

DOI: 10.15643/swipс-2024-15

# Синтез новых 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов на основе циклоприсоединения алленов к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату

Г. Н. Кадикова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

Email: Kad.Gulnara@gmail.com

Впервые осуществлена циклосодимеризация нона-1,2-диена, гепта-5,6-диен-1-ола и бута-2,3-диен-2-илбензола с метил 1*H*-азепин-1-карбоксилатом под действием каталитической системы на основе комплексов кобальта (II)  $\text{CoX}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  ( $\text{X} = \text{асас}, \text{ОАс}, \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ), приводящая к образованию ранее неизвестных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов с высокими выходами. Проведены исследования противоопухолевых свойств синтезированных азабициклов с использованием опухолевых клеточных линий (U937, K562, Jurkat, HL60) и нормальных фибробластов.

**Ключевые слова:** металлокомплексный катализ, циклоприсоединение, метил 1*H*-азепин-1-карбоксилат, аллены, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены

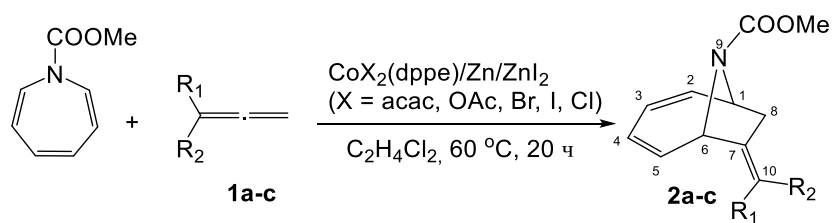
Исследования в области химических превращений азепинов характеризуются высокой практической значимостью. На основе азепинов и их производных разработан ряд важных лекарственных препаратов, используемых в мировой медицине в качестве эффективных антипсихотических, анальгезирующих, противоэпилептических, противосудорожных и антигистаминных средств [1]. Например, это такие лекарственные препараты, как нитразепам, феназепам, диазепам, элениум, оксазепам, азапин, азеластин, карбамазепин, кломипрамин.

В настоящее время одним из перспективных направлений исследований в области химии азепинов являются реакции каталитического циклоприсоединения [2-5], приводящие к образованию мостиковых 9-азабицикло[4.2.1]нонанов. 9-Азабицикло[4.2.1]нонановый остов является ключевым структурным элементом биологически активных алкалоидов (анатоксин-а [6], пиннамин [7], бис-гомозепабатидин [8], UB-165 [9]), активно используемых в

фармакологических исследованиях по созданию лекарственных препаратов для лечения психических заболеваний, связанных с нарушением выработки нейротрансмиттеров.

Ранее [3-5] нами впервые был предложен эффективный метод синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов на основе реакций кобальт(I)-катализируемого [6π+2π] циклоприсоединения с участием *N*-замещенных азепинов. В предлагаемой работе мы впервые осуществили циклосодимеризацию алленов с метил 1*H*-азепин-1-карбоксилатом с использованием каталитической системы на основе комплексов кобальта.

В качестве исходных соединений были использованы нона-1,2-диен **1a**, гепта-5,6-диен-1-ол **1b** и бута-2,3-диен-2-илбензол **1c**. Установлено, что реакция алленов **1a-c** с метил 1*H*-азепин-1-карбоксилатом под действием каталитической системы  $\text{CoX}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  ( $\text{X} = \text{acac}, \text{OAc}, \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ) проходит по пути [6+2] циклоприсоединения с образованием (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **2a-c** с выходами 63-93 %. Во всех случаях азабициклы формируются в виде двух *N*-(CO)OMe ротамеров в соотношении 1:1, которые возникают из-за ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи (схема 1).



$\text{CoX}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	Выход <b>2a-c</b> (%)
$\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	H	Hex	a: 93
	H	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	b: 80
	$\text{CH}_3$	Ph	c: 75
$\text{Co}(\text{OAc})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	H	Hex	a: 90
	H	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	b: 77
	$\text{CH}_3$	Ph	c: 73
$\text{CoBr}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	H	Hex	a: 84
	H	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	b: 72
	$\text{CH}_3$	Ph	c: 66
$\text{CoI}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	H	Hex	a: 91
	H	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	b: 81
	$\text{CH}_3$	Ph	c: 76
$\text{CoCl}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$	H	Hex	a: 80
	H	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	b: 70
	$\text{CH}_3$	Ph	c: 63

Схема 1. Циклоприсоединение 1,2-диенов к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату

Согласно анализу двумерного спектра NOESY оба ротамера циклоаддуктов **2a-c** имеют *E*-конфигурацию *экзо*-двойной связи C(7)-C(10). Например, в спектре NOESY (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **2a,b** присутствуют кросс-пики между *СИН*-

ориентированным протоном НС(10) и сигналом узлового протона НС(6), что свидетельствует об *E*-конфигурации *экзо*-двойной связи (схема 1).

Согласно проведенным исследованиям, наилучшие результаты в реакции алленов **1a-c** с метил 1*H*-азепин-1-карбоксилатом получены с использованием в качестве катализаторов Co(асас)<sub>2</sub> (**2a-c** 75-93 %), CoI<sub>2</sub> (**2a-c** 76-91 %), Co(OAc)<sub>2</sub> (**2a-c** 73-90 %). При использовании других катализаторов наблюдается снижение выхода циклоаддуктов: CoBr<sub>2</sub> (**2a-c** 66-84 %), CoCl<sub>2</sub> (**2a-c** 63-80 %) (схема 1).

Ранее нами обнаружено, что замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)ены проявляют противоопухолевые свойства [3-5]. В развитие данных исследований, а также с целью поиска веществ-кандидатов, перспективных для создания эффективных противоопухолевых препаратов, мы изучили цитотоксическую активность синтезированных в работе (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **2a-c** *in vitro*. В исследовании использованы опухолевые клеточные линии U937, K562, Jurkat, HL60, а также нормальные фибробласты (табл. 1). Согласно анализу полученных результатов, наибольшую цитотоксическую активность на всех исследованных клеточных линиях проявил 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен **2a**, содержащий гексильный заместитель (IC<sub>50</sub> = 0.008 ± 0.001 - 0.051 ± 0.003 μM). Напротив, наличие в структуре азабицикла **2b** гидроксильной группы приводит к снижению противоопухолевой активности (IC<sub>50</sub> = 0.039 ± 0.003 - 0.135 ± 0.012). Обнаружено, что противоопухолевый эффект 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **2a-c** по отношению к клеткам линий Jurkat, U937 и HL60 выше, чем к клеткам K562.

Таблица 1. Цитотоксическая активность 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **2a-c** в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL60 и нормальных фибробластов (μM)

Соединение	IC <sub>50</sub> (μM)				
	Jurkat	K562	U937	HL60	Фибробласты
<b>2a</b>	0.011 ± 0.001	0.051 ± 0.003	0.020 ± 0.002	0.008 ± 0.001	0.105 ± 0.009
<b>2b</b>	0.066 ± 0.007	0.135 ± 0.012	0.039 ± 0.003	0.057 ± 0.005	0.376 ± 0.033
<b>2c</b>	0.046 ± 0.003	0.097 ± 0.008	0.074 ± 0.006	0.036 ± 0.002	0.302 ± 0.021

Таким образом, впервые изучена циклосодимеризация нона-1,2-диена, гепта-5,6-диен-1-ола и бута-2,3-диен-2-илбензола с метил 1*H*-азепин-1-карбоксилатом под действием трехкомпонентной каталитической системы на основе комплексов кобальта (II), приводящая к образованию ранее неизвестных (E)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов с высокими выходами (63-93 %).

### Экспериментальная часть

Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000 x 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 °С со скоростью 8 °С/мин. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометрах “Bruker Avance-500” (125 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 500 МГц для  $^1\text{H}$ ), химические сдвиги даны относительно тетраметилсилана. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измерены на приборе Bruker maXis (с ионизацией электроспреем (ESI)). Для растворов в  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  использовали инъекцию шприцом (скорость потока 5 мл/мин). Азот подавали в виде сухого газа; температура интерфейса была установлена на 180 °С. Дихлорэтан осушали над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Все реакции проводились в токе аргона. Синтез соединений **2a-c** осуществлен аналогично известной в литературе методике [3-5].

**Метил 7-[( $\epsilon$ -гептилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (2a).** Выход 93 %, желтоватая маслянистая жидкость, существует в виде двух ротамеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 6.00-6.22 (м, 4H), 5.59-5.73 (м, 4H), 5.17 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 5.03 (д,  $J = 5.4$  Гц, 1H), 4.97 (д,  $J = 5.4$  Гц, 1H), 4.60 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.55 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.65 (с, 6H), 2.65-2.83 (м, 4H), 1.93 (дд,  $J = 13.4$  Гц,  $J = 7.0$  Гц, 2H), 1.20-1.33 (м, 18H), 0.86 (т,  $J = 6.7$  Гц, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 154.5 (2C), 146.3, 145.2, 138.1, 137.9, 137.6 (2C), 123.7, 123.6, 123.5 (2C), 122.0, 121.8, 60.5 (2C), 56.7 (2C), 52.5 (2C), 42.4, 41.6, 31.7 (2C), 29.3 (2C), 29.2 (2C), 28.8 (2C), 22.6 (2C), 14.0 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  276.1963, найдено 276.1961.

**Метил 7-[( $\epsilon$ -5-гидроксипентилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (2b).** Выход 80 %, желтоватая маслянистая жидкость, существует в виде двух ротамеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 6.02-6.22 (м, 4H), 5.62-5.73 (м, 4H), 5.16-5.24 (м, 2H), 5.05 (д,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 4.99 (д,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 4.62 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.57 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.65 (с, 6H), 3.62 (т,  $J = 6.5$  Гц, 4H), 2.67-2.85 (м, 4H), 1.98 (дд,  $J = 14.3$  Гц,  $J = 7.0$  Гц, 4H), 1.52-1.60 (м, 4H), 1.42 (дт,  $J = 15.0$  Гц,  $J = 7.0$  Гц, 4H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 154.5 (2C), 146.7, 145.9, 138.0, 137.9, 137.6, 137.5, 123.8, 123.7, 123.6, 123.57, 121.5, 121.4, 62.7 (2C), 60.6 (2C), 56.7 (2C), 52.4 (2C), 42.5, 41.6, 32.2 (2C), 29.0 (2C), 25.3 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  264.1599, найдено 264.1596.

**Метил 7-[( $\epsilon$ -1-фенилэтилиден]-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен-9-карбоксилат (2c).** Выход 75 %, желтоватая маслянистая жидкость, существует в виде двух ротамеров.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 7.32 (т,  $J = 7.7$  Гц, 4H), 7.13-7.28 (м, 6H), 6.38 (дд,  $J = 10.5$  Гц,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 6.30 (дд,  $J = 10.0$  Гц,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 5.95-6.04 (м, 2H), 5.75 (тд,  $J = 17.7$  Гц,  $J = 7.8$  Гц, 4H), 5.32 (д,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 5.23 (д,  $J = 6.0$  Гц, 1H), 4.60 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 4.53 (т,  $J = 7.0$  Гц, 1H), 3.68 (с, 6H), 2.79-2.92 (м, 2H), 2.64 (дд,  $J = 15.2$  Гц,  $J = 6.0$  Гц, 2H), 2.02 (с, 6H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 154.5 (2C), 143.0, 142.8, 142.0 (2C), 141.0 (2C), 137.1 (2C), 135.9, 135.7, 128.2 (4C), 127.5 (4C), 126.6, 126.5, 124.2 (2C), 123.7, 123.5, 52.4 (2C), 59.6 (2C), 57.4 (2C), 45.3, 44.6, 23.0 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  282.1493, найдено 282.1491.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0075).*

*Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.*

## Литература

1. Dorababu A. Update of Recently (2016–2020) Designed Azepine Analogs and Related Heterocyclic Compounds with Potent Pharmacological Activities // Polycyclic Aromatic Compounds. 2023. V. 43(3). P. 2250-2268.
2. Дьяконов В. А., Кадикова Г. Н., Джемилев У. М. Химия 1,3,5-циклогептатриенов с участием комплексов переходных металлов // Успехи химии. 2018. Т. 87, № 8. С. 797-820.
3. D'yakonov V. A., Kadikova G. N., Nasretdinov 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. V. 5. P. 623–626.
4. Kadikova G. N., D'yakonov V. A., Nasretdinov R. N., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. Cobalt(I)-catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of allenes to *N*-carbethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes // Tetrahedron. 2020. V. 76. P. 130996.
5. Kadikova G. N., D'yakonov V. A., Nasretdinov R. N., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. Synthesis of new alkynyl containing 9-azabicyclo[4.2.1]nonatrienes from diynes and azepines // Mendeleev Commun. 2020. V. 30. P. 318-319.
6. 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. V. 6. P. 1329-1331.
7. Takada N., Iwatsuki M., Suenaga K., Uemura D. Pinnamine, an alkaloidal marine toxin, isolated from *Pinna muricata* // Tetrahedron Lett. 2000. V. 41. P. 6425–6428.
8. Malpass J. R., Hemmings D. A., Wallis A. L., Fletcher S. R., Patel S. Synthesis and nicotinic acetylcholine-binding properties of epibatidine homologues: Homoepibatidine and dihomoepipatidine // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2001. V. 1. P. 1044-1050.
9. 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  $\alpha 7$  selectivity // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003. V. 13. P. 2825-2828.

# Synthesis of new 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes via the cycloaddition of allenes and methyl 1*H*-azepine-1-carboxylate

G. N. Kadikova

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Email: Kad.Gulnara@gmail.com

Cyclocodimerization of nona-1,2-diene, hepta-5,6-dien-1-ol and buta-2,3-dien-2-ylbenzene with methyl 1*H*-azepine-1-carboxylate was carried out for the first time under the action of a catalytic system based on cobalt(II) complexes  $\text{CoX}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  ( $X = \text{acac}, \text{OAc}, \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$ ), leading to the formation of previously unknown 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes in high yields. Antitumor properties of the synthesized azabicycles were studied using tumor cell lines (U937, K562, Jurkat, HL60) and normal fibroblasts.

**Keywords:** metal complex catalysis, cycloaddition, methyl 1*H*-azepine-1-carboxylate, allenes, 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes