

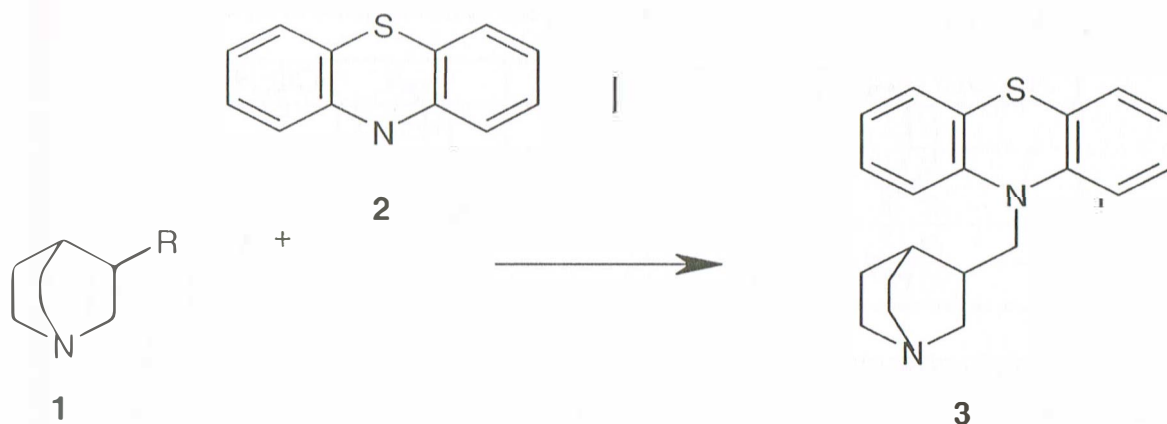
SYNTHESIS OF 3-SUBSTITUTED QUINUCLIDINES AND THEIR APPLICATION FOR MEQUITAZINE SYNTHESIS

3-AIZVIETOTO HINUKLIDĪNU SINTĒZE UN TO IZMANTOŠANA MEKVITAZĪNA SINTĒZEI

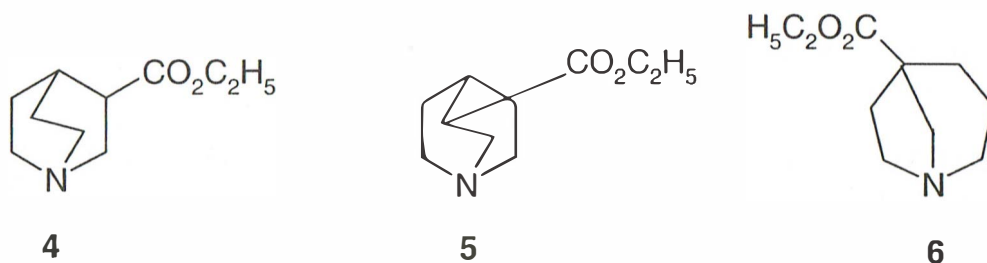
M. Bukša, A. Černobrovijs

Atslēgas vārdi: 3-aizvietoti hinuklidīni, antihistamīni, mekvitazīns.

Pēdējā laikā strauji pieaugusi farmakologu interese par 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumiem. Hinuklidīna atvasinājumiem piemīt augsta bioloģiskā aktivitāte, kura atkarīga no bicikliskā amīna dabas, bet tieši 3-vietā aizvietotiem hinuklidīniem piemīt vērtīgākās farmakoloģiskās īpašības [1, 2]. Tie pētīti, lai tos izmantotu dažādu efektīvu pretalerģisko ārstniecības preparātu iegūšanai. Ir sintezēti dažādi 3-aizvietoto hinuklidīnu atvasinājumi, kas savukārt kondensēti ar dažādām cikliskām struktūrām, pētīta iegūto savienojumu bioloģiskā aktivitāte. Savu nozīmīgumu alerģijas ārstēšanā ir pierādījuši tādi pazīstami preparāti kā fenkarols, bikarfēns, mekvitazīns, kuru struktūrā ir minētais bicikliskais amīns. Mekvitazīns jeb 10-(1-azabicyclo[2.2.2]okt-3-ilmetil)-10H-fenotiazīns ir antihistamīna preparāts, kas īpaši aktīvi darbojas uz H₁ antihistamīniem receptoriem. Tas ir viegli izvadāms un „humāns” pret organismu. Preparāta sintēzes galvenā reakcija ir aktīva 3-aizvietota hinuklidīna **1** reakcija ar fenotiazīnu **2**. Tika sintezēti dažādi 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumi, lai tos izmantotu mekvitazīna **3** sintēzei.



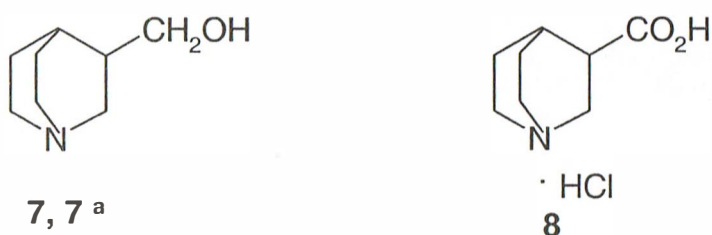
3-Hinuklidīnkarbonskābes esteri ir visizplatītākās izejvielas 3-aizvietoto hinuklidīnu atvasinājumu sintēzei [3, 4]. Mums pieejams bija 3-hinuklidīnkarbonskābes etilesteris **4**. Lielu ieguldījumu 3-karbetoksihinuklidīna **4** pētījumos ienesa kodolmagnētiskas rezonances parādīšanās [4]. Beidzot tika pierādīts, ka 3-karbetoksihinuklidīns **4**, kas tiek iegūts pēc Groba metodes [5], ir 3-etoksikarbonil-1-azabicyclo[2.2.2]- (**4**) un 5-etoksikarbonil-1-azabicyclo[3.2.1]- (**5**) un 1-etoksikarbonil-5-azatriciklo[3.2.1.0]- (**6**) oktānu maisījums (16: 2: 1) [5].



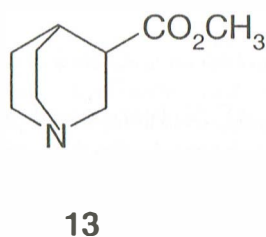
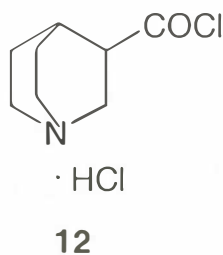
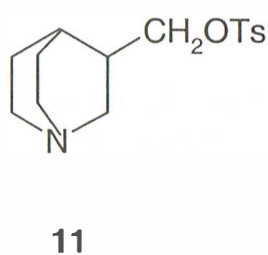
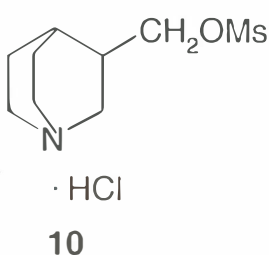
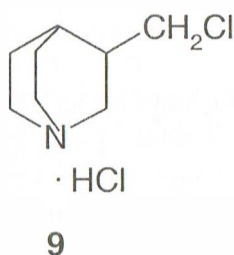
Savienojumu **5** un **6** klātbūtne ietekmē 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumu sintēzes gaitu, galaproduktu iznākumu un kvalitāti.

Darba mērķis bija izpētīt minēto piemaisījumu ietekmi uz 3-aizvietoto hinuklidīnu sintēzi, kurus savukārt tālāk izmanto mekvitazīna **3** sintēzei, kā arī piemeklēt tādu 3-aizvietota hinuklidīna sintēzi, lai piemaisījumi, kurus satur izejviela, vismazāk vai vispār neietekmētu tā sintēzi un iznākumu, un rezultātus izmantot mekvitazīna **3** sintēzei.

Ar šādu mērķi tika sintezēti septiņi 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumi, kā arī veikta 3-karbetoksihinuklidīna **4** attīrīšana. Attīrīšana veikta reakcijā ar skābeņskābi, iegūstot 3-karbetoksihinuklidīna oksolātu, tad pārvēršot to atkal par bāzi un pārdestilējot pie noteikta spiediena un temperatūras, kā arī pēc literatūrā [2] piedāvātas metodes, izmantojot ar hlorūdeņradi piesātinātu dietilēteri. Abos gadījumos iegūts 3-karbetoksihinuklidīns **4** ar augstu tīrības pakāpi (98,7 - 99,8 %). 3-Aizvietoto hinuklidīnu sintēzei izmantojām gan tīro (99,7 %) 3-karbetoksihinuklidīnu, gan 3-etoksikarbonil-1-azabicyklo[2.2.2]- (**1**) un 5-etoksikarbonil-1-azabicyklo[3.2.1]- (**2**) un 1-etoksikarbonil-5-azatriciklo[3.2.1.0]- (**3**) oktānu maisījumu. Reducējot 3-karbetoksihinuklidīnu **4** ar litija alumīnija hidrīdu vai nātrija bis(2-metoksietoksi)litija hidrīdu [6] tika iegūts 3-hinuklidīnmetanols **7** un tā hidrohlorīds **7^a** [3, 4, 5]. Hidrolīzes reakcijā iegūts 3-hinuklidīnkarbonskābes hidrohlorīds **8** ar iznākumu 85 - 96 %.



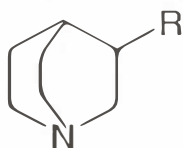
No 3-hinuklidīnmetanola **7** un hidrohlorīda **7^a** aizvietošanas reakcijā ar tionilhlorīdu hloroformā iegūts 3-hlormetilhinuklidīna hidrohlorīds **9** [5], ar mezilhlorīdu metilēnhlorīdā iegūts 3-meziloksimetilhinuklidīna hidrohlorīds **10** (-OMs) un ar p-toluolsulfoskābi toluolā iegūts 3-toziloksimetilhinuklidīns **11** (-OTs) [7]. No 3-hinuklidīnkarbonskābes hidrohlorīda **8** aizvietošanas reakcijā ar tionilhlorīdu iegūts 3-hinuklidīnkarbonskābes hloranhidrīda hidrohlorīds **12** [8] un esterificēšanas reakcijā ar metanolu, skāba katalizatora klātbūtnē iegūts 3-hinuklidīnkarbonskābes metilesteris **13**. Labākie rezultāti tika iegūti, izmantojot savienojumu **8, 9** un **10** sintēzei 3-hinuklidīnmetanola hidrohlorīdu **7^a**.



Reakcijai ar fenotiazīnu **2** izmantojām 3-aizvietotus hinuklidīnus **4**, **9**, **10**, **11** un **12**. 3-Hinuklidīnkarbonskābes metilesteris **13** izmantots analītisko darbu veikšanai. 3-Aizvietoto hinuklidīnu iznākums un mekvitazīna iznākums, izmantojot sintēzei šos 3-aizvietotos hinuklidīnus, doti 1. tabulā.

1. tabula

3-Aizvietoti hinuklidīni (**4**, **9-12**)



Savienojums	R	Iznākums	Mekvitazīna iznākums
4	CO ₂ C ₂ H ₅		25 %
9	CH ₂ Cl	51 %	15 %
10	CH ₂ OMs	70 %	47 %
11	CH ₂ OTs	> 80 %	55 %
12	COCl	76 - 84 %	55 %

3-Aizvietoto hinuklidīnu **9**, **10** vai **11** kondensāciju ar fenotiazīnu veic inertā polārā vai nepolārā šķīdinātājā vai šķīdinātāju maisījumā, inertā atmosfērā, kondensācijas aģenta klātbūtnē [8, 9, 10]. Kā kondensācijas aģentus izmantojām n-BuLi, NaNH₂ vai NaH. 3-Hinuklidīnkarbonskābes hloranhidrīda hidrohlorīda **12** reakciju ar fenotiazīnu **2** veic tetrahidrofurāna un toluola maisījumā attiecībā 3: 1, pie maisījuma viršanas temperatūras. Mekvitazīnu izdala sāls veidā un tad pārvērš par bāzi. Gadījumā, kad tieši izmanto 3-karboxihinuklidīnu **4**, vispirms iegūst N-fenotiazīna magnija bromīdu un tam, neizdalot, pievieno 3-aizvietoto hinuklidīnu **4**. Abos pēdējos minētajos gadījumos kā starpproduktu iegūst 10-(3-hinuklidīnmetil)fenotiazīna amīdu, tad, reducējot ar litija alumīnija hidrīdu un apstrādājot reakcijas maisījumu ar sālsskābes šķīdumu, izdala mekvitazīna hidrohlorīdu, kuru vēlāk pārvērš par bāzi.

Secinājumi

Izstrādātas metodes mekvitazīna sintēzē izmantojamu 3-aizvietoto hinuklidīna atvasinājumu iegūšanai. Sākuma savienojuma, 3-karbetoksihinuklidīna attīrīšanai izmantotas divas metodes, abas tās dod labus rezultātus laboratorijas apstākļos. Rūpnieciskai izmantošanai labāk veikt nevis izejvielu, bet nākamās sintēzes stadijas produktu, 3-aizvietoto hinuklidīnu attīrīšanu.

Mekvitazīna sintēzei izmantoti pieci no astoņiem sintezētajiem 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumiem. Labākie rezultāti iegūti, izmantojot 3-mezil- un 3-toziloksihinuklidīnus.

Symmary

Methods for synthesis of derivatives of 3-substituted quinuclidines suitable for synthesis of mequitazine have been developed. Purification of starting material, 3-carbethoxyquinuclidines, was carried out by two methods, both of them gave good results in laboratory. However, for large scale process it is better to purify product of the next synthetic step, 3-substituted quinuclidines. Five of eight synthesized 3-substituted quinuclidines were used for synthesis of mequitazine. The best results were obtained with 3-mesy- and 3-tosyloxyquinuclidines.

Literatūra

1. J.C.Bondiu, F.Hodac, D.Legroux. Process for the preparation of derivatives of quinuclidine substituted in the 3 position. *Pat. US 4546185* (8 Oct 1985).
2. A.Subissi. Phenothiazine compounds with anti-bronchospastic activity and pharmaceutical compositions containing them. *Pat. US 44603132* (29 Jul 1986).
3. Л.Н.Койков, Е.А.Лисица, Н.А.Алексеева, К.Ф.Турчин, Т.Я.Филипенко. Очистка 3-етоксикарбонилхиноклидина и его превращение в 3-хиноклидинкарбоновую кислоту и 3-хиноклидинметанол. *Химия гетероц. Соед.* **1992**, 11, 1509-1512.
4. J.Gotz, W.Orth, W.Weiss, B.Rapp, H.W.Meffner. Preparation of quinuclidine-3-methanol. *Pat. US 4925942* (15 May 1990).
5. C.A.Grob, E.Renk. 3-Chinuclidincarbonsäure. *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 1689-1698.
6. E.C.Ashby, S.A.Noding. Hydroalumination of alkenes and alkynes with complexmetal hydrides of aluminium in the presence of Cp_2TiCl_2 . *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 1035-1041.
7. C.Gueremy, R.Labey, D.Wirth, M.Auclair. Phenothiazine derivative. *Pat. US 3987042* (19 Oct 1976).
8. H.J.Wadsworth, S.M.Jenkins, B.S.Orlek, F.Cassidy, M.S.Clark, F.Brown, G.J.Riley, D.Graves, J.Hawkins, Ch.B.Naylor. Synthesis and muscarinic activities of quinuclidin-3-yltriazole and -tetrazole derivatives. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1280-1290.
9. C.F.Gallelli, J.L.Catena Ruiz, A.F.Servat, I.J.Bono, D.B.Lopez, J.I.Navarro, C.L.Arnal, C.S.Roca, A.F.Garcia. Carbamates derivatived from arylalkylamines. *Pat. US 0063950* (1 Apr 2004).
10. M.D.Mashokovski. Synthetic quinuclidine derivatives – a new serie of medicinal preparations. *Pharm. Chem. J.*, **1992**, 26, 373-376.

Maija Bukša, masters courses student
Riga Technical University,
Faculty of Material Science and Applied Chemistry
Azenes street 14/24, LV-1048, Riga, Latvia
e-mail: melissa@inbox.lv

Aleksandrs Černobrovijs, RatD director, Dr. Chem
Joint-Stock Company „OlainFarm”
Rupnicu street 5, LV-2114, Olaine, Latvia
e-mail: olainfarm@olainfarm.lv

M. Bukša, A. Černobrovijs. 3-Aizvietoto hinuklidīnu sintēze un to izmantošana mekvitazīna sintēzei.

Darba mērķis ir aktīvo 3-aizvietoto hinuklidīnu sintēze, izmantojot kā starta savienojumu 3-karbetoksihinuklidīnu. 3-Aizvietotie hinuklidīni sintezēti ar mērķi izmantot tos mekvitazīna sintēzei. Mekvitazīns ir anti-histamīnais preparāts, kas īpaši aktīvi darbojas uz H_1 anti-histamīnajiem receptoriem. Preparāta sintēzes galvenā reakcija ir aktīva 3-aizvietota hinuklidīna kondensācija ar fenotiazīnu. Tika sintezēti astoņi 3-aizvietota hinuklidīna atvasinājumi, pieci no tiem izmantoti mekvitazīna sintēzei.

Bukša M., Černobrovijs A. Synthesis of derivatives of quinuclidine substituted in the 3 position and its application in mequitazine synthesis.

The object of this work is active 3-substituted quinuclidines synthesis, used like starting material 3-carbetoxiquinuclidine. 3-Substituted quinuclidines is synthesized with purpose applicated them in the mequitazine synthesis for large scale process. Mequitazine is anti-histamine drugs, what specially active worked on H_1 anti-histamines receptores. The main reaction of the drugs synthesis is active 3-substituted quinuclidine condensation with shenothiazine. It was synthesized eight 3-substituted quinuclidines derivatives, five of them used for synthesis of mequitazine.

Букша М., Чернобровий А. Синтез 3-замещённых хинуклидинов и их использование для синтеза меквитазина.

Целью этой работы является синтез активных 3-замещённых хинуклидинов, используя в качестве стартового соединения 3-карбетоксихинуклидин. 3-Замещённые хинуклидины синтезированы с целью их использования для синтеза меквитазина. Меквитазин антигистаминный препарат, который особенно активно воздействует на H_1 антигистаминные рецепторы. Главной реакцией синтеза препарата является реакция активного 3-замещённого хинуклидина с фенотиазином. Были синтезированы восемь 3-замещённых производных хинуклидина, пять из них использованы для синтеза меквитазина.