

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

ПОЛУЧЕНИЕ 2-АЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-3-ОНОВ
В РЕАКЦИИ РАДИКАЛЬНОГО С-КАРБОНИЛИРОВАНИЯ
МЕТИЛЦИКЛОГЕКСИЛАМИНОВ

Ключевые слова: 2-азабицикло[3.3.1]нонаны, 6-азабицикло[3.2.1]октаны, аминильный радикал, монооксид углерода, циклогексилламины, карбонилирование.

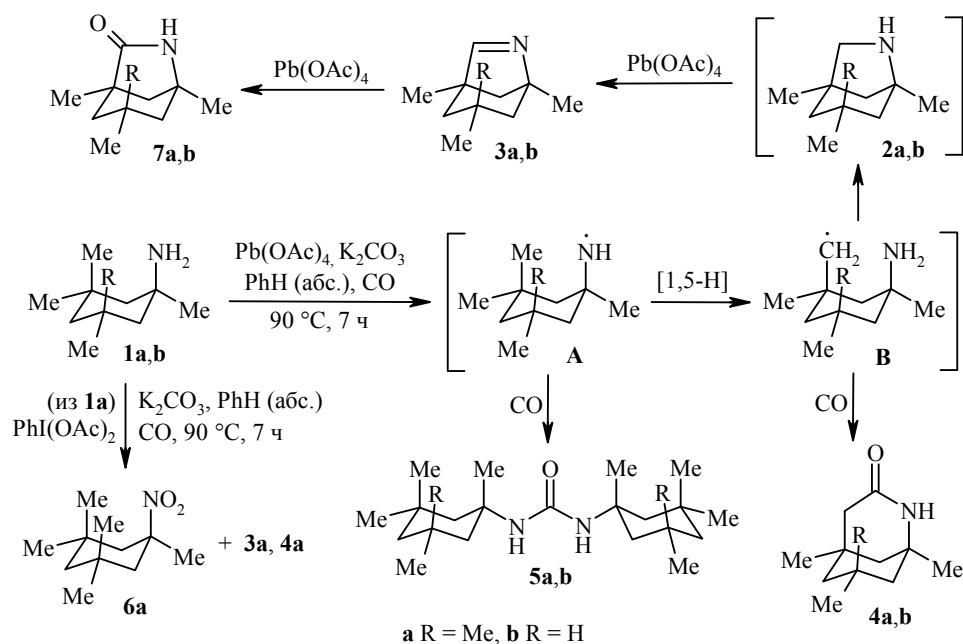
Поиск рационального метода синтеза 2-азабицикло[3.3.1]нонана, необходимого для фармакологических исследований, навел нас на мысль, что аналогично радикальному С-карбоксилрованию разветвлённых алканов [1, 2] можно реализовать δ -С-карбонилирование *трет*-алкиламинов и синтезировать лактамы.

Дальнее δ -карбонилирование алканолов обусловлено процессом 1,5-Н-переноса на генерируемый алкоксильный радикал [3–6]. В результате образуется δ -гидроксиалкильный радикал, который взаимодействуя с монооксидом углерода, приводит к соответствующему ацильному радикалу. Эта стадия обратима, поэтому для обеспечения циклизации необходимо высокое давление монооксида углерода. Ограничением таких реакций δ -СН-функционализации алканолов при одноэлектронном окислительном процессе, например под действием $Pb(OAc)_4$, является использование только третичных спиртов [7]. В случае *трет*-алкиламинов δ -СН-функционализацию в вышеуказанных условиях можно реализовать, однако происходит дальнейшее окисление субстрата [8].

При модифицированном методе генерирования δ -амино- и δ -амидоалкилрадикалов, помимо окислителя, необходимо применение иода [4]. Однако такой вариант неприменим для аминов **1a,b**, поскольку должен привести к δ -С-йодированию с последующим образованием пирролидинового цикла [4]. Азациклизация под действием NBS также протекает через образование промежуточного аминоалкилбромида [9] и неприменима для карбонилирования. Поэтому, несмотря на ожидаемые побочные окислительные процессы, мы были вынуждены использовать $Pb(OAc)_4$ в присутствии K_2CO_3 по аналогии с работой [1].

Амин **1b** имеет фиксированную аксиальную аминогруппу и, предположительно, должен легко обеспечивать 1,5-Н-перенос на аминильный радикал. Анализ реакционной смеси аминов **1a,b** показал, что действительно образуются соответствующие 2-азабицикло[3.3.1]нонаны **4a,b**, однако в случае амина **1a** выход бицикла **4a** относительно остальных продуктов реакции составил 19% (конверсия 68%), а выход бицикла **4b** в реакции амина **1b** – лишь 6% (конверсия 52%). Такой результат можно объяснить только более быстрой азациклизацией радикала **B** вследствие стабилизированной конформации, которая оптимальна для образования бицикла **2b**.

Подтверждением этого является доминирование продуктов *in situ* окисления амина **2b** (имин **3b** – выход 11% и лактам **7b** – 22%) при взаимодействии с избытком $\text{Pb}(\text{OAc})_4$. В реакции амина **1a** основным продуктом оказалась мочевины **5a** (21%). Замена окислителя на $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ драматично увеличивает вероятность дальнейшего окисления аминогруппы и образуется нитроалкан **6a** (выход 26%), однако и в этих условиях получается лактам **4a** (10%). Оба окислителя также ацилируют исходные амины **1a,b**, однако выход их *N*-ацетилпроизводных не превышает 14%.



Исходный амин	Окислитель	Давление CO, атм.	Конверсия, %	Соотношение продуктов реакции*, %				
				3	4	5	6	7
1a	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	–	51	98	–	–	–	–
1a	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	25	63	25	–	18	–	3
1a	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	50	68	9	19	21	–	6
1a	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$	50	100	4	10	–	26	–
1b	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	25	60	15	–	28	–	11
1b	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	50	52	11	6	12	–	22

* По данным хромато-масс-спектрометрии реакционных смесей.

По техническим причинам мы могли использовать давление не выше 50 атм. Очевидно, это минимальное давление при котором удаётся осуществить δ -C-карбонилирование, поскольку при давлении монооксида углерода 25 атм. лактам **4a** не образуется и основным продуктом является имин **3a**, содержание которого в продуктах реакции составляет 25%. Увеличение давления монооксида углерода должно сдвигать равновесие в сторону δ -C-карбонилирования и способствовать образованию 2-азабицикло[3.3.1]нонанов **4a,b**.

Таким образом, нам впервые удалось провести аминокарбонилирование δ -углерода аминоканала посредством 1,5-Н-переноса на аминильный радикал. Эта реакция, несмотря на жёсткие ограничения – необходимое наличие *цис*-аксиальной метильной группы в структуре амина, может получить успешное развитие в функционализации таких полициклических соединений, как стероидные производные.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на газовом хромато-масс-спектрометре HP 6890 с масс-селективным детектором и колонкой Agilent HP-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина слоя 0.25 μm). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Optimeit. Исходные амины **1a,b** получены по методике [10].

Окисление аминов 1a,b в атмосфере CO (общая методика). В автоклаве объёмом 400 мл, к раствору 15 ммоль амина **1a,b** в 75 мл абс. бензола добавляют 16.6 г (120 ммоль) K_2CO_3 и 16.6 г (38 ммоль) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ или 9.7 г (30 ммоль) $\text{PbI}(\text{OAc})_2$. Реактор заполняют монооксидом углерода до давления 25 или 50 атм. и перемешивают реакционную смесь при 90 °С в течение 7 ч. Затем смесь охлаждают, фильтруют и выпаривают фильтрат при пониженном давлении. Полученное масло анализируют методом ГХ-МС и очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир – EtOAc). Образцы бициклов **3b** и **4b** получены нами ранее [8].

1,3,3,5-Тетраметил-6-азабицикло[3.2.1]окт-6-ен (3a). Выделен методом колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2 – MeOH , 20:1) из реакции амина **1a** при давлении CO 25 атм. Жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, с, 3- CH_3); 0.97 (3H, с, 3- CH_3); 1.13 (3H, с, 1- CH_3); 1.25 (1H, д. д., $J = 9.6$, $J = 4.8$) и 1.32 (1H, д., $J = 9.6$, 2- CH_2); 1.27 (1H, д., $J = 6.0$) и 1.50 (1H, д. т., $J = 6.0$, $J = 1.8$, 8- CH_2); 1.35 (3H, с, 5- CH_3); 1.39 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 1.8$) и 1.52 (1H, д. д., $J = 13.8$, $J = 1.8$, H-4); 7.44 (1H, с, 7-CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 164 [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ (1), 150 (48), 123 (70), 108 (100), 94 (25), 82 (96), 67 (74), 55 (26).

1,5,7,7-Тетраметил-2-азабицикло[3.3.1]нонан-3-он (4a). Белый порошок, т. пл. 102–104 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.93 (3H, с, 5- CH_3); 0.99 (3H, с, 7- CH_3); 1.00 (3H, с, 7- CH_3); 1.20 (1H, д., $J = 14.0$) и 1.43 (1H, д. т., $J = 14.0$, $J = 1.8$, 9- CH_2); 1.20 (3H, с, 1- CH_3); 1.24 (1H, д., $J = 14.0$, 8- CH_A); 1.27 (1H, д., $J = 12.6$, 6- CH_A); 1.45–1.50 (2H, м, 6- CH_B , 8- CH_B); 2.12 (1H, д. д., $J = 18.5$, $J = 1.5$) и 2.22 (1H, д. д., $J = 18.5$, $J = 2.2$, 4- CH_2); 5.74 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.2 (7- CH_3); 30.1 (C-7); 30.2 (1- CH_3); 31.3 (C-5); 32.2 (5- CH_3); 36.9 (7- CH_3); 43.5 (4- CH_2); 45.6 (6- CH_2); 50.2 (8- CH_2); 51.7 (9- CH_2); 52.6 (C-1); 173.0 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 195 [M] $^+$ (5), 180 (3), 124 (100), 110 (3). Найдено, %: C 73.48; H 10.92; N 7.10. $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$. Вычислено, %: C 73.80; H 10.84; N 7.17.

1,3-Бис(1,3,3,5,5-пентаметилциклогексил)мочевина (5a). Белый порошок, т. пл. 174–178 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (12H, с, 3,3',5,5'- CH_3); 1.02 (6H, д., $J = 14.0$, 4,4'- CH_A , 2,2',6,6'- CH_A); 1.13 (12H, с, 3,3',5,5'- CH_3); 1.29 (6H, с, 1,1'- CH_3); 1.29–1.36 (2H, м, 4,4'- CH_B); 2.05 (4H, д., $J = 14.0$, 2,2',6,6'- CH_B); 3.73 (2H, уш. с, 2NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364 [M] $^+$ (2), 213 (36), 154 (100), 137 (21), 98 (85), 61 (66). Найдено, %: C 75.53; H 12.55; N 7.70. $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 75.77; H 12.16; N 7.68.

1,3-Бис(1,3,3,5-тетраметилциклогексил)мочевина (5b). Белый порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.65–0.96 (16H, м, 4,4'- CH_2 , 3,3',5,5'- CH_3); 1.01 (6H, с, 3,3'- CH_3); 1.29 (6H, с, 1,1'- CH_3); 1.30–1.42 (4H, м, 2,2',6,6'- CH_A); 1.58–1.96 (4H, м, 5,5'- CH , 6,6'- CH_B); 2.04 (2H, д., $J = 15.0$, 2,2'- CH_B); 3.73 (2H, уш. с, 2NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 [M] $^+$ (4), 321 (2), 199 (45), 140 (100), 123 (14), 98 (40), 84 (82), 61 (70).

1,1,3,3,5-Пентаметил-5-нитроциклогексан (6a) (из реакции амина **1a** с $\text{PhI}(\text{OAc})_2$). Белый порошок, т. пл. 98–99 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (6H, с, 1,3- CH_3); 0.96 (6H, с, 1,3- CH_3); 1.10 (1H, д, $J = 14.0$, 2- CH_A); 1.32 (3H, д, $J = 14.2$, 2- CH_B , 4,6- CH_A); 1.53 (3H, с, 5- CH_3); 2.62 (2H, д, $J = 14.6$, 4,6- CH_B). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 [$\text{M}-\text{CH}_3$] $^+$ (1), 153 (19), 137 (55), 97 (100), 83 (83), 69 (50), 55 (83). Найдено, %: С 66.35; Н 10.84; N 6.94. $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 66.29; Н 10.62; N 7.03.

1,3,5-Триметил-6-азабицикло[3.2.1]октан-7-он (7b). Белый порошок, т. пл. 108–110 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.94–1.20 (3H, м, 2,4,8- CH_A); 0.98 (3H, д, $J = 7.0$, 3- CH_3); 1.09 (3H, с, 1- CH_3); 1.23 (3H, с, 5- CH_3); 1.45 (1H, д, $J = 10.2$, 8- CH_B); 1.50–1.90 (3H, м, 2,4- CH_B , 3- CH); 5.70 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 167 [M] $^+$ (5), 152 (8), 110 (100), 96 (7). Найдено, %: С 71.76; Н 10.35; N 8.24. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 71.81; Н 10.25; N 8.37.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Tsunoi, I. Ryu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 5473 (1994).
2. I. Ryu, *Chem. Soc. Rev.*, **30**, 16 (2001).
3. G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron*, **51**, 7095 (1995).
4. H. Pellissier, M. Santelli, *Org. Prep. Proced. Int.*, **33**, 455 (2001).
5. H. Togo, M. Katohgi, *Synlett*, 565 (2001).
6. Z. Čekovic, *J. Serb. Chem. Soc.*, **70**, 287 (2005).
7. S. Tsunoi, I. Ryu, T. Okuda, M. Tanaka, M. Komatsu, N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 8692 (1998).
8. C. G. R. Parsons, M. Henrich, W. Danysz, I. Kalvinsh, V. Kauss, A. Jirgensons, M. R. Gold, M. Vanejevs, US Pat. Appl. 7022729.
9. M. Kimura, Y. Ban, *Synthesis*, 201 (1976).
10. A. Jirgensons, V. Kauss, I. Kalvinsh, M. R. Gold, W. Danysz, C. G. Parsons, G. Quack, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 555 (2000).

М. О. Ванев¹, М. В. Теус¹, В. Я. Каусс^{1*}

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: valerjan@osi.lv

Поступило 27.09.2013