

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.05.079>

УДК 547-304.7:544.412.1

П.В. Мельничук¹, <https://orcid.org/0000-0001-9197-6022>

О.В. Шабликін¹, <https://orcid.org/0000-0001-6810-9860>

О.В. Шабликіна^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5362-0831>

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykina@ukr.net

Нова фотоциклізація 2-(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу

Представлено членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

Вперше задіяно похідну 2-(аліламіно)-3,3-дихлоракрилонітрилу в фотоініційованому внутрішньомолекулярному [2+2] циклоприєднанні, що привело до утворення N-Вос-захищеного 5,5-дихлоро-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонітрилу – унікального представника 2-азабіцикло[2.1.1]гексанів з нітрильною групою та дихлорометиленовим фрагментом. Внутрішньомолекулярна [2+2] фотоциклізація 2-(аліламіно)акрилатів є основним способом побудови досі нечисленної групи похідних конформаційно жорсткого аналога проліну – 2,4-метанопроліну; але ця реакція не досліджена для відповідних акрилонітрилів. Субстрат для [2+2] фотоциклізації – трет-бутил(аліл(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат) – був з високим виходом синтезований нами із доступних реагентів і за допомогою простих синтетичних прийомів, а саме: one pot перетворенням трет-бутил(2,2,2-трихлоро-1-гідроксіетил)карбамату на трет-бутил(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат та подальшим N-алілюванням. Внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання відбувалося в розчині ацетонітрилу за умов опромінення світлом із довжиною хвилі 368 нм; використання ксантону замість стандартного фотосенсибілізатора ацетофенону дає можливість скоротити час утворення цільового продукту з 12 до 6 год. Успішне застосування заміщеного 2-аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу в фотохімічній ізомеризації дає підстави розглядати ці сполуки як перспективні субстрати для синтезу каркасних амінів.

Ключові слова: внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання, 2-аміно-3,3-дихлоракрилонітрил, нітрил 2,4-метанопроліну.

Розвиток хімії конформаційно жорстких аналогів біологічно важливих молекул, зокрема амінокислот [1], відкрив широкі можливості для медичної хімії [2] та споріднених галузей. Нерідко синтез таких речовин є досить складним завданням, адже крім побудови власне каркаса використання жорстких молекулярних структур з практичною метою інколи вимагає наявності певних угруповань: наприклад, для визначення просторової будови пепти-

Цитування: Мельничук П.В., Шабликін О.В., Шабликіна О.В. Нова фотоциклізація 2-(*трет*-бутоксикарбоніл)аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2022. № 5. С. 79–86. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.05.079>

дів методом твердофазної ^{19}F ЯМР спектроскопії були синтезовані конформаційно жорсткі амінокислоти з CF_3 -групою [3].

Синтез каркасних поліциклічних молекул реакціями на зразок конденсації або алкілювання може потребувати великої кількості стадій. Зручною альтернативою цьому є внутрішньомолекулярне [2+2] циклоприєднання, яке дає змогу із ациклічного субстрату з двома кратними зв'язками за одну стадію сформувати біциклічну насичену систему. Саме так понад 40 років тому було вперше отримано синтетичну похідну 2,4-метанопроліну (або “фотометанопроліну”) [4]. Основою для одержання субстрату **1** був серин: один із необхідних для циклізації кратних зв'язків було сформовано завдяки дегідратації спиртового фрагмента, інший – *N*-алілюванням (схема 1). Завершальна стадія синтезу похідної 2,4-метанопроліну **2** – фотоциклізація – була проведена в присутності ацетофенону під час опромінення ртутною лампою середнього тиску.

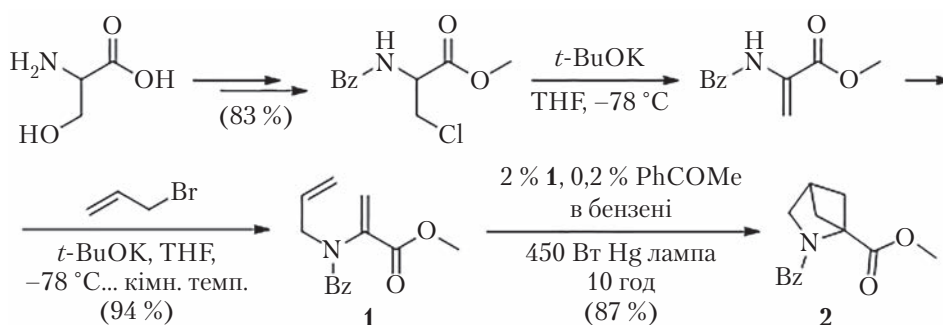


Схема 1

За минулі десятиліття цю реакцію було значно удосконалено в препаративному сенсі, знайдено аналоги субстрату **1**, здатні до такого внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання [5–7], а також створено низку біоактивних сполук (рис. 1, структури **3**, **4**), у яких хіральний фрагмент проліну замінено на ахіральний фотометанопролін [8, 9].

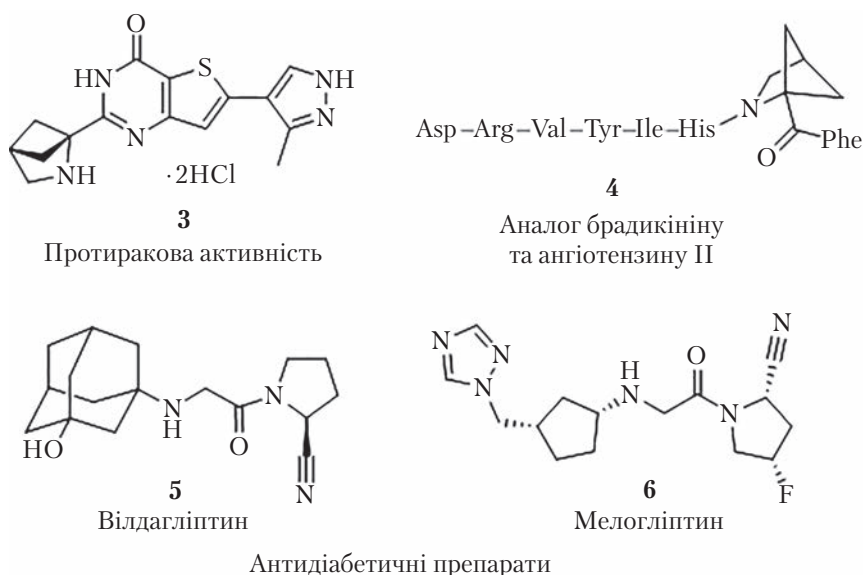


Рис. 1. Біологічно активні сполуки з фрагментом 2,4-метанопроліну та α -ціанопіролідину

Водночас досі немає жодного прикладу фотоциклізації за участю α -аміноакрилонітрилів, хоча це значно підвищило б цінність цього перетворення, оскільки для окремих представників α -ціанопіролідинів (рис. 1, структури **5**, **6**) уже підтверджена біологічна активність [10, 11]. Ще одним аспектом утворення 2,4-метанопроліну, який потребує окремого вивчення, є участь у [2+2] фотоциклізації галогеновмісних похідних, адже введення атомів галогену в один із містків 2,4-метанопроліну пов'язано зі значними препаративними обмеженнями.

Саме тому метою нашого дослідження стало розширення меж застосування способу синтезу 2,4-метанопроліну шляхом внутрішньомолекулярного [2+2] циклоприєднання і залучення до цієї реакції *N*-ацильних похідних 2-аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу (схема 2, загальна формула **7**). Ці оригінальні сполуки добре зарекомендували себе як багатоцільові поліфункціональні реагенти для низки класичних гетероциклізацій за участю нуклеofilів [12], але не вивчені як субстрати фотохімічних перетворень.

Перші наші спроби одержання субстратів за типом **8** шляхом прямого алілювання амідного атома азоту виявилися невдалими внаслідок утворення побічного продукту – *O*-алілпохідної **9** (див. схему 2). Тому подальші експерименти були проведені за участю 2-(Вос-аміно)-3,3-дихлоракрилонітрилу **10**, оскільки Вос-амідному фрагменту *O*-алкілювання не властиве. І дійсно, взаємодія амідного **10** з алілбромідом у ацетонітрилі в присутності Cs_2CO_3 відбувається тільки як *N*-алкілювання з утворенням продукту **11** (див. схему 2).

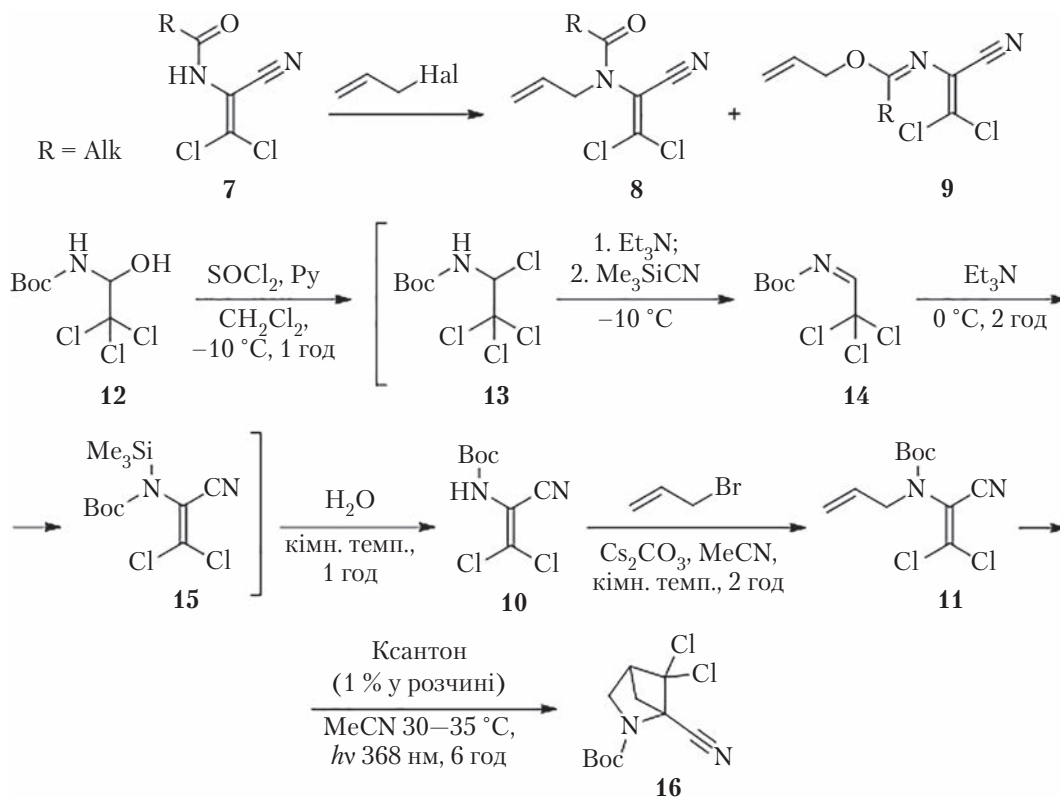


Схема 2

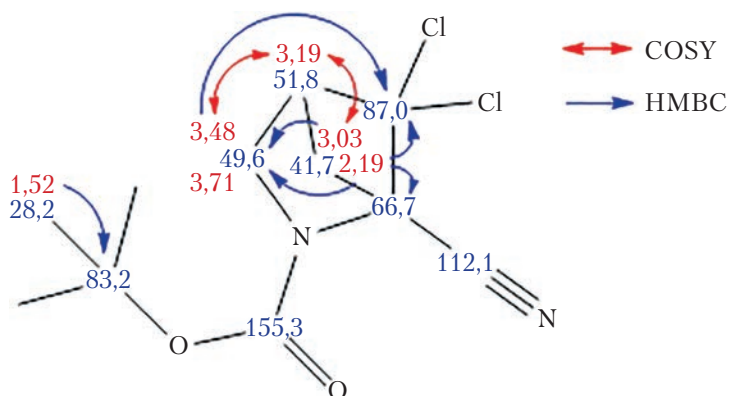


Рис. 2. Дані спектрів ^1H (червоний шрифт) та ^{13}C ЯМР (синій шрифт) сполуки **16** та основні кореляції у двовимірних спектрах

Одержання вихідного Вос-аміду **10** також не викликає труднощів. Із двох можливих варіантів синтезу таких похідних [12]: *N*-ацилювання 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу та перетворення за участю *O,N*-напівацеталю хлоралю, більш продуктивним у нашому випадку виявився другий. Таким чином, заміна ОН-групи напівацеталю **12** на атом Сl, відщеплення хлороводню від сполуки **13**, одержання нітрилу **15** (дією триметилсилілціаніду на імін **14**) і його подальший гідроліз дає амід **10** (див. схему 2). Синтетична послідовність **12** → **10** була реалізована одноколбовим методом без вилучення проміжних продуктів **13**–**15**, хоча амід **13**, **14** досить стабільні і раніше були вилучені та описані спільно з вихідною сполукою **12** [13].

Фотоциклізацію **11** → **16** (див. схему 2) проводили у полярному апротонному розчиннику, що містив 1 % фотосенсибілізатора класу діарилкетонів. Концентрація субстрату **11** становила 2,5 %, різниця між ТГФ та ацетонітрилом у ролі розчинника була незначною. Істотнішим виявився вплив природи фотосенсибілізатора: в ряду ацетофенон – тіоксантон – ксантон швидкість утворення продукту **16** зростала (повна конверсія вихідної сполуки потребувала відповідно 12, 8 та 6 год). Будова нітрилу **16** підтверджується наведеними в експериментальній частині спектральними даними. Усі протони біциклічної системи сполуки **16** нееквівалентні і в спектрі ^1H ЯМР мають вигляд п'яти окремих мультиплетів. Однозначне віднесення сигналів у спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР сполуки **16** (рис. 2) було зроблено за допомогою кореляцій у двовимірних ЯМР спектрах (COSY, HSQC, HMBC).

Таким чином, вперше показана можливість участі *N*-аліл-2-(*трет*-бутоксикарбоніл-аміно)-3,3-дихлоракрилонітрилу у внутрішньомолекулярному [2+2] циклоприєднанні, завдяки чому було синтезовано новий представник класу каркасних α -амінонітрилів – *N*-Вос-захищений 5,5-дихлоро-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-1-карбонітрил. Успішне застосування заміщеного 2-аміно-3,3-дихлоракрилонітрилу в фотохімічній ізомеризації може започаткувати використання таких похідних для синтезу нових галогеновмісних нітрилів метанопріліного ряду.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом ТШХ на пластинках Alugram Xtra-Sheets SIL G/UV254 з використанням як елюента системи розчинників CHCl_3 –MeOH, 19 : 1. Спектри ^1H ЯМР виміряні при частоті 400 та 600 МГц (Varian); спектри ^{13}C ЯМР –

100 та 151 МГц (Varian); внутрішній стандарт — ТМС. Опромінення здійснювали лампами Sylvania F25W T8 BL368. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на вискоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температура топлення визначена на установці Fisher-Johns.

трет-Бутил(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат (10). До розчину 26,45 г (0,1 моль) амідю **12** у 150 мл CH_2Cl_2 додають 8,86 мл (0,11 моль, 1,1 екв) піридину, охолоджують суміш до $-10\text{ }^\circ\text{C}$ та, перемішуючи, прикрапають 8,00 мл (0,11 моль, 1,1 екв) SOCl_2 . Отриману суміш перемішують за температури $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ще 1 год, після чого прикрапають посплідовно 30,50 мл (0,22 моль, 2,2 екв) Et_3N та 13,76 мл (0,11 моль, 1,1 екв) Me_3SiCN . Суміш повільно нагрівають до $0\text{ }^\circ\text{C}$, прикрапають 15,25 мл (0,11 моль, 1,1 екв) Et_3N і перемішують ще 2 год, після чого температуру реакційної суміші підвищують до кімнатної, доливають 100 мл води та перемішують 1 год. Відділяють шар органічного розчинника, промивають 5 % водним розчином лимонної кислоти, додають активоване вугілля та відфільтровують, після чого прозорий фільтрат упарюють за допомогою роторного випарювача, а олієподібний залишок оброблюють сумішшю гексан : МТБЕ 1 : 1. Отриманий продукт спектрально чистий і придатний до подальших синтетичних перетворень. Аналітичний зразок приготовано перекристалізацією із суміші бензен : гексан 1 : 1. Вихід $\sim 75\%$. $T_{\text{пл}}$ 132–133 $^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 6,58 (уш. с, 1H, NH), 1,50 (с, 9H, Me_3C). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 150,8 (C=O), 126,6 (CCl_2), 111,7 (C \equiv N або C= CCl_2), 111,2 (C \equiv N або C= CCl_2), 83,9 (Me_3C), 28,1 (Me_3C). LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 237 [$\text{M}+1$] $^+$ (27).

трет-Бутил(аліл(2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбамат) (11). До розчину у 250 мл абсолютного ацетонітрилу 23,71 г (0,1 моль) сполуки **10** додають 32,58 г (0,1 моль, 1 екв) Cs_2CO_3 і, підтримуючи температуру суміші в інтервалі 20–25 $^\circ\text{C}$ за допомогою охолодження водою, прикрапають 10,38 мл (0,12 моль, 1,2 екв) алілброміду (реакція екзотермічна). Отриману суспензію перемішують 2 год за 20–25 $^\circ\text{C}$, контролюючи ступінь конверсії за допомогою ТШХ; відфільтровують осад неорганічних солей, розчинник упарюють за допомогою роторного випарювача, залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії, елюент гексан : AcOEt 4 : 1, R_f 0,9, отримуючи спектрально чисту густу олієподібну рідину. Вихід 85 %. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч. (J , Гц): 5,80 (ддт, $J = 16,6, 9,8, 6,5$, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5,32–5,19 (м, 2H, $=\text{CH}_2$), 4,04 (д, $J = 6,5$, 2H, CH_2), 1,47 (с, 9H, Me_3C). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 151,9 (C=O), 139,0 (уш. с, $-\text{CH}=\text{}$), 131,5 ($=\text{CH}_2$), 120,1 (CCl_2), 114,7 (C \equiv N або C= CCl_2), 113,3 (C \equiv N або C= CCl_2), 83,2 (Me_3C), 50,2 (CH_2N), 28,1 (Me_3C). LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 221 [$\text{M}-t\text{Bu}+1$] $^+$ (83).

трет-Бутил(5,5-дихлоро-1-ціано-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат) (16). Розчин 2 г (7.2 ммоль) сполуки **11** та 0,8 г (4,1 ммоль) ксантону у 80 мл ацетонітрилу опромінюють у фотореакторі світлом з λ_{max} 368 нм (24 лампи Sylvania F25W T8 BL368 по 25 W) за температури 30–35 $^\circ\text{C}$, контролюючи ступінь конверсії методом ^1H ЯМР спектроскопії. Після досягнення повної конверсії вихідної сполуки розчинник упарюють за допомогою роторного випарювача, залишок очищують флеш-хроматографією в системі гексан — етилацетат 8 : 2. Вихід 55 %. $T_{\text{пл}}$ 99–100 $^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3),

δ , м. ч. (J , Гц): 3,74–3,69 (м, 1H, H-3 $_{\alpha}$), 3,48 (д, $J = 9,3$, 1H, H-3 $_{\beta}$), 3,19 (д, $J = 3,4$, 1H, H-4), 3,03 (уш. д, $J = 8,5$, 1H, H-6 $_{\alpha}$), 2,19 (д, $J = 8,5$, 1H, H-6 $_{\beta}$). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 155,3 (C=O), 112,1 (C \equiv N), 87,0 (CCl $_2$), 83,2 (Me $_3\text{C}$), 66,7 (C-1), 51,8 (C-4), 49,6 (C-3), 41,7 (C-6), 28,2 (Me $_3\text{C}$). LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 277.0 [M+1] $^+$ (13).

Автори висловлюють вдячність компанії “Єнамін” за фінансову підтримку дослідження.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Trabocchi A., Scarpi D., Guarna, A. Structural diversity of bicyclic amino acids. *Amino Acids*. 2007. **34**, Iss. 1. P. 1–24. <https://doi.org/10.1007/s00726-007-0588-y>
2. Wu G., Kou B., Tang G., Zhu W., Shen H.C., Liu H., Hu T. Synthesis of novel and conformationally constrained bridged amino acids as compact modules for drug discovery. *Tetrahedron Lett.* 2016, **57**, Iss. 5. P. 599–602. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.097>
3. Mikhaïliuk P.K., Afonin S., Chernega A.N., Rusanov E.B., Platonov M.O., Dubinina G.G., Berditsch M., Ulrich A.S., Komarov I.V. Conformationally rigid trifluoromethyl-substituted α -amino acid designed for peptide structure analysis by solid-state ^{19}F NMR spectroscopy. *Angew. Chem.* 2006. **118**, Iss. 34. P. 5787–5789. <https://doi.org/10.1002/ange.200600346>
4. Hughes P., Martin M., Clardy J. Synthesis of 2,4-methanoproline. *Tetrahedron Lett.* 1980. **21**, Iss. 48. P. 4579–4580. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(80\)80078-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(80)80078-5)
5. Elliott L.D., Kayal S., George M.W., Booker-Milburn K. Rational design of triplet sensitizers for the transfer of excited state photochemistry from UV to visible. *J. Am. Chem. Soc.* 2020. **142**, Iss. 35. P. 14947–14956. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05069>
6. Mykhailiuk P., Kubyshkin V., Bach T., Budisa N. A peptidyl-prolyl model study: how does the electronic effect influence the amide bond conformation? *J. Org. Chem.* 2017. **82**, Iss. 17. P. 8831–8841. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00803>
7. Esslinger C.S., Koch H.P., Kavanaugh M.P., Philips D.P., Chamberlin A.R., Thompson C.M., Bridges R.J. Structural determinants of substrates and inhibitors: probing glutamate transporters with 2,4-methanopyrroldidine-2,4-dicarboxylate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. **8**, Iss. 21. P. 3101–3106. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00560-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00560-5)
8. Kurasawa O., Miyazaki T., Homma M., Oguro Y., Imada T., Uchiyama N., Iwai K., Yamamoto Y., Ohori M., Hara H., Sugimoto H., Iwata K., Skene R., Hoffman I., Ohashi A., Nomura T., Cho N. Discovery of a novel, highly potent, and selective thieno[3,2- d]pyrimidinone-based Cdc7 inhibitor with a quinuclidine moiety (TAK-931) as an orally active investigational anti-tumor agent. *J. Med. Chem.* 2020. **63**, Iss. 3. P. 1084–1104. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01427>
9. Juvvadi P., Dooley D.J., Humblet C.C., Lu G.H., Lunney E.A., Panek R.L., Skeeane R., Marshall G.R. Bradykinin and angiotensin II analogs containing a conformationally constrained proline analog. *Int. J. Pept. Protein Res.* 1992. **40**, Iss. 3–4. P. 163–170. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1992.tb00289.x>
10. Henness S., Keam S.J. Vildagliptin. *Drugs*. 2006. **66**, Iss. 15. P. 1989–2001. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666150-00007>
11. Novel dipeptidyl peptidase IV inhibitors, pharmaceutical compositions containing them, and process for their preparation: Pat. WO2006040625A1; Publ. 20.04.2006.
12. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий Б.С. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. Київ: Наук. думка, 1992. 178 с.
13. Vidal J., Hannachi J.-C., Hourdin G., Mulatier J.-C., Collet A. N-Boc-3-trichloromethyloxaziridine: a new, powerful reagent for electrophilic amination. *Tetrahedron Lett.* 1998. **39**, Iss. 48. P. 8845–884. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01983-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01983-2)

Надійшло до редакції 07.05.2022

REFERENCES

1. Trabocchi, A., Scarpi, D. & Guarna, A. (2007). Structural diversity of bicyclic amino acids. *Amino Acids*, 34, Iss. 1, pp. 1-24. <https://doi.org/10.1007/s00726-007-0588-y>
2. Wu, G., Kou, B., Tang, G., Zhu, W., Shen, H. C., Liu, H. & Hu, T. (2016). Synthesis of novel and conformationally constrained bridged amino acids as compact modules for drug discovery. *Tetrahedron Lett.*, 57, Iss. 5, pp. 599-602. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.097>
3. Mikhailiuk, P. K., Afonin, S., Chernega, A. N., Rusanov, E. B., Platonov, M. O., Dubinina, G. G., Berditsch, M., Ulrich, A. S. & Komarov, I. V. (2006). Conformationally rigid trifluoromethyl-substituted α -amino acid designed for peptide structure analysis by solid-state ^{19}F NMR spectroscopy. *Angew. Chem.*, 118, Iss. 34, pp. 5787-5789. <https://doi.org/10.1002/ange.200600346>
4. Hughes, P., Martin, M. & Clardy, J. (1980). Synthesis of 2,4-methanoproline. *Tetrahedron Lett.*, 21, Iss. 48, pp. 4579-4580. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(80\)80078-5](https://doi.org/10.1016/0040-4039(80)80078-5)
5. Elliott, L. D., Kayal, S., George, M. W. & Booker-Milburn, K. (2020). Rational design of triplet sensitizers for the transfer of excited state photochemistry from UV to visible. *J. Am. Chem. Soc.*, 142, Iss. 35, pp. 14947-14956. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05069>
6. Mykhailiuk, P., Kubyshkin, V., Bach, T. & Budisa, N. (2017). A peptidyl-prolyl model study: how does the electronic effect influence the amide bond conformation? *J. Org. Chem.*, 82, Iss. 17, pp. 8831-8841. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00803>
7. Esslinger, C. S., Koch, H. P., Kavanaugh, M. P., Philips, D. P., Chamberlin, A. R., Thompson, C. M. & Bridges, R. J. (1998). Structural determinants of substrates and inhibitors: probing glutamate transporters with 2,4-methanopyrroldidine-2,4-dicarboxylate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, Iss. 21, pp. 3101-3106. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(98\)00560-5](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00560-5)
8. Kurasawa, O., Miyazaki, T., Homma, M., Oguro, Y., Imada, T., Uchiyama, N., Iwai, K., Yamamoto, Y., Otori, M., Hara, H., Sugimoto, H., Iwata, K., Skene, R., Hoffman, I., Ohashi, A., Nomura, T. & Cho, N. (2020). Discovery of a novel, highly potent, and selective thieno[3,2-*d*]pyrimidinone-based Cdc7 inhibitor with a quinclidine moiety (TAK-931) as an orally active investigational anti-tumor agent. *J. Med. Chem.*, 63, Iss. 3, pp. 1084-1104. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01427>
9. Juvvadi, P., Dooley, D. J., Humblet, C. C., Lu, G. H., Lunney, E. A., Panek, R. L., Skeeane, R. & Marshall, G. R. (1992). Bradykinin and angiotensin II analogs containing a conformationally constrained proline analog. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 40, Iss. 3-4, pp. 163-170. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1992.tb00289.x>
10. Henness, S. & Keam, S. J. (2006). Vildagliptin. *Drugs*, 66, Iss. 15, pp. 1989-2001. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666150-00007>
11. Pat. WO2006040625A1, Novel dipeptidyl peptidase IV inhibitors, pharmaceutical compositions containing them, and process for their preparation, Thomas, A., Gopalan, B., Lingam, P. R. V. S. & Shah, D. M. (Glenmark Pharmaceuticals SA), Publ. 20.04.2006.
12. Drach, B. S., Brovaret, V. S., & Smolii, B. S. (1992). Syntheses of nitrogen-containing heterocyclic compounds based on amidoalkylation agents. Kyiv: Naukova Dumka (in Russian).
13. Vidal J., Hannachi J.-C., Hourdin G., Mulatier J.-C. & Collet A. (1998). N-Boc-3-trichloromethylloxaziridine: a new, powerful reagent for electrophilic amination. *Tetrahedron Lett.*, 39, Iss. 48, pp. 8845-884. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01983-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01983-2)

Received 07.05.2022

P.V. Melnychuk¹, <https://orcid.org/0000-0001-9197-6022>

O.V. Shablykin¹, <https://orcid.org/0000-0001-6810-9860>

O.V. Shablykina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5362-0831>

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: shablykina@ukr.net

NEW PHOTOCYCLIZATION

OF 2-(*TERT*-BUTOXYCARBONYL)AMINO-3,3-DICHLOROACRYLONITRILE

For the first time, a 2-(allylamino)-3,3-dichloroacrylonitrile derivative was used in a photoinitiated intramolecular [2+2] cycloaddition, which led to the formation of *N*-Boc-protected 5,5-dichloro-2-azabicyclo[2.1.1]hexane-1-carbonitrile — a unique 2-azabicyclo[2.1.1]hexane derivative with nitrile group and dichloromethylene moiety. Intramolecular [2+2] photocyclization of 2-(allylamino)acrylates is the foremost way to build 2,4-methanoprolines, that are still a small group conformationally rigid analogue of Proline derivatives. But this reaction has not been studied for the corresponding acrylonitriles. The capable substrate for [2+2] photocyclization — *tert*-butyl allyl(2,2-dichloro-1-cyanovinyl)carbamate — was synthesized by us in high yield from available reagents. Simple synthetic techniques was using: one pot conversion *tert*-butyl (2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)carbamate to *tert*-butyl (2,2-dichloro-1-cyanovinyl)carbamate with subsequent *N*-allylation. Intramolecular [2+2] cycloaddition was carried out in acetonitrile solution by irradiation with the light of 368 nm wavelength; the use of xanthone instead of the standard photosensitizer acetophenone can reduce the time of target product formation from 12 to 6 hours. The successful using of substituted 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile in photochemical isomerization make it possible to consider these compounds as promising substrates for the synthesis of bridged bicyclic amines.

Keywords: intramolecular [2+2] cycloaddition, 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile, 2,4-methanoproline nitrile.