

В. А. Горпинченко, Д. В. Петров, С. Л. Хурсан,
В. А. Докичев*, Ю. В. Томилов^а

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА
3,4-ДИАЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6}]ДЕЦ-4-ЕН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Гидрирование на никеле Ренея пиразолинового кольца в метиловом эфире *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоновой кислоты протекает количественно с образованием преимущественно *транс*-изомера 5-амино-*экзо*-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она. 3-Метоксикарбонилметил-, 3-ацетил- и 3-нитрозозамещенные указанного эфира в тех же условиях не гидрируются.

Ключевые слова: 5-амино-*экзо*-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан, 5-амино-*экзо*-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-он, метиловый эфир 3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоновой кислоты, никель Ренея, каталитическое гидрирование.

Гидрирование пиразолинов является удобным методом получения 1,3-пропилендиаминов [1, 2], которые при наличии сложноэфирной группы или лактонного цикла превращаются в пирролидин-2-оны [3–7], находящие применение в синтезе производных пирролидина и аналогов γ -аминомасляной кислоты – основного ингибитора нейротрансммиттера в центральной нервной системе млекопитающих [8, 9]. Наличие в молекуле многих природных и синтетических соединений пирролидинового цикла обуславливает широкий спектр их биологической активности [6–16].

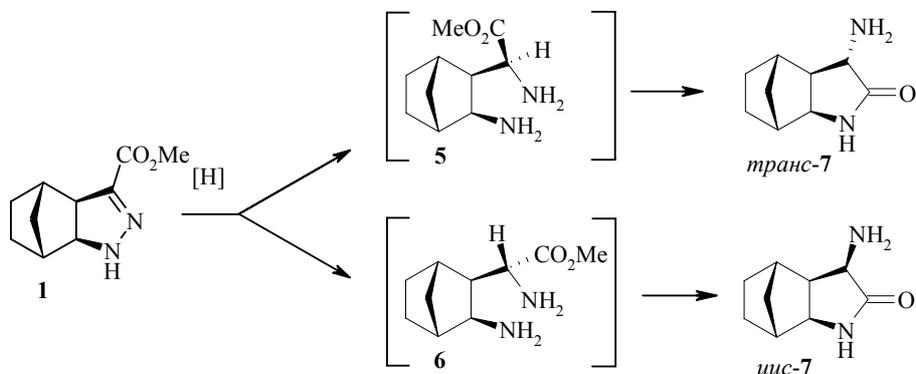
Недавно нами было показано, что 3-аминопирролидин-2-он, сочлененный с фрагментом норборнана, проявляет антиаритмическую, анальгетическую, ноотропную и противовоспалительную активность [7].

В продолжение наших исследований в области химии пиразолинов [2, 5–7, 17, 18] в настоящей работе изучено восстановление метилового эфира *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоновой кислоты (**1**) и его 3-метоксикарбонилметил-, 3-ацетил- и 3-нитрозозамещенных аналогов **2–4** соответственно.

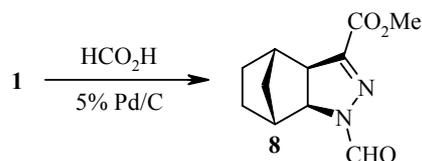
Необходимо отметить, что к началу наших работ в литературе отсутствовали данные по синтезу на основе производных норборнана трициклических γ -лактамов.

В результате поиска оптимальных условий реакции на примере эфира **1** установлено, что из способов, нашедших широкое применение для восстановления связей C=N и N=N (H₂-никель Ренея, H₂-Pd/C, H₂-PtO₂, H₂-Rh/Al₂O₃, Na-*n*-BuOH, RhCl(PPh₃)₃-*i*-PrOH-KOH, LiAlH₄, NaBH₄, NaBH₄-Cu(асас)₂), наиболее эффективным является гидрирование водородом в присутствии никеля Ренея в метаноле (100 °С, давление H₂ 7.1 МПа, 5 ч), приводящее, вероятно, через промежуточные диамины **5, 6**

к смеси *транс*- и *цис*-изомеров 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-декан-4-она (**7**) с общим выходом 98%. Состав и строение образующихся изомеров лактама **7** подтверждаются данными ЯМР ¹H и ¹³C.



В аналогичных условиях 5% Pd/C и Rh/Al₂O₃ не проявили каталитической активности, а с другими реагентами восстановление либо также не имело места, либо образовывалась трудноразделимая смесь продуктов. В присутствии 5% Pd/C в кипящей муравьиной кислоте в течение 2 ч происходит формилирование по атому N-3 и с выходом 98% образуется N-формилпиразолин **8**.



В спектре ЯМР ¹H соединения **8** сигнал протона группы СНО находится при 8.84 м. д., а протона Н-2 в области более слабого поля по сравнению с сигналом аналогичного протона исходного соединения **1** ($\Delta\delta_{\text{H}} = 0.35$ м. д.). Присутствие в ИК спектре полосы 1690 см⁻¹, характерной для группы амидов С=О, также подтверждает наличие фрагмента N–СНО.

Полученные результаты опытов по гидрированию эфира **1** на никеле Ренея при разных температурах (табл. 1) и данные квантово-химических расчетов свидетельствуют о том, что процесс происходит с разрывом связи N–N пиразолинового цикла через промежуточные диастереомерные диамины **5** и **6** и их последующую циклоконденсацию с образованием смеси *транс*- и *цис*-изомеров целевого продукта **7**. Преобладание в смесях *транс*-изомера (по данным спектров ЯМР ¹H смесей) указывает на то, что присоединение водорода к связи С=N происходит преимущественно со стерически наименее затрудненной стороны – в *транс*-положение по отношению к норборнановому фрагменту. Конфигурация атома углерода в аминокислотном заместителе промежуточных диаминов **5** и **6** предопределяет образование *транс*- и *цис*-изомеров **7** соответственно.

Влияние условий гидрирования эфира **1** на выход и соотношение *транс/цис*-изомеров продукта **7**

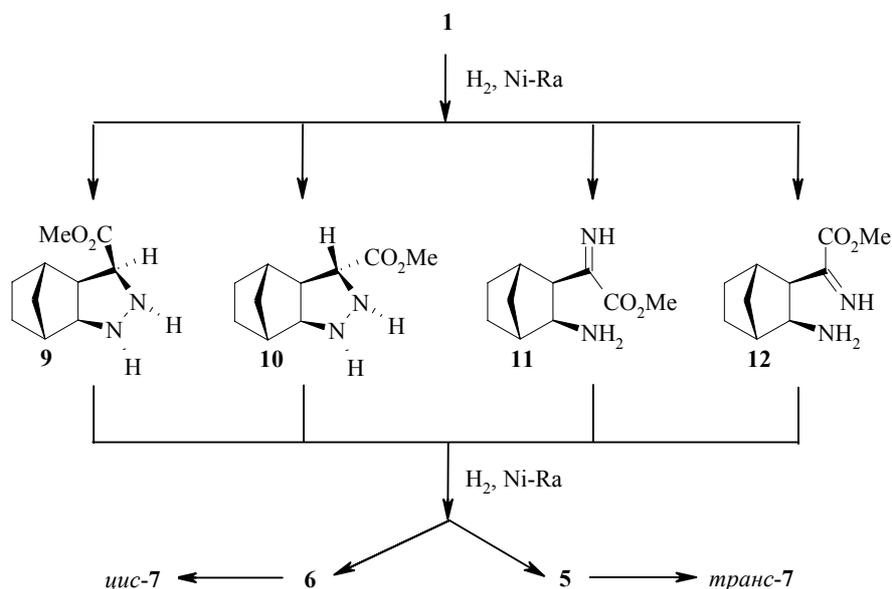
Опыт	Катализатор	Температура реакции, °С	Выход 7 , %	<i>транс-7</i> : <i>цис-7</i>
1	Ni-Ренея	20	93	2.8:1
2	Ni-Ренея	100	98	2.6:1
3	Ni-Ренея	150	98	2.4:1
4	Ni-Ренея и D(+)-винная кислота	100	98	2.2:1
5	Ni-Ренея (NH ₃ -MeOH)	100	98	2:1
6	PtO ₂	100	80	1.3:1

Общий выход продуктов реакции не зависит от температуры, которая влияет на их соотношение: с ее понижением увеличивается относительное содержание в реакционной массе *транс*-изомера **7** (оп. 1–3). Следует отметить, что при гидрировании пиразолина **1** в присутствии никелевого катализатора, модифицированного D(+)-винной кислотой по методу [19] (оп. 4), нам не удалось существенно изменить соотношение изомеров. Для синтеза предполагаемых промежуточных диаминов **5** и **6** было также осуществлено восстановление пиразолина **1** в насыщенном аммиаком метаноле (оп. 5), однако, они не были обнаружены в реакционной массе. Низкая селективность процесса наблюдается при использовании PtO₂ в качестве катализатора гидрирования (оп. 6).

Количественный состав полученных смесей изомеров определяли с помощью спектров ЯМР ¹H этих смесей по соотношению суммарной площади сигналов метиновых протонов Н-6 и Н-7 основного изомера к площади аналогичных сигналов второго изомера. Характерной особенностью спектров смесей является наличие двойного набора сигналов протонов Н-5, Н-6 и Н-7, причем более интенсивные сигналы находятся в более сильном поле (при 3.04, 1.99 и 2.20 м. д. соответственно) по сравнению с менее интенсивными (при 3.53, 2.28 и 2.37 м. д. соответственно). КССВ основного изомера ³J_{5,6} = 3.8 Гц, а второго изомера ³J_{5,6} = 10.5 Гц. Приведенные данные подтверждают, что основным в смесях является *транс*-изомер. Лактамный цикл в соединении **7** находится в *экзо*-конфигурации к норборнановому фрагменту (³J_{1,2} = ³J_{6,7} = 0 Гц). Карбонильные группы в *транс*- и *цис*-стереоизомерах **7** проявляются в спектре ЯМР ¹³C при δ 180.06 и 179.82 м. д. соответственно. В ИК спектрах имеются полосы поглощения 1688 и 3336 см⁻¹, характерные для лактамных групп C=O и NH₂ соответственно.

С помощью программы Gaussian 98 [20] (табл. 2) проведены анализ наиболее вероятных маршрутов образования *транс*- и *цис*-изомеров продукта **7**, а также квантово-химические расчеты стандартных энтальпий и относительных энергий наиболее устойчивых конформеров соединений **1**, **5–7**, **9–12**. Квантово-химическое моделирование цепочки синтеза *цис*- и *транс*-изомеров соединения **7** показывает, что восстановление эфира **1**

может протекать по двум направлениям: с сохранением пиразолинового цикла или с разрывом связи N–N. Сравнение стандартных энтальпий изомерных интермедиатов **9–12** показало, что разрыв цикла энергетически более выгоден (выигрыш 62.4 кДж/моль в газовой фазе для соединения **11** по сравнению с циклическим изомером **10**).



Расположение группы CO₂Me в плоскости пиразолинового цикла соединения **1** свидетельствует о том, что при гидрировании возможно образование конформеров **11** и **12**, различающихся расположением группы C=NH. Из них первый термодинамически стабильнее второго, $\Delta H^\circ = 17.9$ кДж/моль. Расчет заселенностей указанных конформеров при температурах гидрирования эфира **1** (20–150 °С) показывает, что доминирующим является конформер **11**, доля которого составляет более 99%. Учет влияния растворителя (метанол) методом поляризованного континуума Cosmo [21] практически не изменяет относительные энергии конформеров **11** и **12**.

При дальнейшем восстановлении иминов **11**, **12** образуются стереоизомерные диамины **5** и **6**. Для оценки термодинамической вероятности образования этих соединений мы рассчитали структуры, получающиеся непосредственно после присоединения атомов водорода к атомам углерода и азота иминной группы. Структуры **5** и **6** были получены путем изменения гибридизации атомов С и N исходных иминов **11**, **12** с sp^2 на sp^3 и последующей оптимизации всех геометрических параметров. Отметим, что природа хирального центра соединения **5** или **6** неизбежно приведет к продукту *транс-7* или *цис-7* независимо от последующих конформационных превращений диамина. Результаты расчетов представлены в табл. 2. Стереизомер **5** более устойчив, чем **6**: в газовой фазе разница стандартных энтальпий составляет 3.1, в метаноле – 3.3 кДж/моль.

Таблица 2

Результаты расчетов в приближении B3LYP/6-31G(d,p) стандартных энтальпий и относительных энергий наиболее устойчивых конформеров соединений **1**, **5–7**, **9–12**

Соединение	H° , Хартри	ΔH° , кДж/моль	ΔH° Solv, кДж/моль
1	-649.183348	0	0
9	-650.354128	69.2	–
10	-650.356714	62.4	42.0 *
11	-650.380479	0	0
12	-650.373661	17.9	17.5 *
5	-651.575752	0	0
6	-651.574571	3.1	3.3 *
<i>транс-7</i>	-535.906416	0	0
<i>цис-7</i>	-535.905596	2.2	6.2 *

* Растворитель – метанол.

Продуктами внутримолекулярной циклизации диаминов **5** и **6** являются соединения *транс-* и *цис-7*, в которых порядок расположения заместителей при асимметрическом атоме углерода сохраняется: диамину **5** соответствует *транс-*изомер **7**, диамину **6** – *цис-*изомер **7**. Следовательно, соотношение получаемых в эксперименте *транс-* и *цис-*стереоизомеров **7** зависит от относительной устойчивости исходных диаминов. Отношение заселенностей энантиомеров **5** и **6** составляет 3.88:1 при 20 °С, 2.90:1 при 100 °С и 2.56:1 при 150 °С, соответственно, что удовлетворительно согласуется с экспериментально найденным соотношением в реакционной смеси *транс-* и *цис-*изомеров продукта **7**.

Квантово-химические расчеты показывают, что *транс-* и *цис-*изомеры **7** имеют примерно одинаковую стандартную энтальпию в газовой фазе, а в растворе относительная устойчивость *транс-*изомера возрастает (табл. 2).

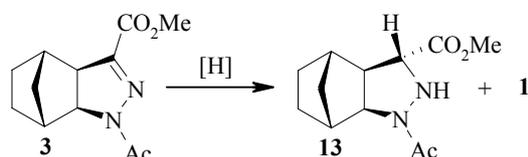
Иные результаты получены нами при попытках гидрирования 3-замещенных аналогов эфира **1** – соединений **2–4**. Известно, что гидрогенолиз N-алкилзамещенных пиразолинов в присутствии Ni-катализатора протекает с образованием моноалкилированных 1,3-пропилендиаминов при температуре 100–120 °С и давлении водорода 100–140 атм [22].

В выбранных нами условиях (никель Ренея, 150 °С, 8.31 МПа, 5 ч) гидрирование 3-метоксикарбонилметилзамещенного эфира **2** не происходит; из реакционной массы было выделено исходное соединение **2**.

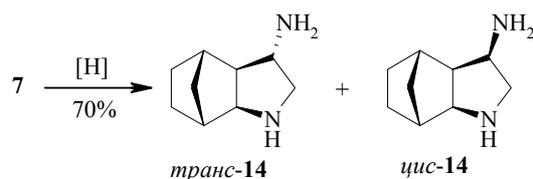
N-Нитрозамины при каталитическом гидрировании превращаются в соответствующие гидразины [23]. Однако наши попытки превратить 3-нитрозоэфир **4** в соответствующий гидразин в присутствии никеля Ренея или 5% Pd/C (давление H₂ 6.08 МПа, 80 °С, 5 ч) не привели к желаемому результату. В ходе реакции происходил гидрогенолиз связи N–NO, приводящий к эфиру **1**.

В случае N-ацетилпиразолина **3** происходит как восстановительное расщепление связи Ac–N, так и восстановление связи C=N пиразолинового цикла, что приводит, соответственно, к эфиру **1** (выход 34%) и 3-аце-

тил замещенному эфиру **13** (выход 5%), выделенным из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии. Строение соединения **13** подтверждается данными ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров. Протон Н-5 проявляется в спектре ЯМР ^1H в виде дублета при 4.20 м. д., а его КССВ $^3J_{5,6} = 8.5$ Гц свидетельствует о *транс*-расположении метоксикарбонильной группы.



С целью синтеза 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декана (**14**), который, согласно расчетным данным [24], может проявлять анти-вирусную и ноотропную активность, проведено восстановительное деоксигенирование смеси (2.6:1) *транс*- и *цис*-изомеров соединения **7** с помощью LiAlH_4 и $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$. В кипящем ТГФ с эквимольным количеством LiAlH_4 в течение 8 ч с выходом 30% получена смесь изомерных аминопирролидинов **14**. Выход последних при 5-кратном мольном избытке LiAlH_4 составил 70%. Более эффективным восстановителем является $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$: с его 7.5-кратным мольным избытком при комнатной температуре в среде эфира получены изомерные амины **14** с общим выходом 70%. О восстановлении карбонильной группы свидетельствуют отсутствие в спектре ЯМР ^{13}C продукта сигналов в области 170–180 м. д. и наличие сигналов атома С-4 *транс*- и *цис*-изомеров **14** при 56.00 и 57.06 м. д. соответственно. Применение методики {С, Н}-корреляции позволило однозначно подтвердить структуры изомеров соединения **7**: сигналам атомов С-4 соответствуют сигналы двух протонов, каждый в виде дублета дублетов при δ 2.35 и 3.09 м. д. для *транс*-изомера **14** и 2.92 и 2.58 м. д. для *цис*-изомера **14**.



Таким образом, показано, что восстановление азотистого гетероцикла в метиловом эфире *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоновой кислоты водородом в присутствии никеля Ренея протекает количественно и приводит к преимущественному образованию *транс*-замещенного 3-аминопирролидин-2-она. Аналогичная реакция не происходит при наличии в положении 3 указанного эфира таких заместителей как метоксикарбонилметил-, ацетил- или нитрогруппа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записывали на приборах UR-20 и Specord M-80 в тонком слое или вазелиновом

масле. Температуры плавления определяли на микростоліке Boetius. Элементный анализ соединений проводили на CHN-анализаторе HEKAtech GmbH Analysen – technik's Euro-EA. Анализ с помощью ТСХ проводили на пластинках Silufol фирмы Kavalier, препаративное разделение осуществляли на колонке с силикагелем 70–230 меш фирмы Lancaster. Квантово-химические расчеты выполняли с использованием программы GAUSSIAN 98 (версия А.7) [20]. Оптимизацию строения соединений **1**, **5–7**, **9–12** проводили в приближении RB3LYP/6-31G(d,p). Поиск всех устойчивых конформеров осуществляли с полной оптимизацией всех геометрических параметров, учитывая возможность свободного вращения по связям С–С и С–N. Относительные энергии конформеров определяли в виде разности стандартных энтальпий сравниваемых структур. Приведение полной энергии соединения к H°_{298} осуществляли прибавлением к E_{total} энергии нулевых колебаний (ZPE), работы расширения 1 моль идеального газа (RT) и термической поправки ($H^\circ_{298} - H^\circ_0$), рассчитанной по уравнениям статистической термодинамики. Учет неспецифической сольватации (растворитель метанол) проводили в рамках модели поляризованного континуума COSMO [21]. Пиразолины **1–4** синтезировали по описанным методикам [7, 18].

транс- и цис-5-Амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-он (7). Раствор 1.0 г (5.15 ммоль) эфира **1** в 50 мл MeOH и 0.30 г никеля Ренея выдерживают в стальном вращающемся автоклаве объемом 100 мл при 100 °С и давлении H_2 7.09 МПа в течение 5 ч. Далее реакционную смесь охлаждают и фильтруют. Фильтрат упаривают при пониженном давлении, получают 0.84 г (98%) смеси (2.6:1) *транс*- и *цис*-изомеров продукта **7** в виде белых кристаллов. Т. пл. 97–98 °С (возгонка). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1460 (C–NH₂), 1584 (C–NH), 1688 (C=O), 2960–2856, 3336 (NH). Найдено, %: С 65.50; Н 8.85; N 16.75. C₉H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 65.03; Н 8.49; N 16.85.

транс-Изомер 7. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (1H, м, H-9); 1.13 (1H, д, $^2J_{10anti,10syn} = 10.3$, H_{anti}-10); 1.15 (1H, м, H_{endo}-8); 1.33 (1H, д, $^2J_{10anti,10syn} = 10.3$, H_{syn}-10); 1.50 (2H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 1.66 (2H, уш. с, NH₂); 1.99 (1H, д, д, $^3J_{6,2} = 7.2$, $^3J_{6,5exo} = 3.8$, H-6); 2.13 (1H, уш. с, H-1); 2.20 (1H, уш. с, H-7); 3.04 (1H, д, $^3J_{6,5exo} = 3.8$, H_{exo}-5); 3.45 (1H, д, $^3J_{6,2} = 7.2$, H-2); 7.45 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 25.15 (C-9), 27.78 (C-8), 31.72 (C-10), 40.84 (C-1), 40.96 (C-7), 50.63 (C-6), 57.33 (C-5), 59.84 (C-2), 180.06 (C=O).

цис-Изомер 7. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (1H, м, H-9); 1.13 (1H, д, $^2J_{10anti,10syn} = 10.3$, H_{anti}-10); 1.15 (1H, м, H_{endo}-8); 1.33 (1H, д, $^2J_{10anti,10syn} = 10.3$, H_{syn}-10); 1.50 (2H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 1.66 (2H, уш. с, NH₂); 2.13 (1H, уш. с, H-1); 2.28 (1H, д, д, $^3J_{6,2} = 7.0$, $^3J_{6,5exo} = 10.5$, H-6); 2.37 (1H, уш. с, H-7); 3.49 (1H, д, $^3J_{6,2} = 7.0$, H-2); 3.53 (1H, д, $^3J_{6,5endo} = 10.5$, H_{endo}-5); 7.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.48 (C-9), 28.59 (C-8), 32.15 (C-10), 34.92 (C-7), 41.16 (C-1), 44.68 (C-6), 52.68 (C-5), 59.47 (C-2), 179.82 (C=O).

По аналогичной методике эфир **1** гидрируют в условиях, указанных в табл. 1 (опыты 1–6).

Метилвый эфир 3-формил-экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоновой кислоты (8). Раствор 0.8 г (4.12 ммоль) пиразолина **1** в 15 мл HCOOH кипятят 2 ч в присутствии 0.08 г 5% Pd/C при интенсивном перемешивании. Охлажденную реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают 0.98 г (98%) соединения **8** в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 86–87 °С (из HCO₂H). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 724, 952, 1114, 1318, 1372, 1456, 1690, 2848–2926. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (2H, с, H-10); 1.27–1.37 (2H, м, H_{endo}-8 и H_{endo}-9); 1.56–1.60 (2H, м, H_{exo}-9 и H_{exo}-8); 2.63 (1H, уш. с, H-7); 2.84 (1H, уш. с, H-1); 3.31 (1H, д, $^3J_{6,2} = 8.8$, H-6); 3.87 (3H, с, CH₃); 4.25 (1H, д, $^3J_{6,2} = 8.8$, H-2); 8.84 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 24.32 (C-9), 27.35 (C-8), 32.55 (C-10), 40.12 (C-7), 40.95 (C-1), 52.73 (CH₃), 54.55 (C-6), 64.84 (C-2), 151.12 (C-5), 161.23 (CHO), 161.69 (CO₂). Найдено, %: С 59.31;

H 6.40; N 12.60. C₁₁H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 59.45; H 6.35; N 12.61.

Метилловый эфир 3-ацетил-экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-транс-5-карбоновой кислоты (13). По методике гидрирования эфира **1** из 0.6 г (2.54 ммоль) эфира **3** в присутствии никеля Ренея, полученного из 0.3 г никель-алюминиевого сплава (50%), при 150 °C и давлении H₂ 8.61 МПа в течение 5 ч получают 0.5 г маслообразной смеси эфиров **3**, **1** и продукта **13** в соотношении 11.5:7.7:1 (определено по соотношению площадей сигналов метиновых протонов H-2 соединений **1**, **3** и **13** в спектре ЯМР ¹H их смеси) соответственно. Колоночной хроматографией (гексан-*i*-PrOH, 6:1) из смеси выделяют 0.03 г (5%) соединения **13** в виде маслообразной жидкости с R_f 0.15 (Silufol, гексан-*i*-PrOH, 6:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1100, 1265, 1350, 1372, 1456, 1650, 3100–3250. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.11–1.16 (2H, м, H_{endo}-8 и H_{endo}-9); 1.24 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.7, H_{anti}-10); 1.37 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.7, H_{syn}-10); 1.46–1.52 (2H, м, H_{exo}-9 и H_{exo}-8); 1.98 (1H, уш. с, H-7); 2.16 (3H, с, COCH₃); 2.56 (1H, уш. с, H-1); 2.57 (1H, уш. с, NH); 3.84 (3H, с, CO₂CH₃); 3.91 (1H, д, д, ³J_{6,2} = 12.5, ³J_{6,5trans} = 8.5, H-6); 4.20 (1H, д, ³J_{6,5trans} = 8.5, H_{trans}-5); 4.53 (1H, д, ³J_{6,2} = 12.5, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.70 (COCH₃), 24.72 (C-9), 28.53 (C-8), 35.12 (C-10), 38.12 (C-7), 41.50 (C-1), 52.10 (OCH₃), 52.25 (C-6), 63.23 (C-5), 64.28 (C-2), 170.21 (CO₂CH₃), 171.24 (COCH₃). Найдено, %: C 60.52; H 7.54; N 11.82. C₁₂H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: C 60.49; H 7.61; N 11.76.

5-Амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан (14). А. Смесь 0.50 г (3 ммоль) соединения **7** и 0.55 г (14.49 ммоль) LiAlH₄ в 30 мл ТГФ кипятят в атмосфере аргона при перемешивании в течение 16 ч. К реакционной массе при комнатной температуре добавляют 100 мл 30% водного раствора NaOH, полученную смесь экстрагируют 40 мл эфира, экстракт сушат над Na₂SO₄, растворитель упаривают при пониженном давлении. Получают 0.32 г (70%) смеси *транс*- и *цис*-изомеров соединения **14** в виде маслообразной жидкости. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1170, 1204, 1238, 1508, 1654, 1736, 1774, 1846, 2332, 2360. Найдено, %: C 70.97; H 10.57; N 18.37. C₉H₁₆N₂. Вычислено, %: C 71.01; H 10.59; N 18.40.

Б. К суспензии 0.50 г (3 ммоль) соединения **7** в 5 мл эфира в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 20 мин прибавляют 3.8 г (*i*-Bu)₂AlH (73% раствор в толуоле) в 15 мл эфира. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляют 100 мл 30% водного раствора NaOH. В результате дальнейшей обработки, описанной в методике А, получают 0.32 г (70%) смеси *транс*- и *цис*-изомеров соединения **14** в виде маслообразной жидкости.

транс-Изомер 14. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.98–1.02 (1H, м, H_{endo}-9); 1.01 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.4, H_{anti}-10); 1.02–1.06 (1H, м, H_{endo}-8); 1.38 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.4, H_{syn}-10); 1.37–1.41 (1H, м, H_{exo}-9); 1.41–1.45 (1H, м, H_{exo}-8); 1.47 (1H, д, д, ³J_{6,2} = 7.7, ³J_{5,6trans} = 6.5, H-6); 1.69 (2H, уш. с, NH₂); 2.02 (1H, уш. с, H-1); 2.19 (1H, уш. с, H-7); 2.35 (1H, д, д, ²J_{4anti,4syn} = 9.6, ³J_{4syn,5trans} = 9.2, H_{syn}-4); 2.88 (1H, д, д, д, ³J_{5trans,6} = 6.5, ³J_{4anti,5trans} = 6.3, ³J_{4syn,5trans} = 9.2, H_{trans}-5); 3.09 (1H, д, д, ²J_{4anti,4syn} = 9.6, ³J_{4anti,5trans} = 6.3, H_{anti}-4); 3.14 (1H, д, ³J_{6,2} = 7.7, H-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.52 (C-9), 28.29 (C-8), 32.74 (C-10), 38.83 (C-7), 41.39 (C-1), 56.00 (C-4), 57.59 (C-6), 58.03 (C-5), 66.91 (C-2).

цис-Изомер 14. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.98–1.02 (1H, м, H_{endo}-9); 1.02–1.06 (1H, м, H_{endo}-8); 1.07 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.4, H_{anti}-10); 1.37–1.41 (1H, м, H_{exo}-9); 1.41–1.45 (1H, м, H_{exo}-8); 1.44 (1H, д, ²J_{10anti,10syn} = 10.4, H_{syn}-10); 1.69 (2H,

уш. с, NH₂); 1.89 (1H, д, д, ³J_{6,2} = 7.8, ³J_{5cis,6} = 8.0, H-6); 2.17 (1H, уш. с, H-1); 2.21 (1H, уш. с, H-7); 2.58 (1H, д, д, ²J_{4anti,4syn} = 11.0, ³J_{4anti,5cis} = 5.5, H_{anti}-4); 2.92 (1H, д, д, ²J_{4anti,4syn} = 11.0, ³J_{4syn,5cis} = 6.4, H_{syn}-4); 3.11 (1H, д, ³J_{6,2} = 7.8, H-2); 3.49 (1H, д, д, д, ³J_{5cis,6} = 8.0, ³J_{4anti,5cis} = 5.5, ³J_{4syn,5cis} = 6.4, H_{cis}-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.68 (C-9), 29.07 (C-8), 35.12 (C-10), 35.35 (C-7), 42.10 (C-1), 51.36 (C-6), 54.74

(C-5), 57.06 (C-4), 68.23 (C-2).

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума Российской Академии наук (программы фундаментальных исследований "Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе" и "Фундаментальные науки – медицине")

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, Р. Г. Степанов, *ЖОХ*, **32**, 2240 (1962).
2. Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **41**, 1187 (2005).
3. А. Otto, В. Ziemer, Y. Liebscher, *Synthesis*, 965 (1999).
4. Н. Sasaki, Е. М. Carreira, *Synthesis*, 135 (2000).
5. И. В. Костюченко, Е. В. Шулишов, В. А. Королев, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2482 (2005).
6. В. А. Горпинченко, Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, Л. Т. Карачурина, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. Ж. Басченко, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, М. С. Юнусов, О. М. Нефедов, *Хим.-фарм. журн.*, **39**, № 6, 9 (2005).
7. Д. В. Петров, В. А. Горпинченко, Е. А. Шафикова, Ф. С. Зарудий, Н. Ж. Басченко, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. С. Макара, В. А. Вахитов, Ю. В. Вахитова, Чжан Вейму, Р. И. Алимбеков, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, О. М. Нефёдов, Пат. России 2281938; *Б. И.*, № 23 (2006).
8. А. Лебедев, *ХТС*, 803 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 673 (2007)].
9. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, J. G. Hardman, L. E. Limbird, A. G. Gilman (Eds.), 10th ed., Mc Graw-Hill, New York, 2001.
10. F. Felluga, V. Gombac, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 3323 (2004).
11. F. Felluga, V. Gombac, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1341 (2005).
12. D. Gunn, C. Akuche, J. Baryza, M.-L. Blue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3053 (2005).
13. J. Clayden, F. E. Knowles, I. R. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2412 (2005).
14. V. Singh, R. Saxena, S. Batra, *J. Org. Chem.*, **70**, 353 (2005).
15. X. Zhou, W. Liu, J. Ye, P. Huang, *J. Org. Chem.*, **72**, 8904 (2007).
16. C. T. Hoang, V. H. Nguyen, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Org. Chem.*, **73**, 1162 (2008).
17. В. А. Горпинченко, Д. В. Петров, Л. В. Спирихин, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **42**, 1706 (2006).
18. Е. А. Шафикова, Д. В. Петров, В. А. Докичев, *ХТС*, 533 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 434 (2007)].
19. S. Murakami, T. Harada, A. Tai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1356 (1980).
20. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz,

- A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *GAUSSIAN 98 (Revision A.7)*, Gaussian, Inc., Pittsburgh (PA), 1998.
21. V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem., A*, 102, 1995 (1998).
22. J. Flisinska, S. Lesniak, R. Nazarski, *Tetrahedron*, **60**, 8181 (2004).
23. G. V. Mock, US Pat. 3187051; *РЖХим*, 13H77 П (1966).
24. V. Poroikov, D. Filimonov, *PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances*. In: *Predictive Toxicology*. Christoph Helma (Ed.), Marcel Dekker, New York, 2005, p. 459.

*Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450054, Россия
e-mail: dokichev@anrb.ru*

*Поступило 20.05.2008
После доработки 13.01.2009*

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