

КВАТЕРНИЗАЦИЯ МЕТИЛПИКОЛИНАТА НЕКОТОРЫМИ ФЕНАЦИЛБРОМИДАМИ. СИНТЕЗ АЛКАЛОИДА DL-БАЙКИАИНА

© 2024 г. Д. А. Ломов^{1,*}, М. Г. Абрамянц¹, О. О. Запорожец¹, Т. М. Пехтерева¹

¹ Институт физико-органической химии и углехимии имени Л. М. Литвиненко,
Донецк, 283048 Россия

*e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru

Поступило в редакцию 5 октября 2023 г.

После доработки 20 октября 2023 г.

Принято к печати 3 ноября 2023 г.

Сплавлением метилпиколината с фенацилбромидами получены соответствующие фенацилиевые соли, циклизация которых в среде уксусного ангидрида приводит к ранее не описанным 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромидам. Восстановление четвертичных солей метилпиколината с последующим кислотным гидролизом приводит к алкалоиду DL-байкиаину.

Ключевые слова: байкиаин, 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромид, кватернизация, циклизация

DOI: 10.31857/S0044460X24010095, **EDN:** HKQMKV

ВВЕДЕНИЕ

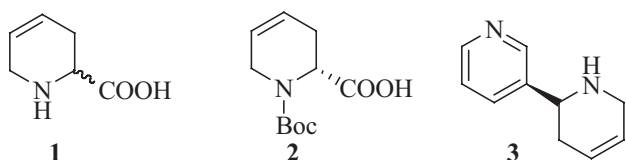
Байкиаин **1** (4,5-дегидропипеколиновая кислота, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-2-карбоновая кислота, схема 1) – алкалоид пиперидинового ряда, содержащийся в древесине Родезийского тика (*Baikiaea plurijuga*) [1], а также в красных водорослях видов *Amphiroa beauvoisii* и *Corallina officinalis* [2]. Он малотоксичен [3]; в опытах на цыплятах показано, что L-байкиаин в концентрации 1.5 мкмоль обладает свойствами ретроактивного амнезиака [4] и может применяться для лечения депрессии.

(*S*)-N-Вос-байкиаин **2** является исходным реагентом в синтезе некоторых индолизиновых алкалоидов

[5], а также алкалоида анатабина **3** [6], применяемого за рубежом в качестве пищевой добавки. В опытах на мышах показано, что соединение **3** эффективно в терапии болезни Альцгеймера [7]. Анатабин также перспективен в лечении и профилактике хронического лимфоцитарного тиреоидита [8], дерматологических патологий [9] и заболеваний опорно-двигательного аппарата [10].

Впервые DL-байкиаин получен в 1950 г. многостадийным путем, основанным на циклизации по Дикману триэтил-N-карбоксиэтилглутамата [1]. Авторами работы [11] осуществлен 11-стадийный синтез DL-байкиаина исходя из 1,4-бутиндиола, согласно которому целевое соединение **1** получено с общим выходом 3.2%. Позже сообщалось о синтезах байкиаина, основанных на циклизации 1,4-дихлорбутена-2 диэтилацетамидомалонатом [12], а также на [4+2]-циклоприсоединении бутадиена к диэтилэтоксикарбонилиминомалонату [13]. Также известен ряд асимметрических синтезов байкиаина [14–19] с использованием труднодоступных хиральных реагентов, экстремальных условий

Схема 1.



проведения реакций и дорогостоящих комплексных катализаторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе изучена кватернизация метилового эфира пиколиновой кислоты **4** фенацилбромиды **5a–e** и циклизация полученных четвертичных солей. Также предложен простой альтернативный способ получения байкиаина, который заключается в восстановлении четвертичных фенацилиевых солей метиловых эфиров пиколиновой кислоты боргидридом натрия с последующим кислотным расщеплением терминальной C–N связи.

Кипячение эквимольных количеств метилпиколината **4** и фенацилбромидов **5a–e** в ацетоне, нитрометане или изопропанолe не привело к положительным результатам, однако реакция кватернизации протекает при сплавлении вышеуказанных соединений. Продуктами данного превращения являются фенацилиевые соли метилового эфира пиколиновой кислоты **6a–e**, полученные с выходами 16–44%, и фенацилиевые соли пиколиновой кислоты **7b–e**, образующиеся с выходами 20–56% (схема 2). Следует отметить, что продолжительное нагревание эфира **4** с фенацилбромиды **5a, б, г, д** в ацетонитриле приводит к соответствующим фенацилиевым солям пиридиния **8a, б, г, д**.

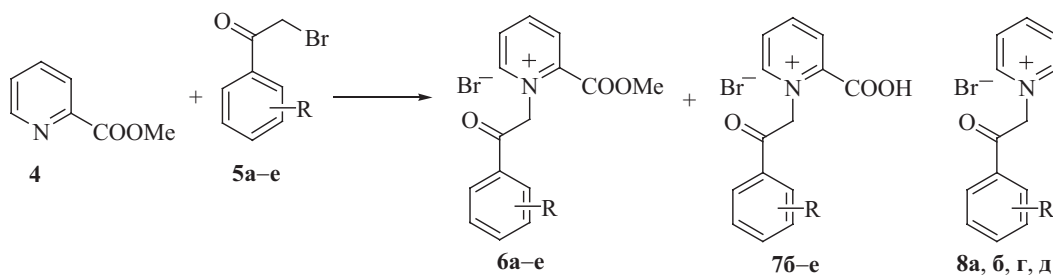
Соединения **6a–e** и **7b–e** можно легко разделить, используя большую разницу их растворимости в изопропанолe. Взаимодействие соединений **4** и **5a** приводит только к образованию эфира **6a**. В спектрах ЯМР ^1H соединений **6a–e** присутствуют сигналы протонов метоксикарбонильной группы (3.88–3.91 м. д.),

а также сигналы протонов метиленовой группы (6.65–6.70 м. д.). В спектрах ЯМР ^{13}C солей **6a–e** наблюдаются сигналы атомов углерода метоксикарбонильной группы при 55.0–56.6 и 160.1–164.4 м. д., а также сигналы метиленового и карбонильного атомов углерода при 65.3–67.8 и 188.6–191.8 м. д. соответственно. Что касается продуктов кватернизации **7b–e**, то в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах данных соединений отсутствуют сигналы метоксикарбонильной группы. В спектрах ЯМР ^{13}C производных **7b–e**, помимо сигналов атомов углерода, отнесенных к ароматическим фрагментам, наблюдаются сигналы атомов углерода метиленовой группы при 64.9–66.9 м. д., карбоксильной группы при 160.5–164.6 м. д. и карбонильной группы при 198.3–191.9 м. д. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C солей **8a, б, г, д** отсутствуют сигналы протонов и атомов углерода метоксикарбонильной или карбоксильной групп.

Четвертичные соли **6a–e** являются малоизученными соединениями, поэтому интересны для исследования некоторых их химических свойств. Нами обнаружено, что нагревание солей **6a–г** в среде уксусного ангидрида приводит к образованию ранее неописанных 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазиний бромидов **10a–г** с выходами 70–82% (схема 3). Реакция, вероятно, протекает через промежуточное образование ацетатов енолов **9**.

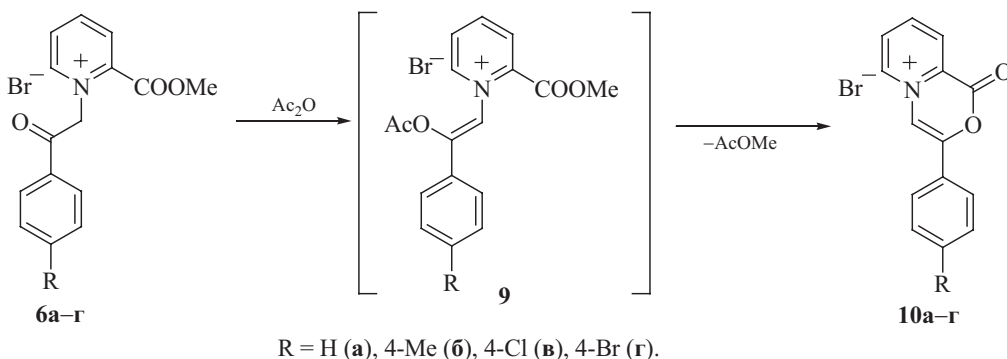
Соединения **10a–г** представляют собой слабоокрашенные вещества с высокими температурами плавления. На протекание реакции циклизации указывает тот факт, что в спектрах ЯМР ^1H соединений **10a–г** исчезают сигналы метоксикарбонильной и метиленовой групп и появляется синглетный сигнал этиленового протона оксазиниевого фрагмента при

Схема 2.



R = H (**a**), 4-Me (**б**), 4-Cl (**в**), 4-Br (**г**), 4-OMe (**д**), 3-Br-4-OMe (**е**).

Схема 3.



9.05–9.19 м. д. Аналогичная картина наблюдается и в спектрах ЯМР ^{13}C солей **10a–г**, в которых появляется сигнал этиленового атома углерода в области 108.9–109.9 м. д.

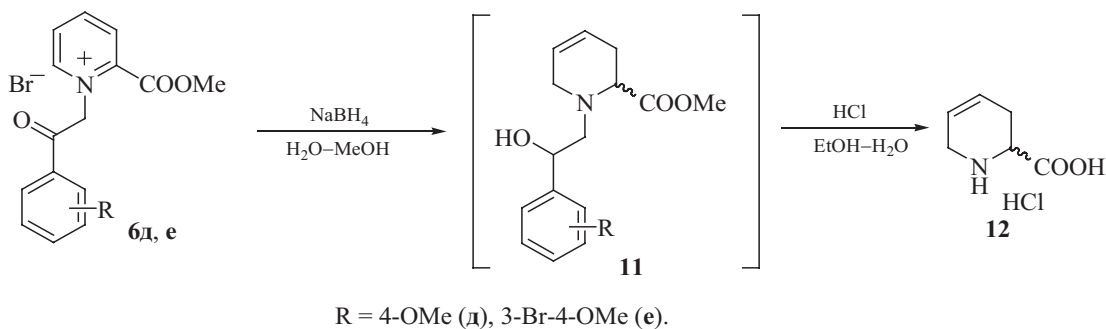
Ранее было обнаружено, что восстановление фенацелиевых солей эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот комплексными гидридами бора с последующим кислотным гидролизом приводит к алкалоидам гувацину и изогувацину соответственно [20, 21]. Аналогичная картина наблюдается и в случае восстановления фенацелиевых солей **бд, е**, содержащих в *пара*-положении арильного остатка метоксигруппу, боргидридом натрия в водно-метанольном растворе с последующим кипячением продуктов восстановления в спиртовом растворе соляной кислоты, приводящее к получению гидрохлорида байкиаина **12** с выходами 50–68% (схема 4).

Реакция протекает через промежуточное образование интермедиатов **11**, которые с целью повышения выхода байкиаина гидрохлорида подвергали гидро-

лизу без выделения. В спектре ЯМР ^1H соединения **12** наблюдаются неразрешенные сигналы протонов двух метиленовых групп при 2.34–2.41 (3- CH_2) и 3.57 м. д. (6- CH_2), сигнал протона карбоксильной группы при 4.08 м. д., а также дублеты этиленовых протонов при 5.70 и 5.86 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов углерода двух метиленовых групп при 24.7 и 41.2 м. д., сигналы двух этиленовых атомов углерода при 120.9 и 124.1 м. д. и сигнал углерода карбоксигруппы при 169.9 м. д.

Для окончательного установления структуры байкиаина гидрохлорида **12** записан спектр гетероядерной корреляции ^1H – ^{13}C HSQC, который позволил осуществить отнесение сигналов в спектре ЯМР ^1H . Сигналы углеродных атомов при 120.9 и 124.1 м. д. коррелируют с сигналами протонов при 5.70 и 5.86 м. д. соответственно. Сигналы атомов углерода при 24.7, 41.2 и 52.0 м. д. коррелируют с сигналами протонов при 2.34–2.41, 3.57 и 4.08 м. д. соответственно. Спектр ЯМР ^1H уточнен с использованием

Схема 4.



метода гомоядерной корреляции COSY. В спектре COSY наблюдаются кросс-пики между протонами H^4/H^5 , $H^4/H^{3(e)}$, H^5/H^6 , H^2/H^3 , $H^{3(a)}/H^{3(e)}$, что указывает на наличие спин-спинового взаимодействия между соответствующими протонами, а также подтверждает структуру полученного соединения **12**.

ВЫВОДЫ

Таким образом, разработан метод синтеза фенацилиевых солей пиколиновой кислоты и метилпи-колината. Циклизация последних в среде уксусного ангидрида ведет к образованию ранее неописанных 3-арил-1*H*-пиридо[2,1-*c*][1,4]оксазинийбромидов. Восстановление некоторых фенацилиевых солей боргидридом натрия с последующим кислотным гидролизом приводит к получению алкалоида байкиаина.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance^{II} (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius без коррекции.

Общая методика получения четвертичных солей 6а–е и 7б–е. Смесь 10 ммоль метилового эфира пиколиновой кислоты **4** и 10 ммоль соответствующего фенацилбромида **5а–е** сплавляли при температуре 60–70°C до полного затвердевания (5–10 ч). Плав измельчали и перекристаллизовывали из изопропанола, выпавшие в осадок соединения **6а–е** отфильтровывали и промывали ацетоном. Спиртовой раствор упаривали досуха, остаток, представляющий собой соли **7б–е**, перекристаллизовывали из воды.

2-(Метоксикарбонил)-1-(2-оксо-2-фенил-этил)пиридинийбромид (6а). Выход 24%, т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH₃), 6.69 с (2H, CH₂), 7.66 т (2H, Ph, $^3J_{HH}$ 14.8 Гц), 7.80 т (1H, Ph, $^3J_{HH}$ 14.4 Гц), 8.05 д (2H, Ph, $^3J_{HH}$ 7.2 Гц), 8.51 т (1H, H⁵, $^3J_{HH}$ 12.8 Гц), 8.70 д (1H, H³, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.93 т (1H, H⁴, $^3J_{HH}$ 15.2 Гц), 9.23 д (1H, H⁶, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 55.0 (COOCH₃), 66.5 (CH₂), 128.7, 129.8, 130.8, 131.3, 133.7, 135.3, 142.1, 148.7,

150.6, 160.2 (COOCH₃), 190.9 (CH₂CO). Найдено, %: С 53.38; Н 4.26; N 4.11. C₁₅H₁₄BrNO₃. Вычислено, %: С 53.59; Н 4.20; N 4.17.

2-(Метоксикарбонил)-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (6б). Выход 44%, т. пл. 155–156°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 3.88 с (3H, COOCH₃), 6.66 с (2H, CH₂), 7.46 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, $^4J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.95 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, $^4J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.51 т (1H, H⁵, $^3J_{HH}$ 13.2 Гц), 8.69 д (1H, H³, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.92 т (1H, H⁴, $^3J_{HH}$ 15.6 Гц), 9.24 д (1H, H⁶, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 21.8 (CH₃), 55.0 (COOCH₃), 66.4 (CH₂), 128.8, 130.3, 130.7, 131.2, 131.3, 142.2, 146.1, 148.6, 150.6, 160.1 (COOCH₃), 190.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 54.71; Н 4.63; N 4.07. C₁₆H₁₆BrNO₃. Вычислено, %: С 54.87; Н 4.61; N 4.00.

1-[2-(4-Хлорфенил)-2-оксоэтил]-2-(метокси-карбонил)пиридинийбромид (6в). Выход 30%, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.91 с (3H, COOCH₃), 6.70 с (2H, CH₂), 7.77 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, $^4J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.09 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, $^4J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.54 т (1H, H⁵, $^3J_{HH}$ 13.2 Гц), 8.71 д (1H, H³, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.96 т (1H, H⁴, $^3J_{HH}$ 15.6 Гц), 9.24 д (1H, H⁶, $^3J_{HH}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 55.1 (COOCH₃), 66.4 (CH₂), 129.9, 130.6, 130.8, 131.3, 132.4, 140.2, 142.1, 148.8, 150.6, 160.1 (COOCH₃), 190.1 (CH₂CO). Найдено, %: С 48.49; Н 3.59; N 3.81. C₁₅H₁₃BrClNO₃. Вычислено, %: С 48.61; Н 3.54; N 3.78.

1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-2-(метокси-карбонил)пиридинийбромид (6г). Выход 34%, т. пл. 145–147°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH₃), 6.65 с (2H, CH₂), 7.90 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, $^4J_{HH}$ 8.0 Гц), 7.99 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, $^4J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.51 т (1H, H⁵, $^3J_{HH}$ 13.6 Гц), 8.70 д (1H, H³, $^3J_{HH}$ 7.6 Гц), 8.93 т (1H, H⁴, $^3J_{HH}$ 15.6 Гц), 9.21 д (1H, H⁶, $^3J_{HH}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-*d*₆), δ_C , м. д.: 56.6 (COOCH₃), 67.8 (CH₂), 131.1, 132.2, 132.4, 132.8, 134.2, 134.4, 143.6, 150.3, 152.2, 161.7 (COOCH₃), 191.8 (CH₂CO). Найдено, %: С 43.18; Н 3.22; N 3.35. C₁₅H₁₃Br₂NO₃. Вычислено, %: С 43.40; Н 3.16; N 3.37.

2-(Метоксикарбонил)-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (6д). Выход 16%, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР 1H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.89 с (3H, COOCH₃), 3.90 с (3H, OCH₃), 6.68 с (2H, CH₂), 7.18 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, $^4J_{HH}$ 8.4 Гц), 8.04 д (2H,

H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 8.52 т (1H, H⁵, ³J_{HH} 12.0 Гц), 8.69 д (1H, H³, ³J_{HH} 7.6 Гц), 8.94 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 9.29 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 54.5 (ОСН₃), 55.8 (СООСН₃), 65.7 CH₂, 114.5, 126.0, 130.2, 130.8, 141.3, 141.8, 148.1, 150.1, 159.7, 164.4 (СООСН₃), 188.6 (CH₂СО). Найдено, %: С 52.21; Н 4.45; N 3.80. C₁₆H₁₆BrNO₄. Вычислено, %: С 52.48; Н 4.40; N 3.82.

1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-2-(метоксикарбонил)пиридинийбромид (6е). Выход 19%, т. пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.89 с (3H, СООСН₃), 4.00 с (3H, ОСН₃), 6.68 с (2H, CH₂), 7.37 д (1H, H^{3'}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 8.09 д (1H, H^{6'}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 8.25 с (1H, H^{2'}), 8.52 т (1H, H⁵, ³J_{HH} 12.8 Гц), 8.68 д (1H, H³, ³J_{HH} 7.6 Гц), 8.92 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 9.23 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 47.7 (ОСН₃), 57.5 (СООСН₃), 65.3 (CH₂), 111.6, 113.2, 128.1, 128.3, 129.2, 130.5, 133.4, 146.4, 147.5, 149.9, 160.8, 161.8 (СООСН₃), 188.8 (CH₂СО). Найдено, %: С 43.07; Н 3.43; N 3.22. C₁₆H₁₅Br₂NO₄. Вычислено, %: С 43.17; Н 3.40; N 3.15.

2-Карбокси-1-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-пиридинийбромид (7б). Выход 52%, т. пл. 130–132°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.41 с (3H, CH₃), 6.54 с (2H, CH₂), 7.41 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.0 Гц), 7.92 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.0 Гц), 8.03 т (1H, H⁵, ³J_{HH} 13.6 Гц), 8.25 д (1H, H³, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.57 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.6 Гц), 8.74 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.8 (CH₃), 64.9 (CH₂), 126.8, 128.4, 128.8, 130.0, 131.8, 145.5, 146.8, 146.9, 153.5, 160.5 (СООН), 190.6 (CH₂СО). Найдено, %: С 53.39; Н 4.26; N 4.27. C₁₅H₁₄BrNO₃. Вычислено, %: С 53.59; Н 4.20; N 4.17.

2-Карбокси-1-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]пиридинийбромид (7в). Выход 23%, т. пл. 151–153°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.54 с (2H, CH₂), 7.68 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.0 Гц), 8.06 м (3H, H^{2'}, H^{6'}, H⁵), 8.30 д (1H, H³, ³J_{HH} 7.6 Гц), 8.61 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 8.77 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 66.5 (CH₂), 128.3, 130.1, 131.2, 132.1, 134.6, 141.1, 148.2, 148.4, 155.2, 161.9 (СООН), 191.9 (CH₂СО). Найдено, %: С 46.99; Н 3.18; N 3.87. C₁₄H₁₁BrClNO₃. Вычислено, %: С 47.15; Н 3.11; N 3.93.

1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-2-карбокси-пиридинийбромид (7г). Выход 42%, т. пл. 163–165°C

(разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.53 с (2H, CH₂), 7.84 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 7.97 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 8.10 т (1H, H⁵, ³J_{HH} 13.6 Гц), 8.31 д (1H, H³, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.62 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.6 Гц), 8.78 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 65.7 CH₂, 128.8, 129.2, 129.6, 130.7, 132.8, 133.2, 147.8, 148.5, 149.0, 161.0 (СООН), 190.5 (CH₂СО). Найдено, %: С 41.68; Н 2.82; N 3.56. C₁₄H₁₁Br₂NO₃. Вычислено, %: С 41.93; Н 2.76; N 3.49.

2-Карбокси-1-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-пиридинийбромид (7д). Выход 56%, т. пл. 164–166°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.88 с (3H, ОСН₃), 6.62 с (2H, CH₂), 7.14 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.8 Гц), 8.02 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 8.23 т (1H, H⁵, ³J_{HH} 13.2 Гц), 8.45 д (1H, H³, ³J_{HH} 7.6 Гц), 8.72 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.6 Гц), 8.98 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 56.2 (ОСН₃), 65.7 (CH₂), 114.8, 126.9, 128.4, 129.3, 131.1, 147.8, 148.2, 149.4, 161.0, 164.6 (СООН), 189.3 (CH₂СО). Найдено, %: С 50.83; Н 4.07; N 3.82. C₁₅H₁₄BrNO₄. Вычислено, %: С 51.16; Н 4.01; N 3.98.

1-[2-(3-Бром-4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-2-карбоксипиридинийбромид (7е). Выход 20%, т. пл. 152–155°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.98 с (3H, ОСН₃), 6.57 с (2H, CH₂), 7.33 д (1H, H^{5'}, ³J_{HH} 8.8 Гц), 8.07 д (1H, H^{6'}, ³J_{HH} 8.4 Гц), 8.24 уш. с (2H, H^{2'}, H⁵), 8.44 д (1H, H³, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.71 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 8.91 д (1H, H⁶, ³J_{HH} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 59.0 (ОСН₃), 66.9 (CH₂), 113.2, 114.7, 129.5, 130.0, 130.9, 132.1, 135.0, 149.1, 149.7, 151.1, 162.1, 162.4 (СООН), 190.3 (CH₂СО). Найдено, %: С 41.61; Н 3.08; N 3.21. C₁₅H₁₃Br₂NO₄. Вычислено, %: С 41.79; Н 3.04; N 3.25.

Общая методика получения фенацилиевых солей пиридиния 8а, б, г, д. К раствору 1 ммоль метилового эфира пиколиновой кислоты **4** в 1 мл ацетонитрила прибавляли 1 ммоль соответствующего фенацилбромидов **5а, б, г, д**, растворенного в 1 мл ацетонитрила. Смесь нагревали в течение 15 ч. Ацетонитрил отгоняли досуха, остаток перекристаллизовывали из этанола.

1-(2-Оксо-2-фенил)пиридинийбромид (8а). Выход 72%, т. пл. 200–202°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.59 с (2H, CH₂), 7.65 т (2H, Ph, ³J_{HH} 14.8 Гц), 7.78 т (1H, Ph, ³J_{HH} 14.0 Гц), 8.06 д (2H, Ph, ³J_{HH} 7.2 Гц), 8.27 т (2H, H³, H⁵, ³J_{HH} 12.8 Гц),

8.74 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 9.06 д (2H, H², H⁶, ³J_{HH} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 66.8 (CH₂), 128.4, 128.8, 129.7, 134.0, 135.3, 146.8, 146.9, 191.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 56.03; Н 4.37; N 5.01. C₁₃H₁₂BrNO. Вычислено, %: С 56.14; Н 4.35; N 5.04.

1-[2-(4-Метилфенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8б). Выход 60%, т. пл. 197–200°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 6.49 с (2H, CH₂), 7.46 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 7.6 Гц), 7.95 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 7.6 Гц), 8.25 т (2H, H³, H⁵, ³J_{HH} 13.6 Гц), 8.72 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.6 Гц), 9.01 д (2H, H², H⁶, ³J_{HH} 5.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.9 (CH₃), 66.7 (CH₂), 128.3, 128.9, 130.2, 131.5, 146.0, 146.8, 146.9, 191.3 (CH₂CO). Найдено, %: С 57.39; Н 4.86; N 4.83. C₁₄H₁₄BrNO. Вычислено, %: С 57.55; Н 4.83; N 4.79.

1-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8г). Выход 81%, т. пл. 228–230°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.51 с (2H, CH₂), 7.88 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 7.99 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 8.26 т (2H, H³, H⁵, ³J_{HH} 13.6 Гц), 8.73 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.6 Гц), 9.01 д (2H, H², H⁶, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 66.7 CH₂, 128.4, 129.4, 130.7, 132.8, 133.1, 146.8, 147.0, 190.6 (CH₂CO). Найдено, %: С 43.58; Н 3.17; N 3.77. C₁₃H₁₁Br₂NO. Вычислено, %: С 43.73; Н 3.11; N 3.92.

1-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтил]пиридиний-бромид (8д). Выход 73%, т. пл. 203–206°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 3.89 с (3H, OCH₃), 6.47 с (2H, CH₂), 7.17 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.8 Гц), 8.04 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 8.26 т (2H, H³, H⁵, ³J_{HH} 13.6 Гц), 8.72 т (1H, H⁴, ³J_{HH} 15.2 Гц), 9.01 д (2H, H², H⁶, ³J_{HH} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 57.8 (OCH₃), 67.9 (CH₂), 116.4, 128.3, 129.8, 132.7, 148.3, 148.5, 166.2, 190.9 (CH₂CO). Найдено, %: С 54.50; Н 4.66; N 4.45. C₁₄H₁₄BrNO₂. Вычислено, %: С 54.56; Н 4.58; N 4.54.

Общая методика получения 3-арил-1H-пиридо[2,1-с][1,4]оксазинийбромидов 10а–г. Смесь 0.6 ммоль соединений **6а–г** и 3 мл уксусного ангидрида нагревали 2–2.5 ч при 140–145°C. Избыток уксусного ангидрида отгоняли досуха в вакууме, остаток обрабатывали бензолом и отфильтровывали. Продукты реакции перекристаллизовывали из диметилформамида и промывали ацетоном.

1-Оксо-3-фенил-1H-пиридо[2,1-с][1,4]оксазинийбромид (10а). Выход 73%, т. пл. >300°C. Спектр

ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.64–7.69 м (3H, Ph), 7.95–7.98 м (2H, Ph), 8.57 т (1H, H⁶, ³J_{HH} 15.2 Гц), 8.80 т (1H, H⁷, ³J_{HH} 15.6 Гц), 8.87 д (1H, H⁸, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.18 с (1H, H⁴), 9.36 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 109.4 (C⁴), 125.9, 128.2, 128.3, 130.1, 132.2, 132.8, 134.3, 140.2, 146.2, 148.8, 154.4 (COO). Найдено, %: С 55.07; Н 3.40; N 4.55. C₁₄H₁₀BrNO₂. Вычислено, %: С 55.29; Н 3.31; N 4.61.

3-(4-Метилфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10б). Выход 80%, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 2.42 с (3H, CH₃), 7.47 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 7.2 Гц), 7.85 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 7.6 Гц), 8.55 т (1H, H⁶, ³J_{HH} 15.0 Гц), 8.77 т (1H, H⁷, ³J_{HH} 15.2 Гц), 8.85 д (1H, H⁸, ³J_{HH} 7.6 Гц), 9.10 с (1H, H⁴), 9.30 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 4.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 108.9 (C⁴), 125.6, 128.3, 129.8, 130.2, 132.2, 140.1, 143.3, 145.9, 147.9, 149.1, 154.5 (COO). Найдено, %: С 56.49; Н 3.84; N 4.46. C₁₅H₁₂BrNO₂. Вычислено, %: С 56.62; Н 3.80; N 4.40.

3-(4-Хлорфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10в). Выход 70%, т. пл. >300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.74 д (2H, H^{3'}, H^{5'}, ⁴J_{HH} 8.4 Гц), 7.95 д (2H, H^{2'}, H^{6'}, ⁴J_{HH} 8.0 Гц), 8.54 т (1H, H⁶, ³J_{HH} 12.8 Гц), 8.80 т (1H, H⁷, ³J_{HH} 15.6 Гц), 8.87 д (1H, H⁸, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.05 с (1H, H⁴), 9.24 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 109.9 (C⁴), 125.9, 127.3, 128.2, 128.5, 129.8, 130.6, 132.3, 137.5, 140.5, 146.5, 154.2 (COO). Найдено, %: С 49.53; Н 2.74; N 4.18. C₁₄H₉BrClNO₂. Вычислено, %: С 49.66; Н 2.68; N 4.14.

3-(4-Бромфенил)-1-оксо-1H-пиридо[2,1-с]-[1,4]оксазинийбромид (10г). Выход 82%, т. пл. 292–294°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 7.89 уш. с (4H, H^{2'}, H^{3'}, H^{5'}, H^{6'}), 8.56 т (1H, H⁶, ³J_{HH} 14.0 Гц), 8.81 т (1H, H⁷, ³J_{HH} 15.2 Гц), 8.84 д (1H, H⁸, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.19 с (1H, H⁴), 9.32 д (1H, H⁵, ³J_{HH} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_C, м. д.: 109.4 (C⁴), 123.9, 129.3, 129.9, 130.1, 130.6, 132.7, 132.9, 145.8, 148.3, 149.4, 155.4 COO. Найдено, %: С 43.82; Н 2.43; N 3.61. C₁₄H₉Br₂NO₂. Вычислено, %: С 43.90; Н 2.37; N 3.66.

Байкиаина гидрохлорид (12). К раствору 1 ммоль соединения **6д**, **е** в смеси 2 мл воды и 5 мл метанола при перемешивании прибавляли порциями в течение 30 мин 2.5 ммоль боргидрида натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч и упаривали досуха.

Продукт восстановления извлекали хлороформом, сушили Na_2SO_4 и отгоняли досуха. Остаток растворяли в смеси 5 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты и кипятили 5 ч. Растворители отгоняли досуха. Продукт реакции промывали ацетоном и перекристаллизовывали из этанола. Выход 50–68%, т. пл. 262–264°C (т. пл. 264°C [1]). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 2.34–2.41 м (2H, 3- CH_2), 3.57 уш. с (2H, 6- CH_2), 4.08 к (1H, 2-CH, J 7.2 Гц), 5.70 д (1H, H^4 , $^3J_{\text{HH}}$ 9.6 Гц), 5.86 д (1H, H^5 , $^3J_{\text{HH}}$ 9.6 Гц), 9.79 уш. с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 24.7 (3- CH_2), 41.2 (6- CH_2), 51.9 (2-CH), 120.9 (C^5H), 124.1 (C^4H), 169.9 (COOH). Найдено, %: C 43.96; H 6.21; N 8.52. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 44.05; H 6.16; N 8.56.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема «Разработка новых методов синтеза конденсированных азациклов с фрагментами пиррола, имидазола и пиридина, обладающих широким спектром биологической активности», FRES-2023-0004).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. King F.E., King T.J., Warwick A.J. // J. Chem. Soc. 1950. P. 3590. doi 10.1039/JR9500003590
2. Kornprobst J.-M. Encyclopedia of Marine Natural Products. New Jersey: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2014. Vol. 1. P. 328.
3. Pelletier S.W. In: Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives. New York: Springer-Verlag, 1992. Vol. 8. P. 154. doi 10.1007/978-1-4612-2908-7_2
4. Davis J.L., Gerbrandt L.K., Cherkin A. // Physiol. Behav. 1978. Vol. 21. P. 653. doi 10.1016/0031-9384(78)90144-0
5. Alegret C., Riera A. // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. P. 8661. doi 10.1021/jo801645p
6. Leete E., Mueller M.E. // J. Am. Chem. Soc. 1982. Vol. 104. P. 6440. doi 10.1021/ja00387a048
7. Verma M., Beaulieu-Abdelahad D., Ait-Ghezala G., Li, R., Crawford F., Mullan M., Paris D. // PLoS One. 2015. Vol. 10. N 5. P. e0128224. doi 10.1371/journal.pone.0128222
8. Schmeltz L.R., Blevins T.C., Aronoff S.L., Ozer K., Lefkowitz J.D., Goldberg M.A., Horowitz B.S., Bertenshaw R.H., Troya P., Cohen A.E., Lanier R.K., Wright IV C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N 1. P. e137. doi:10.1210/jc.2013-2951
9. Laniera R.K., Cohena A.E., Weinkle S.H. // Case Rep. Dermatol. 2013. Vol. 5. P. 347. doi 10.1159/000357019
10. Lanier R.K., Gibson K.D., Cohen A.E., Varga M. // Clin. Med. Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders. 2013. Vol. 6. P. 73. doi 10.4137/CMAMD.S13001
11. Dobson N.A., Raphael R.A. // J. Chem. Soc. 1958. P. 3642. doi 10.1039/JR9580003642
12. Burgstahler A.W., Aiman C.E. // J. Org. Chem. 1960. Vol. 25. P. 489. doi 10.1021/jo01074a001
13. Herdeis C., Engel W. // Arch. Pharm. 1993. Vol. 326. P. 297. doi 10.1002/ardp.19933260509
14. Ginesta X., Pericas M.A., Riera A. // Tetrahedron Lett. 2002. Vol. 43. P. 779. doi 10.1016/S0040-4039(01)02271-7
15. Kim C.M.F. Tjen, Kinderman S.S., Schoemaker H.E., Hiemstra H., Floris P.J.T. Rutjes // Chem. Comm. 2000. P. 699. doi 10.1039/b001253j
16. Floris P.J.T. Rutjes, Schoemaker H.E. // Tetrahedron Lett. 1997. Vol. 38. N 4. P. 677. doi 10.1016/S0040-4039(96)02390-8
17. Chang M.-Y., Kung Y.-H., Wu T.-C. // Heterocycles. 2006. Vol. 68. N 11. P. 2365. doi 10.3987/COM-06-10874
18. Mazon A., Najera C. // Tetrahedron Asym. 1997. Vol. 8. N 11. P. 1855. doi 10.1016/S0957-4166(97)00180-8
19. Servatius P., Kazmaier U. // Synlett. 2015 Vol. 26. N 14. P. 2001. doi 10.1055/s-0034-1378720
20. Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Запорожец О.О., Пехтерева Т.М. // ЖОрХ. 2022. Т. 58. Вып. 6. С. 632; Ломов Д.А., Абрамянц М.Г., Запорожец О.О., Пехтерева Т.М. // Russ. J. Org. Chem. Vol. 58. N 4. P. 791. doi 10.1134/S1070428022060057
21. Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Ляшук С.Н., Запорожец О.О. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 4. С. 591; Абрамянц М.Г., Ломов Д.А., Ляшук С.Н., Запорожец О.О. // Russ. J. Org. Chem. Vol. 54. N 4. P. 593. doi 10.1134/S1070428018040139

Quaternization of Methyl Picolinate with Some Phenacyl Bromides. Synthesis of DL-Baikiain Alkaloid

D. A. Lomov^{a,*}, M. G. Abramyants^a, O. O. Zaporozhets^a, and T. M. Pekhtereva^a

^a *L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Donetsk, 283048 Russia*

**e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru*

By fusing methyl picolinate with phenacyl bromides, the corresponding phenacyl salts were obtained, cyclization of which in acetic anhydride led to previously undescribed 3-aryl-1*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazinium bromides. Reduction of the quaternary salts of methyl picolinate followed by acid hydrolysis leads to the alkaloid DL-baikiain.

Keywords: baikiain, 3-aryl-1*H*-pyrido[2,1-*c*][1,4]oxazinium bromide, quaternization, cyclization