

Л. М. Косточка, В. П. Лезина, М. Л. Косточка

СИНТЕЗ 3-(2-АРИЛОКСАЗОЛИДИН-3-ИЛ)ТРОПАНОВ

Взаимодействием ароматических альдегидов с 3-[N-(2-гидроксиэтил)-амино]тропаном получены 3-(2-арилоксазолидин-3-ил)тропаны. Реакцией бензиламиноэтанола с 8-карбэтоксинортропан-3-оном получен 3-бензил-оксазолидин-2-спиро-3'-8'-карбэтоксинортропан.

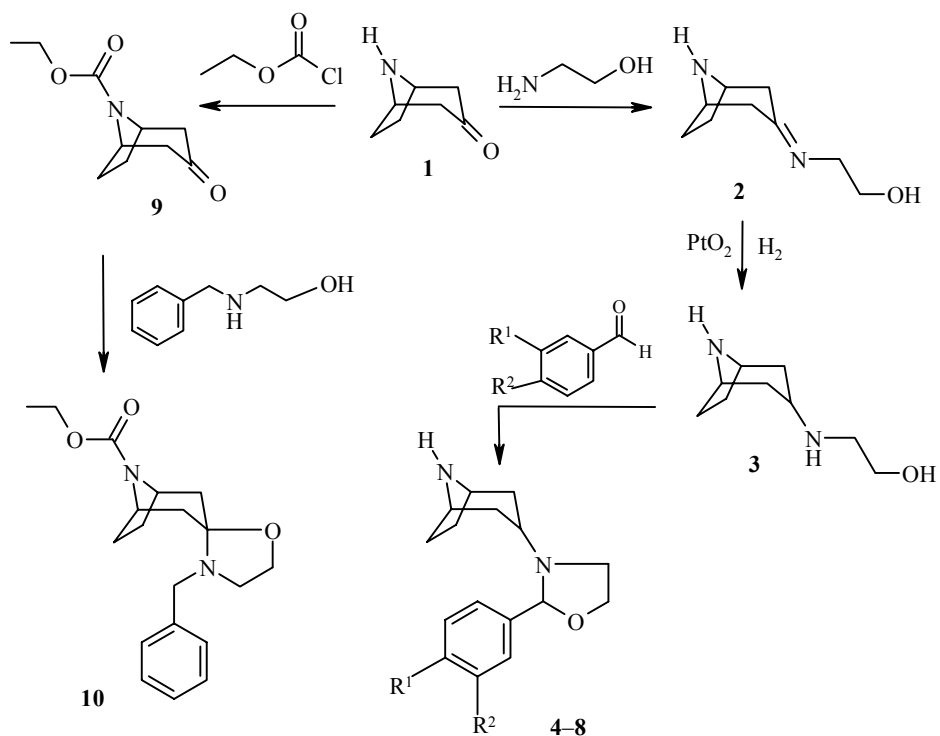
Ключевые слова: оксазолидины, оксазолидинтропаны, спирооксазолидинтропан, тропан-3-он.

Производные тропана обладают широким спектром биологической активности: транквилизирующей, спазмолитической, антиаритмической и т. д. оксазолидины, в свою очередь, также представляют интерес как противосудорожные средства. В связи с этим синтез новых производных тропана, содержащих в качестве фрагмента 2-арилоксазолидин, представляет интерес не только в плане поиска новых соединений с потенциальной биологической активностью, но и в химическом, открывая возможность выхода к не известным ранее полициклическим соединениям на основе тропановых алкалоидов.

При взаимодействии ароматических альдегидов с N-(1,2,5-триметил-4-пиперидил)аминоэтанолом образуются 3-(1,2,5-триметил-4-пиперидил)-2-арилзамещенные оксазолидины [1].

Реакцией тропан-3-она (**1**) с аминоэтанолом получено соответствующее основание Шиффа тропанона **2**, гидрирование которого при комнатной температуре и обычном давлении над PtO₂, по-видимому по аналогии с данными работ [2, 3], приводит к смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров, хотя в спектре ЯМР ¹H мы не наблюдаем двойного набора сигналов и не можем разделить их газожидкостной хроматографией. Взаимодействием полученного 3-[N-(2-гидроксиэтил)амино]тропана (**3**) с ароматическими альдегидами — бензальдегидом, 4-метокси-, 4-бром-, 3,4-диметокси- и 4-диметиламинобензальдегидами в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты получены 3-(2-арилоксазолидин-3-ил)тропаны **4–8** (см. схему).

Попытка получить спиротропан, содержащий фрагмент оксазолидина, взаимодействием тропан-3-она **1** с бензиламиноэтанолом не имела успеха вследствие влияния электронной пары азота на пространственно сближенную карбонильную группу кетона [4]. Действительно, использование уретана **9** в качестве исходного соединения [5] приводит к образованию 3-бензилоксазолидин-2-спиро-3'-8'-карбэтоксинортропанона (**10**) в указанных выше условиях.



4 $R^1 = R^2 = H$; 5 $R^1 = MeO, R^2 = H$; 6 $R^1 = R^2 = MeO$; 7 $R^1 = Br, R^2 = H$;
8 $R^1 = NMe_2, R^2 = H$

Отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР 1H соединений **4–8**, **10** проведено на основании экспериментов по двойному резонансу, сигналы протонов четырех метиленовых групп тропанового кольца проявляются в спектре в области 1.40–2.15 м. д. (табл. 2). Сигналы протонов фрагмента

Т а б л и ц а 1

Характеристики оксазолидинтропанов **4–8**, **10**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. кип., °С*	Выход, %
		С	Н	Н		
4	$C_{16}H_{24}N_2O$	<u>73.99</u>	<u>8.89</u>	<u>10.7</u>	171–174	69
		73.8	9.93	10.76		
5	$C_{18}H_{26}N_2O_2$	<u>70.5</u>	<u>8.63</u>	<u>9.31</u>	188–190	61
		70.58	8.49	9.15		
6	$C_{19}H_{28}N_2O_3$	<u>68.83</u>	<u>8.63</u>	<u>8.27</u>	202–204	40
		68.67	8.4	8.4		
7	$C_{17}H_{23}BrN_2O$	<u>58.3</u>	<u>6.38</u>	<u>7.74</u>	201–202	30
		58.13	6.55	7.97		
8	$C_{19}H_{29}N_3O$	<u>72.42</u>	<u>9.47</u>	<u>13.22</u>	200–202	7
		72.38	9.2	13.33		
10	$C_{19}H_{26}N_2O_3$	<u>69.34</u>	<u>7.89</u>	<u>8.28</u>	194–197	49
		69.09	7.87	8.48		

* Для соединений **4–8** давление 1 мм рт. ст., для соединения **10** – 2 мм рт. ст.

Спектры ЯМР ^1H оксазолидинтропанов 4–8, 10

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.								
	Тропановый цикл				Оксазолидиновый цикл			Н-аром. система ArX_2 , м	Заместители в аром. кольце (с)
	CH_2 (8H, м)	N- CH_3	CH (1H, м)	1-, 5-H (2H)	N- CH_2 (2H)	O- CH_2 (2H, м)	CH (1H, с)		
4	1.45–2.10	2.16 (3H, с)	3.05	2.90 (м)	2.90 и 3.22 (два м)	3.87	5.35	7.25–7.60 (5H)	
5	1.45–2.10	2.17 (3H, с)	3.05	2.81 (м)	2.82 и 3.20 (м)	3.84	5.25	6.80–7.45 (4H)	3.80 (3H, OCH_3)
6	1.45–2.15	2.2 (3H, с)	3.1	2.82 и 2.90 (два м)	2.90 и 3.22 (два м)	3.87	5.25	6.80–7.10 (3H)	3.86 (6H, $(\text{OCH}_3)_2$)
7	1.40–2.15	2.20 (3H, с)	3.05	2.85 и 2.91 (два м)	2.91 и 3.15 (два м)	3.86	5.30	7.30–7.50 (4H)	
8	1.40–2.10	2.2 (3H, с)	3.05	2.90 (м)	2.90 и 3.20 (два м)	3.87	5.20	6.65–7.35 (4H)	2.95 (6H, $(\text{NCH}_3)_2$)
10	1.60–2.20	–*		4.36 (м)	2.75 (м)	3.90		7.20–7.95 (5H)	3.55 (2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$)

N-CH₂-CH₂-O оксазолидинового цикла представлены мультиплетами в диапазоне 2.85–4.00 м. д. Характерной особенностью спектров соединений **4–8** является наличие мультиплетного сигнала протона 3-Н тропанового кольца при 3.05 и синглета в области 5.30 м. д. протона 2-Н оксазолидинового кольца. Отсутствие указанных выше сигналов в спектре ЯМР ¹H соединения **10** свидетельствует о спиросоочленении тропанового и оксазолидинового колец.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре Bruker A-250 (250 МГц), растворитель CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. ГЖХ анализ всех соединений проводили на хроматографе Цвет-152 (колонка *l* 0.7 м, *d* 3 мм, жидкая фаза SE-30/5% на Chromaton-N-AW 0.16–0.20 мм). Газ-носитель – азот, программирование температуры 75–300 °С, 20 °С/мин.

3-[N-(2-Гидроксиэтил)имино]тропан (2). Смесь 16 г (0.11 моль) тропан-3-она (**1**), 7 г (0.11 моль) аминоэтанола кипятят 6 ч в 100 мл бензола с насадкой Дина–Старка до прекращения выделения воды. Реакционную смесь упаривают, остаток перегоняют в вакууме, получают 13 г (63%) имина **2**, т. кип. 129–131 °С (1 мм рт. ст.).

3-[N-(2-Гидроксиэтил)амино]тропан (3). К раствору 13 г (0.07 моль) имина **2** в 70 мл этанола добавляют 0.3 г PtO₂, гидрируют при перемешивании при комнатной температуре до исчерпывающего поглощения водорода (1.6 л H₂). Затем катализатор отфильтровывают, этанол упаривают, остаток перегоняют в вакууме. Получают 10.8 г (82%) соединения **3**, т. кип. 140–141 °С (1 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.5–2.15 (8H, м, CH₂ троп. кольцо); 2.25 (3H, с, N-CH₃); 2.65–2.75 (2H, м, 1-, 5-Н троп. кольцо); 2.8–2.9 (1H, м, 3-Н троп. кольцо); 3.0–3.1 (2H, м, N-CH₂); 3.6–3.7 (2H, м, CH₂OH).

3-(2-Арилоксазолидин-3-ил)тропаны 4–8. К эквимольному раствору соединения **3** и соответствующего бензальдегида в бензоле добавляют каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты и кипятят с насадкой Дина–Старка до максимального выделения воды (6–8 ч). Смесь охлаждают, промывают водой и сушат CaCl₂. Отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме, получают арилоксазолидины тропана **4–8**.

3-Бензилоксазолидин-2-спиро-3'-8'-карбэтоксинортропан (10). Раствор 4.5 г (0.025 моль) N-карбэтокситропан-3-она (**9**) и 4.49 г (0.03 моль) бензиламиноэтанола в 35 мл толуола кипятят в присутствии *n*-толуолсульфокислоты 8 ч до прекращения выделения воды. Реакционную смесь обрабатывают описанным выше способом. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме. Получают 4 г (49%) соединения **10**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Р. Багдасарян, А. О. Тосунян, *Арм. хим. журн.*, № 11, 337 (1990).
2. J. M. McGill, E. S. LaBell, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3977 (1996).
3. T. N. Riley, J. R. Bagley, *J. Med. Chem.*, **22**, 1167 (1979).
4. A. M. Halpern, A. L. Lions, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3242 (1976).
5. J. G. Fischer, Gy. Mikite, *Acta Chem. Acad. Sci. Hung.*, **68**, 253 (1971).

Научно-исследовательский институт
фармокологии РАМН, Москва 125315
e-mail: m_kostochka@mail.ru

Поступило в редакцию 23.04.2001