

Е. А. Шафикова, Д. В. Петров, В. А. Докичев

СИНТЕЗ

3-N-ЗАМЕЩЕННЫХ *экзо*-3,4-ДИАЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0^{2,6}]ДЕЦ-4-ЕНОВ

Взаимодействием *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ена с метилакрилатом, акрилонитрилом, окисью этилена, уксусной кислотой и катионом нитрозония синтезирован ряд 3-N-замещенных *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-енов.

Ключевые слова: пиразолины, *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен, алкилирование, ацилирование, нитрозирование.

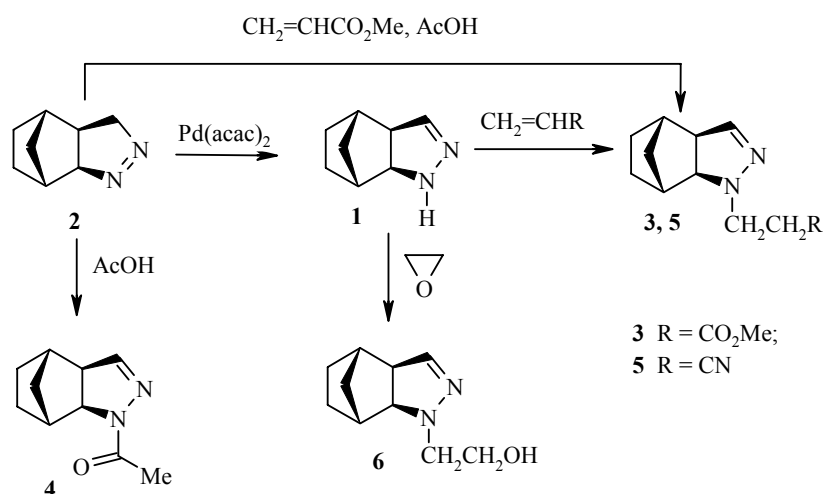
Пиразолины являются ценными соединениями для синтеза органических веществ разнообразного строения и представляют интерес для фармакологии как физиологически активные соединения, обладающие широким спектром действия (антивирусным, анальгезирующим, противоопухолевым, психотропным и т. д.) [1–8]. В литературе достаточно подробно исследовано алкилирование, ацилирование и некоторые другие химические превращения моноциклических пиразолинов [9–13], однако для пиразолинов норборнанового ряда эти реакции не изучены. Вместе с тем особенности строения полициклических пиразолинов, в частности содержащих конденсированный норборнановый фрагмент, могли бы позволить разработать подходы к синтезу разнообразных гетероциклических структур и практически важных соединений. Так, на основе пиразолина – метил-*экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен-5-карбоксилата получен 5-амино-*экзо*-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-он, обладающий противовоспалительной, анальгетической, ноотропной и выраженной антиаритмической активностью [6, 7].

В настоящей работе с целью синтеза новых производных 3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ена изучены реакции *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ена (**1**) с метилакрилатом, акрилонитрилом, окисью этилена, уксусной кислотой и катионом нитрозония. Соединение **1** синтезировали путем каталитической изомеризации *экзо*-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-3-ена (**2**) в растворе тетрагидрофурана в присутствии Pd(acac)₂ с выходом 70%.

Взаимодействие пиразолина **1** с эквимолярным количеством метилакрилата дает при комнатной температуре в среде метанола 3-(2'-метоксикарбонилэтил)-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (**3**) с выходом 23%, а в пиридине при 60 °С с выходом 42%. В данном случае, в отличие от пиразолин-3-карбоксилатов [1], наблюдается региоселективное алкилирование по атому азота N-3. Известно, что кислоты катализируют изомеризацию 1-пиразолинов в 2-пиразолины [1] и присоединение аминов

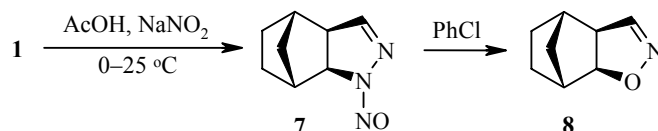
к активированной связи C=C [1]. В связи с этим нами проведена реакция пиразолина **2** с метилакрилатом при комнатной температуре в растворе уксусной кислоты. Выход соединения **3** в этих условиях составил 13%. Повышение температуры реакции до 100 °С приводит наряду с продуктом алкилирования **3** к образованию N-ацилированного пиразолина **4** с выходами 17 и 24% соответственно. Последний с количественным выходом получается кипячением пиразолина **2** в избытке AcOH.

При введении в реакцию с пиразолином **1** акрилонитрила (MeOH, 20 °С) с выходом 68% образуется 3-(2-цианоэтил)-3,4-дiazатрицикло-[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (**5**), который выделен в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии.



При пропускании 2-кратного молярного избытка газообразной окиси этилена через водно-метанольный раствор (H₂O : MeOH, 3:10) соединения **1** при 60 °С в течение 2 ч получен 3-(2'-гидроксиэтил)-экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (**6**) с выходом 78%.

Реакция пиразолина **1** с катионом нитрозония, генерированного взаимодействием NaNO₂ с AcOH, при 0 °С протекает за 15 мин с образованием 3-нитрозо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ена (**7**) с выходом 46%. Соединение **7** термически нестабильно при температуре >130 °С и при кипячении его в среде хлорбензола в течение 2 ч изомеризуется с выделением азота, образуя с выходом 49% труднодоступный дигидроизоксазол **8**.



Строение и состав полученных соединений **2–8** подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C с использованием

методик ^1H - ^1H COSY и CHCORR. Спин-спиновое расщепление протонов при C-2 и C-6 ($^3J_{12} = ^3J_{67} = 0$ Гц) и химические сдвиги атомов углерода C-10 (δ_{C} 32.30–33.81 м. д.) [14] свидетельствуют об экзо-положении пиразолинового фрагмента в синтезированных пиразо-линах **2–7**. В спектре ЯМР ^1H пиразолина **4** сигнал протона при C-2 про-является при δ_{H} 4.04 м. д. в виде дублета, слабополюный сдвиг которого по сравнению с исходным пиразолином **1** ($\Delta\delta_{\text{H}} = 0.46$ м. д.) вызван наличием ацетильного заместителя при атоме N-3. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **5** сигналы атомов углерода групп $\text{C}_\text{H}_2\text{N}$, $\text{C}_\text{H}_2\text{CN}$ и CN проявляются при δ_{C} 50.40, 17.26 и 118.13 м. д. соответственно. В спектре ЯМР ^1H нитрозопиразолина **7** сигнал протона при C-2 наблюдается в более слабом поле по сравнению с сигналом протона пиразолина **1** ($\Delta\delta_{\text{H}} = 0.65$ м. д.). Данные элементного анализа и ИК спектроскопии, в частности отсутствие полосы поглощения в области 3280 см^{-1} , характерной для группы N–H, а также наличие полосы поглощения при 1420 см^{-1} , характерной для группы N–N=O, также подтверждают струк-туру нитрозосоединения **7**.

Необходимо отметить, что ни в одном из проведенных нами опытов, мы не наблюдали в реакционной массе образования продуктов изомеризации норборнанового цикла.

Таким образом, предложены удобные пути синтеза ряда 3-N-замещенных 3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-енов – синтонов для тонкого органического синтеза и получения новых биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 или C_6D_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры записаны на приборах UR-20 и Specord M-80 в тонком слое или вазелиновом масле. ГЖХ выполняли на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором (колонка 1200×5 мм с 5% SE-30 на Inerton N-AW DMCS (0.125–0.160 мм)), газ-носитель – гелий. Температуры плавления определяли на микростоліке Voetius. Элементный анализ соединений проводили на CHN-анализаторе HEKAtech GmbH Analysen – technik's Euro-EA. ТСХ проводили на хроматографических пластинках Silufol и Alufol фирмы Kavalier. Препаративное разделение осуществляли с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (фирма Lancaster, 70–230 mesh).

экзо-3,4-Диазатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-3-ен **2** получают по известной методике [5].

экзо-3,4-Диазатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (**1**). К раствору 2.64 г (20 ммоль) экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-3-ена (**2**) в 30 мл ТГФ при перемешивании добавляют 0.012 г (0.04 ммоль) $\text{Pd}(\text{acac})_2$, реакционную смесь кипятят 5 ч, пропускают через тонкий слой SiO_2 и растворитель удаляют при пониженном давлении. Выход 1.84 г (70%), т. пл. 63 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 848, 928, 1040, 1592 (C=N), 2872–2960, 3280 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.08–1.51 (6H, м, H₂-8, H₂-9, H₂-10); 2.24 (1H, уш. с, H-7); 2.29 (1H, уш. с, H-1); 3.00 (1H, д, $^3J_{26} = 9.2$, H-6); 3.58 (1H, д, $^3J_{26} = 9.2$, H-2); 4.29 (1H, уш. с, NH); 6.57 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.90 (C-9); 28.04 (C-8); 32.58 (C-10); 39.54 (C-7); 43.78 (C-1); 57.13 (C-6); 63.43 (C-2); 146.26 (C-5). Найдено, %: C 71.05; H 8.31; N 20.60. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: C 70.55; H 8.88; N 20.57.

3-(2'-Метоксикарбонилэтил)-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (**3**). А. Смесь 1 г (7 ммоль) пиразолина **1** и 0.7 г (8 ммоль) метилакрилата в 50 мл MeOH перемешивают при 20 °С в течение 144 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток очищают колоночной хроматографией на SiO_2 (R_f 0.59, AcOEt–пегролейный эфир, 1:1). Выход 0.37 г

(23%).

Б. Смесь 0.5 г (4 ммоль) соединения **1**, 0.35 г (4 ммоль) метилакрилата и 0.3 г (4 ммоль) пиридина нагревают 12 ч при 60 °С. Выход 0.34 г (42%).

В. Смесь 1 г (7 ммоль) пиразолина **2** и 0.7 г (8 ммоль) метилакрилата в растворе 6.2 г АсОН перемешивают при 20 °С в течение 48 ч. Реакционную массу выливают в 100 мл холодной воды. Выделившееся масло экстрагируют 3 × 50 мл диэтилового эфира, эфирную вытяжку промывают водой до pH ~7 и сушат над Na₂SO₄. Выход 0.21 г (13%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1440, 1584 (C=N), 1740 (C=O), 2872–2960. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95–1.04 (3H, м, H_{anti}-10, H_{endo}-8, H_{endo}-9); 1.25–1.33 (3H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9, H_{syn}-10); 2.07 (1H, уш. с, H-7); 2.13 (1H, уш. с, H-1); 2.45 (2H, т, ³*J* = 7.0, CH₂CO₂); 2.70 (1H, д, ³*J*₂₆ = 9.5, H-6); 2.91 (1H, д, ³*J*₂₆ = 9.5, H-2); 3.05–3.14 (2H, м, NCH₂); 3.47 (3H, с, CH₃); 6.11 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 24.28 (C-9); 28.28 (C-8); 33.06 (C-10); 33.14 (CH₂CO₂); 39.83 (C-7); 42.10 (C-1); 50.12 (NCH₂); 51.20 (CH₃); 57.50 (C-6); 69.76 (C-2); 143.02 (C-5); 172.40 (C=O). Найдено, %: С 65.03; Н 8.45; N 12.48. C₁₂H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 64.84; Н 8.16; N 12.60.

3-Ацетил-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (4). Раствор 2.0 г (15 ммоль) пиразолина **2** в 2.67 г (45 ммоль) АсОН кипятят 3 ч. Упаривают в вакууме АсОН. Выход 2.59 г (99%), бесцветная жидкость, т. кип. 138 °С (5 мм рт. ст.). ИК спектр (ν , см⁻¹): 1408, 1594 (C=N), 1654 (C=O), 2878–2956. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.15–1.17 (2H, м, H₂-10); 1.23–1.28 (2H, м, H₂-8); 1.50–1.55 (2H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 2.24 (3H, с, CH₃); 2.31 (1H, уш. с, H-7); 2.76 (1H, уш. с, H-1); 3.01 (1H, д, ³*J*₂₆ = 8.7, H-6); 4.04 (1H, д, ³*J*₂₆ = 8.7, H-2); 6.67 (1H, д, ³*J*₅₆ = 1.2, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 21.65 (CH₃); 24.74 (C-9); 27.42 (C-8); 32.30 (C-10); 39.55 (C-7); 40.51 (C-1); 55.97 (C-6); 62.20 (C-2); 148.80 (C-5); 169.01 (C=O). Найдено, %: С 67.72; Н 7.87; N 15.52. C₁₀H₁₄N₂O. Вычислено, %: С 67.39; Н 7.92; N 15.72.

3-(2'-Цианоэтил)-экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (5). Раствор 0.53 г (4 ммоль) пиразолина **1** и 0.23 г (4 ммоль) акрилонитрила в 50 мл метанола перемешивают в течение 5 дней при 20 °С. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂ (*R_f* 0.60, АсОEt–петролейный эфир, 1:1). Выход 0.5 г (68%). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1420, 1456, 1584 (N–N), 1672 (C=N), 2248 (CN), 2872–2968. Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94–1.03 (3H, м, H_{endo}-8, H_{endo}-9, H_{anti}-10); 1.27 (1H, д, ²*J*_{10syn10anti} = 9.8, H_{syn}-10); 1.31–1.36 (2H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 2.08 (1H, уш. с, H-7); 2.11 (1H, уш. с, H-1); 2.33 (2H, т, ³*J* = 6.9, CH₂CN); 2.72 (1H, д, ³*J*₆₂ = 9.9, H-6); 2.89–3.05 (2H, м, H-2, CH₂CH₂CN); 6.16 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (C₆D₆), δ , м. д.: 17.26 (CH₂CN); 24.86 (C-9); 28.98 (C-8); 33.81 (C-10); 40.77 (C-7); 42.69 (C-1); 50.40 (CH₂CH₂CN); 58.18 (C-6); 70.21 (C-2); 118.13 (CN); 143.19 (C-5). Найдено, %: С 69.83; Н 8.05; N 21.78. C₁₁H₁₅N₃. Вычислено, %: С 69.81; Н 7.99; N 22.20.

3-(2'-Гидроксиэтил)-экзо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (6). Через раствор 1 г (7 ммоль) пиразолина **1** в смеси 50 мл MeOH и 15 мл H₂O при 60 °С пропускают 0.64 г (14 ммоль) окиси этилена в течение 2 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂ (*R_f* 0.58, CHCl₃–MeOH, 10:1). Выход 1.03 г (78%), маслообразная жидкость. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1120–1256 (C–O), 1428–1528 (C=N), 2872–2952, 3064–3416 (OH). Спектр ЯМР ¹H (C₆D₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.95–1.16 (3H, м, H_{anti}-10, H_{endo}-8, H_{endo}-9); 1.33–1.45 (3H, м, H_{syn}-10, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 2.17 (2H, уш. с, H-7, H-1); 2.77 (1H, д, ³*J*₂₆ = 10, H-6); 2.79–2.86 (1H, м, NCH); 2.97 (1H, д, ³*J*₂₆ = 10, H-2); 3.00–3.08 (1H, м, NCH); 3.61–3.83 (2H, м, CH₂OH); 6.25 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 24.68 (C-9); 28.66 (C-8); 33.64 (C-10); 40.19 (C-7); 42.44 (C-1); 57.12 (CH₂CH₂OH); 57.44 (C-6); 61.45 (CH₂OH); 71.09 (C-2); 144.31 (C-5). Найдено, %: С 66.03; Н 9.05; N 14.94. C₁₀H₁₆N₂O. Вычислено, %: С 66.63; Н 8.95; N 15.54.

3-Нитрозо-3,4-дiazатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (7). К раствору 1.0 г (7 ммоль) пиразолина **1** в 20 мл АсОН при температуре 0–10 °С при перемешивании прибавляют порциями 3.55 г (50 ммоль) NaNO₂ и перемешивают 15 мин при комнатной температуре. Реакционную массу выливают в 25 мл H₂O при температуре 0 °С, экстрагируют 3 × 50 мл CHCl₃ и сушат над Na₂SO₄. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на SiO₂ (*R_f* 0.65, АсОEt–петролейный эфир, 1:1). Выход 0.55 г (46%), масло краснокоричневого цвета. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1258 (N–N), 1420 (N=O), 1594 (C=N), 2878–2956. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.14 (1H, д, ²*J*_{10anti10syn} = 11.3, H_{anti}-10); 1.22–1.34 (3H, м, H_{syn}-10, H_{endo}-8, H_{endo}-9); 1.61–1.64 (2H, м, H_{exo}-8, H_{exo}-9); 2.48 (1H, уш. с, H-7); 2.82 (1H, уш. с, H-1); 3.10 (1H, д, ³*J*₂₆ = 7.6, H-6); 4.23 (1H, д, ³*J*₂₆ = 7.6, H-2); 7.33 (1H, с, H-5).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.73 (C-9); 27.17 (C-8); 32.31 (C-10); 38.86 (C-7); 39.05 (C-1); 55.42 (C-6); 63.03 (C-2); 156.06 (C-5). Найдено, %: С 57.27; Н 5.96; N 24.64. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 58.17; Н 6.71; N 25.44.

3-Окса-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-4-ен (8). Раствор 0.47 г (3 ммоль) нитрозо-соединения **7** в 20 мл хлорбензола кипятят в атмосфере аргона в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на SiO_2 (R_f 0.68, CHCl_3 -MeOH, 5:1). Выход 0.16 г (49%), маслообразная жидкость. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1048 (NO), 1372 (CO), 1654–1686 (C=N), 2848–2920. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20–1.45 (4H, м, H_2 -10, H_{endo} -8, H_{endo} -9); 1.52–1.70 (2H, м, H_{exo} -8, CH_{exo} -9); 2.58 (1H, д, $^3J_{19} = 5.7$, H-1); 2.70 (1H, уш. с, H-7); 2.92 (1H, д, $^3J_{26} = 5.4$, H-6); 4.66 (1H, д, $^3J_{26} = 5.4$, H-2); 7.32 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 24.70 (C-9); 27.11 (C-8); 32.26 (C-10); 37.02 (C-7); 55.38 (C-1); 62.99 (C-6); 93.28 (C-2); 177.81 (C-5). Найдено, %: С 70.27; Н 8.26; N 10.04. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: С 70.04; Н 8.08; N 10.21.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН "Направленный синтез органических веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ю. В. Томилов, И. В. Костюченко, О. М. Нефедов, *Успехи химии*, **69**, 507 (2000).
2. Н. Krieger, *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 129 (1968).
3. Н. Krieger, *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 324 (1968).
4. Н. Krieger, *Arzneim.-Forsch.*, **18**, 487 (1968).
5. Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, *ЖОрХ*, **41**, 1187 (2005).
6. Д. В. Петров, В. А. Горпинченко, Е. А. Шафиков, Ф. С. Зарудный, Н. Ж. Басченко, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. С. Макара, В. А. Вахитов, Ю. В. Вахитова, Чжан Вейму, Р. И. Алимбеков, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, О. М. Нефедов, Пат. России 2281939; *Б. И.*, № 23 (2006).
7. В. А. Горпинченко, Е. А. Яцынич, Д. В. Петров, Л. Т. Карачурина, Р. Ю. Хисамутдинова, Н. Ж. Басченко, В. А. Докичев, Ю. В. Томилов, М. С. Юнусов, О. М. Нефедов, *Хим.-фарм. журн.*, **39**, № 6, 9 (2005).
8. А. Esanu, BE Pat. 902231; *Chem. Abstr.*, **104**, 110121 (1985).
9. А. В. Степаков, А. П. Молчанов, Р. Р. Костиков, *ЖОрХ*, **41**, 252 (2005).
10. А. Н. Кост, Г. В. Голубева, Р. Г. Степанов, *ЖОрХ*, **32**, 2240 (1962).
11. А. П. Молчанов, А. В. Степаков, Р. Р. Костиков, *ЖОрХ*, **40**, 1561 (2004).
12. А. П. Молчанов, А. В. Степаков, В. М. Бойцов, Ю. Копф, Р. Р. Костиков, *ЖОрХ*, **39**, 118 (2003).
13. А. П. Молчанов, А. В. Степаков, В. М. Бойцов, Р. Р. Костиков, *ЖОрХ*, **38**, 1723 (2002).
14. Г. Леви, Г. Нельсон, *Руководство по ядерному магнитному резонансу углерода-13*, Мир, Москва, 1975, с. 71.

*Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН,
Уфа 450054
e-mail: dokichev@anrb.ru*

Поступило 14.09.2006