

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТ-3-ЕНА

© 2019 г. О. В. Ершов*, К. В. Липин, М. Ю. Беликов, М. Ю. Иевлев

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15
*e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступила в редакцию 20 февраля 2019 г.
После доработки 27 марта 2019 г.
Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

Взаимодействие аддуктов тетрацианоэтилена и кетонов – 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с хлороводородом или хлоридом фосфора (III) в среде 1,4-диоксана приводит к образованию производных 6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрила.

Ключевые слова: 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, цианогруппа, 2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен, бицикл, гетероциклы.

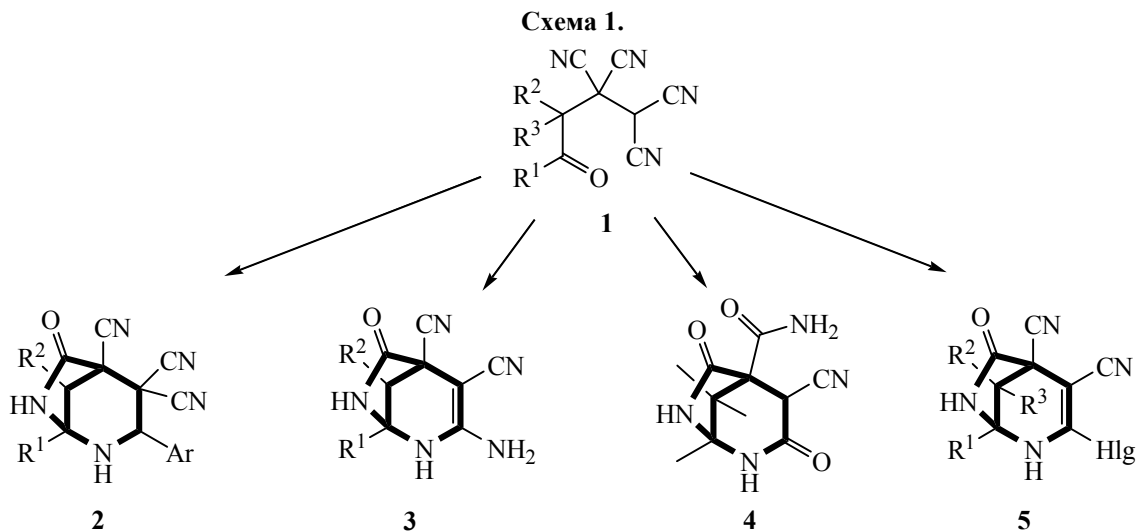
DOI: 10.1134/S0514749219070176

Диазабицикло[3.2.1]октановый фрагмент – ключевой структурный элемент ряда соединений, обладающих широким спектром биологической активности [1–6]. Среди них встречаются представители, проявляющие анальгетическую [1, 2], антипролиферативную [3] и антиаритмическую [4] активность, а также ингибиторы различных ферментов [5, 6].

Известно большое число производных диазабицикло[3.2.1]октана с различным расположением атомов азота в сочлененных циклах. При этом довольно редкими представителями данных каркасных систем являются соединения, содержащие 2,7-диазабицикло[3.2.1]октановый фрагмент. В настоящее время известно лишь небольшое количество способов их получения [7–9]. Так, был описан синтез, основанный на взаимодействии солей *N*-алкилхинолина с диазопроизводными эфиров арилукусных кислот в присутствии палладиевого катализатора [7]. Кроме того, было показано, что действие метиламина на соединение, содержащее 2-аза-7-оксабицикло[3.2.1]октановый фрагмент [8] и окислительная циклизация *N*-метокси-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-карбоксамид [9] могут приводить к производным 2,7-диазабицикло[3.2.1]октана. Два последних примера носят частный характер и представлены лишь получением единичных продуктов. Недостатком вышеописанных методов синтеза [7–9] является

возможность получения лишь аннелированных с бензолом производных 2,7-диазабицикло[3.2.1]октана, а также труднодоступность исходных соединений.

Более общим подходом к синтезу этого редкого типа гетероциклов является использование аддуктов тетрацианоэтилена и кетонов – 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** [10,11] в реакциях с реагентами различной природы (схема 1). Так, ранее было показано, что в результате взаимодействия соединений **1** с производными гидробензамида и череды последующих трансформаций образуются 3-арил-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилы **2** [12] или 3-амино-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилы **3** [13]. Последние также могут быть получены напрямую при взаимодействии соединений **1** с аммиаком [14], а из 3,3-диметил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и пировиноградной кислоты был синтезирован 4-циано-1,8,8-триметил-3,6-диоксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]октан-5-карбоксамид **4** [15]. Производные 3-галоген-6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрила **5** могут быть получены из 3,3-дизамещенных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1**, или в результате трехкомпонентной реакции – тетрацианоэтилен, карбонильное соединение и галогеноводород [16–18].



Обязательным условием для получения соединений **5** по ранее описанным методикам [16–18] является наличие двух заместителей в третьем положении исходных или промежуточных 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1**. В случае если $R^3 = H$ продуктами реакции, по описанным методикам, всегда были 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилы **6** (схема 2) [11, 19–21]. В тоже время сама принципиальная возможность получения соединений строения **5** показывает, что при подборе условий метод можно сделать общим и для соединений, у которых R^3 может быть атомом водорода. Данная работа посвящена разработке способа получения 2,7-дизабацикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **5** на основе аддуктов тетрацианоэтилена и кетонов **1**.

Более раннее исследования доказали, что ключевыми промежуточными соединениями при

формировании пиридинов **6** и диазабацикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **5** гидрокситетрагидропиридины **7** [18, 22], а также были предложены механизмы для их образования [16–22]. На основании обобщённых данных, представленных на схеме 2, можно сделать вывод, что при взаимодействии тетрацианоалканон-1 с галогеноводородными кислотами могут протекать две конкурирующие реакции: образование пиридинов **6** и диазабацикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов **5**. При этом ключевым фактором, определяющим направлением взаимодействия является стадия дегидратации, то есть переход **7** → **В** (схема 2). Для 3,3-дизамещенного 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1** и соответственно гидрокситетрагидропиридина **7** (R^2 и $R^3 \neq H$) элиминирование воды и сопряженное с ним дегидроцианирование невозможно, поэтому формируется оксазацикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил **А**, который далее претерпевает иминолактон-лактаминную перегруппировку [23], что приводит к диазабацикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилу **5**. В

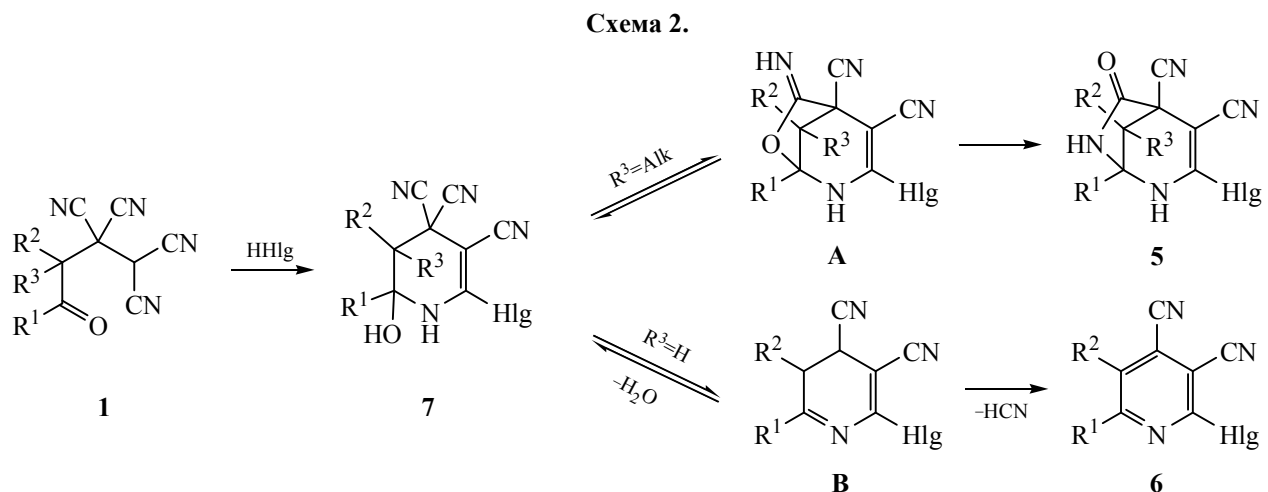
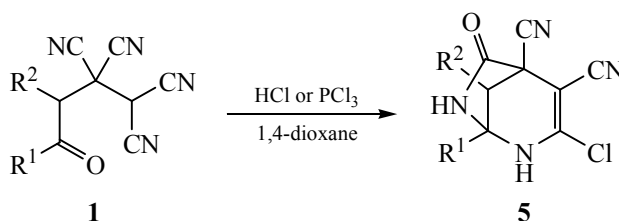


Схема 3.



1, 5, R¹ = R² = Me (a); R¹ + R² = (CH₂)₄ (b); R¹ + R² = (CH₂)₅ (c); R¹ = Me, R² = H (d); R¹ = *t*-Bu, R² = H (e).

случае, если R³ = H возможны оба направления реакции (схема 2). Таким образом, если сместить равновесие в сторону интермедиата А, то должно наблюдаться образование диазабициклов.

Исследования показали, что разбавление кислот водой не приводит к однозначному результату: как правило, образовывались смеси продуктов. Сместить равновесие в сторону интермедиата А удалось, исключив факторы, приводящие к дегидратации и, вследствие этого, к интермедиату Б. Во-первых, вместо ИПС были использованы апротонные растворители (1,4-диоксан, ТГФ), во-вторых, было уменьшено количество используемого галогеноводорода до минимального количества и, в-третьих, взаимодействие проводили в безводной среде.

Обнаружено, что реакция 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1a–e** с сухим хлороводородом, взятом в небольшом избытке, в абсолютном 1,4-диоксане приводит к алкилзамещенным 6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилам **5a–e** с выходами 53–92% (схема 3).

Для удобства проведения синтезов, вместо пропускания газообразного хлороводорода через растворитель, были исследованы различные реагенты, выделяющие хлороводород при контакте с влагой – ацетилхлорид, окись треххлористого фосфора и треххлористый фосфор. Наибольшие выходы были достигнуты при использовании треххлористого фосфора. Такой метод позволяет отказаться от использования абсолютированных растворителей, так как вся вода, содержащаяся в них, переходит в хлороводород, необходимый для реакции, а также этот метод достаточно прост в исполнении.

Структуры соединений **5** подтверждены данными ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерным для ИК спектров диазабициклов **5** является наличие характеристических полос поглощения валентных колебаний сопряженной и

несопряженной цианогрупп при 2197–2212 и 2244–2256 см⁻¹ соответственно, карбонильной группы лактамного фрагмента при 1694–1732 см⁻¹ и NH-групп в области 3307–3100 см⁻¹. Особенностью ЯМР ¹H спектров соединений **5** является наличие слабополюсных сигналов двух протонов NH-групп в области δ 9.01–9.77 м.д. Характерным для диазабициклов **5d, e** (R² = H) является расхождение сигналов протонов СН₂-звена в цикле на два отдельных дублета, проявляющиеся при 2.10–2.18 м.д. и 2.36–2.71 м.д., с константой спин-спинового взаимодействия около 11 Гц. Такое расхождение можно объяснить неэквивалентностью протонов, расположенных в цикле в псевдоаксиальном и псевдоэкваториальном положениях.

Таким образом, на основе реакции между 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами и хлороводородом разработан метод синтеза производных 6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрила.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 (¹H), 125.76 (¹³C) МГц, растворитель – ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНN-анализаторе Perkin Elmer-2400. Контроль протекания реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (проявление с помощью УФ облучения, парами иода, термическим разложением). Температуры плавления веществ определены на приборе OptiMelt MPA100.

1,8-Диметил-6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил (5a). К 5 мл 1,4-

диоксана добавляли 0.5 мл хлорида фосфора (III). Затем при перемешивании прибавляли 0.3 г (0.0015 моль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **1a**. Далее реакционную массу перемешивали при 40–50°C. После завершения реакции (контроль ТСХ) реакционную массу осторожно выливали в 20 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этилацетатом. Выход 0.25 г (71%), т.пл. 220–221°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3227–3110 (NH), 2250, (C≡N), 2211 (C≡N сопр.), 1717 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.05 д (3H, CHCH_3 , J 7.0 Гц), 1.39 с (3H, CH_3), 2.45 к (1H, CHCH_3 , J 7.0 Гц), 9.22 с (1H, NH), 9.72 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 (1) $[M]^+$. Найдено, %: C 50.88; H 3.80; N 23.71. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 50.75; H 3.83; N 23.67.

Соединения **5b–e** получали аналогично.

12-Оксо-9-хлор-10,11-дiazатрицикло-[5.3.2.0^{1,6}]додец-8-ен-7,8-дикарбонитрил (5b). Выход 53%, т.пл. 231–232°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278–3110 (NH), 2249 (C≡N), 2210 (C≡N сопр.), 1701 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.87–0.96 м (1H, CH_2), 1.15–1.31 м (2H, CH_2), 1.52–1.73 м (3H, CH_2), 1.92–2.04 м (2H, CH_2), 2.31 д.д (1H, CHCH_2 , J 5.4, 11.6 Гц), 9.15 с (1H, NH), 9.77 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (2) $[M]^+$, 262 (5) $[M]^+$. Найдено, %: C 54.80; H 4.23; N 21.36. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 54.87; H 4.22; N 21.33.

13-Оксо-10-хлор-11,12-дiazатрицикло-[6.3.2.0^{1,7}]тридец-8-ен-8,9-дикарбонитрил (5c). Выход 55%, т.пл. 218–219°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3307–3100 (NH), 2244 (C≡N), 2203 (C≡N сопр.), 1714 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15–1.46 (4H, CH_2), 1.56–1.64 (1H, CH_2), 1.68–1.75 (2H, CH_2), 1.81–1.89 (2H, CH_2), 2.15 д.д (1H, CHCH_2 , J 9.2, 14.9 Гц), 2.42 м (1H, CH_2), 9.21 с (1H, NH), 9.63 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 278 (6) $[M]^+$, 276 (17) $[M]^+$. Найдено, %: C 56.31; H 4.76; N 20.18. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 56.43; H 4.74; N 20.25.

1-Метил-6-оксо-3-хлор-2,7-дiazабцикло-[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил (5d). Выход 92%, т.пл. 208–209°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220–3105 (NH), 2256 (C≡N), 2197 (C≡N сопр.), 1694 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.50 с (3H, CH_3), 2.18 д (1H, CH_2 , J 10.8 Гц), 2.63 д (1H, CH_2 , J 10.8 Гц), 9.22 с (1H, NH), 9.70 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (2) $[M]^+$, 222 (7) $[M]^+$. Найдено, %: C

48.49; H 3.15; N 25.21. $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 48.56; H 3.17; N 25.17.

1-трет-Бутил-6-оксо-3-хлор-2,7-дiazабцикло-[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил (5e). Выход 85%, т.пл. 211–212°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3235–3102 (NH), 2252 (C≡N), 2212 (C≡N сопр.), 1732 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.03 с [9H, C(CH_3)₃], 2.10 д (1H, CH_2 , J 11.0 Гц), 2.71 д (1H, CH_2 , J 11.0 Гц), 9.01 с (1H, NH), 9.11 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (1) $[M]^+$. Найдено, %: C 56.31; H 4.76; N 20.18. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 54.45; H 4.95; N 21.17.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России № 4.6283.2017/8.9 (0849-2017-0001).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barlocco D., Cignarella G., Tondi D., Vianello P., Villa S., Bartolini A., Ghelardini C., Galeotti N., Anderson D.J., Kuntzweiler T.A., Colombo D., Toma, L. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 674. doi 10.1021/jm970427p
- Liu H., Cheng T.-M., Zhang H.-M., Li R.-T. *Arch. Pharm.* **2003**, *336*, 510. doi 10.1002/ardp.200300749
- Filosa R., Peduto A., de Caprariis P., Saturnino C., Festa M., Petrella A., Pau A., Pinna G.A., La Colla P., Busonera B., Loddo R. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 293. doi j.ejmech.2006.11.013
- Villa S., Barlocco D., Cignarella G., Papp G.P., Baláti B., Takács J., Varró A., Borosy A., Keserű K., Mátyus P. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 495. doi 10.1016/S0223-5234(01)01246-6
- Gordon E.M., Duncton M.A.J., Gallop M.A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10340. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01389
- Dinsmore C.J., Bergman J.M., Bogusky M.J., Culberson J.C., Hamilton K.A., Graham S.L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 865. doi 10.1021/ol015504w
- Kang Z., Zhang D., Hu W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3783. doi 10.1021/acs.orglett.7b01664
- Marino J.P., Kim M.W., Lawrence R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1782. doi 10.1021/jo00269a004
- Inoue K., Ishikawa Y., Nishiyama S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 436. doi 10.1021/ol902566p

10. Ершов О.В., Иевлев М.Ю., Беликов М.Ю., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 1364. [Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1353.] doi 10.1134/S1070428016090189
11. Ershov O.V., Maksimova V.N., Lipin K.V., Belikov M.Y., Ievlev M.Y., Tafeenko V.A., Nasakin O.E. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 7445. doi 10.1016/j.tet.2015.06.031
12. Kayukov Y.S., Lukin P.M., Nasakin O.E., Khrustalev V.N., Nesterov V.N., Antipin M.Y., Lyshchikov A.N. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1997**, *33*, 452. doi 10.1007/BF02321392
13. Kayukov Y.S., Lukin P.M., Nasakin O.E., Urman Y.G., Khrustalev V.N., Nesterov V.N., Antipin M.Y., Sheverdov V.V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1997**, *33*, 457. doi 10.1007/BF02321393
14. Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Ershov O.V., Moiseeva I.V., Lyshchikov A.N., Khrustalev V.N., Antipin M.Y. *Mendeleev Commun.* **1997**, *7*, 112. doi 10.1070/MC1997v007n03ABEH000722
15. Липин К.В., Федосеев С.В., Ершов О.В., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1792. [Lipin K.V., Fedoseev S.V., Ershov O.V., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1828.] doi 10.1134/S1070428017120077
16. Ершов О.В., Липин К.В., Еремкин А.В., Ершов О.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 479. [Ershov O.V., Lipin K.V., Eremkin A.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 470.] doi 10.1134/S1070428009030245
17. Еремкин А.В., Ершов О.В., Липин К.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2009**, *45*, 1556. [Eremkin A.V., Ershov O.V., Lipin K.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 1541.] doi 10.1134/S1070428009100212
18. Ершов О.В., Липин К.В., Еремкин А.В., Насакин О.Е., Шевердов В.П., Федоров П.И., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 223. [Ershov O.V., Lipin K.V., Eremkin A.V., Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Fedorov P.I., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 215.] doi 10.1134/S1070428017020129
19. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Lipin K.V., Naydenova A.I., Tafeenko V.A. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 82227. doi 10.1039/C6RA16787J
20. Липин К.В., Максимова В.Н., Ершов О.В., Еремкин А.В., Каюков Я.С., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 623. [Lipin K.V., Maksimova V.N., Ershov O.V., Eremkin A.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 617.] doi 10.1134/S1070428017070120
21. Беликов М.Ю., Иевлев М.Ю., Ершов О.В., Липин К.В., Леготин С.А., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1387. [Belikov M.Y., Ievlev M.Y., Ershov O.V., Lipin K.V., Legotin S.A., Nasakina O.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1372.] doi 10.1134/S1070428017050086
22. Eremkin A.V., Molkov S.N., Ershov O.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E., Tafeenko V.A., Nurieva E.V. *Mendeleev Commun.* **2006**, *16*, 115. doi 10.1070/MC2006v016n02ABEH002206
23. Ershov O.V., Ievlev M.Y. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2017**, *53*, 948. doi 10.1007/s10593-017-2155-0

Synthesis of 2,7-Diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ene Derivatives

O. V. Ershov*, K. V. Lipin, M. Yu. Belikov, and M. Yu. Ievlev

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15

**e-mail: oleg.ershov@mail.ru*

Received February 20, 2019; revised March 27, 2019; accepted April 12, 2019

The interaction of adducts of tetracyanoethylene with ketones - 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles with hydrogen chloride or phosphorus (III) chloride in 1,4-dioxane leads to the formation of 6-oxo-3-chloro-2,7-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-4,5-dicarbonitrile derivatives.

Keywords: 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles, cyano group, 2,7-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-ene, bicycles, heterocycles