

Г. Н. Кадикова (к.х.н., с.н.с., зав.лаб.)

КАТАЛИЗИРУЕМОЕ КОМПЛЕКСАМИ КОБАЛЬТА (II) [6 π +2 π] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ АЛКИНОВ К N-КАРБОХОЛЕСТЕРОКСИАЗЕПИНУ

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, лаборатория каталитического синтеза
450075, г. Уфа, пр. Октября 141; e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com

G. N. Kadikova

[6 π +2 π] CYCLOADDITION OF ALKYNES TO N-CARBOCHOLESTEROXYAZEPINE CATALYZED BY COBALT (II) COMPLEXES

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: Kad.Gulnara@gmail.com

Впервые реализован комплекс исследований по изучению каталитической циклодимеризации N-карбохолестероксиазепина с алкинами под действием каталитических систем на основе соединений кобальта (II) $\text{CoX}_2(\text{Y})/\text{Z}/\text{ZnI}_2$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}$, OAc ; $\text{Y} = \text{dppe}, \text{dppm}, \text{dppp}, \text{dppb}, \text{Ph}_3\text{P}, \text{P}(\text{OPr}^i)_3, \text{P}(\text{OPh})_3$; $\text{Z} = \text{Zn}, \text{Mg}, \text{In}, \text{Bu}_4\text{NBH}_4$). Реакция проходит по пути [6 π +2 π] циклоприсоединения с образованием биологически активных холестерил-замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с выходами 19–95 %. В результате анализа одно- и двумерных спектров ЯМР обнаружено, что аддукты формируются в виде двух (N-(CO)O-холестерил) поворотных изомеров в соотношении 1:1. Изомеры возникают в результате затрудненного вращения заместителя вокруг CN связи.

Ключевые слова: 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены; алкины; биологически активные соединения; металлокомплексный катализ; [6 π +2 π] циклодимеризация; N-карбохолестероксиазепин; соединения кобальта(II).

Исследование выполнено в рамках государственного задания (FMRS-2022-0075). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

Гетероциклические соединения с гомотропановым (9-азабицикло[4.2.1]нонановым) остовом являются объектом пристального изучения многих современных химиков-синтетиков во многом благодаря их ярко выраженной и разноплановой

For the first time, a complex of studies on the study of the catalytic cyclocodimerization of N-carbocholesteroxyazepine with alkynes under the action of catalytic systems based on cobalt (II) compounds $\text{CoX}_2(\text{Y})/\text{Z}/\text{ZnI}_2$ ($\text{X} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}, \text{OAc}$; $\text{Y} = \text{dppe}, \text{dppm}, \text{dppp}, \text{dppb}, \text{Ph}_3\text{P}, \text{P}(\text{OPr}^i)_3, \text{P}(\text{OPh})_3$; $\text{Z} = \text{Zn}, \text{Mg}, \text{In}, \text{Bu}_4\text{NBH}_4$). The reaction proceeds along the [6 π +2 π] cycloaddition pathway with the formation of biologically active cholesteryl-substituted 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes in 19–95 % yields. As a result of the analysis of one- and two-dimensional NMR spectra, it was found that the adducts are formed in the form of two (N-(CO)O-cholesteryl) rotational isomers in a ratio of 1:1. Isomers result from hindered rotation of the substituent around the CN bond.

Key words: alkyne; 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes; biologically active compounds; cobalt(II) compounds; [6 π +2 π] cyclocodimerization; metal complex catalysis; N-carbocholesteroxyazepine.

The study was carried out as part of the state assignment (FMRS-2022-0075). The structural studies of the synthesized compounds were performed with the use of Collective Usage Centre «Agidel» at the Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences.

биологической активности¹. Некоторые производные 9-азабицикло[4.2.1]нонанов могут рассматриваться в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения тяжелых неврологических расстройств^{2–4}. Кроме того, 9-азабицикло[4.2.1]нонановый остов является ключевым структурным компонентом важных природных и

Дата поступления 18.04.23

синтетических алкалоидов ⁵⁻⁸, обладающих свойствами агонистов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в нервной системе ⁹⁻¹³.

Согласно данным мировой литературы, эффективный метод синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов основан на реакциях циклосодимеризации азепинов с использованием комплексов переходных металлов ¹⁴. Однако данные превращения изучены довольно поверхностно и представлены в публикациях, посвященных фотохимическим реакциям циклоприсоединения олефинов и ацетиленов к трикарбонил(η^6 -N-карбоалкоксиазепин)хром(0) ¹⁵⁻¹⁹ и трикарбонил(η^6 -N-цианоазепин)хром(0) ²⁰. При этом в литературе практически отсутствуют сведения о каталитических реакциях циклоприсоединения азепинов, за исключением двух примеров Cr(0)-катализируемого взаимодействия N-карбометоксиазепина ¹⁷ и N-карбэтоксиазепина ²¹ с этилакрилатом.

Ранее мы сообщали ^{22, 23} о разработке эффективного одnoreакторного метода синтеза замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов на основе кобальт(I)-катализируемого циклоприсоединения алкинов, 1,3-диенов и 1,2-диенов к N-карбэтокси(феноксид)азепинам.

С целью дальнейшего развития перспективного направления по получению новых биологически активных 9-азабицикло[4.2.1]нонанов мы поставили перед собой задачу синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, содержащих в своей молекуле фрагмент природного соединения холестерина, с использованием реакции каталитической циклосодимеризации N-карбохолестероксиазепина с алкинами.

Первоначально на примере взаимодействия N-карбохолестероксиазепина **1** с гексином-1 **2a** мы изучили каталитическую активность соединений кобальта(II) в данной реакции, а также влияние природы лиганда и восстановителя на выход целевого циклоаддукта **3a** (схема 1).

Установлено, что в реакции циклоприсоединения гексина-1 к N-карбохолестероксиазепину в качестве катализатора могут быть использованы бромид кобальта (II) (95%, **3a**), иодид кобальта (II) (89%, **3a**), хлорид кобальта (II) (86%, **3a**) и ацетат кобальта (II) (87%, **3a**). Наиболее активным лигандом является dppe (95%, **3a**), в то время как использование dppm (31%, **3a**), dppp (45%, **3a**), dppb (23%, **3a**), Ph₃P (19%, **3a**), P(OPrⁱ)₃ (21%, **3a**) и P(OPh)₃ (20%, **3a**) приводит к образованию аддуктов **3** с меньшим выходом (схема 1). В качестве вос-

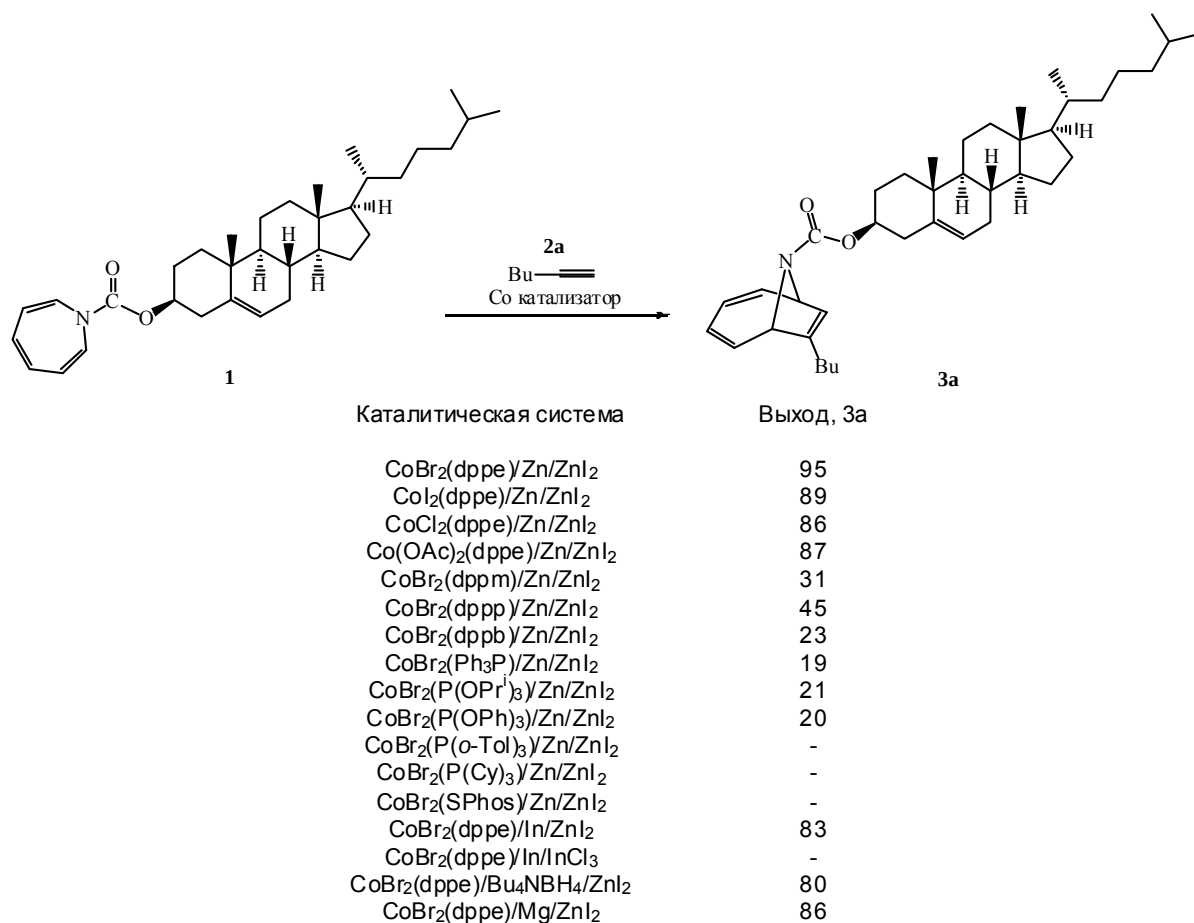


Схема 1

становителя наряду с Zn активность проявили Mg (86%, **3a**), In (83%, **3a**), а также Bu_4NBH_4 (80%, **3a**).

Дальнейшие исследования показали, что в результате циклосодимеризации алкинов **2b-d** с N-карбохолестероксиазепином **1** под действием каталитической системы $\text{CoBr}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ в разработанных условиях (10% мол. CoBr_2 , 30% мол. Zn, 20% мол. ZnI_2 , 1,2-дихлорэтан в качестве растворителя) в течение 20 ч при 60 °C образуются замещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены **3b-d** с выходами 90–93 % (схема 2). Аддукты образуются в виде двух (N-(CO)O-холестерил) поворотных изомеров ^{16, 17, 22, 23} в соотношении 1:1, которые возникают за счет затрудненного вращения заместителя вокруг CN связи.

Таким образом, впервые изучены реакции $[6\pi+2\pi]$ циклосодимеризации N-карбохолестероксиазепина с терминальными алкинами под действием каталитических систем на основе соединений кобальта (II) $\text{CoX}_2(\text{Y})/\text{Z}/\text{ZnI}_2$ (X = Br, I, Cl, OAc; Y = dppe, dppm, dppr, dppb, Ph_3P , $\text{P}(\text{OPr}^i)_3$, $\text{P}(\text{OPh})_3$; Z = Zn, Mg, In, Bu_4NBH_4) с образованием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (19–95 %). Благодаря 9-азабицикло[4.2.1]нонановому каркасу и наличию холестериновой группы в структуре, полученные циклоаддукты перспективны в области разработки инновационных лекарственных препаратов и других практически значимых соединений.

Экспериментальная часть

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 времяпролет-

ного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI).

Реакции каталитического циклоприсоединения проводили в токе сухого аргона. 1,2-Дихлорэтан перегоняли над P_2O_5 . Использовали коммерчески доступные реагенты Acros и Aldrich. $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ синтезирован по методике, описанной в литературе ²⁴.

Циклоприсоединение алкинов к N-карбохолестероксиазепину (общая методика). В сосуд Шленка в атмосфере сухого аргона последовательно загружали 1,2-дихлорэтан (1.5 мл), $\text{CoX}_2(\text{Y})/\text{Z}/\text{ZnI}_2$ (X = Br, I, Cl, OAc; Y = dppe, dppm, dppr, dppb, Ph_3P , $\text{P}(\text{OPr}^i)_3$, $\text{P}(\text{OPh})_3$; Z = Zn, Mg, In, Bu_4NBH_4) (0.1 ммоль) и порошок металлического цинка (или Mg, In, Bu_4NBH_4) (0.3 ммоль). Смесь перемешивалась при комнатной температуре 2 мин. Затем к смеси последовательно добавили N-карбохолестероксиазепин (0.315 г, 1.0 ммоль), алкин (1.5 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1.5 мл) и сухой ZnI_2 (0.064 г, 0.2 ммоль). После нагревания при 60 °C в течение 20 ч реакционную смесь фильтровали через тонкий слой оксида алюминия, легко летучие растворители удаляли под вакуумом. Остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (петролейный эфир/этилацетат: 5/1).

Холестерил (1S*, 6R*)-7-бутил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат эквивалентно с **Холестерил (1R*, 6S*)-7-бутил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилатом (3a)**

Выход 95% (при использовании каталитической системы $\text{CoBr}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$), твердое вещество желтого цвета, $T_{\text{пл.}} = 94\text{--}95\text{ }^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{17} = 17.6$ (с 0.49, CHCl_3), существует в виде двух N-(CO)O-холестерил ротамеров. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир/этилацетат 5:1). ^1H ЯМР (500 МГц,

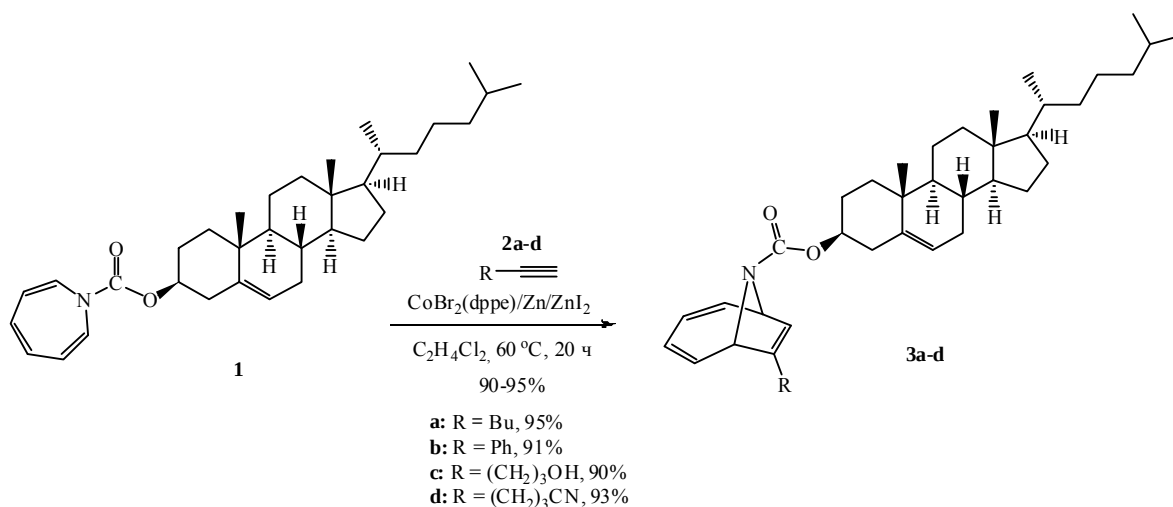


Схема 2

CDCl₃, δ, м.д.): 6.23-6.37 (м, 4H), 5.84-5.99 (м, 4H), 5.33-5.39 (м, 2H), 5.20 (д, *J* = 11.5 Гц, 2H), 4.94 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.88 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.77 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H), 4.73 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 4.43-4.52 (м, 2H), 2.23-2.39 (м, 4H), 2.13-2.22 (м, 4H), 1.93-2.05 (м, 4H), 1.76-1.89 (м, 6H), 1.23-1.61 (м, 30H), 1.05-1.22 (м, 14H), 0.99-1.04 (м, 10H), 0.93 (д, *J* = 6.5 Гц, 8H), 0.90-0.92 (м, 6H), 0.89 (д, *J* = 2.2 Гц, 6H), 0.88 (д, *J* = 2.2 Гц, 6H), 0.69 (с, 6H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.3 (2C), 140.0, 139.9, 138.5 (2C), 138.4 (2C), 137.7, 137.65, 124.5 (2C), 123.4 (2C), 122.4, 122.3, 115.6, 115.5, 74.34, 74.3, 62.3, 62.2, 60.3, 60.2, 56.7 (2C), 56.1 (2C), 50.0 (2C), 42.3 (2C), 39.8 (2C), 39.5 (2C), 38.6, 38.4, 37.0, 36.96, 36.5 (2C), 36.2 (2C), 35.8 (2C), 31.9 (4C), 30.4, 30.3, 28.2 (3C), 28.18, 28.0 (2C), 26.5, 26.4, 24.3 (2C), 23.9 (2C), 22.8 (2C), 22.6 (2C), 22.4, 22.3, 21.0 (2C), 19.4 (2C), 18.7 (2C), 13.9 (2C), 11.9 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C₄₀H₆₁NO₂Na [M + Na]⁺ 610.4600, найдено 610.4606.

Холестерил (1*S,6*R**)-7-фенил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат** эквивалентно с **Холестерил (1*R**,6*S**)-7-фенил-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилатом (3b)**

Выход 91% (при использовании каталитической системы CoBr₂(dppe)/Zn/ZnI₂), твердое вещество желтого цвета, *T*_{пл.} = 155–156 °C, [α]_D¹⁷ – 18.5 (с 0.18, CHCl₃), существует в виде двух N-(CO)О-холестерил ротамеров. *R*_f = 0.47 (петролейный эфир/этилацетат 5:1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.47 (д, *J* = 7.4 Гц, 4H), 7.35 (т, *J* = 7.5 Гц, 4H), 7.24-7.30 (м, 2H), 6.30-6.47 (м, 4H), 5.88-6.02 (м, 6H), 5.60 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H), 5.53 (д, *J* = 5.0 Гц, 1H), 5.39 (с, 2H), 5.01 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 4.97 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 4.47-4.62 (м, 2H), 2.21-2.46 (м, 4H), 1.79-2.08 (м, 10H), 1.24-1.71 (м, 22H), 1.08-1.23 (м, 14H), 0.98-1.07 (м, 10H), 0.94 (д, *J* = 6.4 Гц, 8H), 0.90 (д, *J* = 1.3 Гц, 6H), 0.89 (с, 6H), 0.70 (с, 6H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.4 (2C), 139.9 (2C), 138.9 (2C), 137.2 (2C), 135.4, 135.2, 131.9, 131.7, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.9 (2C), 126.8 (4C), 124.8 (2C), 124.2 (2C), 122.5, 122.4, 115.6 (2C), 74.6 (2C), 60.9 (2C), 60.7 (2C), 56.7 (2C), 56.1 (2C), 50.00 (2C), 42.3 (2C), 39.8 (2C), 39.5 (2C), 38.6, 38.5, 37.0 (2C), 36.6 (2C), 36.2 (2C), 35.8 (2C), 31.9 (4C), 28.3 (4C), 28.0 (2C), 24.3 (2C), 23.9 (2C), 22.8 (2C), 22.6 (2C), 21.1 (2C), 19.4 (2C), 18.7 (2C), 11.9 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C₄₂H₅₇NO₂Na [M + Na]⁺ 630.4287, найдено 630.4305.

Холестерил (1*S,6*R**)-7-(3-гидроксипропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат** эквивалентно с **Холестерил (1*R**,6*S**)-7-(3-гидроксипропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилатом (3с)**

Выход 90% (при использовании каталитической системы CoBr₂(dppe)/Zn/ZnI₂), твердое вещество желтого цвета, *T*_{пл.} = 142–143 °C, [α]_D¹⁸ – 17.2 (с 0.49, CHCl₃), существует в виде двух N-(CO)О-холестерил ротамеров. *R*_f = 0.52 (петролейный эфир/этилацетат 5:1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.20-6.35 (м, 4H), 5.82-5.98 (м, 4H), 5.34 (с, 2H), 5.22 (д, *J* = 9.0 Гц, 2H), 4.92 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H), 4.88 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H), 4.75 (д, *J* = 2.8 Гц, 1H), 4.72 (с, 1H), 4.39-4.50 (м, 2H), 3.60 (с, 4H), 2.10-2.37 (м, 8H), 1.91-2.04 (м, 4H), 1.65-1.90 (м, 10H), 1.21-1.60 (м, 22H), 1.04-1.19 (м, 14H), 0.97-1.03 (м, 10H), 0.91 (д, *J* = 6.4 Гц, 8H), 0.87 (д, *J* = 1.4 Гц, 6H), 0.86 (д, *J* = 1.2 Гц, 6H), 0.67 (с, 6H). ¹³C NMR (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.4 (2C), 139.8 (2C), 138.4 (2C), 138.2 (2C), 136.8, 136.7, 124.7 (2C), 123.5 (2C), 122.4, 122.3, 116.0, 115.8, 74.5 (2C), 62.3 (2C), 62.0, 61.9, 60.3, 60.2, 56.7 (2C), 56.1 (2C), 50.0 (2C), 42.3 (2C), 39.7 (2C), 39.5 (2C), 38.6, 38.4, 37.0, 36.9, 36.5 (2C), 36.2 (2C), 35.8 (2C), 31.9 (2C), 31.86 (2C), 31.0 (2C), 28.2 (4C), 28.0 (2C), 24.3 (2C), 23.8 (2C), 23.1, 23.0, 22.8 (2C), 22.6 (2C), 21.0 (2C), 19.4 (2C), 18.7 (2C), 11.9 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C₃₉H₅₉NO₃Na [M+Na]⁺ 612.4392, найдено 612.4389.

Холестерил (1*S,6*R**)-7-(3-цианопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат** эквивалентно с **Холестерил (1*R**,6*S**)-7-(3-цианопропил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилатом (3d)**

Выход 93% (при использовании каталитической системы CoBr₂(dppe)/Zn/ZnI₂), твердое вещество желтого цвета, *T*_{пл.} = 162–163 °C, [α]_D²³ – 27.6 (с 0.49, CHCl₃), существует в виде двух N-(CO)О-холестерил ротамеров. *R*_f = 0.50 (петролейный эфир/этилацетат 5:1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.23-6.38 (м, 4H), 5.87-6.02 (м, 4H), 5.36 (д, *J* = 5.0 Гц, 2H), 5.29 (с, 2H), 4.92 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.88 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 4.80 (д, *J* = 3.5 Гц, 1H), 4.76 (д, *J* = 3.4 Гц, 1H), 4.42-4.51 (м, 2H), 2.18-2.42 (м, 12H), 1.92-2.05 (м, 4H), 1.75-1.91 (м, 10H), 1.22-1.62 (м, 22H), 1.06-1.21 (м, 14H), 0.99-1.05 (м, 10H), 0.92 (д, *J* = 6.4 Гц, 8H), 0.88 (д, *J* = 2.0 Гц, 6H), 0.87 (д, *J* = 2.1 Гц, 6H), 0.68 (с, 6H). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 153.2 (2C), 139.8 (2C), 138.4 (2C), 137.8 (2C), 134.4, 134.2, 125.1 (2C), 123.6 (2C), 122.4, 122.37, 119.2 (2C), 117.5, 117.2, 74.5 (2C), 62.0, 61.9, 60.2, 60.1, 56.7 (2C), 56.1 (2C), 50.0 (2C), 42.3 (2C), 39.7 (2C), 39.5 (2C), 38.6, 38.4, 37.0, 36.9, 36.5 (2C), 36.2 (2C), 35.8 (2C), 31.9 (2C), 31.87 (2C), 28.2 (3C), 28.1, 28.0 (2C), 25.6, 25.5, 24.3 (2C), 24.1, 24.07, 23.8 (2C), 22.8 (2C), 22.6 (2C), 21.0 (2C), 19.4 (2C), 18.7 (2C), 16.4, 16.3, 11.9 (2C). HRMS (ESI-TOF): вычислено для C₄₀H₅₈N₂O₂Na [M+Na]⁺ 621.4396, найдено 621.4406.

Литература

1. Wonnacott S., Gallagher T. The Chemistry and Pharmacology of Anatoxin-a and Related Homotropans with respect to Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Mar. Drugs*.– 2006.– V.4.– Pp.228-254.
2. 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 ($\pm$)-UB-165 // *J. Med. Chem.*– 2002.– V.45.– Pp.3235-3245.
3. Sharples C. G. V., Kaiser S., Soliakov L., Marks M. J., Collins A. C., Washburn M., Wright E., Spencer J. A., Gallagher T., Whiteaker P., Wonnacott S. UB-165: A Novel Nicotinic Agonist with Subtype Selectivity Implicates the $\alpha 4\beta 2^*$ Subtype in the Modulation of Dopamine Release from Rat Striatal Synaptosomes // *J. Neurosci.*– 2000.– V.20.– Pp.2783-2791.
4. Gohlke H., Gundisch D., Schwarz S., Seitz G., Tilotta M. C., Wegge T. Synthesis and Nicotinic Binding Studies on Enantiopure Diazine Analogues of the Novel (2-Chloro-5-pyridyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene UB-165 // *J. Med. Chem.*– 2002.– V.45.– Pp.1064-1072.
5. Wegge T., Schwarz S., Seitz G. A new and efficient synthetic route to enantiopure (+)-anatoxin-a from (–)-cocaine hydrochloride // *Tetrahedron: Asymmetry*.– 2000.– V.11.– Pp.1405-1410.
6. Parsons P. J., Camp N. P., Edwards N., Sumoreeah L. R. Synthesis of ($\pm$)-Anatoxin-a and Analogues // *Tetrahedron*.– 2000.– V.56.– Pp.309-315.
7. 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.– Pp.1329-1331.
8. Hjelmgaard T., Sotofte 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.– V.70.– Pp.5688-5697.
9. Takada N., Iwatsuki M., Suenaga K., Uemura D. Pinnamine, an alkaloidal marine toxin, isolated from *Pinna muricata* // *Tetrahedron Lett.*– 2000.– V.41.– Pp.6425-6428.
10. Kigoshi H., Hayashi N., Uemura D. Stereoselective synthesis of pinnamine, an alkaloidal marine toxin from *Pinna muricata* // *Tetrahedron Lett.*– 2001.– V.42.– Pp.7469-7471.
11. Malpass J. R., Hemmings D. A., Wallis A. L. Synthesis of epibatidine homologues: Homoepibatidine and bis-homoepibatidine // *Tetrahedron Lett.*– 1996.– V.37.– Pp.3911-3914.
12. 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 dihomoeipibatidine // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*.– 2001.– Pp.1044-1050.
13. 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.– Pp.2825-2828.

References

1. 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, pp.228-254.
2. 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 ($\pm$)-UB-165]. *J. Med. Chem.*, 2002, vol.45, pp.3235-3245.
3. Sharples C. G. V., Kaiser S., Soliakov L., Marks M. J., Collins A. C., Washburn M., Wright E., Spencer J. A., Gallagher T., Whiteaker P., Wonnacott S. [UB-165: A Novel Nicotinic Agonist with Subtype Selectivity Implicates the $\alpha 4\beta 2^*$ Subtype in the Modulation of Dopamine Release from Rat Striatal Synaptosomes]. *J. Neurosci.*, 2000, vol.20, pp.2783-2791.
4. Gohlke H., Gundisch D., Schwarz S., Seitz G., Tilotta M. C., Wegge T. [Synthesis and Nicotinic Binding Studies on Enantiopure Diazine Analogues of the Novel (2-Chloro-5-pyridyl)-9-azabicyclo[4.2.1]non-2-ene UB-165]. *J. Med. Chem.*, 2002, vol.45, pp.1064-1072.
5. Wegge T., Schwarz S., Seitz G. [A new and efficient synthetic route to enantiopure (+)-anatoxin-a from (–)-cocaine hydrochloride]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, vol.11, pp.1405-1410.
6. Parsons P. J., Camp N. P., Edwards N., Sumoreeah L. R. Synthesis of ($\pm$)-Anatoxin-a and Analogues // *Tetrahedron*, 2000, vol.56, pp.309-315.
7. 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, pp.1329-1331.
8. Hjelmgaard T., Sotofte 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, pp.5688-5697.
9. Takada N., Iwatsuki M., Suenaga K., Uemura D. [Pinnamine, an alkaloidal marine toxin, isolated from *Pinna muricata*]. *Tetrahedron Lett.*, 2000, vol.41, pp.6425-6428.
10. Kigoshi H., Hayashi N., Uemura D. [Stereoselective synthesis of pinnamine, an alkaloidal marine toxin from *Pinna muricata*]. *Tetrahedron Lett.*, 2001, vol.42, pp.7469-7471.
11. Malpass J. R., Hemmings D. A., Wallis A. L. [Synthesis of epibatidine homologues: Homoepibatidine and bis-homoepibatidine]. *Tetrahedron Lett.*, 1996, vol.37, pp.3911-3914.
12. 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 dihomoeipibatidine]. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, pp.1044-1050.
13. 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, vol.13, pp.2825-2828.

14. 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.
15. Rigby J. H. Transition metal promoted higher-order cycloaddition reactions in organic synthesis // *Acc. Chem. Res.* – 1993. – V.26. – Pp.579-585.
16. Rigby J. H., Ateeq H. S., Charles N. R., Cuisiat S. V., Ferguson M. D., Henshilwood J. A., Krueger A. C., Ogbu C. O., Short K. M., Heeg M. J. Metal-promoted higher-order cycloaddition reactions. Stereochemical, regiochemical, and mechanistic aspects of the [6.p_i + 4.p_i] reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V.115. – Pp.1382-1396.
17. Rigby J. H., Ateeq H. S., Choler N. R., Henshilwood J. A., Short K. M., Sugathapala P. M. Chromium(0) promoted [6 π +2 π] cycloaddition reactions // *Tetrahedron*. – 1993. – V.49. – Pp.5495-5506.
18. Rigby J. H., Pigge F. C. Asymmetric Induction in the Metal-Promoted [6.p_i + 2.p_i] Cycloaddition of Azepines. Application to the Construction of Tropane Alkaloids and the Total Synthesis of (+)-Ferruginine // *J. Org. Chem.* – 1995. – V.60. – Pp.7392-7393.
19. Chaffee K., Huo P., Sheridan J. B., Barbieri A., Aistars A., Lalancette R. A., Ostrander R. L., Rheingold A. L. Metal-Mediated [6+2] Cycloadditions of Alkynes to Cycloheptatriene and N-Carbethoxyazepine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – V.117. – Pp.1900-1907.
20. Morkan I. A. High order cycloaddition reactions of M(CO)₃-coordinated N-cyanoazepine with alkynes; M: Cr, Mo, W // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V.651. – Pp.132-136.
21. Rigby J. H., Kondratenko M. A., Fiedler C. Preparation of a Resin-Based Chromium Catalyst for Effecting [6 π +2 π] Cycloaddition Reactions // *Org. Lett.* – 2000. – V.2. – Pp.3917-3919.
22. 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 π +2 π]-Cycloaddition of Alkynes to N-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V.5. – Pp.623-626.
23. Kadikova G. N., D'yakonov V. A., Nasretdinov R. N., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. Cobalt(I)-catalyzed [6 π +2 π]-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. – Pp.130996.
24. Cotton F. A., Faut O. D., Goodgame M. L., Holm R. H. Magnetic Investigations of Spin-free Cobaltous Complexes. VI. Complexes Containing Phosphines and the Position of Phosphines in the Spectrochemical Series // *J. Am. Chem. Soc.* – 1961. – V.83. – Pp.1780-1785.
14. D'yakonov V. A., Kadikova G. N., Dzhemilev U. M. [Transition metal complex-mediated chemistry of 1,3,5-cycloheptatrienes]. *Russ. Chem. Rev.*, 2018, vol.87, pp.797-820.
15. Rigby J. H. [Transition metal promoted higher-order cycloaddition reactions in organic synthesis]. *Acc. Chem. Res.*, 1993, vol.26, pp.579-585.
16. Rigby J. H., Ateeq H. S., Charles N. R., Cuisiat S. V., Ferguson M. D., Henshilwood J. A., Krueger A. C., Ogbu C. O., Short K. M., Heeg M. J. [Metal-promoted higher-order cycloaddition reactions. Stereochemical, regiochemical, and mechanistic aspects of the [6.p_i + 4.p_i] reaction]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, vol.115, pp.1382-1396.
17. Rigby J. H., Ateeq H. S., Choler N. R., Henshilwood J. A., Short K. M., Sugathapala P. M. [Chromium(0) promoted [6 π +2 π] cycloaddition reactions]. *Tetrahedron*, 1993, vol.49, pp.5495-5506.
18. Rigby J. H., Pigge F. C. [Asymmetric Induction in the Metal-Promoted [6.p_i + 2.p_i] Cycloaddition of Azepines. Application to the Construction of Tropane Alkaloids and the Total Synthesis of (+)-Ferruginine]. *J. Org. Chem.*, 1995, vol.60, pp.7392-7393.
19. Chaffee K., Huo P., Sheridan J. B., Barbieri A., Aistars A., Lalancette R. A., Ostrander R. L., Rheingold A. L. [Metal-Mediated [6+2] Cycloadditions of Alkynes to Cycloheptatriene and N-Carbethoxyazepine]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, vol.117, pp.1900-1907.
20. Morkan I. A. [High order cycloaddition reactions of M(CO)₃-coordinated N-cyanoazepine with alkynes; M: Cr, Mo, W]. *J. Organomet. Chem.*, 2002, vol.651, pp.132-136.
21. Rigby J. H., Kondratenko M. A., Fiedler C. [Preparation of a Resin-Based Chromium Catalyst for Effecting [6 π +2 π] Cycloaddition Reactions]. *Org. Lett.*, 2000, vol.2, pp.3917-3919.
22. 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 π +2 π]-Cycloaddition of Alkynes to N-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, vol.5, pp.623-626.
23. Kadikova G. N., D'yakonov V. A., Nasretdinov R. N., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. [Cobalt(I)-catalyzed [6 π +2 π]-cycloaddition of allenes to N-carbethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes]. *Tetrahedron*, 2020, vol.76, p.130996.
24. Cotton F. A., Faut O. D., Goodgame M. L., Holm R. H. [Magnetic Investigations of Spin-free Cobaltous Complexes. VI. Complexes Containing Phosphines and the Position of Phosphines in the Spectrochemical Series]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, vol.83, pp.1780-1785.