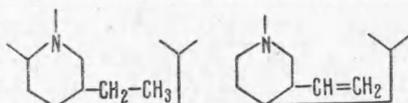


Н. А. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ, Р. П. ЕВСТИГНЕЕВА, Т. С. ЛЕВЧЕНКО  
и К. М. ФЕДЮШКИНА

### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ АЛКАЛОИДОВ ИПЕКАКУАНЫ И ХИННОГО ДЕРЕВА

(Представлено академиком В. М. Родионовым 13 IX 1951)

В предшествующем сообщении о синтезе алкалоидов эметиновой группы<sup>(1)</sup> описана схема синтеза этих алкалоидов, разработанная нами исходя из эфира глютаконовой кислоты и алкилзамещенных циануксусных эфиров. Дальнейшая разработка этого синтеза позволила нам распространить его и на другие соединения, содержащие пиперидиновую группировку такого же типа, как имеется в эметине (А), а именно: на мерохинен, гомомерохинен (Б) и их дигидросоединения:



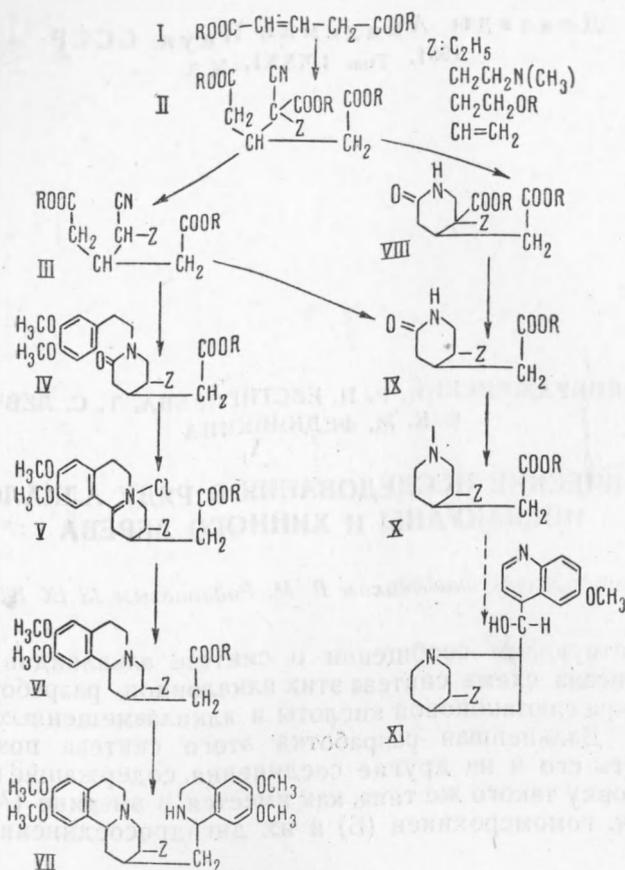
А (см. VII)

Б (см. X, XI)

Таким образом, описываемые в этой работе превращения являются путем к синтезу как алкалоидов ипекакуаны, так и алкалоидов хинного дерева.

Они выражаются следующей общей схемой (см. стр. 430).

Левая часть схемы (I—VII) представляет один из вариантов синтеза эметина. Реакция проводится следующим образом. Этиловый эфир глютаконовой кислоты (I) конденсируют с этиловым эфиром циануксусной кислоты и иодистым этилом в присутствии алкоголята натрия в этиловый эфир β-(α'-циан-α'-карбэтоксипропил)глутаровой кислоты, т. кип. 160—162° при 1 мм (II, Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). После омыления вычисленным количеством алкоголята натрия и воды и последующего подкисления и декарбоксилирования выделяют этиловый эфир β-(α'-циан)пропилглутаровой кислоты, т. кип. 135—137° при 1 мм (III, Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). При совместной восстановительной конденсации синтезированного эфира с гомовератриламином в присутствии скелетного никелевого катализатора получают этиловый эфир N-гомовератрил-δ-этил-α-пиперидон-γ-уксусной кислоты, т. кип. 213—214° при 0,3 мм (IV, Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), который далее подвергают циклизации с помощью хлорокиси фосфора при кипении в абсолютном толуоле. Образующийся хлорид переводят в иодид, т. пл. 257—258° (V, Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), затем гидрируют в присутствии

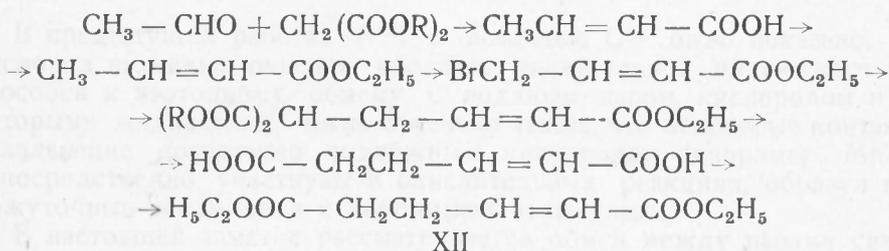


окиси платины в среде абсолютного спирта и получают этиловый эфир 4', 5'-диметокси-6-этил-3, 4, 5, 6, 7, 8-гексагидро-(1, 2 : 1', 2')-бензхинолизин-7-уксусной кислоты (VI, Z =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), т. пл. хлоргидрата его 195—196°. Конденсацией с гомовератриламином, замыканием цикла и каталитическим гидрированием получают основания алкалоида эметина (VII, Z =  $\text{C}_2\text{H}_5$ ): твердое и жидкое, представляющие собой смесь стереоизомерных эметинов.

Для выделения индивидуальных изомеров полученные основания переводились в соли с различными органическими кислотами. Из твердого изомера через ряд кристаллических солей удалось получить соответствующее *dl*-основание. *d*-виннокислая соль последнего (т. пл. 159—161,5°), а также выделенное из этой соли основание (т. пл. 71,5—72,5°) полностью идентичны, соответственно, с *d*-тарtratом и основанием *l*-эметина природного.

Распространение разработанного нами синтеза применительно к синтезу хинных алкалоидов представлено на правой стороне схемы (VIII—XI). В этом случае каталитическое гидрирование этилового эфира  $\beta$ -( $\alpha'$ -циан)-пропилглутаровой кислоты проводят без добавки гомовератриламина и получают эфир  $\delta$ -этил- $\alpha$ -пиперидон- $\gamma$ -уксусной кислоты с т. кип. 180—185° при 0,32 мм (IX, Z =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Полученная омылением этого эфира кислота была подвергнута восстановлению натрием в спиртовом растворе и был получен цинхолйпон (X, Z =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). Как известно, цинхолйпон является одним из основных исходных веществ в синтезе таких алкалоидов хинного дерева, как гидрохинин, гидрокупреин и гидроцинхонин. Разработанная нами схема синтеза приложима также и для получения мерохинена и гомомерохинена, являющихся необходимыми веществами для построения хину-

клиндиновой части молекулы хинина, т. е. являющихся, по существу ключевыми соединениями в синтезе этого важнейшего алкалоида. С этой целью продукт конденсации глутаконового эфира с циануксусным эфиром алкилируют такими галоидными алкилами, как  $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ . Полученный в результате этиловый эфир  $\beta$ -( $\alpha'$ -циан- $\alpha'$ -карбэтокси- $\gamma$ -диметиламино)-пропилглартаровой кислоты с т. кип.  $155-162^\circ$  при 1 мм,  $n_D^{20} = 1,4608$ ,  $d_{20}^{20} = 1,0830$  (II,  $Z = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) переводится в соединение IX или через этиловый эфир  $\beta$ -( $\alpha'$ -циан- $\gamma$ -диметиламино)-пропилглартаровой кислоты с т. кип.  $132-138^\circ$  при 2 мм (III,  $Z = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), или через 4-карбэтоксиметил-5-карбэтокси-5-диметиламиноэтилпиперидон-2 с т. кип.  $182-184^\circ$  при 0,5 мм (VIII,  $Z = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ). Из вещества IX восстановлением и отщеплением диметиламина может быть получен мерохинен (X,  $Z = \text{CH} = \text{CH}_2$ ). Для получения этим путем гомомерохинена необходимо исходный эфир глутаконовой кислоты (I) заменить эфиром дигидромуконовой кислоты (XII). Нами осуществлен синтез последнего по следующей схеме:



Этиловый эфир  $\gamma$ -бромкратоновой кислоты, полученный из этилового эфира кротоновой кислоты действием бромсукцинимиды, конденсируют с малоновым эфиром. Образовавшийся трикарбонный эфир омыляют и после декарбоксилирования получают дигидромуконовую кислоту. Т. кип. диэтилового эфира  $\alpha\beta$ -дигидромуконовой кислоты  $130-134^\circ$  при 15 мм. Синтез этого соединения открывает, как это видно из схемы, путь к построению молекулы хинина.

Поступило  
7 IX 1951

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> Р. П. Евстигнеева, Р. С. Лившиц, Л. И. Захаркин, М. С. Байнова и Н. А. Преображенский, ДАН, 75, 539 (1950).