

Синтез структурных аналогов эпibatидина

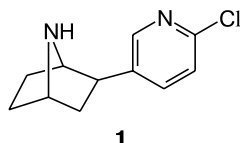
И. Ю. Бабкин,* Г. В. Назаров, С. Е. Галан, О. П. Юдина, А. Ю. Ламанов, М. В. Гуцалюк, А. В. Аксенов

ООО «Лаборатория высоких технологий»,
Российская Федерация, 117571 Москва, просп. Вернадского, 86.
E-mail: igorbfx@list.ru

Предложен удобный одностадийный метод получения производных 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она — аналогов эпibatидина — взаимодействием янтарного альдегида с гетероциклическими аминами и ацетондикарбоновой кислотой в присутствии гидрофосфата натрия.

Ключевые слова: алкалоиды, эпibatидин, производные 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она, реакция Робинсона—Шепфа, янтарный альдегид, гетероциклические амины, ацетондикарбоновая кислота, гидрофосфат натрия.

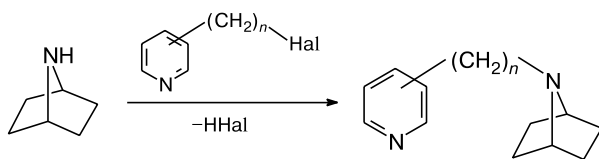
После открытия¹ алкалоида эпibatидина (**1**) появилось большое количество работ по синтезу и биологической активности пиридилазабициклоалканов. Повышенный интерес исследователей был вызван уникальными свойствами соединения **1**.



Это соединение проявило анальгетическую активность в 200—500 раз более высокую, чем морфин. Более того, анальгезия, вызванная соединением **1**, не снималась налоксоном — антагонистом опиоидных рецепторов². Кроме того, эпibatидин оказался сильным агонистом нейрональных никотиновых ацетилхолиновых рецепторов².

Одним из направлений в области структурных аналогов эпibatидина является синтез и оценка свойств азабициклических соединений с пиридиновым фрагментом при атоме азота. Ранее³ была показана возможность синтеза таких соединений непосредственным введением пиридинсодержащих фрагментов по атому азота азабициклических структур (схема 1).

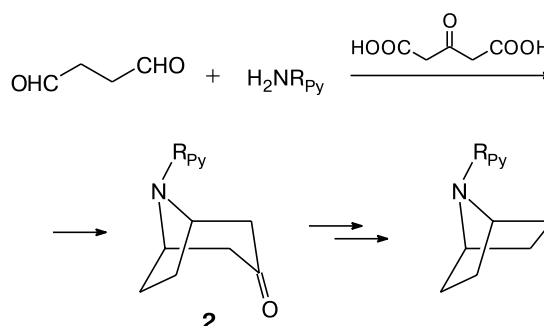
Схема 1



Однако такой подход предполагает предварительную наработку труднодоступных исходных азабициклических соединений⁴, не замещенных по атому азота.

В связи с этим нами была исследована возможность одностадийного синтеза азабициклических соединений **2** с пиридиновым фрагментом при атоме азота непосредственным синтезом цикла взаимодействием янтарного альдегида и ацетондикарбоновой кислоты с пиридинсодержащими аминами в условиях реакции Робинсона—Шепфа^{5,6}. Последующее бромирование и сужение цикла по реакции Фаворского позволят получить производные 7-азабицикло[2.2.1]гептана (схема 2).

Схема 2

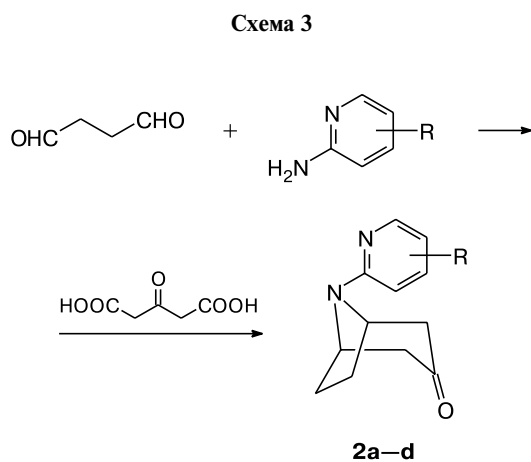


Ранее⁷ взаимодействие янтарного альдегида и ацетондикарбоновой кислоты с аминопиридинами проводили в присутствии ацетата натрия. Однако такой подход был признан неэффективным, поскольку выходы пиридилзамещенных продуктов **2** оказались незначительными, а продолжительность реакции составляла до 70 ч.^{7,8}

В данной работе мы использовали фосфатный буфер при значениях pH среды, приближенных к физиологическим⁹, что позволило существенно увеличить выход продуктов **2** и сократить длительность реакции до 16 ч.

При получении соединений **2** в качестве исходных аминов были использованы 2-, 3-, 4-аминопиридины и 2-, 3-, 4-пиколиламины.

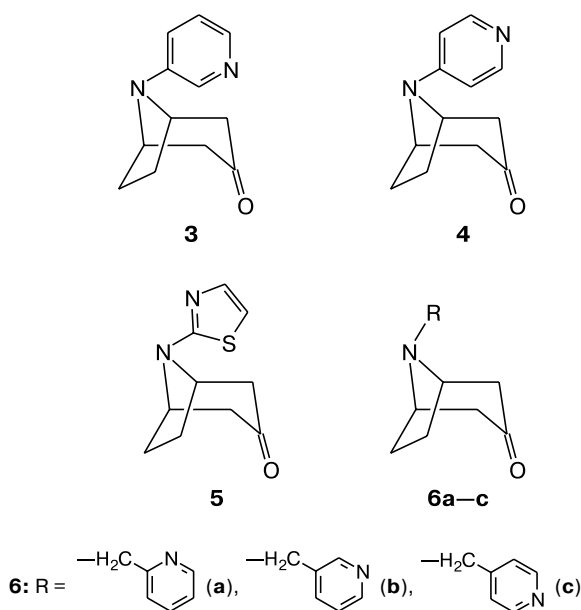
Было установлено, что 2-аминопиридин взаимодействует с янтарным альдегидом и ацетондикарбоновой кислотой в условиях реакции Робинсона—Шепфа при 20–25 °С с образованием 8-(2-пиридил)-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**2a**) с выходом 45% (схема 3).



2: R = H (**a**), 5-Me (**b**), 6-Me (**c**), 5-I (**d**)

Использование 2-амино-5-метилпиридина, 2-амино-6-метилпиридина и 2-амино-5-иодпиридина в аналогичных условиях приводит к образованию соединений **2b–d** с выходами 50.9, 42.6 и 44.4% соответственно.

Интересно отметить, что изменение положения аминогруппы в пиридиновом цикле со второго положения на третье несущественно меняет реакционную способность аминопиридина, и 8-(3-пиридил)азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**3**) был получен с выходом 45%. В то же время получить продукт циклизации на основе 4-аминопиридина — соединение **4** — не удалось.



Использование изоэлектронного аналога 2-аминопиридина — 2-аминотиазола — приводит к образова-

нию 8-(тиазол-2-ил)азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**5**) с выходом 31.7%.

В случае использования гидрохлоридов пиколил-аминов при циклизации с янтарным альдегидом и ацетондикарбоновой кислотой в условиях реакции Робинсона—Шепфа происходит образование *N*-пиколил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-онов **6a–c** с выходами 54.6–61.2%.

Таким образом, нами показана возможность синтеза азабициклических соединений с пиридиновым фрагментом при атоме азота взаимодействием янтарного альдегида с гетероциклическими аминами и ацетондикарбоновой кислотой в присутствии гидрофосфата натрия. Структура синтезированных соединений доказана на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также масс-спектрометрии, которые отсутствовали для всех приведенных в статье соединений, включая ранее описанные соединения **2a**, **7**, **5**⁷ и **6a–c**.⁸

Экспериментальная часть

В работе использовали коммерчески доступные реактивы фирмы «Acros». Вещества очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0.035–0.07 мм). Янтарный альдегид вследствие его низкой стабильности получали непосредственно перед применением. Масс-спектры синтезированных соединений получали на спектрометре HP-6890, ионизирующее напряжение 70 эВ. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали в CDCl₃ и DMSO-d₆ на приборе «Bruker AM-300».

***N*-(2-Пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (2a).** К раствору янтарного альдегида (0.25 моля) последовательно прибавляли 250 мл воды, раствор 34 г (0.37 моля) 2-аминопиридина в 250 мл воды, раствор 40.00 г (0.27 моля) ацетондикарбоновой кислоты в 375 мл воды, раствор 44.75 г (0.13 моля) гидрофосфата натрия (Na₂HPO₄ · 12H₂O), а также 3.65 г (0.09 моля) гидроксида натрия в 100 мл воды. Смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Затем прибавляли 16.5 мл конц. HCl и нагревали до 100 °С. Нагревание продолжали до прекращения выделения CO₂. Раствор охладили до комнатной температуры, смешали с 37.5 г NaOH в 50 мл воды, насытили NaCl и экстрагировали дихлорметаном (3 × 150 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl, высушили над Na₂SO₄ и отогнали растворитель. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат—гексан, 1 : 1). Получили 22.8 г (45%) *N*-(2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**2a**) в виде кристаллов светло-желтого цвета, т.пл. 75–76 °С (ср. лит.⁷: 71–72 °С). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.81 (к, 2 H, CH₂CH₂, J = 7.1); 2.20 (м, 2 H, CH₂CH₂); 2.36 (д, 2 H, CH₂CO, J = 15.5); 2.72 (д.д, 2 H, CH₂CO, J₁ = 15.5, J₂ = 4.2); 4.75 (м, 2 H, CHN_{Py}); 6.70 (д.д, 1 H, γ-H_{Py}, J₁ = 1.8, J₂ = 8.5); 6.73 (д, 1 H, β-H_{Py}, J = 8.5); 7.53 (д.т, 1 H, β'-H_{Py}, J₁ = 3.9, J₂ = 1.8); 8.25 (д, 1 H, α-H_{Py}, J = 3.9). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ, м.д.): 28.56 (CH₂CH₂); 46.47 (CH₂CO); 53.20 (HCR₂N); 109.14 (β-C_{Py}); 113.56 (β'-C_{Py}); 137.89 (γ-C_{Py}); 148.46 (α-C_{Py}); 156.28 (α'-C_{Py}); 207.84 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн} (%)): 202 [M]⁺ (48), 173 (9), 159 (21), 145 (100), 119 (33), 105 (6), 78 (34).

***N*-(5-Метил-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (2b).** Получали аналогично соединению **2a** из растворов янтарного альдегида (50 ммоль) в 50 мл воды, 8 г (74 ммоль) 2-амино-5-метилпиридина в 50 мл воды, 8.00 г (55 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 75 мл воды, 8.95 г (25.0 ммоль)

лей) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, а также 0.73 г (18.25 ммоль) NaOH в 20 мл воды, 3.3 мл конц. HCl и 7.5 г NaOH в 10 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат—гексан, 1 : 1). Получили 5.5 г (50.9%) *N*-(5-метил-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**2b**), т.пл. 73—75 °С. Найдено (%): С, 71.38; Н, 7.28; N, 12.90. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 7.46; N, 12.95. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.78 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.5$); 2.18 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.21 (с, 3 Н, CH_3); 2.35 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.5$); 2.70 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 4.3$, $J_2 = 15.5$); 4.70 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 6.86 (д, 1 Н, $\gamma\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 8.5$); 7.43 (д.д, 1 Н, $\beta\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 8.5$, $J_2 = 2.0$); 8.03 (с, 1 Н, $\alpha\text{-H}_{\text{Py}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 17.08 (CH_3); 28.58 (CH_2CH_2); 46.24 (CH_2CO); 53.39 (CHN_{Py}); 108.93 ($\beta\text{-C}_{\text{Py}}$); 121.99 ($\beta'\text{-C}_{\text{Py}}$); 138.73 ($\gamma\text{-C}_{\text{Py}}$); 148.06 ($\alpha\text{-C}_{\text{Py}}$); 154.63 ($\alpha'\text{-C}_{\text{Py}}$); 207.92 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 216 [$\text{M}]^+$ (54), 187 (9), 173 (31), 159 (100), 147 (10), 133 (31), 107 (12), 92 (16).

N-(6-Метил-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**2c**). Получали аналогично соединению **2a** из растворов янтарного альдегида (50 ммоль) в 50 мл воды, 8 г (74 ммоль) 2-амино-6-метилпиридина в 50 мл воды, 8.00 г (55 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 75 мл воды, 8.95 г (25.0 ммоль) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 0.73 г (18.25 ммоль) NaOH в 20 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат—гексан, 1 : 3). Получили 4.6 г (42.6%) *N*-(6-метил-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**2c**), т.пл. 79 °С. Найдено (%): С, 71.49; Н, 7.37; N, 12.83. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 7.46; N, 12.95. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.77 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.5$); 2.17 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.32 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.5$); 2.70 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 15.5$, $J_2 = 4.0$); 2.40 (с, 3 Н, CH_3); 4.75 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 6.47 (д, 1 Н, $\beta'\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 7.3$); 6.52 (д, 1 Н, $\beta\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 8.3$); 7.40 (д.д, 1 Н, $\gamma\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 8.3$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 24.45 (CH_3); 28.35—28.55 (CH_2CH_2); 46.24—46.50 (CH_2CO); 52.92—53.17 (CHN_{Py}); 105.94 ($\beta\text{-C}_{\text{Py}}$); 112.65 ($\beta'\text{-C}_{\text{Py}}$); 138.18 ($\gamma\text{-C}_{\text{Py}}$); 155.81 ($\alpha\text{-C}_{\text{Py}}$); 156.74 ($\alpha'\text{-C}_{\text{Py}}$); 207.95 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 216 [$\text{M}]^+$ (48), 187 (10), 173 (33), 159 (100), 147 (12), 133 (26), 107 (10), 92 (14).

N-(5-Иод-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**2d**). Получали аналогично соединению **2a** из растворов янтарного альдегида (50 ммоль) в 50 мл воды, 14 г (63.6 ммоль) 2-амино-5-иодпиридина в 50 мл воды, 8.00 г (55 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 75 мл воды, 8.95 г (25.0 ммоль) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, а также 0.73 г (18.25 ммоль) NaOH в 20 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат—гексан, 1 : 2). Получили 7.3 г (44.4%) *N*-(5-иод-2-пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**2d**), т.пл. 117.5 °С. Найдено (%): С, 43.68; Н, 3.38; N, 8.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 43.92; Н, 3.99; N, 8.54. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.66 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.6$); 2.07 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.21 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.6$); 2.55 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 15.6$, $J_2 = 3.9$); 4.70 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 6.85 (д, 1 Н, $\beta\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 8.9$); 7.85 (д.д, 1 Н, $\gamma\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 1.9$); 8.33 (д, 1 Н, $\alpha\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 1.9$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.55 (CH_2CH_2); 46.55 (CH_2CO); 53.18 (HCR_2N); 111.84 ($\beta\text{-C}_{\text{Py}}$); 145.24 ($\gamma\text{-C}_{\text{Py}}$); 153.74 ($\alpha\text{-C}_{\text{Py}}$); 155.16 ($\alpha'\text{-C}_{\text{Py}}$); 207.58 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 328 [$\text{M}]^+$ (71), 299 (11), 271 (100), 245 (22), 220 (97), 204 (21), 144 (19), 79 (44).

N-(3-Пиридил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**3**). Получали аналогично соединению **2a** из растворов янтарного альдегида (0.25 моля) в 250 мл воды, 34 г (0.37 моля) 3-аминопиридина в 250 мл воды, 40.00 г (0.27 моля) ацетондикарбоновой кислоты в 375 мл воды, раствор 44.75 г

(0.13 моля) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, а также 3.65 г (0.09 моля) NaOH в 100 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ). Получили 27 г (53.3%) 8-(пиридин-3-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**3**), т.пл. 111.0 °С. Найдено (%): С, 71.32; Н, 7.18; N, 13.74. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 71.26; Н, 6.98; N, 13.85. Спектр ЯМР ^1H (CDCl $_3$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.80 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.1$); 2.20 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.35 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.6$); 2.63 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 15.6$, $J_2 = 4.0$); 4.53 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 7.23 (д.д, 1 Н, $\beta\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 4.3$); 7.36 (д.д, 1 Н, $\gamma\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 8.1$, $J_2 = 2.0$); 7.98 (д, 1 Н, $\alpha\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 4.3$); 8.35 (д, 1 Н, $\alpha'\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 2.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.46 (CH_2CH_2); 45.25 (CH_2CO); 53.63 (HCR_2N); 121.69 ($\beta\text{-C}_{\text{Py}}$); 124.12 ($\beta'\text{-C}_{\text{Py}}$); 137.39 ($\gamma\text{-C}_{\text{Py}}$); 138.94 ($\alpha\text{-C}_{\text{Py}}$); 141.51 ($\alpha'\text{-C}_{\text{Py}}$); 207.20 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 202 [$\text{M}]^+$ (57), 173 (9), 159 (34), 145 (100), 131 (8), 105 (28), 78 (30).

N-(Тиазол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**5**). Получали аналогично соединению **2a** из растворов янтарного альдегида (50 ммоль) в 50 мл воды, 8 г (74 ммоль) 2-амино-тиазола в 50 мл воды, 8.00 г (55 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 75 мл воды, 8.95 г (25.0 ммоль) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, а также 0.73 г (18.25 ммоль) NaOH в 20 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат—гексан, 5 : 2). Получили 4.6 г (42.6%) *N*-(тиазол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**5**), т.пл. 127—128 °С (ср. лит.⁷: т.пл. 123 °С). Найдено (%): С, 57.18; Н, 5.98; N, 13.76. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено (%): С, 57.67; Н, 5.81; N, 13.45. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.68 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.0$); 2.11 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.28 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.8$); 2.73 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 15.8$, $J_2 = 3.9$); 4.46 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 6.95 (д, 1 Н, Н(5) тиазола, $J = 3.5$); 7.12 (д, 1 Н, Н(4) тиазола, $J = 3.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.76 (CH_2CH_2); 46.35 (CH_2CO); 57.19 (CHNAr); 109.64 (C(5) тиазола); 139.80 (C(4) тиазола); 166.83 (C(2) тиазола); 206.87 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 208 [$\text{M}]^+$ (74), 179 (7), 165 (25), 151 (100), 139 (17), 125 (21), 110 (12), 99 (18), 85 (8), 82 (14).

N-(2-Пиколил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (**6a**). К раствору янтарного альдегида (0.255 моля) последовательно прибавляли 250 мл воды, раствор 58 г (0.37 моля) гидрохлорида 2-пиколиламина в 250 мл воды, раствор 45.7 г (0.31 моля) ацетондикарбоновой кислоты в 375 мл воды, раствор 51 г (0.14 моля) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, а также 4.1 г (0.1 моля) NaOH в 100 мл воды. Смесь перемешивали 18 ч при комнатной температуре. Затем прибавили 16.5 мл конц. HCl и нагрели до 100 °С. Нагревание продолжали до прекращения выделения CO_2 . Раствор охладили до комнатной температуры, смешали с 37.5 г NaOH в 50 мл воды, насытили NaCl и экстрагировали дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl , высушили над Na_2SO_4 и отогнали растворитель. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ—метанол, 10 : 0.3). Получили 30.1 г (54.6%) *N*-(2-пиколил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**6a**) в виде аморфной массы⁸. Найдено (%): С, 71.89; Н, 7.82; N, 13.03. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 7.46; N, 12.95. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50 (к, 2 Н, CH_2CH_2 , $J = 7.7$); 2.05 (м, 2 Н, CH_2CH_2); 2.21 (д, 2 Н, CH_2CO , $J = 15.8$); 2.70 (д.д, 2 Н, CH_2CO , $J_1 = 3.9$, $J_2 = 15.8$); 3.48 (м, 2 Н, CHN_{Py}); 3.87 (с, 2 Н, NCH_2Py); 7.11 (д.д, 1 Н, $\gamma\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 6.5$, $J_2 = 7.8$); 7.55 (д, 1 Н, $\beta'\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 7.8$); 7.65 (д.д, 1 Н, $\beta\text{-H}_{\text{Py}}$, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 6.5$); 8.50 (д, 1 Н, $\alpha\text{-H}_{\text{Py}}$, $J = 4.5$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.95 (CH_2CH_2); 47.50 (CH_2CO); 55.90 (CHN_{Py}); 58.57 (NCH_2Py); 122.19 ($\beta\text{-C}_{\text{Py}}$); 122.47 ($\beta'\text{-C}_{\text{Py}}$); 136.76 ($\gamma\text{-C}_{\text{Py}}$); 148.89 ($\alpha\text{-C}_{\text{Py}}$);

159.80 (α' -C_{py}); 209.08 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 216 [M]⁺ (10), 173 (9), 159 (15), 145 (17), 131 (14), 118 (9), 93 (100).

***N*-(3-Пиколил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (6b)**. Получали аналогично соединению **6a** из растворов янтарного альдегида (0.25 моля) в 250 мл воды, 52.1 г (0.36 моля) гидрохлорида 3-пиколиламина в 250 мл воды, 40.0 г (0.27 моля) ацетондикарбоновой кислоты в 375 мл воды, 44.75 г (0.13 моля) Na₂HPO₄·12H₂O, а также 3.65 г (0.09 моля) NaOH в 100 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ—метанол, 10 : 0.3). Получили 30.7 г (56.8%) *N*-(3-пиколил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (**6b**) в виде масла темно-желтого цвета⁸. Найдено (%): С, 72.09; Н, 7.73; N, 13.08. С₁₃H₁₆N₂O. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 7.46; N, 12.95. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50 (к, 2 H, CH₂CH₂, $J = 7.0$); 2.02 (м, 2 H, CH₂CH₂); 2.07 (д, 2 H, CH₂CO, $J = 15.5$); 2.68 (д.д, 2 H, CH₂CO, $J_1 = 15.5$, $J_2 = 3.9$); 3.41 (м, 2 H, CHNCH₂Py); 3.70 (с, 2 H, NCH₂Py); 7.36 (д.д, 1 H, β -H_{py}, $J_1 = 8.4$, $J_2 = 6.0$); 7.83 (д, 1 H, γ -H_{py}, $J = 8.4$); 8.47 (д, 1 H, α -H_{py}, $J = 6.0$); 8.6 (с, 1 H, α' -H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 27.59 (CH₂CH₂); 47.15 (CH₂CO); 57.90 (CHNCH₂Py); 58.57 (CH₂Py); 123.42 (β -C_{py}); 135.06 (β' -C_{py}); 136.01 (γ -H_{py}); 148.13 (α -H_{py}); 149.61 (α' -H_{py}); 205.06 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 216 [M]⁺ (22), 187 (8), 173 (14), 158 (100), 145 (32), 131 (26), 92 (32), 65 (12).

***N*-(4-Пиколил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он (6c)**. Получали аналогично соединению **6a** из растворов янтарного альдегида (80 ммоль) в 50 мл воды, 16 г (110 ммоль) гидрохлорида 4-пиколиламина в 50 мл воды, 12.0 г (80 ммоль) ацетондикарбоновой кислоты в 75 мл воды, 13.4 г (37.4 ммоль) Na₂HPO₄·12H₂O, а также 1.1 г (27.5 ммоль) NaOH в 30 мл воды. Соединение очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — хлороформ—метанол, 10 : 0.3). Получили 10.6 г (61.2%) *N*-(4-пиколил)-8-азаби-

цикло[3.2.1]октан-3-она (**6c**) в виде аморфной массы⁸. Найдено (%): С, 72.06; Н, 7.32; N, 13.10. С₁₃H₁₆N₂O. Вычислено (%): С, 72.19; Н, 7.46; N, 12.95. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.50 (к, 2 H, CH₂CH₂, $J = 7.7$); 2.05 (м, 2 H, CH₂CH₂); 2.08 (д, 2 H, CH₂CO, $J = 15.8$); 2.68 (д.д, 2 H, CH₂CO, $J_1 = 15.8$, $J_2 = 3.9$); 3.40 (м, 2 H, CHNCH₂Py); 3.80 (с, 2 H, NCH₂Py); 7.45 (д, 2 H, β -H_{py}, $J = 5.2$); 8.50 (д, 2 H, α -H_{py}, $J = 5.2$). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 27.83 (CH₂CH₂); 47.51 (CH₂CO); 52.69 (CHNCH₂Py); 58.43 (CH₂Py); 123.36 (β -C_{py}); 148.99 (γ -C_{py}); 149.64 (α -C_{py}); 209.00 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 216 [M]⁺ (25), 187 (12), 173 (29), 158 (100), 145 (8), 131 (49), 92 (81), 65 (37).

Список литературы

1. T. F. Spand, M. W. Edwards, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3475.
2. Г. А. Толстиков, В. М. Дембицкий, Т. Г. Толстикова, Э. Э. Шульц, *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. В. Г. Карцева, IBS PRESS, Москва, 2003, т. **1**, 418.
3. J. Cheng, Sh. Chen, D. Paul, M. L. Trudell, *J. Med. Chem.*, 2002, **45**, 3041.
4. J. V. Braun, K. Schwarz, *J. Liebigs Ann. Chem.*, 1930, **56**, 481.
5. R. C. Menziel, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, 1924, 2163.
6. C. Schopf, G. Lehmann, *J. Liebigs Ann. Chem.*, 1935, **518**, 26.
7. A. Stoll, E. Jucker, A. Lindenmann, *Helv. Chim. Acta*, 1954, **37**, 649.
8. N. Willand, B. Folleas, C. Boutillon, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5007.
9. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва, 1999, 546.

Поступила в редакцию 4 октября 2014;
после доработки — 23 декабря 2014