

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

ФОТОИНИЦИИРОВАННОЕ N- $\beta$ -ОКСИАЛКИЛИРОВАНИЕ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТРОПАНА

Изучена реакция фотоокисления тропановых производных кетонами, показана направленность реакции по группе N—CH<sub>3</sub> с образованием продуктов N-алкилирования и бистропановых производных. Методом спектроскопии ПМР зафиксировано наличие двух диастереомеров в солях N-алкильных производных тропана. Предложен альтернативный метод синтеза труднодоступных аминоспиртов.

Одной из наиболее изученных реакций в препаративной органической фотохимии является фотовосстановление кетонов аминами и спиртами, приводящее в случае вторичных и третичных аминов к деалкилированию последних [1, 2], а в случае спиртов — к пинаконам [3, 4, 5, 6]. Необходимо при этом отметить, что в качестве восстановителей амины превосходят спирты [2].

В связи с тем, что нас интересовала возможность препаративного синтеза потенциально физиологических активных соединений в ряду производных тропана, было изучено фотоокисление тропана и его аналогов кетонами различного строения.

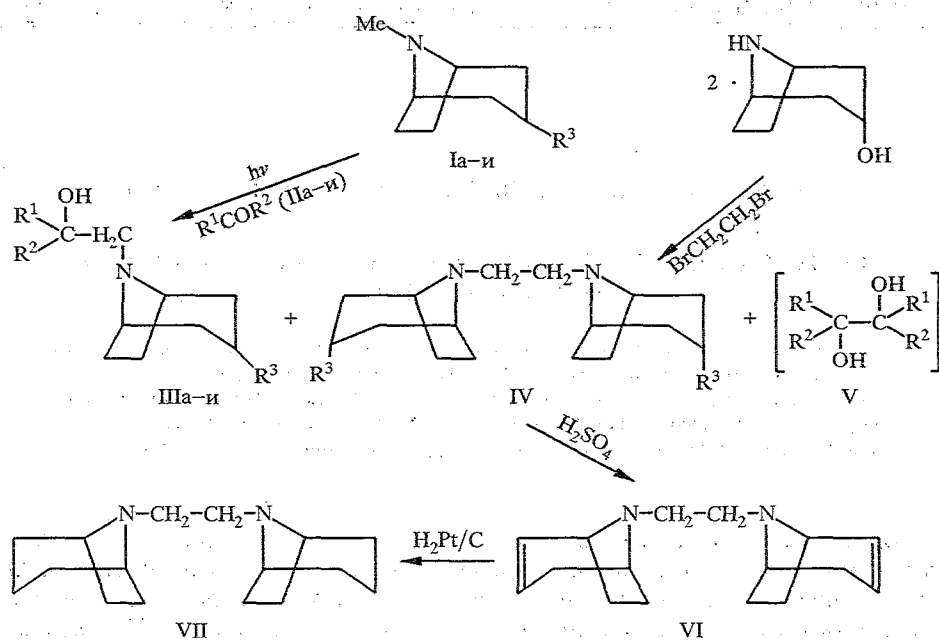
Тропан I — бициклическая конденсированная система — содержит два фотореакционных центра — третичную амино- и вторичную спиртовую группы, что, учитывая сказанное выше, не исключало возможность реакции по двум направлениям. Ранее нами на примере пиперидола [7] и тропина (предварительное сообщение см. [8]) была показана возможность фотоокисления последних кетонами. По литературным данным известно также, что фотоокисление тропановых алкалоидов, сенсibilизированное солями, приводит только к N-деметилированным продуктам [9, 10].

Реакцию тропана и его производных — тропина, псевдотропина, 3-ацетилтропина, 3-хлортропина и тропинона проводили в бензоле под действием света с  $\lambda > 250$  нм при соотношении амин : кетон 1 : 2. Фотолит вели до практического исчезновения амина или до установления равновесия (ГЖХ контроль). В качестве карбонильных компонентов были использованы алифатические, жирно-ароматические и ароматические кетоны II (ацетон, ацетофенон, бензофенон).

На основании совокупных данных анализа было показано, что фотоокисление тропана и его производных протекает только за счет реакционного центра, связанного с третичной аминогруппой тропана; наличие в спектрах ПМР соединений IIIa—и протона при  $\sim 4$  м. д., находящегося в положении 3 тропанового кольца, говорит о том, что второй фотореакционный центр в реакции не участвует. Продуктов, отвечающих другим направлениям реакции, не было выделено ни в одном из случаев.

Фотоиницируемое окисление тропана Ia—и протекает с образованием трех веществ: первое — продукт присоединения кетильного радикала к  $\alpha$ -аминоалкильному радикалу IIIa—и, второе (IV) — продукт димеризации двух  $\alpha$ -аминоалкильных радикалов, выделенных в случае реакции тропина с кетонами IIб—г, и третье (пинаконы V) — продукт димеризации двух кетильных радикалов (не изолировались).

Результаты опытов и спектральные характеристики аддуктов представлены в таблице.



I, II, III, V а  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{H}$ ; б  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$ ; в  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$ ;  
г  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$ ; д  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$  ( $\beta$ ); е  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{OH}$  ( $\beta$ ); ж  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  
 $\text{R}^3 = \text{OCOCH}_3$ ; з  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{Cl}$ ; и  $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^3 = \text{O}$ . IV  $\text{R}^3 = \text{OH}$

Интересно отметить, что в спектрах ПМР солей соединений IIIб, IIIж с трифторуксусной кислотой наблюдается двойной набор сигналов, который отсутствует в спектрах оснований этих и других соединений данного ряда. Это явление может быть связано с замедлением инверсии атома азота для указанных выше солей и образованием равновесной смеси двух стереоизомеров с экваториальным и аксиальным расположением заместителя при атоме азота; соотношение двух форм 19 : 1 соответственно. Образование стереоизомеров было отмечено ранее в ряде работ [11, 12], однако в основном для солей тропановых соединений, содержащих группу N—CH<sub>3</sub>.

Соединение IV представляет собой высокоплавкие нерастворимые практически в большинстве растворителей кристаллы, которые осаждаются на стенках реактора при фотолизе и которые необходимо периодически удалять для дальнейшего протекания реакции. Структура бистропина IV, наряду с обычными методами, была доказана также встречным синтезом — взаимодействием нортропина с 1,2-дибромэтаном. Идентичность соединений IV, полученных обоими путями, доказана методом ИК спектроскопии.

Отщеплением двух молекул воды от бистропина IV получен диен VI с выходом 64,6%, имеющий в спектре ПМР четыре сигнала протонов при 5,3...5,9 м. д., а в масс-спектре — пик молекулярного иона, равного 244, и соответствующую фрагментации. Диен VI легко гидрируется над Pt с образованием бистропановой структуры VII. При фотолизе соединения Ia наряду с продуктом IIIа образуется с выходом 15% соединение VII, которое было идентифицировано методом ГЖХ с соединением, полученным восстановлением диена VI.

Фотолиз смеси псевдотропина Id,e с бензофеноном и ацетоном в стандартных условиях приводит также к продуктам присоединения кетильного радикала к  $\alpha$ -аминоалкильному радикалу псевдотропина, однако реакция с псевдотропином идет с более низкими выходами, чем в случае аналогичной реакции с тропином. Практически не образуется бисструктура IV, что говорит о влиянии на ход реакции внутримолекулярной водородной

Продукты фотоинициированного окисления тропановых производных

Соединение	Брутто-формула	Время облуч., ч	$T_{пл}(кип), ^\circ C$	Спектр ПМР, $\delta$ , м. д.	Масс-спектры, $m/z$	Выход, %
IIIа	$C_{21}H_{25}NO$	11	239...241*	0,6...1,8 (1 OH, м, $CH_2$ ), 2,4...2,6 (2 H, м, CH), 2,8...3,1 (2H, м, $NCH_2$ ), 6,8...7,6 (1 OH, м, $C_6H_5$ )	307 ( $M^+$ ), 290, 229, 108, 212, 199, 185, 122	56
IIIб	$C_{21}H_{25}NO_2$	9	185...186	1,0...2,2 (8H, м, $CH_2$ ), 2,8 (2H, м, CH), 3,2 (2H, м, $NCH_2$ ), 4,0 (1 H, м, $\underline{CHOH}$ ), 7,3...8,0 (1 OH, м, $C_6H_5$ )	323 ( $M^+$ ), 306, 245, 208, 182, 167, 140, 127	60
IIIв	$C_{16}H_{23}NO_2$	9	92 (182...184/ 1мм)	1,4 (3 H, с, $CH_3$ ), 1,4...2,3 (8H, м, $CH_2$ ), 2,4...2,7 (2 H, м, CH), 3,5 (2 H, м, $NCH_2$ ), 4,0 (1H, м, $\underline{CHOH}$ ), 7,3...7,9 (5H, м, $C_6H_5$ )	246, 244, 212, 183, 140, 139, 122	54
IIIг	$C_{11}H_{21}NO_2$	11	(141...143/ 1 мм)	1,1 (6H, с, 2 $CH_3$ ), 1,6...2,1 (8H, м, $CH_2$ ), 2,2 (2H, м, CH), 3,1 (2H, м, $NCH_2$ ), 4,0 (1H, м, $\underline{CHOH}$ )	199 ( $M^+$ ), 184, 182, 171, 140, 126, 123, 109	32
IIIд	$C_{21}H_{25}NO_2$	19	269...270	1,2...2,2 (8H, м, $CH_2$ ), 2,7 (2H, м, CH), 3,3 (2H, м, $NCH$ ), 4,0 (1H, м, $\underline{CHOH}$ ), 7,0...7,8 (1OH, м, $C_6H_5$ )	323 ( $M^+$ ), 306, 245, 184, 167, 141, 124	31
IIIе	$C_{11}H_{21}NO_2$	19	(110...112/ 1мм)	1,1 (6H, с, 2 $CH_3$ ), 1,2...2,0 (8H, м, $CH_2$ ), 2,2 (1 H, м, CH), 3,1 (2H, м, $NCH_2$ ), 3,9 (1H, м, $\underline{CHOH}$ )	199 ( $M^+$ ), 184, 182, 167, 152, 140, 126	15
IIIж	$C_{23}H_{27}NO_3$	30	155...156	1,5...2,2 (8H, м, $CH_2$ ), 2,0 (3H, с, $OCH_3$ ), 2,8 (2H, м, CH), 3,2 (2H, м, $NCH_2$ ), 5,0 (1H, м, CHO), 7,0...7,6 (1 OH, м, $C_6H_5$ )	365 ( $M^+$ ), 350, 348, 306, 289, 287, 246, 227, 182, 140	40
IIIз	$C_{21}H_{24}ClNO$	14	215...217*	1,8...2,5 (8H, м, $CH_2$ ), 3,7 (2H, м, CH), 4,0 (2H, м, $NCH_2$ ), 4,3 (1H, м, $CHCl$ ), 7,2...7,7 (1 OH, м, $C_6H_5$ )	323, 306, 288, 265, 158, 123	43
IIIи	$C_{21}H_{23}NO_2$	22	199...200*	1,75...2,75 (8H, м, $CH_2$ ), 3,9 (2H, м, CH), 4,2 (2H, м, $NCH_2$ ), 7,0...8,0 (1 OH, м, $C_6H_5$ )	303, 244, 165, 138, 122	41

\* Даны  $T_{пл}$  гидрохлоридов.

связи (характерной для псевдотропина), которая понижает нуклеофильность реакционного центра; наряду с этим экваториальная конфигурация вторичной спиртовой группы, вероятно, создаст дополнительные стерические затруднения для атаки возбужденной молекулы кетона и последующего присоединения образующегося кетильного радикала.

Аналогично протекает реакция бензофенона с производными тропана Iж,з,и. Реакция идет с образованием в основном соединений IIIж,з,и с выходами 40...43%; при этом образование димерного продукта типа IV незначительно.

Необходимо отметить, что введение электроакцепторных заместителей в положение 3 тропанового кольца не изменяет направленности реакции по группе  $N-CH_3$  в приведенных примерах.

Учитывая изложенное, можно считать, что данная реакция может являться одностадийным методом синтеза некоторых труднодоступных аминокспиртов, исключая стадии деметилирования и алкилирования тропанового кольца в обычном синтетическом варианте.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фотолиз проводится параллельно в двух кварцевых колбах в реакторе с внешним облучением, снабженным двумя ртутно-кварцевыми лампами типа ДРТ-375 (общей мощностью 750 Вт). В качестве растворителя использовался бензол, который барботировался аргоном. Расстояние от источников облучения до нижних стенок колб 15 см. Анализ реакционных смесей, чистоты продуктов проводился на хроматографе Цвет-152 (колонка 0,7 × 3 мм), жидкая фаза SE-30/5% — Chromaton N-AW 0,160 мм, газ-носитель — азот, программирование температуры 75...300 °C/10 °C в минуту. Спектры ПМР сняты на спектрометрах Вкускер А-250 и Varian T-60, растворители для оснований — CDCl<sub>3</sub>, для гидрохлоридов — CD<sub>3</sub>CD, внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры сняты на приборе Varian MAT-112 (ионизирующее напряжение 70 эВ при 100...250 °C). ИК спектры сняты на приборе Perkin-Elmer 580. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Воейус.

Данные элементного анализа для всех полученных соединений соответствуют вычисленным значениям.

Фотолиз аминов Ia—и и кетонов IIa—и (общая методика). Раствор 0,014 моль амина и 0,028 моль кетона в 50 мл бензола облучают светом с  $\lambda > 250$  нм при 22...25 °C, контролируя ГЖХ образование основного продукта IIIa—и. Отделяют кристаллы бистропина IV, аминную фракцию осаждают в виде гидрохлорида эфирным раствором HCl, отфильтровывают и трижды промывают бензолом для отделения от непрореагировавшего кетона и образующегося пинакона Va—и. Гидрохлорид аминной фракции растворяют в воде и переводят в основание добавлением к раствору поташа, отфильтровывают и промывают несколько раз водой для отделения непрореагировавшего тропина. Полученное основание IIIa—и перекристаллизовывают или перегоняют.

В случае фотолиза тропина и псевдотропина в ацетоне, используемого в качестве растворителя, соединения IIIг и IIIе выделяют перегонкой после отделения кристаллов димера тропина IV.

1,2-Бис(3- $\alpha$ -окси-8-азабидцикло[3,2,1]окт-8-ил)этан (IV, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). А. Получают при фотолизе соединений Ib, в, г наряду с соединениями III и V. Выход: б) 25%, в) 18%, г) 19%.  $T_{пл}$  280...283 °C (возг.). Масс-спектр,  $m/z$ : 280 (M<sup>+</sup>) 154, 140, 124, 82. ИК спектр (KBr): 1118 (C=O), 1310, 1070, 1050, 810 (цикл), 3180 см<sup>-1</sup> (ОН).

Б. Кипятят 0,7 г (5,5 ммоль) нортропина и 0,5 г (2,6 ммоль) 1,2-дибромэтана в *n*-бутиловом спирте 16 ч. После промывания от непрореагировавших продуктов выделяют 400 мг (54%) вещества. Соединение не дает депрессии температуры плавления с димером IV, полученным выше.

1,2-Бис(8-азабидцикло[3,2,1]окт-3,2-ен-8-ил)этан (VI, C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>). Дегидратацию проводят серной кислотой по известной методике [13]. Выход 64,6%.  $T_{пл}$  дигидрохлорида 268...269 °C,  $T_{кип}$  основания 134...135 (2 мм). Спектр ПМР (CCl<sub>4</sub>): 1,2...2,4 (12 H, м, CH<sub>2</sub>), 2,6 (4 H, с, NCH<sub>2</sub>), 3,0...3,4 (4 H, м, 4 CH), 5,2...6,0 м. д. (4 H, д, д, 2 CH=CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 244 (M<sup>+</sup>), 215, 136, 122, 106, 93. ИК спектр (KBr): 870, 891, 1018, 1135 см<sup>-1</sup>.

1,2-Бис(8-азабидцикло[3,2,1]окт-8-ил)этан (VII, C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>). Гидрируют 1,36 г бистропинидина VI над Pt/C (10%) в спирте при атмосферном давлении и комнатной температуре. По окончании реакции катализатор отфильтровывают, спирт упаривают, остаток разгоняют в вакууме. Выход 83%.  $T_{кип}$  138 / 1 мм.  $T_{пл}$  118 °C,  $T_{пл}$  дигидрохлорида 279...280 °C. Спектр ПМР (CCl<sub>4</sub>): 1,0...2,0 (2 OH, м, CH<sub>2</sub>), 2,4 (4H, с, NCH<sub>2</sub>), 3,0...3,3 м. д. (4 H, м, CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 248 (M<sup>+</sup>), 218, 138, 124, 108, 95. ИК спектр (KBr): 1123, 1038, 942, 850 см<sup>-1</sup>.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cohen S. G., Stein N. M. // J. Amer. Chem. Soc. — 1971. — Vol. 93. — P. 6542.
2. Cohen S. G., Parola A., Parsons G. H. // Chem. Rev. — 1973. — Vol. 73. — P. 141.
3. Ciamician G., Silber A. // Ber. — 1915. — Bd 48. — S. 193.
4. Schechek G. O. Dechema-Monographien. — 1955. — N 24. — S. 105.
5. Porter G., Suppan P. // Pure Appl. Chem. — 1964. — N 9. — S. 499.
6. Pitts J. N., Wan J. S. Jn. The Chemistry of the Carbonyl Group / Ed. S. Patai. — New York; London, 1966.

7. Белостоцкий А. М., Косточка Л. М., Сколдинов А. П. // ХГС. — 1982. — № 12. — С. 1657.
8. Косточка Л. М., Сколдинов А. П. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17. — С. 2459.
9. Singh S. P., Kaufman D., Stenberg V. S. // J. Heterocycl. Chem. — 1979. — Vol. 16. — P. 625.
10. Santamaria J., Ouchabane R., Rigaudy S. // Tetrah. Lett. — 1989. — Vol. 30. — P. 2927.
11. Closs G. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1959. — Vol. 81. — P. 5456.
12. Glasser R., Qin-Ji Peng, Perlin A. S. // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 2172.
13. Landenburg A. // Ann. Chem. — 1883. — Bd 217. — S. 118.

НИИ Фармакологии РАМН,  
Москва 125315

Поступило в редакцию 05.09.94