

УДК 547.517:542.971.2:546.82

DOI: 10.31040/2222-8349-2025-0-2-63-66

СИНТЕЗ РАННЕ НЕИЗВЕСТНЫХ МОСТИКОВЫХ АЗАБИЦИКЛОВ КАТАЛИТИЧЕСКИМ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЛКИНОВ К МЕТИЛ 1*H*-АЗЕПИН-1-КАРБОКСИЛАТУ

© Г.Н. Кадикова

Впервые осуществлено кобальт(I)-катализируемое [6π+2π] циклоприсоединение терминальных алкинов (гексин-1, 4-пентин-1-ол, 5-гексиннитрил) к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату с образованием ранее неописанных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (71–91%). В качестве катализатора использована трехкомпонентная система, состоящая из соли кобальта (II), связанной с лигандом 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном (Co(асас)₂(dppe), CoBr₂(dppe), CoI₂(dppe), CoCl₂(dppe)), восстановителя Zn и кислоты Льюиса ZnI₂. Наибольший выход 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов наблюдается при использовании в качестве катализатора солей Co(асас)₂(dppe) (88–91%), CoBr₂(dppe) (79–89%) и CoI₂(dppe) (86–91%). В случае использования CoCl₂(dppe) выход азабициклов снижается (71–77%). Согласно анализу одно- и двумерных спектров ЯМР 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формируются в виде двух ротамеров в соотношении 1:1.

Ключевые слова: катализ, циклоприсоединение, азепины, соль кобальта (II), мостиковые азабициклы.

Введение. Синтез мостиковых азабициклических соединений является актуальным направлением исследований современной органической химии и фармакологии. Неуклонно растущий интерес ученых к этим соединениям вызван тем, что мостиковые азабициклы образуют структурную основу множества важных биологически активных молекул, например алкалоидов [1], обладающих широким спектром фармакологической активности. В этом плане значительный интерес представляют мостиковые гетероциклы гомотропанового ряда или 9-азабицикло[4.2.1]нонаны, встречающиеся в структуре таких природных и синтетических алкалоидов, как бис-гомозепибатидин [2], UB-165 [3], анатоксин-а [4, 5] и пиннамин [6, 7] (рис. 1). Указанные соединения представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения психических расстройств [8, 9], связанных с дисбалансом в выработке нейромедиаторов.

В настоящее время эффективным методом синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов являются реакции циклоприсоединения с участием *N*-замещенных азепинов. В литературе известны реакции фотохимического Cr-промотируемого циклоприсоединения [10] и два примера Cr(0)-катализируемых превращений азепинов [11, 12]. Ранее нами были впервые получены 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены и 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены с высокими выходами на основе кобальт(I)-катализируемого циклоприсоединения *N*-карбоэтокси-, фенокси- и холестероксиазепинов [13–15]. Следует подчеркнуть, что синтезированные нами мостиковые азабициклические соединения проявили высокую противоопухолевую активность *in vitro* [13, 14]. Таким образом, синтез новых 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов является перспективным направлением и представляет особый интерес в разработке современных противоопухолевых лекарственных препаратов.

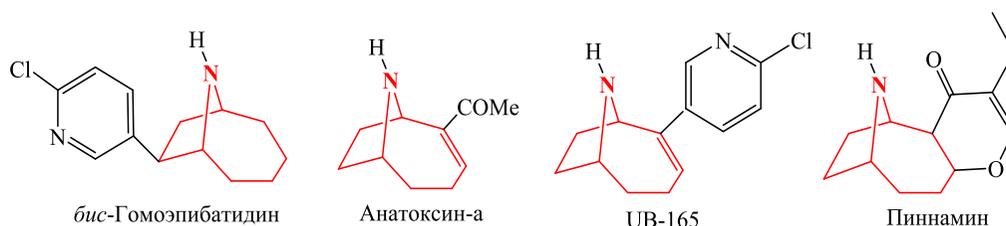


Рис. 1. 9-Азабицикло[4.2.1]нонановый остов в структуре природных и синтетических алкалоидов

КАДИКОВА Гульнара Назифовна – д.х.н., Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com

Экспериментальная часть. Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), при программировании температуры от 50 до 300°C со скоростью 8°C/мин. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны в CDCl_3 на спектрометре «Bruker Avance-500» (125 МГц для ^{13}C и 500 МГц для ^1H), химические сдвиги даны относительно SiMe_4 . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Реакции циклоприсоединения проводили в токе сухого аргона. 1,2-Дихлорэтан перегоняли над P_2O_5 . Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich.

Методика синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (общая методика). В сосуд Шленка в атмосфере аргона последовательно помещали 1.5 мл 1,2-дихлорэтана, 0.1 ммоль $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ (или $\text{CoBr}_2(\text{dppe})$, $\text{CoI}_2(\text{dppe})$, $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$) и 0.3 ммоль порошка металлического цинка. Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 мин. Затем к смеси добавили 1.0 ммоль метил 1*H*-азепин-1-карбоксилата, 1.5 ммоль алкина в 1.5 мл 1,2-дихлорэтана и 0.2 ммоль ZnI_2 . После нагревания при 60°C в течение 20 ч реакционную смесь фильтровали через короткий слой оксида алюминия, легкие растворители удаляли под вакуумом и целевые соединения выделяли на хроматографической колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир → петролейный эфир–этилацетат, 15:1 → 10:1).

Метил 7-бутил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (2a). Выход 91%, желтоватое масло, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OMe. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.95 (дд, $J = 7.0$ Гц, $J = 6.0$ Гц, 6H), 1.33–1.47 (м, 4H), 1.48–1.61 (м, 4H), 2.11–2.25 (м, 4H), 3.77 (с, 6H), 4.72–4.76 (м, 1H), 4.78–4.83 (м, 1H), 4.88 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 4.95 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H), 5.22 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 5.85–5.98 (м, 4H), 6.24–6.39 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 14.10 (2C), 22.51 (2C), 26.72, 26.81, 30.85 (2C), 52.43, 52.51, 60.92, 61.05, 62.55 (2C), 115.47, 115.63, 123.48, 123.51, 124.44, 124.52, 137.55, 137.74, 138.21, 138.30, 138.31, 138.43, 153.56, 153.60. HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 256.1313, найдено 256.1305.

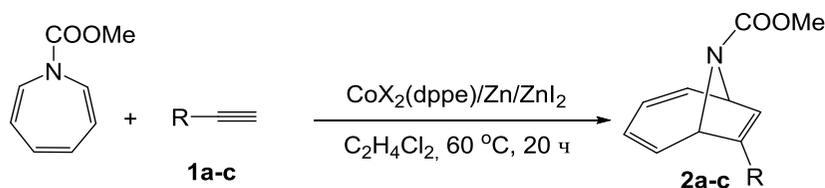
Метил 7-(3-гидроксипропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (2b). Выход 88%, желтоватое масло, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OMe. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 1.63–1.77 (м,

4H), 2.25 (д, 4H, $J = 4.0$ Гц), 3.60 (д, 4H, $J = 6.0$ Гц), 3.75 (с, 6H), 4.72 (д, 1H, C(1)H, $J = 4.0$ Гц), 4.76 (д, 1H, C(1)H, $J = 4.0$ Гц), 4.88 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 4.95 (д, 1H, $J = 5.3$ Гц), 5.21 (д, 2H, $J = 2.8$ Гц), 5.83–5.99 (м, 4H), 6.20–6.37 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 22.91, 23.00, 31.03 (2C), 52.81 (2C), 60.17, 60.28, 62.03, 62.05, 62.24, 62.26, 115.78, 116.10, 123.58, 123.59, 124.75, 124.80, 136.60, 136.88, 138.10, 138.11, 138.21, 138.35, 153.70 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 258.1106, найдено 258.1100.

Метил 7-(3-цианопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат (2c). Выход 90%, желтоватое масло, существует в виде двух ротамеров N-(CO)OMe. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 1.75–1.86 (м, 4H), 2.25–2.42 (м, 8H), 3.76 (с, 6H), 4.74 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц), 4.80 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц), 4.89 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц), 4.95 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц), 5.30 (с, 2H), 5.81–5.90 (м, 2H), 5.91–6.02 (м, 2H), 6.20–6.33 (м, 4H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 16.29, 16.31, 24.03, 24.10, 25.54, 25.60, 52.82 (2C), 60.10, 60.19, 61.66, 61.71, 117.46, 117.85, 118.72, 118.78, 123.91, 123.93, 125.50, 125.54, 132.52, 132.88, 137.30 (2C), 138.05, 138.13, 153.54 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 267.1109, найдено 267.1097.

Результаты и их обсуждение. В продолжение исследований по синтезу биологически активных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в настоящей работе мы впервые изучили реакции каталитического циклоприсоединения терминальных алкинов к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату с использованием комплексов кобальта. Нами показано, что $[\text{bl}+2\pi]$ циклоприсоединение гексина-1, 4-пентин-1-ола и 5-гексинитрила к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату в присутствии каталитической системы $\text{CoX}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ ($\text{X} = \text{acac}, \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$) в среде 1,2-дихлорэтана (60°C, 20 ч) приводит к образованию 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **2a-c** с высокими выходами (71–91%) (схема 1).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C азабициклов **2a-c** наблюдается двойной набор сигналов в соотношении 1:1, указывающий на наличие двух ротамеров. Поворотные изомеры азабициклов **2a-c** возникают вследствие затрудненного вращения заместителя вокруг C–N связи. Наибольший выход аддуктов **2a-c** наблюдается при использовании в составе каталитической системы солей $\text{Co}(\text{acac})_2$ (88–91%), CoBr_2 (79–89%) и CoI_2 (86–91%), а в случае использования CoCl_2 выход азабициклов **2a-c** снижается (71–77%) (схема 1).



CoX ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	R	Выход 2a-c (%)
Co(acac) ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	Bu	a : 91
	(CH ₂) ₃ OH	b : 88
	(CH ₂) ₃ CN	c : 90
CoCl ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	Bu	a : 77
	(CH ₂) ₃ OH	b : 71
	(CH ₂) ₃ CN	c : 74
CoBr ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	Bu	a : 89
	(CH ₂) ₃ OH	b : 79
	(CH ₂) ₃ CN	c : 81
CoI ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	Bu	a : 91
	(CH ₂) ₃ OH	b : 87
	(CH ₂) ₃ CN	c : 86

С х е м а 1. [6π+2π] Циклоприсоединение алкинов **1a-c** к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату

Заключение. Нами впервые изучены реакции кобальт(I)-катализируемого [6π+2π] циклоприсоединения терминальных алкинов к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату с образованием ранее неописанных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (71–91%). Наибольший выход азабициклов получен при использовании каталитической системы на основе солей Co(acac)₂, CoBr₂ и CoI₂. 9-Азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены формируются в виде двух ротамеров в соотношении 1:1. Таким образом, полученные в работе мостиковые азабициклические соединения представляют интерес в качестве ключевых полупродуктов в синтезе биоактивных и лекарственных соединений.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2025-0047). Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

1. Shoemaker A.H., Griffith D.R. Synthetic Approaches to Non-Tropane, Bridged, Azapolycyclic Ring Systems Containing Seven-Membered Carbocycles // *Synthesis*. 2021. Vol. 53. № 01. P. 65–78.
2. Malpass J.R., Hemmings D.A., Wallis A.L., Fletcher S.R., Patel S. Synthesis and nicotinic acetylcho-

line-binding properties of epibatidine homologues: homoepibatidine and dihomepibatidine // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. 2001. № 9. P. 1044–1050.

3. Karig G., Large J.M., Sharples C.G.V., Sutherland A., Gallagher T., Wonnacott S. Synthesis and nicotinic binding of novel phenyl derivatives of UB-165. Identifying factors associated with α7 selectivity // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2003. Vol. 13. P. 2825–2828.

4. Brenneman J.B., Martin S.F. Application of Intramolecular Enyne Metathesis to the Synthesis of Aza[4.2.1]bicyclics: Enantiospecific Total Synthesis of (+)-Anatoxin-a // *Org. Lett*. 2004. Vol. 6. P. 1329–1331.

5. Parsons P.J., Camp N.P., Edwards N., Sumoreeah L.R. Synthesis of (±)-Anatoxin-a and Analogues // *Tetrahedron*. 2000. Vol. 56. P. 309–315.

6. Hjelmggaard T., Søtofte I., Tanner D. Total Synthesis of Pinnamine and Anatoxin-a via a Common Intermediate. A Caveat on the Anatoxin-a Endgame // *J. Org. Chem*. 2005. Vol. 70. P. 5688–5697.

7. Kigoshi H., Hayashi N., Uemura D. Stereoselective synthesis of pinnamine, an alkaloidal marine toxin from *Pinna muricata* // *Tetrahedron Lett*. 2001. Vol. 42. P. 7469–7471.

8. Sharples C.G.V., Karig G., Simpson G.L., Spencer J.A., Wright E., Millar N.S., Wonnacott S., Gallagher T. Synthesis and Pharmacological Characterization of Novel Analogues of the Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonist (±)-UB-165 // *J. Med. Chem*. 2002. Vol. 45. P. 3235–3245.

9. Wonnacott S., Gallagher T. The Chemistry and Pharmacology of Anatoxin-a and Related Homotropans with respect to Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Mar. Drugs*. 2006. Vol. 4. P. 228–254.

10. Rigby J.H., Ateeq H.S., Krueger A.C. Metal promoted higher-order cycloaddition reactions. A facile entry into substituted eight- and ten-membered carbocycles // *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33. P. 5873–5876.

11. Rigby J.H., Ateeq H.S., Choler N.R., Henshilwood J.A., Short K.M., Sugathapala P.M. Chromium(0) promoted $[6\pi+2\pi]$ cycloaddition reactions // *Tetrahedron.* 1993. Vol. 49. P. 5495–5506.

12. Rigby J.H., Kondratenko M.A., Fiedler C. Preparation of a resin-based chromium catalyst for effecting $[6\pi+2\pi]$ cycloaddition reactions // *Org. Lett.* 2000. Vol. 2. P. 3917–3919.

13. D'yakonov V.A., Kadikova G.N., Nasretidinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-

trienes by Cobalt(I)-Catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Alkynes to *N*-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity // *Eur. J. Org. Chem.* 2020. Is. 5. P. 623–626.

14. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Nasretidinov R.N., Dzhemileva L.U., Dzhemilev U.M. Cobalt(I)-catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of allenes to *N*-carbomethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes // *Tetrahedron.* 2020. Vol. 76(10). P. 130996.

15. Kadikova G.N., D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. Synthesis of New Functionally Substituted 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of *N*-Carbocholesteroxyazepine to Alkynes // *Molecules.* 2021. Vol. 26(10). P. 2932–2948.

SYNTHESIS OF PREVIOUSLY UNKNOWN BRIDGED AZABICYCLES BY CATALYTIC CYCLOADDITION OF ALKYNES TO METHYL 1*H*-AZEPINE-1-CARBOXYLATE

© G.N. Kadikova

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

Cobalt(I)-catalyzed $[6\pi+2\pi]$ cycloaddition of terminal alkynes (hexyne-1, 4-pentyn-1-ol, 5-hexynenitrile) to methyl 1*H*-azepine-1-carboxylate was reported for the first time to afford previously undescribed 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes in high yields (71–91%). A three-component system consisting of a cobalt(II) salt bound to a 1,2-*bis*(diphenylphosphino)ethane ligand (Co(acac)₂(dppe), CoBr₂(dppe), CoI₂(dppe), CoCl₂(dppe)), a Zn reducing agent, and a Lewis acid ZnI₂ was used as a catalyst. The highest yield of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes is observed when using Co(acac)₂(dppe) (88–91%), CoBr₂(dppe) (79–89%) and CoI₂(dppe) (86–91%) salts as catalysts. In the case of using CoCl₂(dppe) the yield of azabicycles decreases (71–77%). According to the analysis of one- and two-dimensional NMR spectra, 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes are formed as two rotamers in a 1:1 ratio.

Keywords: catalysis, cycloaddition, azepines, cobalt(II) salt, bridged azabicycles.