

УДК 547.834.4.07:541.63.67

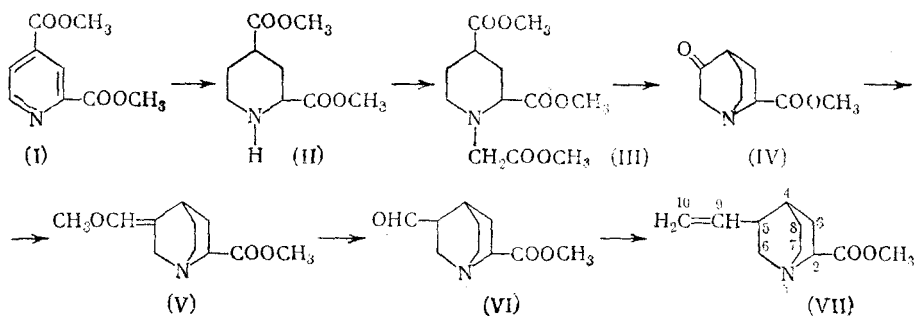
ХИМИЯ

Л. Н. ЯХОНТОВ, Л. И. МАСТАФАНОВА, К. Ф. ТУРЧИН,
Л. М. АЛЕКСЕЕВА, Ю. Н. ШЕЙНКЕР

СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 5-ВИНИЛХИНУКЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(Представлено академиком М. И. Кабачником 4 IX 1972)

Эфиры 5-винилхинуклидин-2-карбоновой кислоты представляют интерес как ключевые вещества в полном синтезе алкалоидов хинина (¹), хинидина, цинхоина и цинхонамина (²), а также для получения физиологически активных 2,5-дизамещенных хинуклидина. В литературе описано приготовление этого типа соединений только путем расщепления молекулы хинина через хининон и его оксим с последующей бекмановской перегруппировкой (³) или окислительной деструкцией хинамина (⁴). Какие-либо данные о синтезе 5-винилхинуклидин-2-карбоновой кислоты или ее производных отсутствуют. Нами впервые осуществлен синтез метилового эфира 5-винилхинуклидин-2-карбоновой кислоты, который проводился по схеме:



В основу синтеза легли разработанные нами ранее методы построения 2,5-дизамещенных хинуклидина путем циклизации по Дикману 2-замещенных 1-карбалкоксиметилизонипекотиновых эфиров (⁵) и введения в β -положение хинуклидинового ядра винильной группы путем двукратного использования реакции Виттига (⁶).

Диметилловый эфир 2,4-пиридиндикарбоновой кислоты (I) *, полученный при окислении 2,4-лутидина, каталитически (с платиной) восстанавливался в метанольном растворе хлористого водорода при комнатной температуре и давлении 20–30 см водяного столба до хлоргидрата диметилового эфира 2,4-пиперидиндикарбоновой кислоты, т. пл. 151,5–152°, выход 84%. Основание II подвергалось алкилированию в кипящем метаноле (4 часа) эквимолярным количеством метилового эфира бромуксусной кислоты в присутствии прокаленного поташа. Выход III 89%, т. кип. 137–138° (0,5 мм), n_D^{20} 1,4717. Циклизация III с метилатом калия при кипячении в толуоле (5 час.) с последующим кислотным расщеплением кетодиэфира (кипячение 15 час. с конц. HCl) и этерификацией образующейся 5-кетохинуклидин-2-карбоновой кислоты метанольным раствором хлористого водорода привела к соединению IV с общим выходом 61,2%, т. кип. 113–114° (0,5 мм), n_D^{20} 1,4848. Метилловый эфир 5-кетохинуклидин-2-карбоновой

* Все соединения охарактеризованы полными элементными анализами.

кислоты (IV) является менее реакционноспособным во взаимодействии с нуклеофильными реагентами по сравнению с хинуклидом-3, лишенным β -карбометокси-группы (¹). Поэтому условия, разработанные ранее для синтеза 3-формилхинуклидина (с фениллитием в эфире), оказались непригодными для осуществления реакции IV с метоксиметилентрифенилфосфораном. Указанный фосфоран, будучи неустойчивым продуктом, успевает разложиться еще до взаимодействия с IV. Даже в 1,2-диметоксиэтане с гидридом натрия при использовании двойного избытка фосфорана реакция приводит к смеси IV и V, разделение которой удается осуществить методом препаративной газо-жидкостной хроматографии *. Выход V составляет 17%. Использование при взаимодействии IV с указанным фосфораном в качестве среды диметилсульфоксида активизирует процесс. Реакцию

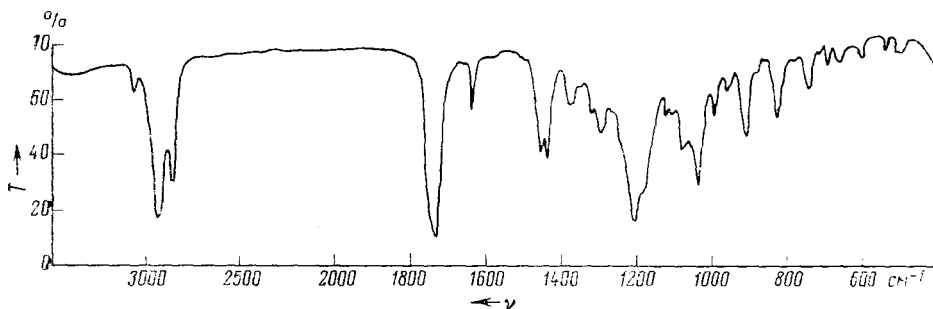


Рис. 1. И.-к. спектр метилового эфира 5-винилхинуклидин-2-карбоновой кислоты (VII)

в этом случае проводят с двукратным прибавлением свежеприготовленных порций фосфорана (1,5 + 1 эквивалент) при температуре 15–20° в течение 2,5 час. и получают чистый V с выходом 56%, т. кип. 93–94° (0,5 мм), n_D^{20} 1,5042. Необходимость работы с препаративным газо-жидкостным хроматографом при таком проведении реакции отпадает.

Омыление метоксиметиленовой группы в V кипящей 18% HCl завершается за 3 часа (хроматографический контроль), но сопровождается омылением также и сложноэфирного остатка, что, в свою очередь, требует дополнительной этерификации. Выход метилового эфира 5-формилхинуклидин-2-карбоновой кислоты (VI) 66%, т. кип. 107–108° (0,3 мм), n_D^{20} 1,4951. И.-к. спектр: 2730, 1732 см^{-1} (C=O) **. Если для получения фосфорана из метоксиметилтрифенилфосфонийхлорида необходимо применение диметилнатрия, то образование ильда из трифенилметилфосфонийбромида при дальнейшем наращивании боковой углеродной цепи происходит с амидом натрия в жидком аммиаке, и возникающий реагент Виттига гладко взаимодействует в эфире с формилпроизводным VI. Выход метилового эфира 5-винилхинуклидин-2-карбоновой кислоты на этой стадии 56,2%, т. кип. 78–80° (0,5 мм), n_D^{20} 1,4991. И.-к. спектр: 3070, 1637 см^{-1} (C=C) (рис. 1).

Чистота всех синтезированных соединений подтверждена данными газо-жидкостной хроматографии и хроматографии на бумаге, а также спектрами п.м.р. Спектры п.м.р. хорошо согласуются со структурой веществ V–VII и позволяют сделать вывод, что эти вещества представляют собой

* Препаративная газо-жидкостная хроматография проводилась на автоматическом хроматографе Руче — Unicam серии 105 с пламенно-ионизационным детектором на колонке 4,6 × 8 мм, заполненной силиконовым эластомером SE-30 (25%) на силинизированном диатомите О с размером частот 60–72 меш при скорости азота 150 мл/мин и температуре 200°.

** И.-к. спектры были сняты на приборе UR-10 в виде суспензии в вазелиновом масле.

сумму пространственных изомеров*. Отнесение мультиплетов в области сигналов протонов хинуклидинового ядра (1,2—3,5 м.д.) для соединений V—VII трудно выполнимо и результативным оказывается только рассмотрение сигналов протонов боковых цепей. В спектре п.м.р. V (в CCl_4) сигналам метильных протонов группы $-\text{COOCH}_3$ в положении 2 принадлежит интенсивный уширенный синглет при δ 3,59 м.д. В более сильном поле наблюдаются четыре синглета метильных протонов группы $\text{CH}_3\text{OCH}=\text{}$ (δ 3,41; 3,42; 3,44 и 3,46 м.д., суммарная интенсивность 3 протонных единицы), что указывает на существование 4 изомеров: двух геометрических

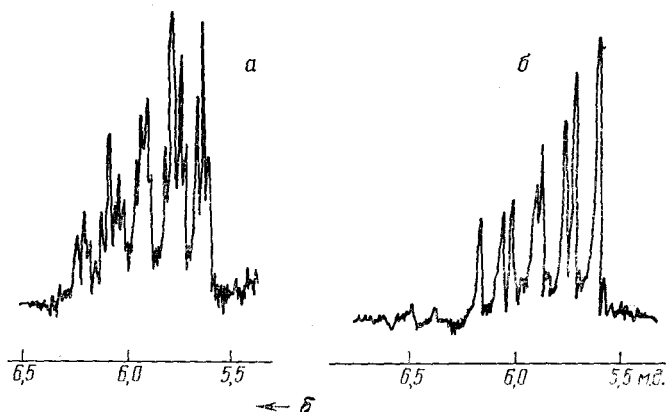


Рис. 2. Фрагмент спектров п.м.р. метилового эфира 5-винил-хинуклидин-2-карбоновой кислоты (а) и 3-винилхинуклидина (б)

относительно двойной связи C_3-C_9 и двух диастереомеров (асимметрические центры C_2 и C_4). В более слабом поле (5,55—5,70 м.д.) находится соответствующая группа мультиплетов протона при C_9 . О существовании диастереомерных форм VI свидетельствует наличие в спектре (в CCl_4) по крайней мере двух сигналов метильных групп $-\text{COOCH}_3$ при δ 3,61—3,64 м.д. и формальных протонов при δ 9,61—9,70 м.д. Сравнение винильной части спектра п.м.р. VII и 3-винилхинуклидина позволило показать (рис. 2) присутствие по крайней мере 3 диастереомеров (асимметрические центры C_2 , C_4 и C_5), о чем свидетельствует наличие в области ~5,8 м.д. трех октетов протона C_9H с относительными интенсивностями ~1:2:3. Протонам при C_{10} (δ 5,0 м.д.), как и в 3-винилхинуклидине, принадлежит сложный мультиплет, компоненты которого в случае VII уширены из-за наложения сигналов диастереомеров.

Всесоюзный научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт
им. С. Орджоникидзе
Москва

Поступило
30 VIII 1972

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Л. Н. Яхонтов, Усп. хим., **29**, 74 (1960). ² Чэнь Чан-бай, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, ДАН, **123**, 707 (1958). ³ Р. П. Евстигнеева, Чэнь Чан-бай, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **30**, 473 (1960).
- ⁴ P. Goutarel, M. M. Janot et al., Helv. chim. acta, **33**, 150 (1950). ⁵ Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова, М. В. Рубцов, ЖОХ, **30**, 519 (1960). ⁶ Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова и др., ДАН, **162**, 1075 (1965). ⁷ Л. Н. Яхонтов, Л. И. Мастафанова и др., Хим. гетероцикл. соед., № 5, 881 (1968).
- ⁸ Л. И. Мастафанова, К. Ф. Турчин и др., там же, № 12, 1665 (1971).

* Спектры п.м.р. сняты на спектрометрах JNM-4H-100 и C-60HL с рабочей частотой 100 и 60 Мгц; спектр IV рассмотрен ранее (^{7,8}).