

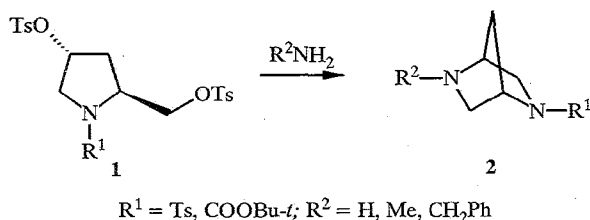
М. Е. Яковлев, П. С. Лобанов, А. А. Потехин

### СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2,5-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНОВ

Предложена новая методика синтеза замещенных 2,5-дизазабицикло[2.2.1]-гептанов из 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-тозилокси-2-(тозилоксиметил)пирролидина. Методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  установлена конформационная неоднородность 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанов в растворе.

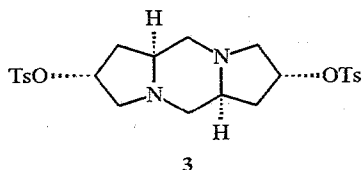
Ключевые слова: диазабициклогептан, производные пирролидина.

Ранее сообщалось о синтезе замещенных 2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанов **2** из *N*-защищенного дитозилата гидроксипролинола **1** [1—4].



С точки зрения дальнейшего синтеза разнообразных 2,5-дизамещенных 2,5-дизазабицикло[2.2.1]гептанов **2** наибольший интерес представляет соединение **2a** ( $\text{R}^1 = \text{COOBu-}t$ ,  $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ ). Обе защитные группы легко и в различных условиях могут быть удалены, что открывает возможность поочередной модификации молекулы по двум атомам азота.

Синтез соединения **2a** впервые описан в работе [2]. Сообщалось, что кипячение в толуоле смеси пирролидина **1a** ( $\text{R}^1 = \text{COOBu-}t$ ) и бензиламина с последующей перегонкой дает диазабициклогептан **2a** с выходом 79%. Наши неоднократные попытки воспроизвести этот синтез потерпели неудачу. Точное воспроизведение методики даже с использованием тщательно высушенных реагентов приводит к образованию диазабицикло[2.2.1]гептана **2a** с выходами лишь 10—30%. Мы использовали в качестве основания также дициклогексиламин и гидрид натрия, но это не привело к увеличению выхода целевого соединения **2a**. Во всех случаях главным продуктом реакции является соединение, которому на основании спектра мы приписали структуру «димера» **3**.



Соединение **3** могло образоваться путем снятия *трет*-бутоксикарбонильной защитной группы и димеризации образовавшегося реакционноспособного интермедиата **1b** ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ). Таким образом, по нашим данным, в жестких условиях, которые пригодны для циклизации *N*-тозилпроизводного **1c** ( $\text{R}^1 = \text{Ts}$ ) [1], соединение **1a** в первую очередь теряет защитную группу и димеризуется. Высокий выход диазабициклогептана **2a** нам удалось

Химические сдвиги сигналов циклических протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$   
2,5-дизабицикло[2.2.1]гептанов 2

N	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Растворитель	1-Н, 4-Н		3-Н, 6-Н				7-Н	
2a	COOBu- <i>t</i>	CH <sub>2</sub> Ph	CDCl <sub>3</sub> [2]	4.08	3.37	3.03	3.40	2.46	2.81	1.78	1.59
			DMCO-d <sub>6</sub>	4.14	3.40	3.05	3.36	2.41	2.74	1.78	1.59
				4.20		3.12		2.45	2.78		1.65
2b	COOBu- <i>t</i>	Me	CDCl <sub>3</sub>	4.20	3.33	3.10	3.45	2.45	2.81	1.83	1.65
				4.35	3.36		3.55	2.49	2.92		1.70
2c*	H	Me	CD <sub>3</sub> OD	4.62	4.55	3.4—4.0				2.62	2.30

\* Дигидрохлорид.

получить при значительном понижении температуры реакции и, соответственно, увеличении продолжительности синтеза. Проведение реакции в бензоле при 40—45 °С в течение 45 сут позволило получить соединение 2a с выходом 78% и температурой плавления почти на 20 °С выше, чем описано в работе [2].

К аналогичному результату приводит взаимодействие пирролидина 1a с метиламином. Последний оказался более реакционноспособным, чем бензиламин, и синтез завершился за 30 сут при 40 °С. Диазабициклогептан 2b (R<sup>1</sup> = COOBu-*t*, R<sup>2</sup> = Me) был выделен в виде масла. Его кислотный гидролиз дает известное соединение 2c (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me).

В таблице приведены химические сдвиги сигналов циклических протонов диазабициклогептанов 2. Вид спектра соединения 2a зависит от природы растворителя. В дейтерохлороформе наблюдается один набор сигналов [2], а в ДМСО для большинства протонов видны два набора сигналов. По нашему мнению, это связано с наличием двух ротамеров из-за заторможенного вращения вокруг амидной связи CO—N. Соотношение конформеров составляет примерно 1 : 1. Аналогичная картина наблюдается в спектре диазабициклогептана 2b, снятом в дейтерохлороформе. Здесь также видно два набора сигналов в соотношении 1 : 1.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DPX-300. Контроль полноты протекания реакций и чистоты веществ проводили методом ТСХ на пластинах Silufol. Использовался энантиомерно чистый пирролидин 1a, полученный из *L*-гидроксипролина. Метод синтеза описан в работах [1, 2].

**2-трет-Бутоксикарбонил-5-бензил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан (2a).** Раствор 4.00 г (7.6 ммоль) пирролидина 1a и 2.44 г (22.8 ммоль) бензиламина в 75 мл сухого бензола выдерживают 45 сут при 40—45 °С. Для завершения реакции смесь кипятят 15 ч. После охлаждения раствора отфильтровывают тозилат бензиламина и фильтрат упаривают. Из полученного масла продукт реакции извлекают кипящим гексаном (5×20 мл). После выпаривания гексана получают 1.71 г (5.9 ммоль, 78%) соединения 2a. Т. пл. 72—75 °С. Литературные данные: т. пл. 52—57 °С [2].

**Реакция пирролидина 1a с бензиламином в присутствии гидрида натрия.** Смесь 0.53 г (1 ммоль) пирролидина 1a, 1.15 г (1.4 ммоль) бензиламина и 0.1 г (40 ммоль) гидрида натрия кипятят в 8 мл сухого толуола 8 ч. После охлаждения осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают. Образовавшееся масло экстрагируют кипящим гексаном (3×10 мл). После выпаривания гексана получают 0.09 г (0.3 ммоль, 30%) соединения 2a. Твердый остаток после экстракции гексаном промывают эфиром и получают 0.11 г (0.2 ммоль, 40%) димера 3 с т. пл. 106—109 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>): 1.68 (2H, 1-Н, 6-Н); 2.33 (2H, 1-Н', 6-Н'); 2.50 (6H, Me); 3.19 (2H, 3-Н,

8-Н); 3.94 (2Н, 3-Н', 8-Н'); 4.12 (2Н, 5а-Н, 10а-Н); 4.19 (2Н, 5-Н, 10-Н); 4.53 (2Н, 5-Н', 10-Н'); 5.18 (2Н, 2-Н, 7-Н); 7.40 (4Н, Аг—Н); 7.80 м. д. (4Н, Аг—Н).  $J_{1,1'} = 14$  Гц,  $J_{3,3'} = 14$  Гц,  $J_{10,10'} = 9$  Гц,  $J_{1,2} = 6$  Гц,  $J_{1,10а} = 8$  Гц,  $J_{1',10а} = 5$  Гц,  $J_{2,3'} = 6$  Гц,  $J_{10,10а} = 2$  Гц,  $J_{10',10а} = 8$  Гц. Остальные КССВ малы и не могут быть определены из спектра.

**2-трет-Бутоксикарбонил-5-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан (2b).** Смешивают растворы 7.9 г (15.0 ммоль) пирролидина **1a** в 100 мл толуола и 2 г (65 ммоль) метиламина в 15 мл метанола. Реакционную смесь выдерживают 30 сут при 40 °С, охлаждают, отфильтровывают тозилат метиламина, фильтрат упаривают досуха, растворяют в 10 мл эфира и отфильтровывают небольшое количество нерастворимого в эфире остатка. Эфир выпаривают и получают 2.9 г (13.7 ммоль, 90%) соединения **2b** в виде масла.

**Дигидрохлорид 2-метил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептана (2c).** К раствору 2.8 г (13.2 ммоль) соединения **2b** в 20 мл метанола добавляют 5 мл конц. НСl и выдерживают смесь 48 ч при 20 °С. Растворитель выпаривают, остаток перекристаллизуют из изопропилового спирта. Получают 1.8 г (9.7 ммоль, 73%) дигидрохлорида **2c** с т. пл. 260—270 °С (разл.). Масс-спектр:  $M^{+}$  112. Литературные данные [4]: т. пл. 264 °С (разл.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. S. Portoghese, A. A. Mikhail, *J. Org. Chem.*, **31**, 1059 (1966).
2. U. Jordis, F. Sauter, S. M. Siddiqi, B. Kuenburg, K. Bhattacharya, *Synthesis*, N 10, 925 (1990).
3. T. F. Braish, D. E. Fox, *J. Org. Chem.*, **55**, 1684 (1990).
4. P. A. Sturm, D. W. Henry, P. E. Thompson, J. B. Ziegler, J. W. McCall, *J. Med. Chem.*, **46**, 2954 (1974).

Санкт-Петербургский государственный  
университет,  
Санкт-Петербург 198904, Россия  
e-mail: psl@mail.wplus.net

Поступило в редакцию 23.02.99