

Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая

Сообщение 14.* Синтез третичных *N*-(3-арилпроп-2-инил)аминов на основе алкалоидов**

С. А. Осадчий,^а Э. Э. Шульц,^{а*} Е. В. Полухина,^а М. М. Шакиров,^а С. Ф. Василевский,^б
А. А. Степанов,^б Г. А. Толстикова^а

^аНовосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук,
Российская Федерация, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9.
Факс: (383) 330 9752. E-mail: schultz@nioch.nsc.ru

^бИнститут химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук,
Российская Федерация, 630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3.
Факс: (383) 330 7350

С использованием реакций Соногаширы и Манниха синтезированы 3-арилпроп-2-иниламины с ключевым фрагментом доступных алкалоидов флоры Алтая.

Ключевые слова: реакция Соногаширы, реакция Манниха, алкалоиды, (-)-анабазин, (-)-цитизин, (-)-эфедрин, (+)-псевдоэфедрин, алкины.

Ацетиленовые азотсодержащие соединения обладают ценными для медицины биологическими свойствами. Некоторые из них являются эффективными противораковыми агентами^{2,3}, противоопухолевыми антибиотиками⁴, ингибиторами обратной транскрипции ВИЧ⁵, а также важными синтетическими интермедиатами^{6–10}. Среди производных 3-арилпроп-2-инилдиалкиламинов (**1**) общей формулы $\text{—C}\equiv\text{C—CH}_2\text{—N(Alk)}_2$ обнаружены ингибиторы ферментов — сквален-эпоксидазы млекопитающих¹¹. Цель настоящей работы — синтез 3-арилпроп-2-иниламинов **1** исходя из эфиров 2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензойных кислот и вторичных аминов, в том числе на основе доступных алкалоидов флоры Алтая.

Обсуждение полученных результатов

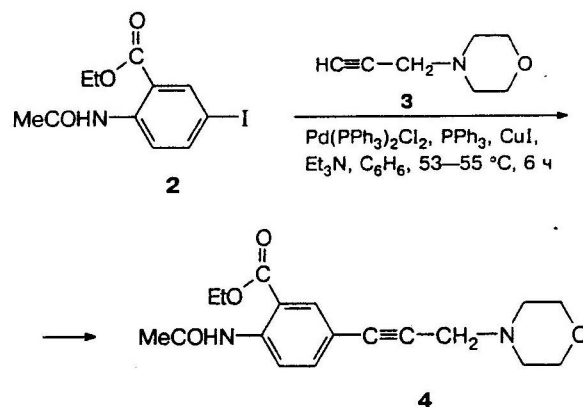
Одним из подходов к синтезу соединений **1** может служить реакция Соногаширы¹² — катализируемое палладиевым комплексом и солями меди(I) кросс-сочетание арилгалогенидов с аминами, в нашем случае — диалкиламинопроп-1-инами. Другим подходом к синтезу таких соединений может стать классическая реакция Манниха, включающая взаимодействие трех компонентов — терминального арилалкина, формальдегида (генерируемого *in situ* из параформа) и вторичного амина^{13,14}. Применение катализаторов $\text{CuCl}^{5,9}$ и CuI^{15} существенно расширило возможности реакции Манниха, особенно в случае малоактивных алкинов.

Сообщение 13 см. лит.¹

Посвящается памяти академика Н. Н. Ворожцова в связи с 100-летием со дня его рождения.

Первоначально нами испытан вариант синтеза соединений типа **1** на примере кросс-сочетания этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (**2**) с 3-*N*-морфолинопропином (**3**) в условиях одной из модификаций¹⁶ реакции Соногаширы. При этом целевой этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)бензоат (**4**) получен с выходом 66% (схема 1).

Схема 1



Для получения соединений **1** практичнее оказалась конденсация Манниха вследствие большей доступности исходных соединений. В качестве ацетиленовой компоненты выбран метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоат (**5**), а вторичные амины представлены диэтиламино (**6a**), пирролидином (**6b**), пиперидином (**6c**), морфолином (**6d**), а также следующими алкалоидами: (-)-анабазин (**6e**), (-)-цитизин (**6f**), (-)-эфедрином (**6g**) и (+)-псевдоэфедрином (**6h**).

Этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)бензоат (4). В токе аргона при перемешивании к 20 мл бензола последовательно добавляли 1.00 г (3 ммоль) этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (2), 7 мг (0.04 ммоль, 1.3 мол.%) CuI, 15 мг (0.02 ммоль, 0.7 мол.%) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0.50 г (4 ммоль) 3-*N*-морфолинопропиона (3) и 2 мл триэтиламина. Смесь нагревали 6 ч при 53—55 °С, после чего охладили до 25 °С. Отфильтровали Et₃N·HI, осадок на фильтре промыли бензолом (3×5 мл). Фильтрат сконцентрировали в вакууме до объема ~3 мл, остаток нанесли на короткую колонку с Al₂O₃ (слой сорбента 2×1 см) и продукты вымыли этилацетатом (30 мл). Элюат сконцентрировали в вакууме, а остаток кристаллизовали из бензола. Получили 0.65 г (66%) соединения 4, т.пл. 113—115 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 330.1539 [M]⁺. C₁₈H₂₂N₂O₄. Вычислено: M = 330.1579. Спектр ЯМР ¹H (300.13 МГц, δ, м.д., J/Гц): 1.44 (т, 3 Н, CH₃CH₂, J = 7); 2.25 (с, 3 Н, MeCO), 2.66 (т, 4 Н, C(3)H₂, C(5)H₂, J = 6); 3.52 (с, 2 Н, C(1')H₂); 3.80 (т, 4 Н, C(2)H₂, C(6)H₂, J = 6); 4.40 (к, 2 Н, CH₂CH₂, J = 7); 7.58 (д.д., 1 Н, H(6''), J = 9, J = 2); 8.13 (д, 1 Н, H(2''), J = 2); 8.68 (д, 1 Н, H(5''), J = 9); 11.15 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, δ, м.д.): 14.3 (CH₃CH₂); 25.5 (CH₃CO); 48.1 (C(1')); 52.5 (C(3)H₂, C(5)H₂); 61.7 (CH₂CH₂); 66.9 (C(2)H₂, C(6)H₂); 84.1, 84.3 (C(2'), C(3')); 114.9 (C(3'')); 117.0 (C(1'')); 120.2 (C(5'')); 134.2 (C(2'')); 137.3 (C(6'')); 141.3 (C(4'')); 167.7 (COO); 169.0 (CH₃CO). ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 749, 791, 858, 908, 1026, 1092, 1118, 1222, 1262, 1313, 1450, 1472, 1524, 1592; 1682, 1702 (C=O); 2206 (C≡C); 2811, 2931; 3264, 3301, 3410 (NH). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 235 (4.21), 273 (4.11), 281 (4.12), 325 (3.46).

Метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(триметилсилилэтинил)бензоат (8). В токе аргона при перемешивании к 160 мл бензола последовательно добавляли 12.8 г (40.1 ммоль) метил-2-(ацетиламино)-5-иодбензоата (7), 160 мг (0.84 ммоль, 2.1 мол.%) CuI, 167 мг (0.24 ммоль, 0.6 мол.%) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 165 мг (0.63 ммоль, 1.6 мол.%) PPh₃, 16.0 мл (11.6 г, 115 ммоль) триэтиламина и 5.00 г (7.2 мл, 50.9 ммоль) триметилсилилэтилена. Смесь нагревали 8 ч при 53—55 °С в токе аргона, охладили до 25 °С (ТСХ-контроль) и оставили на 16 ч без перемешивания. Осадок Et₃N·HI отфильтровали и промыли на фильтре бензолом (3×5 мл). Объединенный фильтрат сконцентрировали в вакууме, смолистый остаток выдержали при 60 °С (3 Торр) и экстрагировали эфиром (4×15 мл). Экстракт упарили, остаток кристаллизовали из метанола. Получили 11.0 г (95%) кристаллов соединения 8, т.пл. 120—121 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 289.1140 [M]⁺. C₁₅H₁₉NO₃Si. Вычислено: M = 289.1134. Спектр ЯМР ¹H (400.13 МГц, δ, м.д., J/Гц): 0.21 (с, 1 Н, SiMe₃); 2.18 (с, 3 Н, MeCO); 3.88 (с, 3 Н, OMe); 7.55 (д.д., 1 Н, H(4), J = 9, J = 2); 8.08 (д, 1 Н, H(6), J = 2); 8.62 (д, 1 Н, H(3), J = 9); 11.02 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, δ, м.д.): -0.2 (SiMe₃); 25.3 (CH₃CO); 52.3 (OCH₃); 94.1 (C(2')); 103.6 (C(1)); 114.4 (C(1)); 117.1 (C(5)); 119.9 (C(3)); 134.4 (C(6)); 137.6 (C(4)); 141.3 (C(2)); 168.0 (COO); 168.9 (CH₃CO). ИК-спектр (CCl₄, c = 2%, d = 0.1 мм), ν/cm⁻¹: 847, 858, 916, 985, 1088, 1218, 1236, 1250, 1268, 1293, 1316, 1367, 1399, 1438, 1511, 1586; 1694, 1710 (C=O); 2159 (C≡C); 2956; 3281, 3319 (NH). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 237 (4.09), 277 (4.04), 285 (4.06), 325 (3.39).

Метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензоат (5) (ср. лит.^{5,32}). А. К раствору 2.17 г (7.51 ммоль) соединения 8 в 15 мл CH₂Cl₂ прибавляли по каплям при перемешивании раствор 2.65 г (10.1 ммоль) Bu₄NF в 15 мл CH₂Cl₂, поддерживая внешним охлаждением температуру 20—25 °С. Смесь выдерживали 5 мин при 25 °С, затем экстрагировали водой (3×7.5 мл). Промытый органический слой высушили MgSO₄.

Удалили растворитель, кристаллический остаток выдерживали при 40 °С (3 Торр) и растворили в этилацетате (30 мл). Полученный раствор нанесли на кварцевую колонку, которая заполнена силикагелем (35—70 мкм, «Acros-Organics», слой сорбента 15×2.5 см), содержащим 1 мас.% люминофора К-35 (колонку заполнили суспендированием сорбента в гексане). При элюировании этилацетатом собрали фракцию, поглощающую УФ-свет, которую упарили досуха, остаток суспендировали в гексане. Осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили. Получили 1.26 г (77%) кристаллов соединения 5, т.пл. 147—148 °С (из AcOEt). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 217.0736 [M]⁺. C₁₂H₁₁NO₃. Вычислено: M = 217.0739. Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.18 (с, 3 Н, MeCO); 3.02 (с, 1 Н, ≡CH); 3.87 (с, 3 Н, OMe); 7.55 (д.д., 1 Н, H(4), J = 9, J = 2); 8.08 (д, 1 Н, H(6), J = 2); 8.62 (д, 1 Н, H(3), J = 9); 11.05 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.77 МГц, монорезонанс, δ, м.д., J/Гц): 25.3 (к, CH₃CO, J = 129); 52.3 (к, OMe, J = 148); 77.0 (д, C(2'), J = 252); 82.2 (д.т, C(1'), J = 50, J = 5); 114.4 (д.д, C(1), J = 7, J = 2); 115.8 (д.д, C(5), J = 9, J = 4); 119.9 (д.д.д, C(3), J = 169, J = 5, J = 1.5); 134.4 (д.д, C(6), J = 166, J = 7); 137.6 (д.д, C(4), J = 164, J = 7); 141.5 (д.д, C(2), J = 9, J = 1.5); 167.8 (м, COO, Δν_{1/2} = 12); 168.9 (к.д, CH₃CO, J = 6, J = 3). ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 795, 848, 1087, 1201, 1235, 1267, 1294, 1322, 1436, 1516, 1595; 1680, 1699 (C=O); 2848, 2956, 3025. ИК-спектр (CCl₄, c = 2%, d = 0.1 мм), ν/cm⁻¹: 2119 (C≡C), 3311 (NH, ≡CH). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 234 (4.08), 270 (3.93), 278 (3.04), 323 (3.34).

Б. В токе аргона к перемешиваемой при 50 °С смеси 9.13 г (31.6 ммоль) соединения 8 и 77 мл абс. MeOH добавили одной порцией 0.60 г (4.35 ммоль) мелкоизмельченного безводного K₂CO₃. Далее перемешивали 3 ч без нагревания. Осадок отфильтровали, высушили, экстрагировали 30 мл этилацетата при кипячении с обратным холодильником. Из сконцентрированного экстракта по охлаждению выделили 5.21 г (76%) соединения 5, т.пл. 147—148 °С, идентифицированного по данным ИК-спектра. Из метанольного фильтрата удалили растворитель при 60 °С (30 Торр). К остатку прибавили 10 мл этилацетата, нагрели до кипения и охладили. Осадок отфильтровали и высушили, а затем обработали AcOH (2 мл), отфильтровали, промыли водой, высушили и перекристаллизовали из MeOH. Получили 0.15 г (2%) 2-(*N*-ацетиламино)-5-этинилбензойной кислоты (9), т.пл. 245—247 °С (с разл.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 203.0580 [M]⁺. C₁₁H₉NO₃. Вычислено: M = 203.0582. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, 300.13 МГц, δ, м.д., J/Гц): 2.13 (с, 4 Н, Me, CO₂H); 4.12 (с, 1 Н, ≡CH); 7.60 (д.д., 1 Н, H(4), J = 9, J = 2); 7.97 (д, 1 Н, H(6), J = 2); 8.46 (д, 1 Н, H(3), J = 9); 11.11 (уш.с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100.63 МГц, δ, м.д.): 25.0 (CH₃CO); 82.4 (C(1)); 80.3 (C(2)); 115.5 (C(1)); 116.5 (C(5)); 120.0 (C(3)); 134.3 (C(6)); 136.8 (C(4)); 141.1 (C(2)); 168.6 (COO, CH₃CO). ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 791, 847, 1086, 1148, 1202, 1235, 1265, 1294, 1318, 1366, 1400, 1435, 1512, 1590; 1688, 1703 (C=O); 2151 (C≡C); 2957; 3266, 3317 (NH). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 227 (4.48), 232 (4.47), 270 (4.38), 278 (4.38), 317 (3.69).

Кислоту 9 (29 мг) обработали 0.7 *N* эфирным раствором CH₂N₂ (3 мл). После удаления избытка CH₂N₂ и растворителя получили 28 мг соединения 5, т.пл. 147—148 °С, идентифицированного по данным спектра ЯМР ¹H.

Синтез оснований Манихи 10а—h (общая методика). В токе аргона при перемешивании к 3.8 мл диоксана последовательно добавляли 67 мг (2.2 ммоль) параформа, 2.0 ммоль соответствующего вторичного амина 6, 8 мг (0.02 ммоль)