

СИНТЕЗ 4-МЕТИЛ-6-(4-Р-ФЕНИЛ)-1-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТ-3-ЕНОВ

© 2023 г. В. А. Шадрикова*, А. А. Шумкова, В. А. Ширяев, Ю. Н. Климочкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская 244

*e-mail: shadrikova.va@samgtu.ru

Поступила в редакцию 03.10.2022 г.

После доработки 23.10.2022 г.

Принята к публикации 24.10.2022 г.

Синтезированы производные 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена путем внутримолекулярной карбокатионной циклизации 1-[2-гидрокси-2-(4-Р-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в среде трифторметансульфокислоты.

Ключевые слова: 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, трифторметансульфокислота, внутримолекулярная циклизация, карбокатион

DOI: 10.31857/S0514749223080074, **EDN:** JQHOWZ

ВВЕДЕНИЕ

Фрагмент 1-азабицикло[3.2.1]октана встречается в алкалоидах, выделенных из некоторых растений семейства амариллисовых (*Amaryllidaceae*). Известно, что данные вещества проявляют широкий спектр биологической активности. Например, алкалоиды кринин и монтанин (рис. 1) а также их производные, проявляют противомаларийную, противогрибковую, противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, антигистаминную, холиномиметическую активность и некоторые виды психофармакологической активности [1–8].

Информации по синтезу производных 1-азабицикло[3.2.1]октана существенно меньше по сравнению со значительным массивом данных по методам синтеза родственных бициклических

структур с атомом азота в мостиковых положениях. Описанные методы построения 1-азабицикло[3.2.1]октанового остова, как правило, приводят к смесям продуктов и состоят из нескольких стадий, включающих внутримолекулярные циклизации, инициируемые радикальными или нуклеофильными агентами [9–17].

Учитывая, что генерация и превращения суперэлектрофильных интермедиатов – динамично развивающееся направление органической химии [18], мы считаем 1,2,3,6-тетрагидропиридиновые системы, содержащие минимум два реакционных центра, весьма перспективными объектами исследования с точки зрения синтеза новых би- и полициклических соединений, близких по структуре с природными алкалоидами и потенциально обладающих биологической активностью.

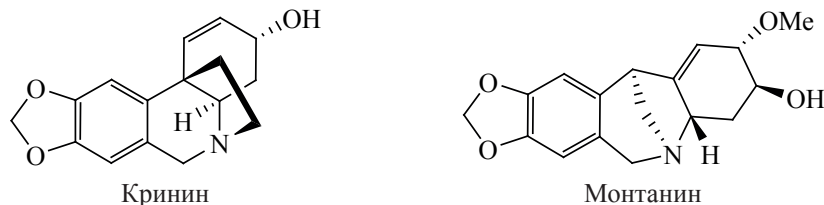
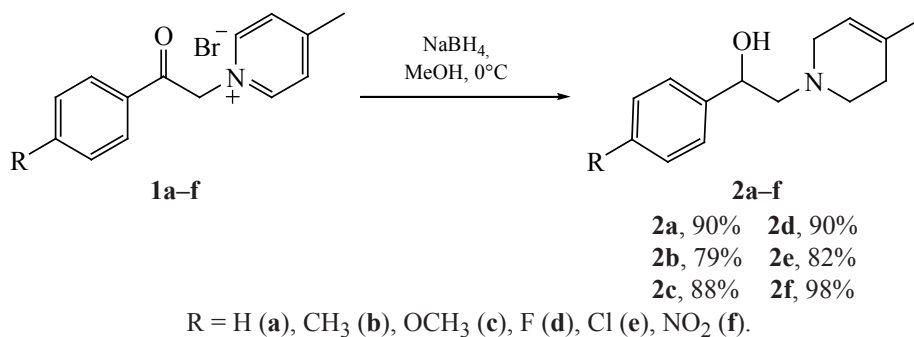


Рис. 1. Структуры алкалоидов

Схема 1



Как известно, из 1-алкил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов под действием TfOH формируется дикаationный интермедиат [19, 20], вступающий в меж- и внутримолекулярные реакции Фриделя–Крафтса в роли алкилирующего агента [21–23]. Кроме того, нами было показано, что 1-[2-(адамантил-1)-2-гидроксиэтил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин под действием TfOH претерпевают внутримолекулярную скелетную перегруппировку Вагнера–Меервейна с образованием с образованием аннелированных с гомоадамантановым фрагментом 1-азабицикло[3.3.1]нон-3-енов [24]. Таким образом, в зависимости от природы заместителя при атоме азота 1,2,3,6-тетрагидропиридина кратная связь может быть как нуклеофильным центром, так и предшественником электрофильного центра в реакциях, протекающих в кислых средах.

Нами осуществлено превращение 1-[2-гидрокси-2-(4-R-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов **2a–f** в производные 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ена **3a–f** в среде трифторметансульфокислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 1-[2-гидрокси-2-(4-R-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–f** получали известным способом восстановлением четвертичных солей **1a–f** боргидридом натрия в метаноле (схема 1) [25–26]. Соли 4-метилпиридиния **1a–f**, в свою очередь, были получены стандартной кватернизацией 4-пиколина 4-R-фенацилбромидом [27–31].

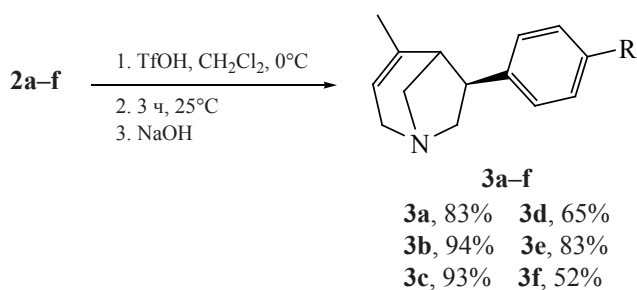
В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a–f** сигналы метиленовых протонов 1,2,3,6-тетрагидропиридинового и 2-гидроксиэтильного фрагментов находятся в области 2.08–3.30 м.д.; сигнал груп-

пы OH представляет собой уширенный синглет при 4.05–4.23 м.д.; сигналы протона при кратной связи проявляются в диапазоне 5.34–5.37 м.д.; ароматические протоны дают сигналы в области 6.80–8.20 м.д. Для каждого из соединений **2a–f** в спектре ЯМР ¹³C обнаруживается сигнал третичного атома углерода 2-гидроксиэтильной группы при 68.2–69.1 м.д.; сигналы атомов углерода кратной связи C⁵ и C⁴ проявляются при 118.0–118.8 и 132.9–137.8 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода ароматической системы находятся в диапазоне 115.2–161.1 м.д. В случае фторпроизводного **2d** наблюдается расщепление сигналов ароматических атомов углерода за счет взаимодействия с ядрами ¹⁹F.

Далее при действии на 4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–f** TfOH были получены циклические продукты внутримолекулярной катионной циклизации – 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ены **3a–f** с выходами 52–94% (схема 2). Реакцию проводили в избытке TfOH при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль – ТСХ, элюент – *i*-PrOH), продукты были выделены колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂–*i*-PrOH, 1:1). Стоит отметить, что из тетрагидропиридинов с электроноакцепторным заместителем **2d–f** продукты циклизации образуются с заметно меньшими выходами. Попытки проведения циклизации в среде концентрированной серной кислоты не увенчались успехом.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** сигналы протонов бициклического остова находятся в области 2.45–4.60 м.д.; сигналы протона при кратной связи проявляются в диапазоне 5.26–6.00 м.д.; ароматические протоны дают сигналы в области 6.98–7.25 м.д. Для каждого из соединений **2a–f** в спектре ЯМР ¹³C в области 33.0–

Схема 2



R = H (**a**), CH₃ (**b**), OCH₃ (**c**), F (**d**), Cl (**e**), NO₂ (**f**).

51.0 м.д. обнаруживаются сигналы двух третичных атомов углерода, подтверждающих прохождение внутримолекулярной циклизации; сигналы атомов углерода кратной связи C⁵ и C⁴ проявляются при 111.5–114.8 и 138.0–147.5 м.д. соответственно. Сигналы атомов углерода ароматической системы находятся в диапазоне 114.2–162.1 м.д. В случае фторпроизводного **3d** наблюдается расщепление сигналов ароматических атомов углерода за счет взаимодействия с ядрами ¹⁹F.

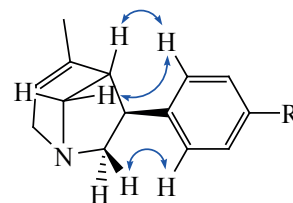
Отнесение сигналов ЯМР ¹H и ¹³C соединений **3a–f** проводили на основе данных спектров ЯМР ¹³C DEPT-135 и двумерных экспериментов HMBC ¹H–¹³C, HETCOR ¹H–¹³C. Ориентация ароматического заместителя в соединениях **3a–f** была установлена при помощи двумерного ЯМР эксперимента NOESY. В спектрах соединений **3a–f** присутствуют кросс-пики сигналов, подтверждающие взаимодействие через пространство *орто*-протонов бензольного кольца с протоном при атоме C⁵, *экзо*-ориентированным протоном при атоме C⁷ и *анти*-ориентированным протоном при атоме C⁸ (рис. 2). Такое расположение свидетельствует об *экзо*-ориентации 4-R-фенильного заместителя.

На примере тетрагидропиридина **2a** рассмотрим предполагаемый маршрут реакции (схема 3). Первоначальное протонирование атома азота тетрагидропиридина, и гидроксильной группы и последующая дегидратация оксониевого иона приводят к формированию дикатиона **A**, содержащего катионный центр бензильного типа, который далее атакует кратную связь тетрагидропиридинового фрагмента. В результате образуется дикатион **B**, последующее депротонирование которого приводит к 1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ену **3a**. Отсутствие предполагаемого продукта внутримолекулярного

алкилирования по Фриделю–Крафтсу **4a** за счет участия *орто*-положений фенильного фрагмента можно объяснить затруднением реакции ароматической системы с катионным центром при атоме C⁴ интермедиата **B** из-за жестко зафиксированной конфигурации образующего бициклического остова.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

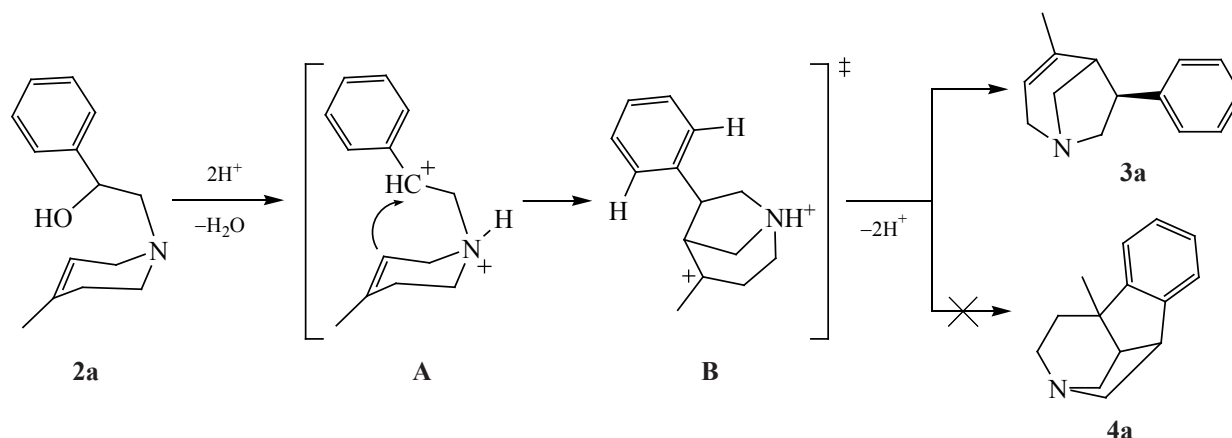
ИК спектры регистрировались на спектрометре Shimadzu IR Affinity-1 (Япония) в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре JEOL NMR-ECX400 (Япония) (400, 100 МГц, соответственно) с использованием с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA 100 (Германия), не корректировались. Для ТСХ использовались пластинки Sorbfil ПСТХ-АФ-А-УФ (слой 90–120 мкм, индикатор УФ 254), проявление проводили парами йода. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе EuroVector 3000 EA (Италия) с использованием в качестве стандарта L-цистина.


3a–f

R = H (**a**), CH₃ (**b**), OCH₃ (**c**),
F (**d**), Cl (**e**), NO₂ (**f**).

Рис. 2. Изображение пространственных взаимодействий некоторых атомов водорода в спектрах NOESY соединений **3a–f**

Схема 3



Четвертичные соли **1a–f** получены известным способом, температуры плавления полученных образцов совпадают со значениями, приведенными в литературных данных [27–31].

1-[2-Гидрокси-2-(4-*R*-фенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–f (общая методика).** К охлажденному до 0°C раствору 3.5 ммоль соли **1a–f** в 15 мл MeOH порционно при перемешивании прибавляли NaBH₄ (0.2 г, 5.2 ммоль) в течение часа. Затем охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь еще 2 ч, после разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали продукт CH₂Cl₂ (3×15 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали перекристаллизацией из этанола.

1-(2-Гидрокси-2-фенилэтил)-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2a**).** Выход 0.68 г (90%), кирпично-красный порошок, т.пл. 74–75°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3417, 2924, 2900, 2823, 2762, 1620, 1442, 1095, 1026, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.68 с (3H, CH₃), 2.08 уш.с (2H), 2.50–2.58 м (3H), 2.83 пентет (1H, ⁴J 5.7 Гц), 2.94 д (1H, ³J 15.6 Гц), 3.18 д (1H, ³J 15.6 Гц), 4.12 уш.с (1H, CHOH), 4.75 д.д (1H, ⁴J 4.1, ³J 9.6 Гц), 5.34–5.35 м (1H, CH⁵), 7.21–7.26 м (1H), 7.29–7.37 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 66.0 (CH₂), 69.1 (CHOH), 118.8 (CH), 125.9 (CH_{Ph}), 127.5 (CH_{Ph}), 128.4 (CH_{Ph}), 132.9 (C_{четв}), 142.4 (C_{Ph}). Найдено, %: C 77.44; H 8.86; N 6.38. C₁₄H₁₉NO. Вычислено, %: C 77.38; H 8.81; N 6.45.

1-[2-Гидрокси-2-(4-метилфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2b**).** Выход 0.63 г (79%), коричневый порошок, т.пл. 67–70°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410, 2903, 2829, 1685, 1091, 1020, 708. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.71 с (3H, CH₃), 2.16 уш.с (2H), 2.33 с (3H, CH₃), 2.62–2.71 м (3H), 2.91–2.94 м (1H), 3.07 д (1H, ³J 8.0 Гц), 3.29 д (1H, ³J 8.0 Гц), 4.12 уш.с (1H, CHOH), 4.84 т (1H, CHOH, ³J 8.0 Гц), 5.36 с (1H), 7.14 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.26 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.2 (CH₃), 22.9 (CH₃), 30.0 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 65.7 (CH₂), 68.8 (CHOH), 118.0 (CH), 125.9 (CH_{Tol}), 129.1 (CH_{Tol}), 133.1 (C_{четв}), 137.3 (C_{Tol}), 138.9 (C_{Tol}). Найдено, %: C 77.96; H 9.20; N 6.13. C₁₅H₂₁NO. Вычислено, %: C 77.88; H 9.15; N 6.05.

1-[2-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2c**).** Выход 0.76 г (88%), коричневый порошок, т.пл. 70–72°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3390, 2900, 2825, 1670, 1250, 1014. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69 с (3H, CH₃), 2.09 уш.с (2H), 2.51–2.59 м (3H), 2.81–2.87 м (1H), 2.95 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.18 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 4.23 уш.с (1H, CHOH), 4.72 т (1H, CHOH, ³J 8.0 Гц), 5.36 с (1H, CH), 6.87 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.29 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (CH₃), 30.7 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 55.3 (OCH₃), 66.1 (CH₂), 68.7 (CHOH), 113.8 (CH_{аром}), 118.9 (CH), 127.2 (CH_{аром}), 132.9 (C_{аром}–CH–OCH₃), 134.4 (C_{четв}), 159.1 (C_{аром}–O). Найдено, %: C 72.77; H 5.54; N 5.73. C₁₅H₂₁NO₂. Вычислено, %: C 72.84; H 5.56; N 5.66.

1-[2-Гидрокси-2-(4-фторфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2d). Выход 0.74 г (90%), коричневый порошок, т.пл. 101–103°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3385, 2903, 2829, 1665, 1230, 1091. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.70 с (3H, CH₃), 2.14 уш.с (2H), 2.54–2.70 м (2H), 2.88–2.94 м (1H), 3.05 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.27 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.67–3.72 м (1H), 4.25 уш.с (1H, CHОН), 4.81–4.84 м (1H, CHОН), 5.36 уш.с (1H, CH⁵), 6.99–7.03 м (2H), 7.25–7.36 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 30.1 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 65.6 (CH₂), 68.4 (CHОН), 115.2 д (CH_{аром}, ²J_{CF} 21.0 Гц), 118.0 (CH), 127.6 д (CH_{аром}, ³J_{CF} 7.0 Гц), 133.1 (C_{аром}), 137.8 (C_{четв}), 162.3 д (C_{аром}–F, ¹J_{CF} 244.0 Гц). Найдено, %: С 71.38; Н 7.74; N 6.02. C₁₄H₁₈FNO. Вычислено, %: С 71.46; Н 7.71; N 5.95.

1-[2-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2e). Выход 0.72 г (82%), светло-коричневый порошок, т.пл. 80–83°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3315, 3015, 2902, 1260, 1020, 830. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69 с (3H, CH₃), 2.10 уш.с (2H), 2.44–2.48 м (1H), 2.53–2.57 м (2H), 2.82–2.85 м (1H), 2.95 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.15 д (1H, ³J 16.0 Гц), 4.05 уш.с (1H, CHОН), 4.71–4.75 м (1H, CHОН), 5.36 с (1H, CH⁵), 7.30 с (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 30.6 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.6 (CH₂), 65.8 (CH₂), 68.4 (CHОН), 118.7 (CH), 127.3 (CH_{аром}), 128.5 (CH_{аром}), 132.9 (C_{четв}), 133.1 (C_{аром}–Cl), 140.9 (C_{аром}). Найдено, %: С 66.73; Н 7.24; N 5.63. C₁₄H₁₈ClNO. Вычислено, %: С 66.79; Н 7.21; N 5.56.

1-[2-Гидрокси-2-(4-нитрофенил)этил]-4-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (2f). Выход 0.90 г (98%), красно-коричневый порошок, т.пл. 94–97°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3410, 2903, 2829, 1685, 1510, 1350, 1310, 1111, 760. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.71 с (3H, CH₃), 2.16 уш.с (2H), 2.52–2.60 м (1H), 2.69–2.73 м (2H), 2.91–2.97 м (1H), 3.07 д (1H, ³J 16.0 Гц), 3.29 д (1H, ³J 16.0 Гц), 4.94–4.97 м (1H, CHОН), 5.37 с (1H, CH⁵), 7.25 с (1H, CHОН), 7.56 д (2H, ³J 8.0 Гц), 8.20 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 30.0 (CH₂), 50.2 (CH₂), 52.3 (CH₂), 65.1 (CH₂), 68.2 (CHОН), 117.8 (CH), 123.7 (CH_{аром}), 126.6 (CH_{аром}), 133.2 (C_{четв}), 147.4 (C_{аром}), 149.7 (C_{аром}–NO₂). Найдено, %: С 64.20; Н 6.96; N 10.61. C₁₄H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 64.11; Н 6.92; N 10.68.

Общая методика получения соединений 3a–f. К охлажденному до 0°C раствору 0.5 г тетрагидропиридина **2a–f** в 1.5 мл безводного CH₂Cl₂ порционно прибавляли 4.4 мл (50 ммоль) TfOH в течение 3 ч. Далее охлаждение убирали и перемешивали реакционную смесь в течение 24 ч, затем смесь выливали в лед, подщелачивали 20%-ным раствором NaOH до pH 12–13 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл), промывали насыщенным раствором NaCl. Объединенные органические вытяжки сушили безводным Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент CH₂Cl₂–*i*-PrOH, 1:1).

4-Метил-6-фенил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3a). Выход 0.38 г (83%), бежевые кристаллы, т.пл. 93–95°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2989, 2935, 1604, 1504, 1454, 1384, 1056, 833, 771, 748, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.38 с (3H, CH₃), 2.24 уш.с (1H), 2.69–3.46 м (5H), 3.99–4.23 м (2H), 5.78–5.96 м (1H), 7.06–7.25 м (5H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 26.5 (CH₃), 44.7 (CH), 50.9 (CH), 59.7 (CH₂), 64.7 (CH₂), 69.7 (CH₂), 112.4 (CH), 123.0 (CH_{Ph}), 128.6 (CH_{Ph}), 129.0 (CH_{Ph}), 142.3 (C_{четв}), 147.4 (C_{Ph}). Найдено, %: С 84.43; Н 8.62; N 6.95. C₁₄H₁₇N. Вычислено, %: С 84.37; Н 8.60; N 7.03.

4-Метил-6-(*n*-толил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3b). Выход 0.43 г (94%), бежевые кристаллы, т.пл. 91–92°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3076, 2979, 2930, 1614, 1050, 832. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.41 с (3H, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃), 2.75–3.61 м (8H), 5.89–5.91 м (1H), 6.98–7.08 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.4 (CH₃), 26.4 (CH₃), 33.4 (CH), 44.3 (CH), 51.2 (CH₂), 58.3 (CH₂), 59.6 (CH₂), 113.5 (CH), 124.1 (CH_{Tol}), 129.5 (CH_{Tol}), 138.9 (C_{Tol}), 139.3 (C_{Tol}), 147.5 (C_{четв}). Найдено, %: С 84.37; Н 8.97; N 6.66. C₁₅H₁₉N. Вычислено, %: С 84.46; Н 8.98; N 6.57.

4-Метил-6-(4-метоксифенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3c). Выход 0.43 г (93%), бежевые кристаллы, т.пл. 83–84°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3050, 2900, 2825, 1670, 1250, 1014. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.21 с (3H, CH₃), 2.46–3.69 м (8H), 3.76 с (3H, OCH₃), 5.34–5.40 м (1H), 7.17–7.25 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.4 (CH₃), 45.9 (CH), 50.3 (CH), 55.3 (CH₂), 58.3 (CH₂), 63.6 (CH₂), 68.8 (CH₂), 114.2 (CH_{аром}), 114.8 (CH), 128.8 (CH_{аром}), 139.0 (C_{аром}), 140.4 (C_{четв}), 159.3

(COCH₃). Найдено, %: С 78.63; Н 8.41; N 6.90. С₁₅H₁₉NO. Вычислено, %: С 78.56; Н 8.35; N 6.98.

4-Метил-6-(4-фторфенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3d). Выход 0.30 г (65%), белый порошок, т.пл. 97–99°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3075, 2903, 2829, 1665, 1230, 1178, 1091. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.14 с (3H, CH₃), 1.20–1.32 м (1H), 2.52 с (1H), 3.25–3.28 м (1H), 3.59–3.76 м (3H), 4.08–4.21 м (2H), 5.26–5.34 м (1H), 7.02 д (2H, ³J 8.0 Гц), 7.23 д (2H, ³J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.0 (CH₃), 46.4 (CH), 50.6 (CH), 52.8 (CH₂), 55.7 (CH₂), 58.9 (CH₂), 111.5 (CH), 116.3 д (CH_{аром}, ²J_{CF} 22.0 Гц), 128.4 д (CH_{аром}, ³J_{CF} 8.0 Гц), 135.8 (C_{аром}–CH), 145.1 (C_{четв}), 162.1 д (C_{аром}–F, ¹J_{CF} 246.0 Гц). Найдено, %: С 77.31; Н 7.39; N 6.54. С₁₄H₁₆FN. Вычислено, %: С 77.39; Н 7.42; N 6.45.

4-Метил-6-(4-хлорфенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3e). Выход 0.38 г (83%), серый порошок, т.пл. 91–94°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3080, 2979, 2930, 1504, 1020, 693. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.67 с (3H, CH₃), 3.76–3.85 м (2H), 4.20–4.34 м (5H), 4.49–4.53 м (1H), 5.95–6.00 м (1H), 7.04–7.15 м (4H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.8 (CH₃), 45.6 (CH), 50.1 (CH), 63.6 (CH₂), 64.7 (CH₂), 68.6 (CH₂), 113.4 (CH), 128.3 (CH_{аром}), 129.2 (CH_{аром}), 133.5 (C_{аром}–Cl), 138.0 (C_{аром}), 140.0 (C_{четв}). Найдено, %: С 71.99; Н 6.97; N 5.92. С₁₄H₁₆ClN. Вычислено, %: С 71.94; Н 6.90; N 5.99.

6-(4-Нитрофенил)-3-метил-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен (3f). Выход 0.24 г (52%), желтый порошок, т.пл. 81–83°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3065, 2900, 2830, 1675, 1520, 1350, 1310, 1111, 760. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.19 с (3H, CH₃), 2.98–4.69 м (8H), 5.38–5.46 м (1H), 7.78–7.55 м (2H), 8.12–8.17 м (2H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.9 (CH₃), 45.8 (CH), 50.7 (CH), 58.2 (CH₂), 63.5 (CH₂), 64.9 (CH₂), 113.9 (CH), 123.9 (CH_{аром}), 129.0 (CH_{аром}), 138.0 (C_{четв}), 142.4 (C_{аром}), 147.5 (C_{аром}). Найдено, %: С 68.90; Н 6.64; N 11.40. С₁₄H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: С 68.83; Н 6.60; N 11.47.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезирована серия новых 4-метил-6-экзо-(4-R-фенил)-1-азабицикло[3.2.1]окт-3-енов путем одностадийной внутримолекулярной карбокатионной циклизации 1-[2-гидрокси-2-(4-R-фенил)-

этил]-1,2,3,6-тетрагидропиридинов в среде трифторметансульфокислоты. Показано, что продукты циклизации тетрагидропиридинов с электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце **2d–f** образуются с заметно меньшим выходом. Циклизация 1,2,3,6-тетрагидропиридина **2a** в среде концентрированной серной кислоты не увенчалась успехом. Полученные результаты служат заделом для дальнейшего изучения стереохимических особенностей протекания реакции и определения биологической активности синтезированных циклических структур.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием научного оборудования центра коллективного пользования СамГТУ «Исследование физико-химических свойств веществ и материалов».

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез соединений выполнен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-53-04035, тип конкурса Бел_мол_а). Исследование спектральных характеристик выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FSSE-2023-0003) в рамках государственного задания Самарского государственного технического университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шадрикова Вера Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-6719>

Шумкова Александра Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3331-4762>

Ширяев Вадим Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6710-0722>

Климочкин Юрий Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7335-4040>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jin Z., Xu X.-H. in *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. Ed. K.G. Ramawat, J.M. Mérillon.

- Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, **2013**, 479. doi 10.1007/978-3-642-22144-6_18
2. Nair J.J., van Staden J. *Fitoterapia*. **2019**, *134*, 305–313. doi 10.1016/j.fitote.2019.02.009
3. Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., van Staden J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *22*, 4943–4951. doi 10.1016/j.bmcl.2017.09.052
4. Nair J.J., van Staden J. *Fitomedicine*. **2020**, *73*, 152753. doi 10.1016/j.phymed.2018.11.013
5. Tram N.T.N., Titorenkova Tz.V., Bankova V.St., Handjieva N.V., Popov S.S. *Fitoterapia*. **2002**, *73*, 183–208. doi 10.1016/S0367-326X(02)00068-0
6. Chahal S., Lekhak M.M., Kaur H., Shekhawat M.S., Dey A., Jha P., Kumar Pandey D., Kumar V. *S. Afr. J. Bot.* **2021**, *136*, 7–15. doi 10.1016/j.sajb.2020.04.029
7. Maafi N., Pidaný F., Maříková J., Korábečný J., Hulcová D., Kučera T., Schmidt M., Al Shammari L., Špulák M., Catapano M.C., Mecava M., Prchal L., Kuneš J., Janoušek J., Kohelová E., Jenčo J., Nováková L., Cahliková L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *51*, 127374. doi 10.1016/j.bmcl.2021.128374
8. Schürmann da Silva A.F., de Andrade J.P., Bevilacqua L.R.M., Maria de Souza M., Izquierdo I., Henriques A.T., Zuanazzi J.Â.S. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2006**, *85*, 148–154. doi 10.1016/j.pbb.2006.07.027
9. Puriņš M., Kumpiņš V., Skomorokhov M., Mishnev A., Turks M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151405. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151405
10. Orlek B.S., Blaney F.E., Brown F., Clark M.S.G., Hadley M.S., Hatcher J., Riley G.J., Rosenberg H.E., Wadsworth H.J., Wyman P. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2726–2735. doi 10.1021/jm00113a009
11. Della E.W., Knill A.M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7529–7533. doi 10.1021/jo960886i
12. Della E.W., Smith P.A. *J. Chem. Soc., Trans.* **2001**, *24*, 445–452. doi 10.1039/B006691P
13. Pandey G., Gupta N.R., Gadre S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 740–750. doi 10.1002/ejoc.201001263
14. Tamiz A.P., Smith M.P., Enyedy I., Flippen-Anderson J., Zhang M., Johnson K.M., Kozikowski A.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1681–1686. doi 10.1016/S0960-894X(00)00308-5
15. Thill B.P., Aaron H.S. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4376–4380. doi 10.1021/jo01276a014
16. Bhatti B.S., Strachan J., Breining S.R., Miller C.H., Tahiri P., Crooks P.A., Deo N., Day C.S., Caldwell W.S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3497–3507. doi 10.1021/jo800028q
17. Walker D.P., Acker B.A., Jacobsen E.J., Wishka D.G. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 247–257. doi 10.1002/jhet.5570450131
18. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтраев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г., Балова И.А., Васильев А.В., Зенкевич И.Г., Красавин М.Ю., Кузнецов М.А., Молчанов А.П., Новиков М.С., Николаев В.А., Родина Л.Л., Хлебников А.А., Белецкая И.П., Вацадзе С.З., Громов С.П., Зык Н.В., Лебедев А.Т., Леменовский Д.А., Петросян В.С., Ненайденко В.Г., Негребетский В.В., Бауков Ю.И., Шмиголь Т.А., Корлюков А.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Травень В.Ф., Воскресенский Л.Г., Зубков Ф.И., Голубчиков О.А., Семейкин А.С., Березин Д.Б., Стужин П.А., Филимонов В.Д., Краснокутская Е.А., Федоров А.Ю., Нючев А.В., Орлов В.Ю., Бегунов Р.С., Русаков А.И., Колобов А.В., Кофанов Е.Р., Федотова О.В., Егорова А.Ю., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Климочкин Ю.Н., Осянин В.А., Резников А.Н., Фисюк А.С. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 161–360. [Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangaliyeva A.R., Nemtarev A.V., Solovieva S.E., Stoikov I.I., Mamedov V.A., Zakharova L. Ya., Gavrilo E.L., Sinyashin O.G., Balova I.A., Vasilyev A.V., Zenkevich I.G., Krasavin, M. Yu., Kuznetsov M.A., Molchanov A.P., Novikov M.S., Nikolaev V.A., Rodina L.L., Khlebnikov A.F., Beletskaya I.P., Vatsadze S.Z., Gromov S.P., Zyk N.V., Lebedev A.T., Lemenovskii D.A., Petrosyan V.S., Nenaidenko V.G., Negrebetskii V.V., Baukov, Yu. I., Shmigol' T.A., Korlyukov A.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Traven' V.F., Voskresenskii L.G., Zubkov F.I., Golubchikov O.A., Semeikin A.S., Berezin D.B., Stuzhin P.A., Filimonov V.D., Krasnokutskaya E.A., Fedorov A. Yu., Nyuchev A.V., Orlov V.Yu., Begunov R.S., Rusakov A.I., Kolobov A.V., Kofanov E.R., Fedotova O.V., Egorova A.Yu., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Klimochkin Yu.N., Osyannin V.A., Reznikov A.N., Fisyuk A.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 157–371.] doi 10.1134/S107042801802001X
19. Klumpp D.A., Beauchamp P.S., Sanchez Jr. G.V., Aguirre S., de Leon S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5821–5823. doi 10.1016/S0040-4039(01)01130-3
20. Olah G.A., Klumpp D.A. *Superelectrophiles and their Chemistry*. Hoboken: Wiley-Interscience, **2008**.
21. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Ширяев В.А., Баймуратов М.Р., Рыбаков В.Б., Климочкин Ю.Н. *ХТС*. **2015**, *51*, 891–898. [Shadrikova V.A., Golovin, E.V., Shiryayev V.A., Baymuratov M.R., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 891–898.] doi 10.1007/s10593-015-1792-4

22. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Кузнецова Е.А., Ростова М.Ю., Климошкин Ю.Н. *ЖОрХ*. **2016**, 52, 1461–1470. [Shadrikova V.A., Golovin E.V., Kuznetsova E.A., Rostova M.Yu., Klimochkin Yu.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1452–1462]. doi 10.1134/S1070428016100146
23. Шадрикова В.А., Попов А.С., Термелёва М.В., Баймуратов М.Р., Климошкин Ю.Н. *ХТС*. **2020**, 56, 909–914. [Shadrikova V.A., Popov A.S., Termelyova M.V., Baymuratov M.R., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 909–914.] doi 10.1007/s10593-020-02748-8
24. Шадрикова В.А., Головин Е.В., Рыбаков В.Б., Климошкин Ю.Н. *ХТС*. **2020**, 56, 898–908. [Shadrikova V.A., Golovin E.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 56, 898–908.] doi 10.1007/s10593-020-02747-9
25. Grierson D.S., Harris M., Husson H.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1064–1082. doi 10.1021/ja00523a026
26. Wichitnithad W., O'Callaghan J.P., Miller D.B., Train B.C., Callery P.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7482–7492. doi 10.1016/j.bmc.2011.10.038
27. Szwajca A., Łęska B., Schroeder G., Szafran M. *J. Mol. Struct.* **2004**, 708, 87–95. doi 10.1016/j.molstruc.2004.01.073
28. Sato K., Nakajima K., Arai S., Yamagishi T. *Liebigs Ann.* **1996**, 4, 439–446. doi 10.1002/jlac.199619960404
29. Koh H.J., Han K.L., Lee H.W., Lee I. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4076–4711. doi 10.1021/jo000411y
30. Bahner C.T., Easley W., Walden B.G., Lyons H., Biggerstaff G. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3960. doi 10.1021/ja01135a600
31. Phillips W.G., Ratts K.W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3144–3147. doi 10.1021/jo00834a064

Synthesis of 4-Methyl-6-*N*-(4-*R*-phenyl)-1-azabicyclo-[3.2.1]octane-3-enes

V. A. Shadrikova*, A. A. Shumkova, V. A. Shiryaev, and Yu. N. Klimochkin

Samara State Technical University, ul. Molodogvardeiskaya, 244, Samara, 443100 Russia

*e-mail: shadrikova.va@samgtu.ru

Received October 3, 2022; revised October 23, 2022; accepted October 24, 2022

Synthesized derivatives of 1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene by intramolecular carbocationic cyclization of 1-[2-hydroxy-2-(4-*R*-phenyl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridines in trifluoromethanesulfonic acid medium

Keywords: 1-azabicyclo[3.2.1]octane-3-ene, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, trifluoromethanesulfonic acid, intramolecular cyclization, carbocation