

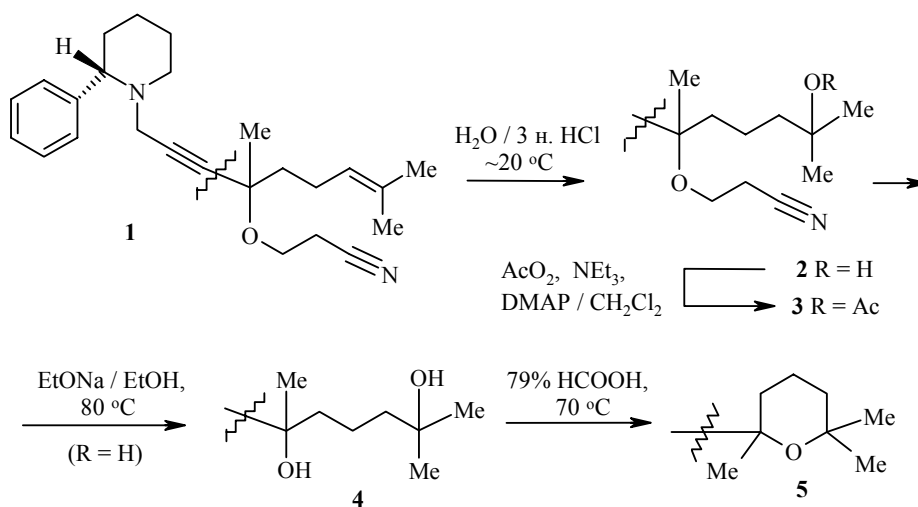
М. В. Мавров, С. Г. Злотин*

**ИЗОПРЕНОИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ N-ПРОПАРГИЛАНАБАЗИНА:
МЯГКАЯ ГИДРАТАЦИЯ ТРИЗАМЕЩЕННОЙ ДВОЙНОЙ СВЯЗИ**

Трехкомпонентной конденсацией (*S*)-анабазина с (2-цианэтоксиде)гидролиналоолом и формальдегидом синтезирован (2*S*,4'*RS*)-*N*-[4,8-диметил-4-(2-цианэтоксиде)нон-7-ен-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (**1**), полученный трехкомпонентной конденсацией (*S*)-анабазина с (2-цианэтоксиде)гидролиналоолом и формальдегидом по методу [1], неожиданно легко превращается в третичный спирт **2** при действии водной HCl (3 н.) при комнатной температуре. Исходный дегидролиналоол, не содержащий фрагментов гетероциклов, не реагирует с водной HCl даже при кипячении [2, 3].

Ключевые слова: анабазин, гомотерпеноиды, пропаргиламины, гидратация.

Установлено, что (2*S*,4'*RS*)-*N*-[4,8-диметил-4-(2-цианэтоксиде)нон-7-ен-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (**1**), полученный трехкомпонентной конденсацией (*S*)-анабазина с (2-цианэтоксиде)гидролиналоолом и формальдегидом по методу [1], неожиданно легко превращается в третичный спирт **2** при действии водной HCl (3 н.) при комнатной температуре. Исходный дегидролиналоол, не содержащий фрагментов гетероциклов, не реагирует с водной HCl даже при кипячении [2, 3].



На основе соединения **2** синтезированы не описанные ранее производные *N*-пропаргиланабазина **3–5**. Так, ацелированием спирта **2** получен ацетат **3**, а взаимодействием с избытком EtONa в кипящем EtOH – диол **4**.

При обработке 70% HCO₂H диол **4** подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием тетрагидропираниланабазина **5**.

Строение соединений **1–5** подтверждено элементным анализом, а также ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектрами. При этом в масс-спектре соединения **2** имеется интенсивный пик фрагментного иона *m/z* 59 [Me₂COH]

(I 100%) наряду с характерными для производных анабазина фрагментными ионами $[M-C_5H_4N]^+$, 199 и 161. Полученные соединения **1–5** имеют большие значения углов оптического вращения, что косвенно указывает на сохранение хирального центра в ходе реакций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker AU-300 (300 и 75 МГц соответственно) в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записывали на спектрофотометре Specord M-80, масс-спектры (ЭУ) – на приборе МАТ-3 (70 эВ, прямой ввод). Оптическое вращение определяли в $CHCl_3$ на поляриметре ПУ-7. Соединения **1–5** выделяли колоночной хроматографией на SiO_2 (Merck), элюируя смесью MeOH (0–10%), EtOAc, насыщенный NH_4OH (0–10%) в CH_2Cl_2 ; для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, элюент система MeOH–EtOAc– NH_4OH , 1:1:9, соотношение объемов, проявление в парах иода. Использовали хлоргидрат анабазина, т. пл. 220–222 °С; основание R_f 0.17, $[\alpha]_D -81.9^\circ$ (c 0.83).

(2S,4'RS)-N-[4,8-Диметил-4-(2-цианэтокси)нон-7-ен-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (1). К смеси 0.24 г (8.0 ммоль) параформа, 0.82 г (4.0 ммоль) 3-(2-цианэтокси)-3,7-диметил-окт-6-ен-1-ина, 0.30 г Cu_2Cl_2 , 0.52 г $AcONa$ и 20 мл диоксана, нагретой до 60 °С, добавляют одной порцией 0.56 г (2.5 ммоль) гидрохлорида анабазина и энергично перемешивают 6 ч при 65–70 °С (контроль по ТСХ). Диоксан упаривают на роторном испарителе, к остатку добавляют водный аммиак (до pH ~8), экстрагируют бензолом (3 × 20 мл), объединенный органический слой промывают насыщенным раствором $NaCl$, сушат $MgSO_4$, продукт выделяют хроматографией на колонке с SiO_2 . Получают 0.95 г (58%) соединения **1**, масло, R_f 0.79, $[\alpha]_D -181.2^\circ$ (c 0.93). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2256, 1656, 1600, 1580, 1436, 1100, 708. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25–1.82 (8H, м, CH_2); 1.42, 1.64, 1.73 (по 3H все с, CH_3); 2.19 (2H, м, $CH_2CH=$); 2.58 (3H, м, CH_2CN , H-6a); 2.93 (1H, уш. д, $J = 11.4$, H-6e); 3.12, 3.19 (по 1H, оба д, $J = 17.0$, $NCH_2C\equiv$); 3.32 (1H, уш. д, $J = 10.4$, H-2); 3.74 (2H, м, OCH_2); 5.12 (1H, т, $J = 6.4$, $CH=$); 7.38 (1H, ш. с, H-5'); 7.69 (1H, уш. д, $J = 7.6$, H-4'); 8.2–9.2 (2H, вырожд. ш. с, H-2',6'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 379 $[M]^+$ (4), 309 (26), 301 $[M-C_5H_4N]^+$ (47), 199 (29), 162 (78), 161 (100), 160 (48), 131 (81), 119 (80), 105 (89), 92 (70), 82 (42), 79 (65), 69 (83), 59 (76), 55 (72). Найдено, %: N 10.58. $C_{24}H_{33}N_3O$. Вычислено, %: N 11.07.

(2S,4'RS)-N-[4-(8-Гидрокси-4,8-диметил-2-цианэтокси)нон-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (2). Смесь 0.40 г (1.0 ммоль) соединения **1** и 25 мл 3 н. HCl перемешивают 5 ч при 20 °С, нейтрализуют NH_4OH и после обработки и хроматографирования на SiO_2 выделяют 0.34 г (68%) спирта **2**. Масло, R_f 0.63, $[\alpha]_D -183.4^\circ$ (c 0.91). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 2256, 1592, 1580, 1432, 1172, 1100, 716. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.18–1.92 (12H, м, CH_2); 1.21, 1.25, 1.26, 1.39, 1.48 (в сумме 9H, все с, CH_3); 2.51–2.70 (3H, м, CH_2CN , H-6a); 2.91 (1H, уш. д, $J = 10.8$, H-6e); 3.08, 3.16 (по 1H, дв. набор д. д, $J = 17.0$, $J = 2.4$, $\equiv CCH_2N$); 3.21 (1H, т. д, $J = 12.8$, $J = 1.7$, H-2); 3.76 (2H, м, CH_2O); 7.26 (1H, м, H-5'); 7.81 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'); 8.49 (1H, д, $J = 4.6$, H-6'); 8.58 (1H, уш. с, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.2, 24.4, 25.6, 26.2, 28.9, 29.3, 35.0, 42.0, 43.7, 44.0, 52.9, 58.7, 62.7, 65.6, 69.9, 74.0 и 79.6 ($C\equiv C$); 86.1, 117.8 ($C\equiv N$); 123.6, 134.9, 138.6, 148.4, 149.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 397 $[M]^+$ (1.0), 301 (7), 199 (13), 161 (59), 136 (29), 131 (74), 122 (61), 124 (62), 106 (31), 69 (57), 59 $[Me_2COH]^+$ (100), 54 (78). Найдено, %: N 10.29. $C_{24}H_{35}N_3O_2$. Вычислено, %: N 10.57.

(2S,4'RS)-N-[8-Ацетокси-4,8-диметил-4-(2-цианэтокси)нон-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (3). К раствору 0.20 г (0.5 ммоль) спирта **2** в 10 мл CH_2Cl_2

при перемешивании и 0 °С добавляют смесь 1.2 мл As_2O_3 , 1.3 мл NEt_3 и 7 мг диметиламинопиридина. Реакционную массу перемешивают 48 ч при 18–20 °С, добавляют смесь 1.5 мл MeOH и 15 мл CH_2Cl_2 и после обработки и хроматографирования на SiO_2 выделяют 0.17 г (78%) ацетата **3**. Масло, содержащее ~2% олефина **1**, R_f 0.72, $[\alpha]_D -201.7^\circ$ (c 0.71). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2256, 1728, 1592, 1576, 1428, 1112, 1100, 720. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.02–1.79 (12H, м, CH_2); 1.34 (9H, ш. с, CH_3); 1.82 (3H, с, CH_3CO); 2.38–2.57 (3H, м, CH_2CN , H-6a); 2.82 (1H, уш. д, $J = 11.0$, H-6e); 3.01, 3.12 (по 1H, оба д, $J = 17.0$, $\equiv\text{CCH}_2\text{N}$); 3.18 (1H, уш. д, $J = 12.0$, H-2); 3.64 (2H, сект, $J = 6.4$, CH_2O); 7.14 (1H, д. д, $J = 7.4$, $J = 4.6$, H-5'); 7.57 (1H, уш. д, $J = 7.4$, H-4'); 8.38 и 8.46 (по 1H, оба уш. с, H-2',6'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 439 $[\text{M}]^+$ (1.1), 301 (34), 199 (19), 161 (100), 119 (64), 105 (65), 92 (68), 84 (79), 69 (72), 55 (74). Найдено, %: N 9.69. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: N 9.56.

(2S,4'RS)-N-(4,8-Дигидрокси-4,8-диметилнон-2-ин-1-ил)-2-(3-пиридил)пиперидин (4). Смесь 0.40 г (1.0 ммоль) цианопроизводного **2** и 10 мл 2% раствора EtONa в EtOH выдерживают 7 ч при 80 °С, нейтрализуют катионитом КУ-2 (H^+ -форма), растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на SiO_2 , получают 0.16 г (47%) диола **4**, содержащего ~4% неидентифицированной примеси. Вязкое масло, R_f 0.45, $[\alpha]_D -176.4^\circ$ (c 1.0). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390, 1590, 1584, 1432, 1172, 1116, 1100, 756, 716. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$, 2:1), δ , м. д. (J , Гц): 1.11, 1.36 (6H и 3H, оба уш. с, CH_3); 1.08–1.92 (12H, м, CH_2); 2.52 (1H, т, $J = 12.2$, H-6a); 2.88 (1H, перекр., H-6e); 2.92, 3.09 (по 1H, оба д, $J = 17.1$, $\equiv\text{CCH}_2\text{N}$); 3.31 (1H, перекр., H-2); 4.08, 5.09 (по 1H, уш. с, OH); 7.38, 7.70, 8.46, 8.52 (все по 1H, уш. с, НРy). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.7, 24.4, 25.6, 28.9, 29.3, 30.2, 34.9, 42.9, 43.8, 44.2, 52.9, 62.8, 67.5, 70.3, 76.2, 90.5, 123.6, 135.3, 138.9, 148.1, 149.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 $[\text{M}]^+$ (13), 328 (26), 312 (59), 268 (53), 250 (90), 245 (58), 226 (50), 200 (66), 162 (100), 161 (31), 123 (96), 85 (86), 77 (60), 69 (50), 55 (52). Найдено, %: N 8.47. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: N 8.13.

(2S)-N-[3-(2,6,6-Триметилтетрагидропиран-2-ил)проп-2-ин-1-ил]-2-(3-пиридил)пиперидин (5). Смесь 0.34 г (1.0 ммоль) диола **4** и 2 мл 70% HCOOH перемешивают 4 ч при 70 °С (контроль по ТСХ), нейтрализуют водным аммиаком до pH~8, экстрагируют Et_2O (3×20 мл). Продукт **5** выделяют хроматографией на SiO_2 , 0.15 г (47%), масло, R_f 0.82, $[\alpha]_D -194.2^\circ$ (c 0.5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1592, 1576, 1428, 1220, 1076, 988, 716. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-d}_6\text{-CCl}_4$, 1:3), δ , м. д. (J , Гц): 1.13, 1.40 (3H и 6H, оба с, CH_3); 1.25–1.96 (12H, м, CH_2); 2.55 (1H, т, $J = 13.6$, H-6a); 2.91 (1H, уш. д, $J = 10.2$, H-6e); 3.01, 3.10 (по 1H, оба д, $J = 17.2$, $\equiv\text{CCH}_2\text{N}$); 3.30 (1H, д, $J = 11.0$, H-2); 7.25 (1H, д. д, $J = 7.3$, $J = 4.7$, H-5'); 7.64 (1H, д, $J = 7.3$, H-4'); 8.42, 8.46 (по 1H, уш. с, H-6',2'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 326 $[\text{M}]^+$ (30), 248 $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$ (100), 199 (14), 161 (32), 43 (26). Найдено, %: N 8.41. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: N 8.58.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. В. Мавров, С. Г. Злотин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1576 (2007).
2. М. Б. Эрман, Е. В. Головачева, С. Е. Гулый, Д. Л. Засецкий, Л. А. Шутикова, В. Г. Черкаев, И. С. Аульченко, *ЖОрХ*, **26**, 262 (1990).
3. H. Pakdel, S. Sarron, C. Roy, *J. Agric. Food. Chem.*, **49**, 4337 (2001).

*Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 119991, Россия
e-mail: zlotin@ioc.ac.ru*

Поступило 12.03.2008