrina*) β-эритроидина, которому Бокельхайде с сотрудниками ^{26,27} приписывают формулу (VI). Из родезианского тика (*Baikiaea plujoga*) была выделена аминокислота байкиаин ²⁸, представляющая собой L-1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоновую кислоту (VII).



Некоторые алкалоиды содержат в молекуле пиперидиновый цикл, замещенный в положении 3 и 4 гидроксильной группой, часто этерифицированной; действие водоотнимающего агента на эти основания приводит к соответствующим Δ³-пиперидинам. Так, псевдоконисен (IX) получается при действии пятиокси фосфора на псевдоконгидрин цикуты (VIII) ²⁹⁻³¹. Дегидратацией тропина (Xa), образующегося в результате гидролиза атропина и гиосциамина (Xб) ³²⁻³⁴, был получен тропидин (XI) ³⁵⁻³⁸, структура которого выяснена главным образом благодаря работам Вильштеттера ³⁹.



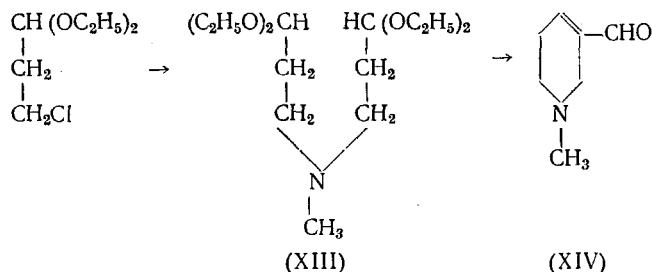
Ангидроэргонин (эргонидин) (V) синтезирован действием PCl_5 ⁴⁰ или POCl_3 ⁴¹ на эргонин (XIIa) или непосредственно из кокаина (XIIб) ⁴². Выяснению строения ангидроэргонина посвящен ряд работ ⁴³⁻⁴⁵, однако все еще окончательно не установлено положение карбоксильной группы в пиперидиновом ядре (3 или 5). Декарбоксилированием эргонидина был получен тропидин (XI) ⁴⁶, что позволило установить связь между алкалоидами группы кокаина и атропином.

Ареколин, главный алкалоид арековой пальмы, близок по физиологическому действию к мускарину, ацетилхолину, пилокарпину, эзерину, являясь парасимпатическим возбуждающим алкалоидом, действующим на большинство парасимпатически иннервированных органов. Ареколин снижает кровяное давление, усиливает слюноотделение, вызывает миозис глаза⁴⁷. Он используется в качестве миотического препарата, но основное применение находит в ветеринарной практике как слабительное и глистогонное средство⁴⁸. Изолобинин обладает сильным никотиноподобным действием, он значительно возбуждает дыхание и повышает кровяное давление (в больших дозах парализует центральную нервную систему и вызывает остановку дыхания)⁴⁹. Алкалоиды спорыньи широко применяются в медицине, главным образом в акушерско-гинекологической практике^{50,51}. β -Эритроидин обладает значительным курареподобным действием⁵². В связи с большим практическим значением соединений, содержащих Δ^3 -пиперидеиновые циклы, было опубликовано большое количество работ, посвященных синтезу подобного рода систем.

СИНТЕЗ ИЗ ГАЛОИД-ИЛИ ОКСИПИПЕРИДИНОВ

В большинстве случаев синтеза 1,2,5,6-тетрагидропиперидинов осуществлялись путем получения пиперидинов, замещенных соответствующим образом в положении 3 или 4, с последующей гидратацией или дегидрогалогенированием (некоторые синтезы такого рода были уже упомянуты выше). Изящные методы, использовавшиеся для таких синтезов, лишь в отдельных случаях получили практическое применение. Тем не менее большая часть этих синтезов представляет самостоятельный научный интерес.

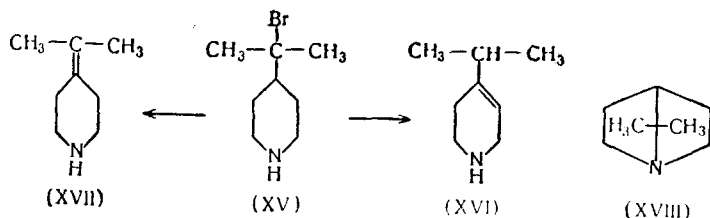
Первый синтез арекаидина осуществили Воль и Джонсон^{8,53}, использовавшие способность аминокеталей легко циклизироваться в кислой среде. Ацеталь β -хлорпропионового альдегида, полученный из акролеина, образует в результате конденсации с метиламином тетраацеталь β -метилиминодипропионового альдегида (XIII); последний при действии кислоты превращается в 1-метил- Δ^3 -пиперидеин-3-альдегид (XIV), а затем через соответствующие оксим и нитрил — в арекаидин. Этим же путем удалось получить гувацин, 1-этилгувацин и ряд аналогичных соединений⁵⁴⁻⁶¹.



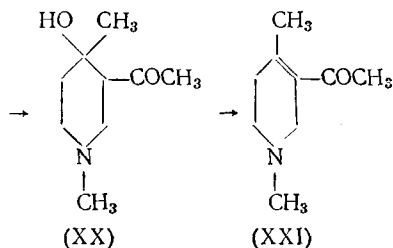
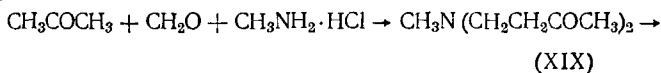
Гесс и Лейббрандт¹¹ описали получение арекаидина бромированием метилового эфира 1-метилнпекотиновой кислоты с последующим отщеплением бромистого водорода от предположительно образующегося 3-бромпроизводного и гидролизом получающегося ареколина. Однако Преображенский и Фишер⁶², воспроизведя этот синтез, показали, что эфир, выделяемый после бромирования и обработки алкоголем, является не ареколином, а неизмененным эфиром 1-метилгексагидроникотиновой кислоты.

Описан ряд синтезов замещенных Δ^3 -пиперидеинов путем отщепления галоидоводорода различными, главным образом, основными агентами⁶³⁻⁶⁹. Паули и Гаррис⁷⁰ при действии миндальнокислого серебра на 2,4,6-триметил-4-йодпиперидин получили миндальнокислую соль соответ-

ствующего пиперидина. Отщепление бромистого водорода от 2-бром-2-(4'-пиперидил)-пропана (XV) привело вместо ожидаемого 7-7-диметил-1-азабициклопептана (XVIII) к 4-изопропил-Δ³-пиперидину (XVI) и 4-изопропиленпиперидину (XVII)⁷¹.

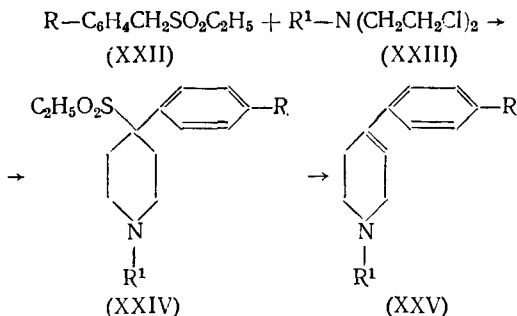


Конденсацией ацетона, формальдегида и хлоргидрата метиламина Манних и Балл⁷² получили аминокетон (XIX), претерпевающий под действием разбавленной соляной кислоты альдольную конденсацию в соединение (XX) (следует отметить, что условия протекания этой реакции — сравнительно низкая температура, слабо кислая среда — очень напоминают биологические); последнее легко дегидратируется в 4-метилареколон (XXI) (см. также⁷³). Аналогично были получены другие ареколы^{74,75}. При окислении (XX) гипобромитом бария образуется соответствующая кислота, которая дегидратацией и метилированием была превращена в 4-метилареколин⁷⁶.



Таким же путем из формальдегида, ацетальдегида и хлоргидрата метиламина был получен арекадинальдегид с выходом ~20% (в этом случае происходит самопроизвольная дегидратация промежуточного пиперидина)⁷⁷. Сходные методы синтеза Δ³-пиперидинов описаны в работах^{78,79}.

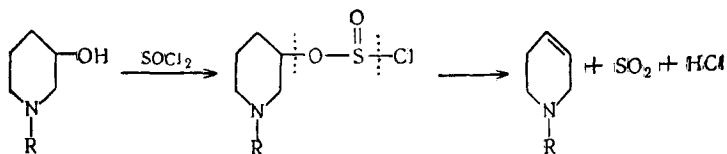
Конденсацией сульфонов типа (XXII), имеющих активную метиленовую группу, с β,β'-дихлордиэтиламинами (XXIII) были получены соединения типа (XXIV), которые в результате гидролиза и дегидратации дают алкильные производные 4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (XXV)^{80,81}.



При действии хлористого тионила на 3-пиперидолы Поль и Челичев⁸² наблюдали частичную дегидратацию, ведущую к образованию

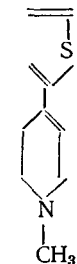
1,2,5,6-тетрагидропиридинов, что в отдельных случаях может быть использовано в препаративных целях.

Авторы полагают, что промежуточной стадией в этом превращении является образование хлорсульфинового эфира, а не хлорпиперидина, так как отщепление хлористого водорода для такого рода веществ происходит в совершенно иных условиях.



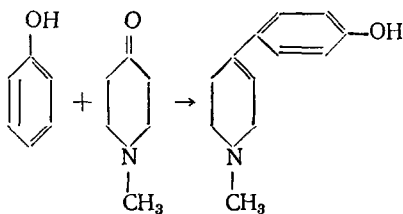
Действительно, при аналогичной обработке 1-этил-4-пиперидол превращается сразу в хлорпроизводное. Последнее отщепляет хлористый водород только при действии метилата натрия, причем соответствующий Δ^3 -пиперидеин образуется с низким выходом⁶⁸.

Металлоорганический синтез с пиперидонами приводит к третичным спиртам, легко дегидратируемым в Δ^3 -пиперидены. Так, при действии тиениллития на 1-метилпиперидон-4 и последующей дегидратации был получен 1-метил-4-(2'-тиенил)- Δ^3 -пиперидеин (XXVI)⁸³ (см. также⁸⁴⁻⁹¹).



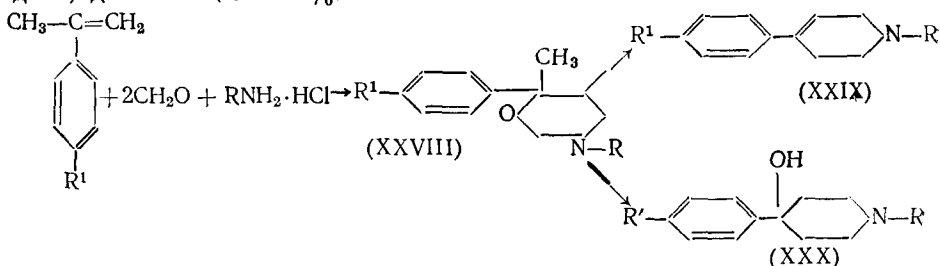
(XXVI)

Описано получение 1-метил-4-(4'-окси)-фенил- Δ^3 -пиперидеина (XXVII) в результате взаимодействия 1-метил-4-пиперидона с фенолом в кислой среде⁹².



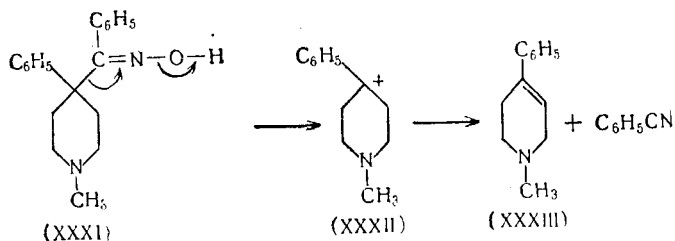
(XXVII)

Шмидл и Мэнсфилд^{93,94} показали, что 3-алкил-6-метил-6-арилтетрагидро-1,3-оксазин (XXVIII) (продукт конденсации замещенного α -метилстирола, формальдегида и соли первичного амина) может быть превращен под действием кислоты в 1-алкил-4-арил-1,2,5,6-тетрагидропиридин (XXIX) с выходами, достигающими 82%.



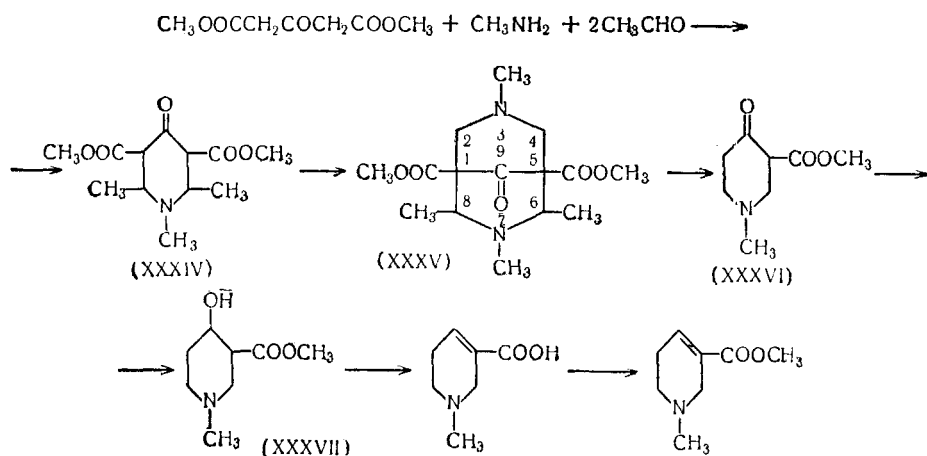
Отметим, что если в этой реакции не применять избытка кислоты, то получаются соответствующие пиперидолы (XXX), дегидратация которых, очевидно, и приводит к пиперидинам.

В условиях Бекмановской перегруппировки оксим 4-(1-метил-4-фенил)-пиперидилфенилкетона (XXXI) расщепляется с образованием бензонитрила и 1-метил-4-фенил-Δ³-пиперидина (XXXIII); эта реакция, по-видимому, протекает через стадию образования иона карбония (XXXII), стабилизирующегося с отщеплением протона⁹⁵.



Осуществлен также ряд синтезов Δ³-пиперидинов путем дегидратации пиперидолов (например⁹⁶⁻¹⁰¹).

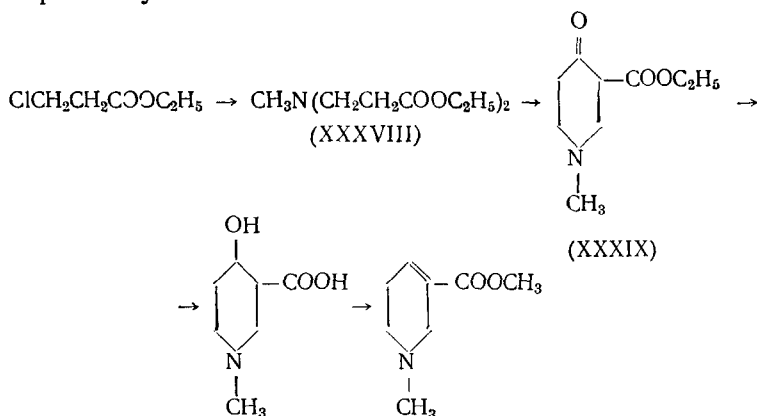
Описано получение арекаидина дегидратацией 1-метил-4-оксипиперидин-3-карбоновой кислоты¹⁰². Угрюмов разработал метод ее синтеза¹⁰³ и использовал его для приготовления арекаидина и ареколина. Диметил-овый эфир ацетондикарбоновой кислоты конденсацией с ацетальдегидом и метиламином превращается в диметил-овый эфир 1,2,6-триметил-4-пиперидон-3,5-дикарбоновой кислоты (XXXIV), который с метиламином и формальдегидом образует диметил-овый эфир 3,6,7,8-тетраметил-9-кето-биспирин-1,5-дикарбоновой кислоты (XXXV). При нагревании его с соляной кислотой получают эфир 1-метил-4-пиперидон-3-карбоновой кислоты (XXXVI), дающий при каталитическом восстановлении эфир 1-метил-4-оксипиперидин-3-карбоновой кислоты (XXXVII). Последний под действием кислоты превращается в арекаидин, этерификацией которого получают ареколин.



В последнее время Маурит и Преображенский¹⁰⁴ исследовали различные способы восстановления кетоэфира (XXXVI) и конфигурацию образующихся при этом пиперидолов.

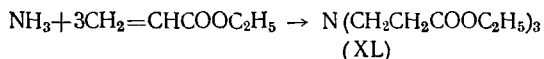
Препаративный метод синтеза ареколина (на основе способа Мак-Эльвейна¹⁰⁵) разработали Данкова, Сидорова и Преображенский¹⁰⁶. Этиловый эфир β-хлорпропионовой кислоты образует с метиламином β,β'-дихлорэтоксидиэтилметиламин (XXXVIII), циклизующийся под

действием изоамилата натрия. Полученный 1-метил-3-карбэтоксипиперидон-4 (XXXIX) восстанавливается на никеле Рэнея или амальгамой натрия в кислой среде. Последующие дегидратация и этерификация приводят к ареколину.



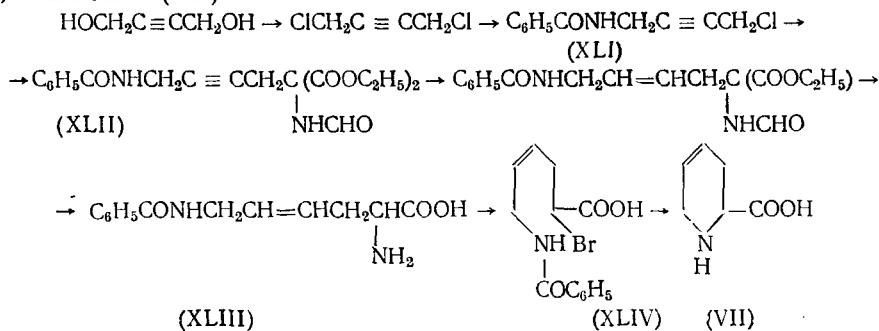
Аналогичный метод синтеза ареколина был опубликован Добровским¹⁰⁷: конденсацией этилакрилата с металамином получают соединение (XXXVIII). При использовании этого метода несколько изменяется техника проведения реакции и немного повышаются выходы. Недавно этот способ (исходя из метилакрилата) был усовершенствован и распространен на ряд гомологов ареколина¹⁰⁸. Вместо эфиров акриловой кислоты в этом и аналогичном синтезах может быть использован акрилонитрил^{109, 110}.

Описан сходный метод получения гувацина¹¹¹. Для этого к молекуле аммиака присоединяют три молекулы этилакрилата.



Образующийся β,β',β''-трикарбэтокситриэтиламин (XL) далее циклизуют в пиперидон, который восстанавливают, гидролизуют, дегидратируют и этерифицируют аналогично описанному выше (ранее этот метод был использован Угрюмовым¹¹² для получения 2,6-диметилареколина).

В 1958 г. был осуществлен синтез рацемического байкиаина (VII)¹¹³ исходя из 1,4-дихлорбутин-2, превращенного действием уротропина, а затем хлористого бензоила в 1-бензоиламино-4-хлорбутин-2 (XLI), который при взаимодействии с натрийформиламино말로новым эфиром дал соединение (XLII). Дальнейшая серия превращений включает парциальное гидрирование этого соединения, гидролиз и декарбоксилирование, приводящие к аминокислоте (XLIII) *цис*-конфигурации. Замена в ней аминогруппы на бром действием бромистого нитрозила дает *цис*-1-бром-5-бензоиламинопентен-3-карбоновую-1 кислоту (XLIV), циклизующуюся в результате обработки Ba(OH)₂ в D, L-байкиаин (VII).

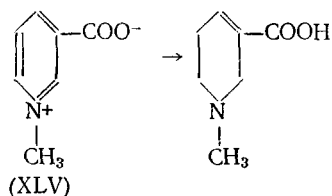


Основными недостатками приведенных синтезов, как уже упомянуто выше, являются многостадийность и сложность эксперимента, обуславливающие низкие выходы конечного продукта.

СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

Значительный интерес представляют методы получения производных Δ^3 -пиперидина, основанные на частичном восстановлении соответствующих производных пиридина. Известно, что восстановление пиридинового кольца происходит неоднозначно, наряду с полностью гидрированными производными образуются также продукты частичного восстановления, в том числе и Δ^3 -пиперидины. Существует много методов гидрирования пиридинового ядра, но лишь некоторые из них представляют препаративную ценность.

Каталитическое восстановление. При использовании этого метода практически не удается остановить реакцию на нужной стадии; гидрирование идет до гексагидропиридинов, выходы же 1,2,5,6-тетрагидропроизводных получаются незначительные. Так, выход арекаидина при восстановлении тригонеллина (XLV) над платиновой чернью¹¹⁴ не превышает 1%.



Аналогичные результаты получил Мумм¹¹⁵⁻¹¹⁷, показавший также, что замещенные четвертичные соли пиридина восстанавливаются в присутствии платины, образуя Δ^2 -пиперидины, которые при перегонке в вакууме изомеризуются в Δ^3 -пиперидины. Каталитическое гидрирование, 1,2-дигидропиридинов над платиновой чернью приводит к тетрагидропроизводным с вероятным 3,4-положением двойной связи^{118,119}. Имеется сообщение о том, что при гидрировании йодметилата метилового эфира изоникотиновой кислоты над окисью платины удалось выделить метиловый эфир 1,2,5,6-тетрагидроизоникотиновой кислоты¹²⁰.

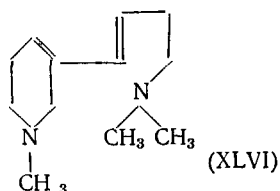
Электровосстановление дает несколько лучшие результаты. Дэвис и Мак-Ги¹²¹ выделили из продажного пиперидина 10% Δ^3 -пиперидина и небольшое количество тетрагидропиколина; они полагают, что эти соединения образуются при электролитическом восстановлении пиридина, содержащего примеси гомологов. При восстановлении пиридина и его четвертичных солей электролитически в кислой среде было получено ~20% тетрагидропроизводных^{122, 123}. Шорм¹²⁴ и Ферлес¹²⁵ электролитически восстановили α , β и γ -пиколины, 2,6-лутидин, а также пиколиновую, никотиновую и изоникотиновую кислоты, получив 1,2,5,6-тетрагидропроизводные с выходами 10—58%; восстановление тригонеллина привело к арекаидину с довольно хорошим выходом. В ходе этой реакции образуются также продукты декарбоксилирования кислот и гексагидропроизводные¹²⁶.

Восстановление натрием в спиртах. В 1902 г. Чичибабин отметил¹²⁷, что при восстановлении 4-бензилпиридина натрием в спирте наряду с соответствующим пиперидином образуется некоторое количество тетрагидропиридина. То же, но в значительно меньшей степени относится и к восстановлению 2-бензилпиридина. Позже аналогичные явления были отмечены на примере 4-метил-3-этилпиридина и некоторых других соединений¹²⁸⁻¹³⁰. В 1950 г. Лукеш и Эрнест¹³¹, пытаясь получить втор-бутилпиперидин восстановлением соответствующего пиридина натрием в амиловом спирте, выделили смесь гекса- и тетрагидросое-

динений. Вавзонеk с сотрудниками¹³², обобщив ранее полученные результаты, разработали препаративный метод получения Δ^3 -пиперидинов восстановлением пиридинов натрием в бутиловом спирте (см. также¹³³). Выходы высоки — от 57 до 87%, но лишь в том случае, если в положении 4 пиридинового ядра имеется алкильный радикал, что значительно ограничивает применимость этого метода.

Восстановление смешанными гидридами металлов. Восстановление галоидалкилатов пиридина боргидридом калия исследовал Пануз^{134–137}. Оказалось, что при действии этого реагента йодметилат пиридина превращается в 1-метил- Δ^3 -пиперидеин с выходом 65%. Удлинение цепи радикала, находящегося у азота, способствует протеканию ряда побочных реакций, ведущих к образованию различных борных комплексов, димеров дигидропиридина и т. д.; однако большей частью выходы Δ^3 -пиперидинов достаточно высоки и составляют 40–74%. Сходные результаты при использовании боргидрида натрия получены Ферлесом¹³⁸; Лайл с сотрудниками¹³⁹ описали получение 1-метил-4-бензил-окси- Δ^3 -пиперидеина из соответствующей четвертичной соли с выходом 86%. Пануз восстановил также йодметилаты никотиновой кислоты, метилового эфира никотиновой кислоты и никотинамида соответственно до аракаидина, ареколина и арекаидинамида с выходами порядка 30% (см. также¹²⁶).

Йодметилат никотина был легко восстановлен до тетрагидропроизводного; в этом случае имеет место также побочная реакция, заключающаяся в раскрытии пирролидинового кольца с образованием соединения (XLVI). Следует указать, что восстановление пиридиниевых солей боргидридом калия в ряде случаев приводит к 1,2-дигидропроизводным; в частности, это наблюдается, если радикал у азота является по своей природе гликозидным¹³⁷.

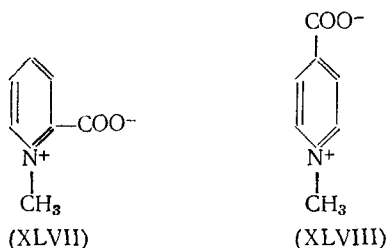


Восстановление пиридиниевых солей в Δ^3 -пиперидеины можно осуществить также при помощи алюмогидрида лития. Пануз¹³⁷ указывает, что в этом случае образуются значительные количества 1,2-дигидропроизводных, но этого можно избежать, проводя реакцию в среде тетрагидрофурана. Выходы Δ^3 -пиперидинов при этом всегда ниже, чем при использовании боргидрида калия. Впрочем, Ферлесу¹²⁶ удалось получить высокие выходы Δ^3 -пиперидинов (до 56%), проводя реакцию в обычных условиях алюмогидридного восстановления.

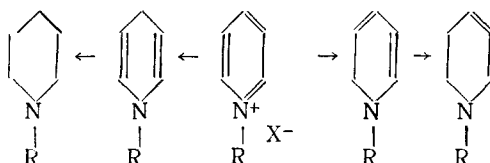
Восстановление муравьиной кислоты. В 1936 г. Майо¹⁴⁰ при взаимодействии пиридина с муравьиной кислотой и метиловым спиртом в жестких условиях получил смесь 1-метилпиридина и частично гидрированных пиридинов. Лукеш¹⁴¹ показал, что сам пиридин не восстанавливается под действием муравьиной кислоты, но бромметилат пиридина с муравьиной кислотой в присутствии формиата калия дает смесь 1-метилпиперидина и 1-метил- Δ^3 -пиперидеина с преобладанием первого. Предполагается, что в работе Майо¹⁴⁰ также восстанавливался не сам пиридин, а ион 1-метилпиридиния. Интересно, что, в отличие от пиридина, хиолин восстанавливается муравьиной кислотой (лучше в присутствии формиата натрия¹⁴² или триэтиламина¹⁴³), превращаясь с хорошим выходом в 1-формил-1,2,3,4-тетра-гидрохиолин, Лукеш с сотрудниками использовали разработанный ими метод восстановления пиридиниевых солей^{141, 144} для получения ряда алкил- и арилзамещен-

ных Δ³-пиперидинов^{145–149}. Кост, Юдин и Шипов¹⁵⁰ распространили этот метод на другие галоидные алкилпиридинии.

Интересно было попытаться восстановить таким путем карбоновые кислоты пиридинового ряда, с тем чтобы сразу выйти к арекаидину и его изомерам. Однако при восстановлении гомарина (XLVII) и тригонеллина (XLV) — метилбетаинов пиколиновой и никотиновой кислот — в жестких условиях Лукеш получил¹⁵¹ лишь смесь продуктов декарбоксилирования в виде 1-метил-Δ³-пиперидина и 1-метилпиперидина. При восстановлении метилбетаина изоникотиновой кислоты (XLVIII) была получена 1-метилизоникотиновая кислота, т. е. произошло полное восстановление пиридинового ядра. Восстановление галоидных N-карбоксиялкилпиридиниев привело лишь к продуктам декарбоксилирования¹⁵².



Выходы смеси восстановленных пиридиновых оснований у Лукеша обычно высоки (порядка 80%), но содержание в ней Δ³-пиперидинов в большинстве случаев не превышает 10% (очень высокий выход Δ³-пиперидина — 82% — был получен лишь при восстановлении бромистого 1,4-диметилпиридиния¹⁴⁷). Согласно Лукешу, реакция восстановления пиридиновых солей протекает в двух направлениях по следующей схеме:



Первоначально водород присоединяется, как правило, преимущественно в 1,4-положение, а так как 2,3-двойная связь легко восстанавливается муравьиной кислотой, то в этих опытах гексагидропроизводного получается значительно больше, чем тетрагидропроизводного. Кост с сотрудниками¹⁵³ показали, что замена формиата калия на триэтиламин при восстановлении пиридиновых солей муравьиной кислотой позволяет направить первоначальное присоединение водорода в большей степени в положение 1,2, что дает возможность получать алкилзамещенные Δ³-пиперидины с выходами порядка 35%.

Некоторые другие способы восстановления: Янс⁵ восстановил тригонеллин (XLV) оловом в соляной кислоте, однако выделение арекаидина из реакционной смеси достаточно сложно, и выходы невелики. Мейер⁶ использовал восстановительные свойства амальгамы натрия для получения арекаидина, но позже было показано¹¹⁴, что выход при этом не превышает 1%.

СВОЙСТВА Δ³-ПИПЕРИДЕИНОВ

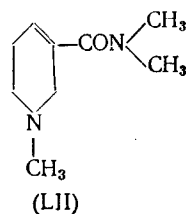
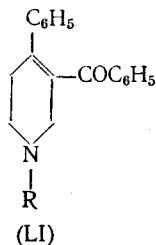
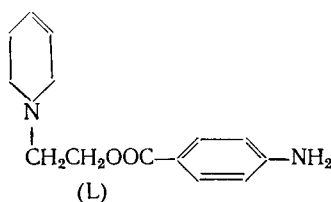
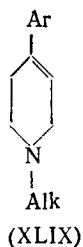
Δ³-Пиперидины проявляют все обычные свойства алифатических аминов и этиленовых соединений. Они являются довольно сильными основаниями, легко образуя соли с различными кислотами, а также аци-

лируются, алкилируются, нитрозируются по азоту, образуют N-окиси (о получении N-окиси ареколина см.¹⁵⁴). 1-Метил- Δ^3 -пиперидин удалось деметилировать, не затрагивая кольца, действием бромциана и гидролизом образующегося N-цианида¹⁵⁵. Гофмановский распад четвертичных аммониевых оснований, образуемых Δ^3 -пиперидинами, приводит к образованию соответствующих дес-оснований, что было использовано для доказательства строения исходных соединений^{145, 146, 156}. Хотя двойная связь Δ^3 -пиперидинов заметно более устойчива к восстановлению, по сравнению с Δ^2 -двойной связью, все же она достаточно легко гидрируется в присутствии металлических катализаторов (см., например^{11 65, 66, 75, 86, 124, 132, 157}); этим путем можно определять содержание Δ^3 -пиперидинов в смеси с пиперидинами.

Δ^3 -Пиперидины легко присоединяют бром по двойной связи. Образующиеся дибромпиперидины обычно используются для отделения пиперидинов от сопутствующих им пиперидинов; при обработке дибромидов цинком Δ^3 -пиперидины регенерируются с количественным выходом^{144–148, 150, 153}. Двойная связь Δ^3 -пиперидинов присоединяет также малоновую кислоту (обычно в положение 4)^{59 61}; этим путем была синтезирована цинхолойпоновая (4-[3-карбоксипиперидилуксусная) кислота⁵⁸, выделенная при распаде хинина. В результате обработки ареколина аммиаком под давлением был получен амид 1-метил-4-аминопиперидин-3-карбоновой кислоты¹⁵⁸. Описана гидратация Δ^3 -пиперидинов, приводящая к 4-пиперидолам⁹⁴, а также присоединение галоидоводородов по двойной связи с образованием 4-галоидпиперидинов^{96, 129}; последняя реакция была использована для осуществления ряда превращений в ряду тропановых алкалоидов^{38, 159}. При окислении гувацина в мягких условиях перманганатом Фрейденберг¹⁰ выделил соединение с предполагаемым строением 3,4-диоксипиперидин-3-карбоновой кислоты.

Двойная связь Δ^3 -пиперидинов легко подвергается озонолizu¹⁴⁵; эту реакцию также целесообразно использовать для доказательства строения, однако обычно в этих целях озонолizu подвергают не сами пиперидины, а соответствующие дес-основания — продукты гофмановского распада^{146, 156}. Δ^3 -Пиперидины могут быть дегидрированы в присутствии цинка⁵, селена^{78, 160} или палладия⁷⁸ в соответствующие пиридины.

Некоторые синтетические аналоги ареколина и других природных Δ^3 -пиперидинов являются физиологически активными соединениями. Так, 1-алкил-4-арил-1,2,5,6-тетрагидропиридин (XLIX) обладают анальгетической активностью, в ряде случаев равной активности кодеина^{91, 161}. В качестве местных анестетиков использовались производное Δ^3 -пиперидина (L) и его аналоги¹⁶²; при этом отмечено, что вещество (L) обладает также никотиноподобным действием. Соединения типа (LI) оказались довольно эффективными спазмолитиками⁸⁸. Исследования в ряду близких аналогов природных Δ^3 -пиперидинов позволили установить некоторые закономерности в изменении физиологической активности в зависимости от строения; одним из изученных при этом веществ явился N',N'-диметиламид N-метил-1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты (LII)¹⁶³.



ЛИТЕРАТУРА

1. E. Bombelon, Pharm. Zeit., **31**, 146 (1886).
2. E. Jahns, Ber., **21**, 3404 (1888).
3. E. Jahns, Ber., **23**, 2972 (1890).
4. E. Jahns, Ber., **24**, 2615 (1891).
5. E. Jahns, Arch. Pharm., **229**, 669 (1891).
6. H. Meyer, Monatsh., **21**, 913 (1900).
7. H. Meyer, Monatsh. **23**, 22 (1902).
8. A. Wohl, A. Johnson, Ber., **40**, 4712 (1907).
9. G. Trier, Ztschr. physiol. Chem., **85**, 372 (1913).
10. K. Freudenberg, Ber., **51**, 976 (1918).
11. K. Hess, F. Leibbrandt, Ber., **51**, 806 (1918).
12. K. Hess, F. Leibbrandt, Ber., **52**, 206 (1919).
13. K. Hess, Ber., **51**, 1004 (1918).
14. E. Späth, F. Kesztlér, Ber., **70**, 239 (1937).
15. E. Späth, F. Kesztlér, Ber., **70**, 704 (1937).
16. E. Späth, F. Kesztlér, Ber., **70**, 2450 (1937).
17. H. Wieland, M. Ishimasa, Lieb. Ann., **491**, 14 (1931).
18. O. Thomä, Lieb. Ann., **540**, 99 (1939).
19. R. Richter, Arch. Exptl Pathol. Pharm., **190**, 280 (1938).
20. R. Richter, Arch. Exptl Pathol. Pharm., **193**, 117 (1939).
21. H. Wieland, W. Koschara, E. Dane, J. Renz, W. Schwarze, W. Linde, Lieb. Ann., **540**, 103 (1939).
22. A. Stoll, A. Hofmann, F. Troxler, Helv. chim. acta, **32**, 506 (1949).
23. Е. С. Заболотная, Алкалоиды спорыньи, Труды Всесоюзного н. и. ин-та лекарственных растений, Медгиз, 1950, вып. X, стр. 189.
24. C. Liebermann, Ber., **40**, 3602 (1907).
25. J. Matchett, J. Levine, J. Amer. Chem. Soc., **63**, 2444 (1941).
26. V. Boekelheide, M. Grundon, J. Weinstock, J. Am. Chem. Soc., **74**, 1866 (1952).
27. V. Boekelheide, J. Weinstock, M. Grundon, G. Sauvage, E. Agnello, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2550 (1953).
28. F. King, T. King, A. Warwick, J. Chem. Soc., **1950**, 3590.
29. A. Ladenburg, G. Adam, Ber., **24**, 1671 (1891).
30. K. Löffler, Ber., **42**, 116 (1909).
31. E. Späth, F. Kuffner, L. Ensfeßner, Ber., **66**, 591 (1933).
32. J. Gadamer, Arch. Pharm., **239**, 294 (1901).
33. K. Kraut, Lieb. Ann., **148**, 236 (1868).
34. W. Lossen, Lieb. Ann., **138**, 230 (1866).
35. A. Ladenburg, Lieb. Ann., **217**, 117 (1883).
36. A. Ladenburg, Ber., **20**, 1647 (1887).
37. A. Einhorn, Ber., **23**, 2889 (1890).
38. A. Ladenburg, Ber., **35**, 1159 (1902).
39. R. Willstätter, Ber., **34**, 129 (1901).
40. C. Merck, Ber., **19**, 3002 (1886).
41. A. Einhorn, Ber., **20**, 1221 (1887).
42. П. С. Угрюмов, ЖОХ, **14**, 997 (1944).
43. R. Willstätter, W. Müller, Ber., **31**, 2655 (1898).
44. J. Cadamer, C. John, Arch. Pharm., **259**, 227 (1921).
45. A. Eichengrün, A. Einhorn, Ber., **23**, 2888 (1890).
46. A. Einhorn, Ber., **23**, 1338 (1890).
47. С. Г. Царев, Дисс., Московская ветеринарная академия, 1953 г.
48. К. А. Крюкова, Ветеринария, Медгиз, 1953.
49. J. Backer, C. r. Soc. Biol., **138**, 901 (1944).
50. A. Stoll, Helv. Chim. Acta, **28**, 1283 (1945).
51. Е. Ю. Шасс, Новые лекарственные средства, Изд. АМН СССР, 1951.
52. K. Unna, M. Kniazuk, J. Greslin, J. Pharm. Exp. Ther., **80**, 39 (1944).
53. A. Wohl, A. Johnson, Ber., **40**, 4679 (1907).
54. A. Wohl, Ber., **38**, 4154 (1905).
55. A. Wohl, W. Herzberg, M. Losanitsch, Ber., **38**, 4161 (1905).
56. A. Wohl, M. Losanitsch, Ber., **40**, 4723 (1907).
57. A. Wohl, M. Losanitsch, Ber., **40**, 4685 (1907).
58. A. Wohl, M. Losanitsch, Ber., **40**, 4698 (1907).
59. A. Wohl, A. Prill, Lieb. Ann., **440**, 139 (1924).
60. A. Wohl, E. Grosse, Ber., **40**, 4719 (1907).
61. H. Albers, R. Kallischnigg, A. Schmidt, Ber., **77**, 617 (1944).
62. Н. А. Преображенский, Л. Б. Фишер, ЖОХ, **11**, 140 (1941).
63. A. Samtleben, Ber., **32**, 663 (1899).
64. E. Koenigs, L. Neumann, Ber., **48**, 956 (1915).
65. R. Renshaw, R. Conn, J. Am. Chem. Soc., **60**, 745 (1938).
66. V. Hann, E. Cerkovnikov, V. Prelog, Ber., **74**, 1658 (1941).

67. V. Hann, E. Cerkovnikov, V. Prelog, *Helv. chim. acta*, **26**, 1132 (1943).
68. N. Leonard, V. Gash, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2781 (1954).
69. S. McElvain, J. Safransky, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3134 (1950).
70. H. Pauly, C. Harries, *Ber.*, **31**, 666 (1898).
71. G. Clemo, E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 41.
72. C. Mannich, G. Ball, *Arch. Pharm.*, **264**, 65 (1926).
73. C. Mannich, K. Ritsert, *Arch. Pharm.*, **264**, 164 (1926).
74. C. Mannich, M. Abdulah, *Ber.*, **68**, 113 (1935).
75. C. Mannich, E. Buchholzer, *Ber.*, **80**, 19 (1947).
76. C. Mannich, L. Stein, *Arch. Pharm.*, **264**, 77 (1926).
77. C. Mannich, *Ber.*, **75**, 1480 (1942).
78. V. Prelog, A. Komzak, E. Moor, *Helv. chim. acta*, **25**, 1654 (1942).
79. O. Wichterle, M. Hudlicky, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **12**, 101, (1947).
80. J. Büchi, M. Prost, H. Eichenberger, R. Lieberherr, *Helv. chim. acta*, **35**, 1527 (1952).
81. J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger, R. Lieberherr, *Helv. chim. acta*, **36**, 819 (1953).
82. R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. chim. France*, **21**, 982 (1954).
83. S. Oshiro, *J. Pharm. Soc. Japan*, **75**, 658 (1955); *C. A.*, **50**, 3436 (1956).
84. E. Matter, *Helv. chim. acta*, **31**, 612, (1948).
85. C. Clarke F. Francis, *Ber.*, **45**, 2060 (1912).
86. A. Ziering, L. Berger, S. Heineman, J. Lee, *J. Org. Chem.*, **12**, 894 (1947).
87. G. Badger, J. Cook, G. Donald, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 197.
88. J. Plati, W. Wenner, *Am. pat.* 2537854 (1951); *C. A.*, **45**, 5192 (1951).
89. N. Hancox, *Australian J. Chem.*, **6**, 143 (1953).
90. S. McElvain, W. Dickinson, A. Athey, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5625 (1954).
91. J. Lee, A. Ziering, L. Berger, S. Heineman, *Jubilee Vol. Emil Barends*, **1946**, 264; *C. A.*, **41**, 6246 (1947).
92. S. McElvain, R. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2849 (1955).
93. C. Schmidle, R. Mansfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5698 (1955).
94. C. Schmidle, R. Mansfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 425 (1956).
95. R. Lyle, G. Lyle, *J. Org. Chem.*, **18**, 1058 (1953).
96. E. Fischer, *Ber.*, **16**, 1604 (1883).
97. E. Fischer, *Ber.*, **17**, 1788 (1884).
98. E. Fischer, *Ber.*, **16**, 2236 (1883).
99. L. Ortner, *Lieb. Ann.*, **459**, 217 (1927).
100. V. Prelog, E. Moor, *Helv. chim. acta*, **28**, 182 (1945).
101. И. Н. Назаров, Д. В. Соколов, Г. С. Литвиненко, *Изв. АН СССР, ОХН*, **1954**, 95.
102. E. Merck, H. Maeder, *Герм. пат.* 485139 (1929); *C.*, **101**, I, 589 (1930).
103. П. С. Угрюмов, *ДАН*, **29**, 48 (1940).
104. М. Е. Маурит, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **28**, 968 (1958).
105. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1721 (1924).
106. Т. Ф. Данкова, Е. А. Сидорова, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **11**, 934 (1941).
107. A. Dobrowsky, *Monatsh.*, **83**, 443 (1952).
108. Н. А. Преображенский, К. М. Малков, М. Е. Маурит, М. А. Воробьев, А. С. Власов, *ЖОХ*, **27**, 3162 (1957).
109. Л. Н. Кнох, *Ам. пат.* 2506458 (1950); *C. A.*, **45**, 671 (1951).
110. *Австрал. пат.* 150030 (1953); *РЖХим*, **1955**, 24886.
111. S. McElvain, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 113 (1946).
112. П. С. Угрюмов, *ЖОХ*, **11**, 829 (1941).
113. N. Dobson, R. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3642.
114. E. Winterstein, A. Weinhausen, *Ztschr. physiol. Chem.*, **100**, 170 (1917); *C.*, **89**, I, 103 (1918).
115. O. Mumm, O. Roder, H. Ludwig, *Ber.*, **57**, 865 (1925).
116. O. Mumm, G. Hingst, *Ber.*, **56**, 2301 (1923).
117. O. Mumm, *Lieb. Ann.*, **529**, 115 (1937).
118. O. Mumm, *Lieb. Ann.*, **443**, 272 (1925).
119. O. Mumm, J. Diederichsen, *Lieb. Ann.*, **538**, 195 (1939).
120. J. Supniewsky, M. Serafinova, *Arch. Pharm.*, **3**, 109, (1936); *C.*, **108**, II, 73 (1937).
121. W. Davies, L. McGee, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 678.
122. C. Marie, C. Lejeune, *J. Chim. phys.*, **22**, 59 (1925).
123. В. В. Левченко, А. А. Зац, *ЖОХ*, **22**, 1253 (1952).
124. F. Sorm, *Chem. Listy*, **37**, 112 (1943); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **13**, 57 (1948).
125. M. Ferles, *Chem. Listy*, **52**, 668 (1958); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 1029 (1959).
126. M. Ferles, *Chem. Listy*, **52**, 674 (1958); *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **24**, 2221 (1959).
127. А. Е. Чичибабин, *ЖРХО*, **34**, 508 (1902).
128. W. Koenigs, K. Bernhart, *Ber.*, **38**, 3042 (1905).

129. W. Koenigs, Ber., **40**, 3199 (1907).
130. W. Koenigs, K. Bernhart, Ber., **38**, 3928 (1905).
131. R. Lukeš, J. Ernest, Coll. Czech. Chem. Commun., **15**, 107 (1950).
132. S. Wawzonek, M. Nelson, P. Thelen, J. Am. Chem. Soc., **74**, 2894, (1952).
133. R. Lukeš, M. Ferles, Chem. Listy, **49**, 510 (1955).
134. J. Panouse, Bull. Soc. chim. France, **20**, D 60 (1953).
135. J. Panouse, C. r., **233**, 260 (1951).
136. J. Panouse, C. r., **233**, 1200 (1951).
137. J. Panouse, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1952, (цит. по ¹³⁴).
138. M. Ferles, Chem. Listy, **51**, 474 (1957); Coll. Czech. Chem. Commun., **23**, 479 (1958).
139. R. Lyle, R. Adel, G. Lyle, J. Org. Chem., **24**, 342 (1959).
140. F. Mayo, J. Org. Chem., **1**, 496 (1936).
141. R. Lukeš, Coll. Czech. Chem. Commun., **10**, 66 (1938).
142. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, ЖОХ, **25**, 1947 (1955).
143. Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, Е. Х. Золотарев, А. Н. Мирза, Вестн. МГУ, сер. хим., № 2, 169 (1958).
144. R. Lukeš, Coll. Czech. Chem. Commun., **12**, 71 (1947).
145. R. Lukeš, J. Pliml, Chem. Listy, **44**, 297 (1950); Coll. Czech. Chem. Commun., **15**, 464 (1950).
146. R. Lukeš, J. Jizba, Chem. Listy, **47**, 1366 (1953); Coll. Czech. Chem. Commun., **19**, 941 (1954).
147. R. Lukeš, J. Pliml, Chem. Listy, **52**, 663 (1958).
148. R. Lukeš, J. Jizba, Chem. Listy, **46**, 622 (1952); Coll. Czech. Chem. Commun., **19**, 930 (1954).
149. R. Lukeš, M. Ferles, Chem. Listy, **50**, 1471 (1956); Coll. Czech. Chem. Commun., **22**, 121 (1957).
150. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, А. Э. Шипов, Вестн. МГУ, № 1, 209 (1956).
151. R. Lukeš, J. Jizba, J. Pliml, V. Step, Chem. Listy, **48**, 556 (1954); Coll. Czech. Chem. Commun., **19**, 949 (1954).
152. R. Lukeš, J. Pliml, Chem. Listy, **50**, 557 (1956); Coll. Czech. Chem. Commun., **21**, 1602 (1956).
153. Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, Ю. А. Берлин, А. Э. Шипов, ЖОХ, **27**, 3021 (1957).
154. М. Н. Шукина, А. Я. Берлин, Е. Д. Сазонова, ЖПХ, **18**, 634 (1945).
155. R. Lukeš, J. Pliml, Chem. Listy, **48**, 49 (1954); Coll. Czech. Chem. Commun., **19**, 502 (1954).
156. R. Lukeš, J. Pliml, Chem. zvesty, **4**, 336 (1950); Coll. Czech. Chem. Commun., **15**, 512 (1950).
157. K. Freudenberg, Ber., **51**, 1668 (1918).
158. P. Karrer, H. Ruckstuhl, Helv. chim. acta, **27**, 1698 (1944).
159. R. Willstätter, Lieb. Ann., **326**, 23 (1903).
160. V. Prelog, A. Komzak, Ber., **74**, 1705 (1941).
161. R. Foster, A. Carman, J. Pharm. Exp. Ther., **91**, 195 (1947).
162. P. Chabrier, H. Najer, R. Giudicelli, M. Joannic, Bull. Soc. chim. France, **1957**, 1365.
163. A. Lasslo, P. Waller, J. Org. Chem., **22**, 837 (1957).

Химический факультет МГУ
им. М. В. Ломоносова