

*На правах рукописи*



ГАЗИЗУЛЛИНА ГУЗЕЛЬ ФАРИТОВНА

**КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ЦИКЛОСОДИМЕРИЗАЦИЯ 1,3,5,7-  
ЦИКЛООКТАТЕТРАЕНА С 1,2-ДИЕНАМИ И АЛКИНАМИ В  
БИЦИКЛОДЕКАТРИ(ТЕТРА)ЕНЫ, И ИХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ  
ПРЕВРАЩЕНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата химических наук**

Уфа-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН))

**Научный руководитель:** **Дьяконов Владимир Анатольевич**  
доктор химических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Волчо Константин Петрович**  
доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

**Талипов Рифкат Фаатович**  
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва)

Защита диссертации состоится «19» июня 2019 года в 14<sup>00</sup> час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141 (ИНК УФИЦ РАН, малый конференц-зал). Тел.: (347)2355560. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на сайте ufaras.ru.

Автореферат разослан «15» мая 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор химических наук

Фризен А. К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Химия полициклических соединений является одним из наиболее важных и востребованных направлений исследований современной органической и медицинской химии. Высокие темпы развития химии поликарбоциклов, и в особенности их функционально-замещенных производных, обусловлены исключительной важностью данных соединений для фармацевтической промышленности и ракетно-космической отрасли. Функционально-замещенные полициклы являются составной частью многих природных биологически активных соединений, а также используются в качестве ключевых синтонов при получении современных противовирусных, противоопухолевых, антибактериальных препаратов и нейропротекторов. Поэтому разработка высокоэффективных синтетических методов направленного конструирования функционально-замещенных би-, три и полициклических соединений является важной и актуальной задачей современного органического синтеза.

К числу эффективных и широко применяемых методов синтеза поликарбоциклов следует отнести реакции циклоприсоединения. Значительный интерес и перспективность представляют реакции каталитической циклосодимеризации с участием 1,3,5,7-циклооктатетраена (ЦОТТ). Структурные особенности и наличие нескольких ненасыщенных С-С-связей в молекулах циклоаддуктов, получаемых на основе ЦОТТ, позволяют проводить химические превращения полученных циклоаддуктов с широким диапазоном возможностей, например, содимеры ЦОТТ с алкинами способны подвергаться реакциям скелетной перегруппировки под действием различных электрофильных реагентов с образованием практически важных бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов. Несмотря на высокую перспективность исследований в области химии ЦОТТ, анализ мировой литературы свидетельствует, что реакции каталитического циклоприсоединения с участием данного мономера являются практически не изученными. В литературе присутствует ограниченное число разрозненных публикаций, в которых представлены реакции циклосодимеризации с участием стехиометрических количеств труднодоступных Fe-, Cr-, Ru-содержащих комплексов ЦОТТ, а также каталитические превращения ЦОТТ в присутствии соединений Mo и Co.

В связи с вышеизложенным, исследования направленные на разработку перспективных для практического применения методов синтеза ранее труднодоступных би-, три- и полициклических соединений на основе реакций циклосодимеризации ЦОТТ с 1,2-диенами и алкинами, в том числе содержащими функциональные группы, являются важными и актуальными.

**Цель исследования.** Разработка новых эффективных комплексных катализаторов на основе соединений переходных металлов, позволяющих осуществлять  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов и алкинов к ЦОТТ, а также реакций регио- и стереоселективной окислительной функционализации полученных циклоаддуктов.

**Задачи исследования.** В рамках диссертационной работы определены следующие наиболее важные задачи:

- разработать эффективные каталитические системы на основе соединений переходных металлов для проведения реакций циклодимеризации ЦОТТ с ациклическими и циклическими 1,2-диенами, в том числе функционально-замещенными с получением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена;

- разработать оптимальные условия и селективно действующие катализаторы на основе комплексов Со для получения ранее неописанных О-, S-, N-, Hal-, Si-содержащих бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединением алкинов и 1,3-алкадинов к ЦОТТ;

- разработать эффективный метод получения практически важных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов, основанный на окислении замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты;

- осуществить синтез ранее неописанных полициклических оксирановых соединений окислением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты;

- изучить противоопухолевую активность *in vitro* полученных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов.

**Научная новизна.** Впервые реализовано [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение 1,2-диенов циклической и ациклической структуры к ЦОТТ, катализируемое четырехкомпонентной системой CoI<sub>2</sub>/dppe/Zn/ZnI<sub>2</sub>, приводящее к образованию замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена с высокими выходами (65–85%).

Впервые разработана эффективная каталитическая система Co(асас)<sub>2</sub>/dppe/Zn/ZnI<sub>2</sub>, позволяющая проводить [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение алкинов и 1,3-алкадинов, в том числе функционально-замещенных, к ЦОТТ с получением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с выходами ~ 90%.

Впервые обнаружена возможность проведения скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в практически важные замещенные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы с выходами 65-85%.

Впервые осуществлен синтез оксирановых производных окислением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенных исследований Со(I)-катализируемого [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединения 1,2-диенов, алкинов, 1,3-алкадинов к ЦОТТ, а также реакций селективного гидроксирования и эпоксидирования полученных циклоаддуктов разработаны эффективные препаративные способы синтеза ранее труднодоступных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]-гептадека-2,12,14,16-тетраена, бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-

диолов и полициклических оксирановых соединений, представляющих значительный интерес в качестве исходных синтонов для получения ценных биологически активных соединений и лекарственных препаратов. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола, что открывает перспективы их возможного использования в качестве ключевых прекурсоров в синтезе современных лекарственных препаратов.

**Методология и методы исследования.** Для решения поставленных задач использованы современные методы металлокомплексного катализа, классические методы исследования и установления строения органических соединений (газожидкостная хроматография, одномерная ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерная (HSQC, HMBC) спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, монокристаллическая рентгеновская дифракция, высокоточное измерение температур плавления полученных соединений, элементный анализ). Биологические испытания проводились с использованием методов проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии.

**Положения, выносимые на защиту.**

1. Синтез ранее не описанных замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена;
2. Разработка эффективного метода синтеза функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с использованием модифицированной четырехкомпонентной каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ ;
3. Скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты в замещенные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы;
4. Синтез полициклических оксиранов окислением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты.

**Степень достоверности и апробация результатов.**

Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате применения для идентификации продуктов реакций и исходных веществ одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектропии, ИК-спектроскопии, РСА анализа.

Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на Международной конференции «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (г. Москва, 2014); I Всероссийской конференции молодых ученых (г. Уфа, 2015); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 2016); X Международной конференции молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ - 2017» (г. Санкт-Петербург, 2017); 3-й Российской конференции по медицинской химии (г. Казань, 2017); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2018).

**Личный вклад автора.** Определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования проводились автором совместно с научным руководителем д.х.н., проф. РАН Дьяконовым В. А. Личный вклад автора состоит в анализе литературных

данных, планировании и непосредственном проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении результатов исследований, подготовки статей и апробации работы. В совместных публикациях автору принадлежат все результаты и выводы, посвященные синтезу бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов и полициклических оксиановых соединений.

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных трудов, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в Web of Science и Scopus, и тезисы 7 докладов на конференциях. Получено 2 патента РФ.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста, включает 102 схемы, 13 рисунков и 4 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (121 наименование).

**Благодарности.** Автор выражает глубокую благодарность члену-корреспонденту РАН У.М. Джемилеву за постановку задачи и выбор направления исследования, постоянную поддержку в ходе выполнения работы; к.х.н. Кадиковой Г.Н. за постоянную помощь при постановке экспериментов, обсуждении и интерпретации полученных результатов; д.м.н., проф. Джемилевой Л.У. за проведение испытаний синтезированных образцов на противоопухолевую активность; д.х.н., проф. Рамазанову И.Р. за проведение квантово-химических исследований; д.х.н., проф. Халилову Л.М. за помощь в анализе и интерпретации ЯМР спектров.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** дана общая характеристика работы, обоснована актуальность диссертационного исследования, поставлена цель, определены задачи исследования. Также сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

**Первая глава** (литературный обзор) содержит обзор современного состояния исследований в химии циклических полиенов. Рассмотрены реакции циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриена, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена с алкенами, диенами и алкинами под действием комплексов переходных металлов.

Рассмотрены результаты работ ученых по изучению скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в результате взаимодействия с электрофильными реагентами с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов.

**Вторая глава** (обсуждение результатов) начинается с изучения реакции циклоприсоединения 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену. Далее представлены

результаты исследования по разработке новой каталитической системы с использованием модельной реакции взаимодействия 1,3,5,7-циклооктатетраена с фенилацетиленом.

Второй подраздел посвящен изучению реакции циклоприсоединения алкинов и 1,3-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену в присутствии разработанной каталитической системы на основе  $\text{Co}(\text{acac})_2$ .

В третьем и четвертом подразделах рассматриваются реакции регио- и стереоселективной окислительной функционализации полученных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола и полициклические оксирановые соединения под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты.

В последнем подразделе представлены результаты исследования противоопухолевой активности *in vitro* бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов.

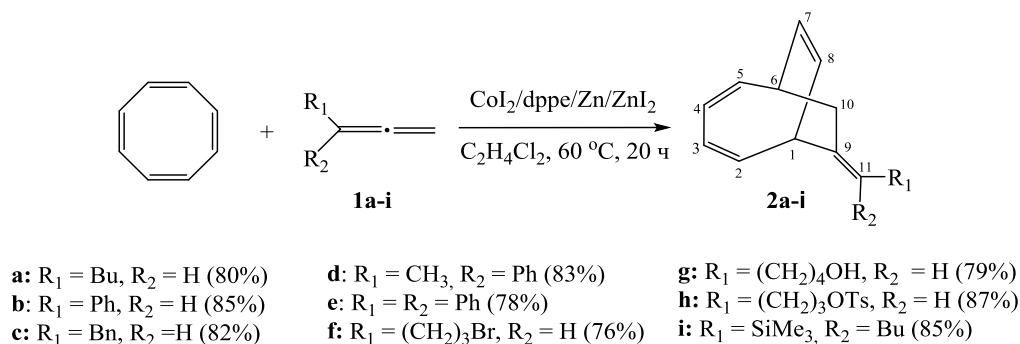
**Третья глава** посвящена изложению методик каталитического циклоприсоединения 1,2-диенов и алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену, окисления полученных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена *m*-хлорнадбензойной кислотой, а также изучению цитотоксичности синтезированных соединений.

Представлены данные одномерной (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии синтезированных соединений.

## **1. Кобальт(II)-катализируемое [6π+2π] циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену**

Реализацию запланированных исследований начали с изучения реакции циклоприсоединения 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену (ЦОТТ) в присутствии соединений переходных металлов.

Первоначально в качестве объектов исследования выбрали терминальные 1,2-диены с различной природой заместителей (алифатические, ароматические), а также Br, O, S-содержащие. Было показано, что в результате реакции ЦОТТ с 1,2-гептадиеном **1a**, взятых в мольном соотношении 1:1.5, под действием катализатора  $\text{CoI}_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  в 1,2-дихлорэтаноле за 20 часов при 60°C образуется 9-[(E)пентилиден]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен **2a** с выходом 80%, выделенный с помощью колоночной хроматографии (схема 1).



**Схема 1.** Кобальт-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение терминальных 1,2-диенов к ЦОТТ.

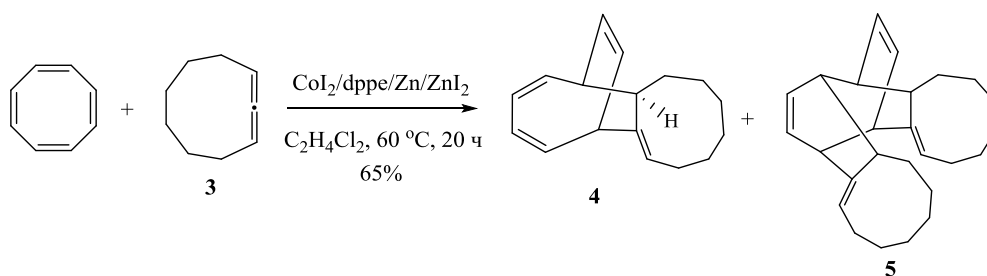
В дальнейшем нами показано, что в разработанных условиях (1,2-диен:ЦОТТ:CoI<sub>2</sub>:dppe:Zn:ZnI<sub>2</sub> = 1.5:1:0.05:0.05:0.15:0.1, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 ч, 60 °С) в реакцию циклоприсоединения могут вовлечены как 1,2-диены, содержащие ароматические заместители (фенил- (**1b**), бензил- (**1c**), 1-метил-1-фенил- (**1d**), 1,1-дифенилаллены (**1e**), так и функционально-замещенные 1,2-диены, содержащие в своей структуре атомы Br, O и S (схема 1).

Структура соединений **2a-i** подтверждена данными одно- (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) и двумерных (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР. Так, в корреляционном эксперименте COSY соединения **2a** наблюдаются все кросс-пики сигналов вицинальных протонов, начиная с δ(НС<sub>1</sub>) = 3.38 ppm до δ(НС<sub>8</sub>) = 5.94 ppm. *E*-Конфигурация экзо-двойной связи C<sub>9</sub>-C<sub>11</sub> в аддуктах **2a-d,f,h**, доказана наличием кросс-пигов в эксперименте NOESY между *син*-ориентированным протоном δНС<sub>11</sub> и сигналом узлового протона δНС<sub>1</sub>.

Установлено, что с использованием катализаторов на основе других переходных металлов (ZrCl<sub>4</sub>, Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>, ZrOCl<sub>2</sub>, NiI<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Ni(acac)<sub>2</sub>, Fe(acac)<sub>3</sub>, SmI<sub>2</sub>), а также в отсутствие CoI<sub>2</sub> образования продуктов реакции не наблюдалось.

В продолжение исследования каталитической содимеризации ЦОТТ с 1,2-диенами изучили реакцию ЦОТТ с 1,2-циклононадиеном **3**, в разработанных выше условиях, с получением трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена **4** с выходом ~ 65%. Наряду с целевым содимером **4** наблюдается формирование бис-аддуктов **5** с общим выходом не более ~ 30%, образующихся в результате [4π+2π] циклоприсоединения второй молекулы 1,2-циклононадиена к моноаддукту **4**, выделенных в виде сложной изомерной смеси с молекулярной массой компонентов [M]<sup>+</sup> = 349, разделение которых является затруднительным (схема 2).





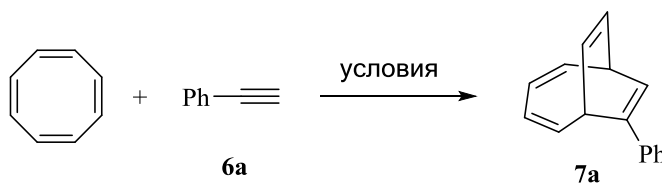
**Схема 2.** Каталитическая циклосодимеризация ЦОТТ с 1,2-циклононадиеном.

Таким образом, нами впервые осуществлено Co(I)-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$  циклоприсоединение 1,2-диенов различной структуры к ЦОТТ с получением бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов (**2a-i**) и трицикло[9.4.2.0]<sup>2,10</sup>гептадека-2,12,14,16-тетраена (**4**) с выходами 65-87%.

## 2. Co(I)-Катализируемое циклоприсоединение алкинов и 1,3-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену в синтезе бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов

Особый интерес в области химии каркасных карбоциклов представляют  $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддукты ЦОТТ с алкинами - бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены.

К моменту начала наших исследований в области химии циклополиенов в мировой литературе практически отсутствовали сведения по каталитической циклосодимеризации ЦОТТ с алкинами, за исключением публикации Буоно.<sup>1</sup> Важно отметить, что существенным недостатком данного метода является необходимость применения дорогостоящего катализатора - диiodо(бис-(дифенилфосфино)этан)кобальта(II) или крайне гигроскопичного иодида кобальта(II). Поэтому на первоначальном этапе исследований мы задались целью разработки новой эффективной и селективно действующей каталитической системы, с заменой  $\text{CoI}_2$  на более доступные и стабильные соединения Co (схема 3, таблица 1).



**Схема 3.** Модельная реакция взаимодействия ЦОТТ с фенилэтином.

<sup>1</sup>Buono G. et al. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2907-2910.

Таблица 1

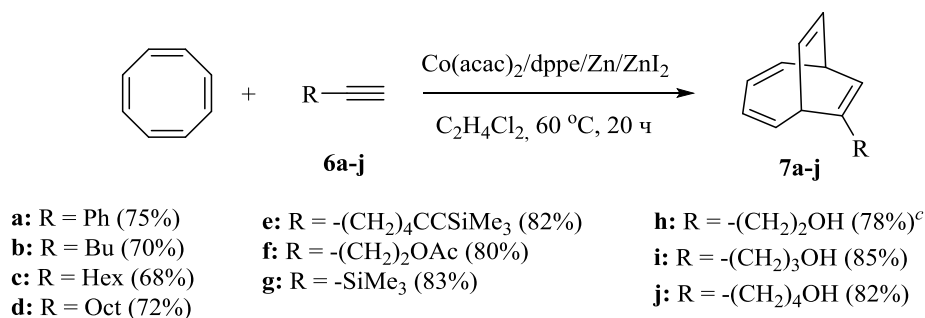
Влияние природы и структуры компонентов катализаторов, а также условий проведения реакции на общий выход продуктов циклоприсоединения фенилацетилена **6a** к ЦОТТ

Катализатор	Лиганд	Кислота Льюиса	Восстановитель	Выход (%)
Co(acac) <sub>2</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	Zn	75
Co(acac) <sub>2</sub>	dppe	-	Et <sub>2</sub> AlCl	-
Co(acac) <sub>2</sub>	dppe	InCl <sub>3</sub>	In	-
CoI <sub>2</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	In	71
CoI <sub>2</sub>	dppe	-	In	-
Co(acac) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(acac) <sub>2</sub>	P(OPr <sup>i</sup> ) <sub>3</sub>	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(OAc) <sub>2</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	Zn	70
CoBr <sub>2</sub>	P(OPr <sup>i</sup> ) <sub>3</sub>	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
CoCl <sub>2</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	Zn	70
Co(acac) <sub>3</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	Zn	72
Co(acac) <sub>2</sub>	dppm	ZnI <sub>2</sub>	Zn	25
Co(acac) <sub>2</sub>	dppp	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(acac) <sub>2</sub>	dppb	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(acac) <sub>2</sub>	dppe	ZnI <sub>2</sub>	Mg	69
Co(acac) <sub>2</sub>	P(Cy) <sub>3</sub>	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(acac) <sub>2</sub>	XPhos	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-
Co(acac) <sub>2</sub>	CyJohnPhos	ZnI <sub>2</sub>	Zn	-

В результате обнаружили, что CoI<sub>2</sub> может быть с успехом заменен на Co(acac)<sub>2</sub>, Co(acac)<sub>3</sub> или Co(OAc)<sub>2</sub>. При использовании в качестве катализаторов Co(acac)<sub>2</sub> выход 7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена **7a** составил ~75%.

Замена Zn на Mg или In практически не оказывает влияния на выход целевого бицикла **7a** (таблица 1).

С использованием модифицированной нами каталитической системы Co(acac)<sub>2</sub>/dppe/Zn/ZnI<sub>2</sub> осуществили циклоприсоединение алкинов **6a-j** к ЦОТТ с получением целевых бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **7a-j** с выходами 68-85% (схема 4).

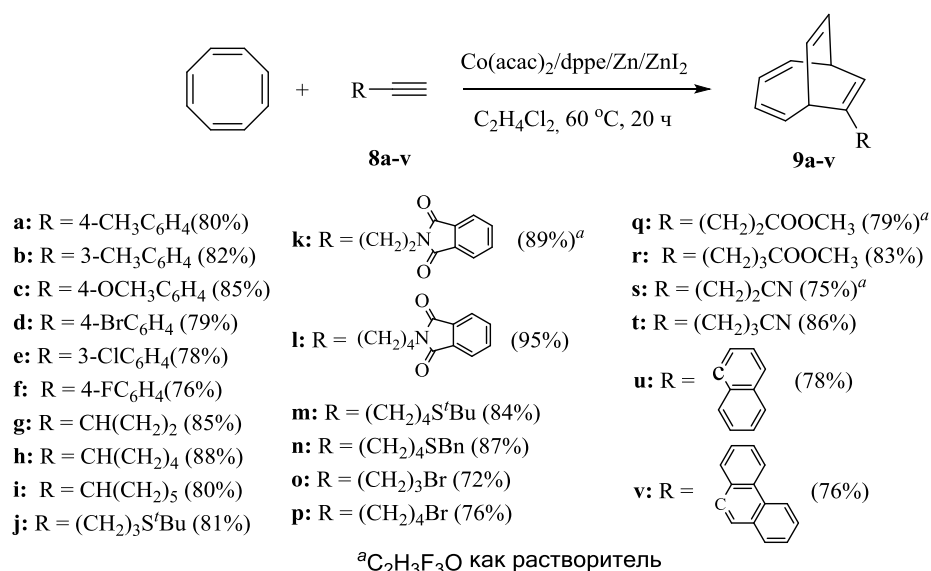


<sup>f</sup>C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>O как растворитель

Схема 4. Кобальт-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к ЦОТТ.

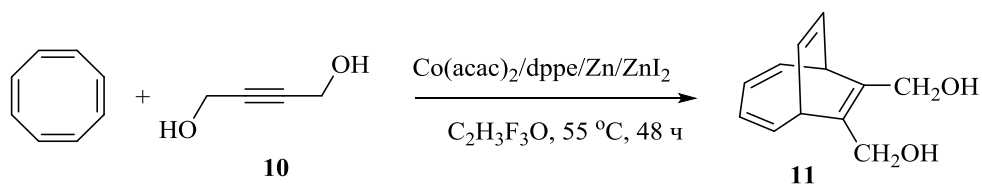
На следующем этапе нашего исследования мы приступили к изучению реакции  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения ЦОТТ с функционально-замещенными ацетиленами и 1,3-диенами, содержащими такие гетероатомы как S-, N-, O-, -Si и галогены, а также конденсированные ароматические заместители под действием разработанного нами многокомпонентного комплексного катализатора  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ , с целью синтеза ранее неописанных и практически важных функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов.

В качестве объектов исследований были выбраны терминальные алкины и 1,3-диены, содержащие циклоалкановые, ароматические, а также Hal-, S-, N-, O-содержащие заместители. Установили, что  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение ЦОТТ к алкинам **8a-v** под действием каталитической системы –  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , dppe, Zn,  $\text{ZnI}_2$  в разработанных условиях (алкин:ЦОТТ: $\text{Co}(\text{acac})_2$ :dppe:Zn: $\text{ZnI}_2$  = 1:1:0.1:0.1:0.3:0.2,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ , 20 ч, 60 °C) проходит с образованием замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **9a-v** с выходами 72-95% (схема 5).



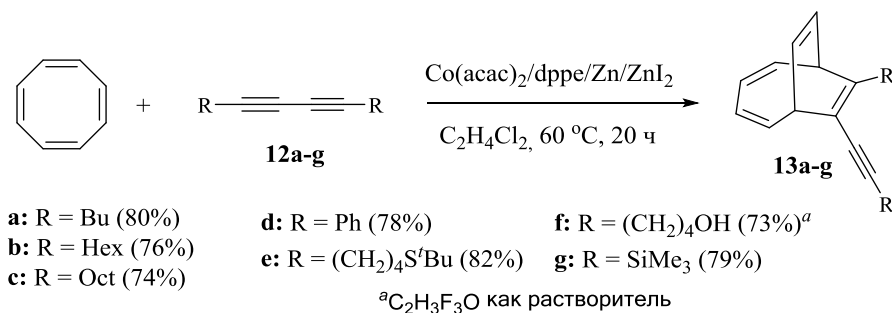
**Схема 5.** Кобальт-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение функционально-замещенных ацетиленов к ЦОТТ.

Аналогично, ЦОТТ вступает в реакцию циклосодимеризации с симметричным дизамещенным диеном – 1,4-бутиндиолом **10** с образованием  $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддукта **11** с выходом 79% (схема 6).



**Схема 6.** Кобальт-катализируемая циклосодимеризация ЦОТТ с 1,4-бутиндиолом.

Обнаружили, что ЦОТТ вступает в реакцию с 1,3-бутадиинами, содержащие алкильные, арильные, гидроксильные, алкилсульфидные и триметилсилильные заместители **12a-g**, под действием каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  в дихлорэтане в условиях (20 ч, 60°C) с образованием дизамещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **13a-g** с выходами 73-82% (схема 7):



**Схема 7.** Кобальт-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение α,ω-замещенных 1,3-диенов к ЦОТТ.

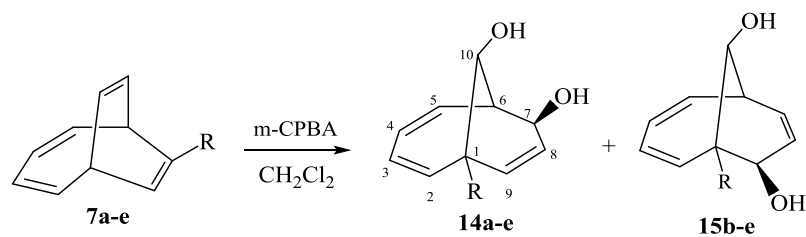
В результате проведенных исследований нами разработана новая каталитическая система на основе  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , позволяющая с высокой эффективностью и селективностью действия проводить [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов и 1,3-алкадиенов, в том числе функционально-замещенных, к ЦОТТ с образованием ранее неописанных O-, S-, N-, Hal-, Si-содержащих бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, представляющих значительный интерес в направленном синтезе важных мономеров для органического синтеза, лекарственных препаратов и других ценных соединений.

### 3. Окислительная скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты

Бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены способны подвергаться скелетной перегруппировке под действием различных электрофильных реагентов с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов, которые могут выступать в качестве прекурсоров в синтезе ценных биологически активных соединений. Поэтому на следующем этапе диссертационного исследования была определена важная задача по разработке эффективного метода синтеза бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов на основе реакции электрофильной активации бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов.

В качестве электрофильного реагента нами была выбрана *m*-хлорнадбензойная кислота. В результате взаимодействия бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **7a-e** с *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:1.4 в условиях ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C (3ч), 25 °C (12 ч)), вместо ожидаемых соответствующих оксиранов, мы получили

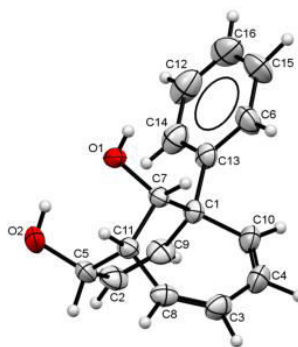
целевые бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы **14a-e**, **15b-e** с выходами более 80% в виде двух региоизомеров (схема 8). Каждый из изомеров был выделен в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии и структура доказана методами одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР.



бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	R	14a-e/15a-e	Выход 14a-e и 15b-e (%)
<b>7a</b>	Ph	1:0	82
<b>7b</b>	Bu	1:1	80
<b>7c</b>	Hex	1:1	81
<b>7d</b>	Oct	1:1	79
<b>7e</b>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CCSiMe <sub>3</sub>	1:1	78

**Схема 8.** Реакция бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с *m*-хлорнадбензойной кислотой.

Полученный 1-фенилбицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диол **14a** является кристаллическим веществом, поэтому нам удалось провести рентгеноструктурное исследование. РСА анализ **14a** однозначно доказывает, что гидроксильная группа при C(10) мостиковом углеродном атоме имеет *анти*-ориентацию относительно 1,3 диенового фрагмента молекулы, а гидроксильная группа при C(7) имеет *экзо*-ориентацию относительно мостиковой части молекулы (рис. 1).

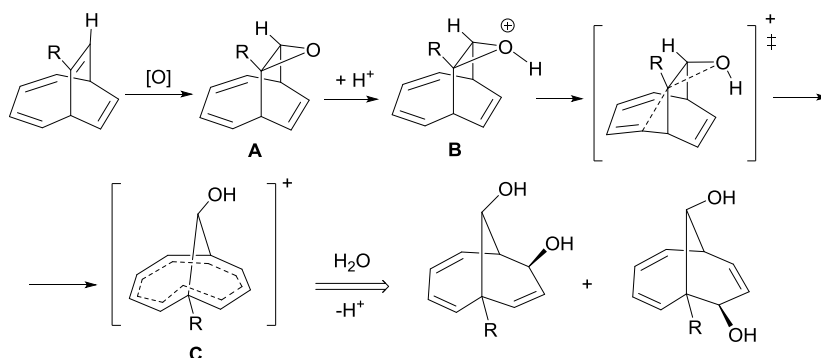


**Рисунок 1.** Структура соединения **14a** в кристалле.

С целью установления стереохимической ориентации гидроксильных групп синтезированных образцов были проведены двумерные эксперименты ЯМР. Так, в спектре NOESY 1-бутилбицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **14b** наблюдаются интенсивные кросс-пики сигналов протонов двух гидроксильных групп с одним из β-метиленовых протонов бутильного заместителя, которая обусловлена переносом

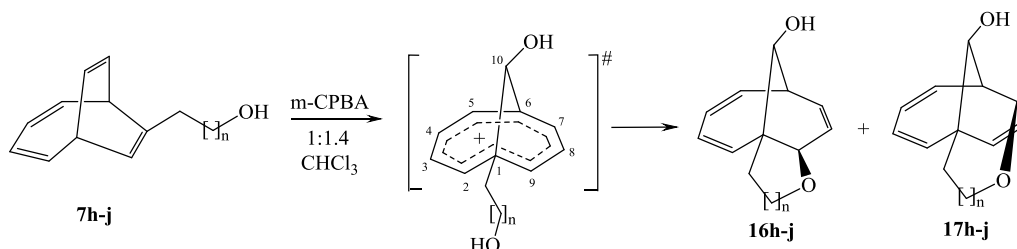
поляризации в трехпротонной системе, что указывает на пространственную сближенность протонов при C(10)-ОН, C(7)-ОН, C(11)-H $\beta$ . Данная конфигурация соответствует *анти*-ориентации гидроксильной группы при C(10) мостиковом углеродном атоме и *экзо*-ориентации – при C(7) углеродном атоме. Аналогично, согласно NOESY эксперименту, второй региоизомер - 6-бутилбицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диол **15b** имеет *анти*- и *экзо*-ориентацию гидроксильных групп.

Образование бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов предположительно включает стадии: а) окисление одной из двойных углерод-углеродных связей бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена с образованием эпоксида **A**; б) последующее протонирование атома кислорода эпоксида, приводящее к катиону **B**; в) внутримолекулярная перегруппировка катиона **B** д) гидролиз образующегося интермедиатного бис-гомотропилиевого катиона **C** (схема 9).



**Схема 9.** Предполагаемый механизм скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты.

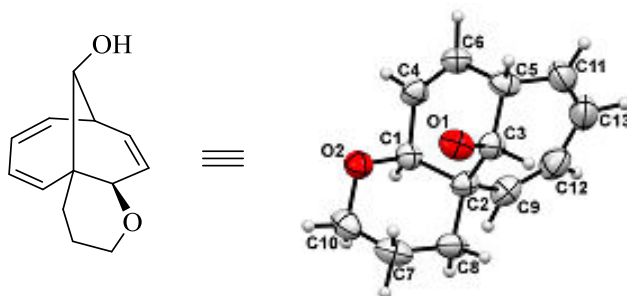
Весьма интересные результаты были получены при окислении аддуктов ЦОТТ с алкинолами. Обнаружено, что реакция **7h-j** с *m*-хлорнадбензойной кислотой сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием трициклических спиртов **16h-j** и **17h-j** (схема 10).



бицикло-[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	n	<b>16h-j/17h-j</b>	Выход <b>16h-j</b> и <b>17h-j</b> (%)
<b>7h</b>	1	1:0	72
<b>7i</b>	2	1:0	69
<b>7j</b>	3	5:1	65

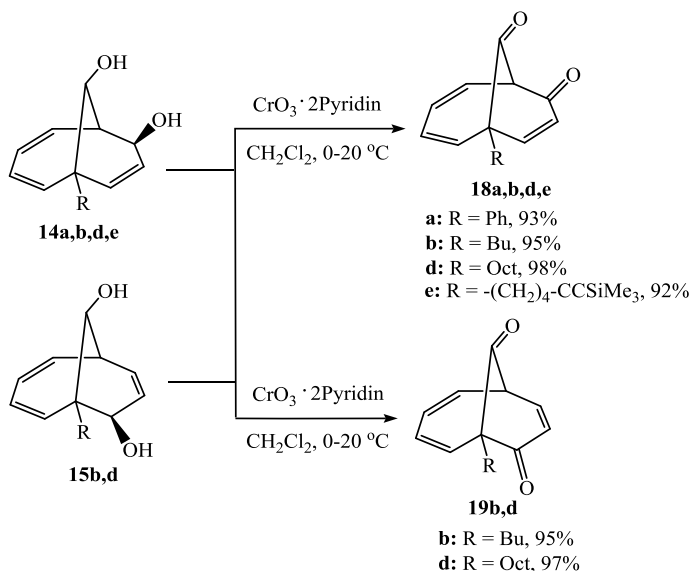
**Схема 10.** Реакция 7-( $\omega$ -гидроксиалкил)бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с *m*-хлорнадбензойной кислотой.

Трициклическое соединение **16i** является кристаллическим веществом, для которого было проведено рентгеноструктурное исследование. РСА анализ определенно доказывает *анти*-ориентацию гидроксильной группы при мостиковом углеродном атоме относительно 1,3-диенового фрагмента молекулы и *экзо*-ориентацию тетрагидропиранового фрагмента относительно мостиковой части молекулы (рис. 2).



**Рисунок 2.** Структура соединения **16i** в кристалле.

В результате реакции окисления гидроксильных групп бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **14a,b,d,e,15b,d** реактивом Саретта - комплексом оксида хрома с пиридином были получены бициклические кетоны - бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-дионы **18a,b,d,e, 19b,d** с количественным выходом (схема 11).

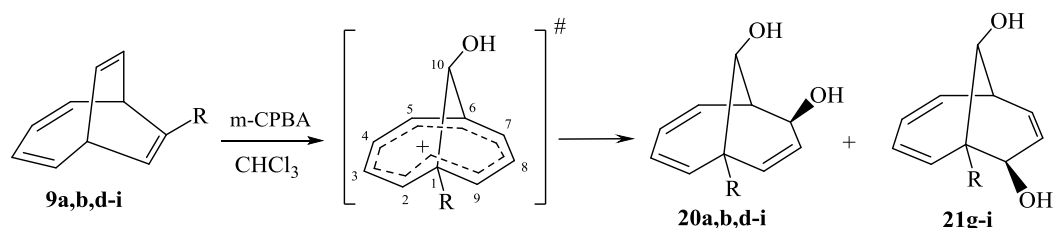


**Схема 11.** Реакция окисления бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов реактивом Саретта ( $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyridin}$ )

С учетом полученных выше результатов, а также с целью расширения границ применимости открытой нами окислительной скелетной изомеризации мы осуществили реакцию окисления полученных ранее *мета*- и *пара*-толил-, *пара*-метоксифенил-,

бром(хлор,фтор)фенил-, нафтил-, фенантренил- и циклоалкил-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты.

В результате проведенных экспериментов обнаружили, что в разработанных условиях ( $\text{CHCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$  (3 ч),  $40^\circ\text{C}$  (3 ч),  $25^\circ\text{C}$  (12 ч)) окисление арил-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **9a,b,d-f** с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты приводит к регио- и стереоселективному образованию замещенных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **20a,b,d-f**. Напротив, окисление циклоалкилзамещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **9g-i** проходит с образованием региоизомерных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **20g-i** и **21g-i** в соотношении 3:1, соответственно (схема 12).



бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраен	R	20a,b,d-i/21g-i	Выход 20a,b,d-i, 21g-i, %
<b>9a</b>	4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	1:0	83
<b>9b</b>	3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	1:0	81
<b>9d</b>	4- $\text{BrC}_6\text{H}_5$	1:0	79
<b>9e</b>	3- $\text{ClC}_6\text{H}_5$	1:0	78
<b>9f</b>	4- $\text{FC}_6\text{H}_5$	1:0	85
<b>9g</b>	$\text{CH}(\text{CH}_2)_2$	3:1	76
<b>9h</b>	$\text{CH}(\text{CH}_2)_4$	3:1	78
<b>9i</b>	$\text{CH}(\text{CH}_2)_5$	3:1	82

**Схема 12.** Окисление функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов *m*-хлорнадбензойной кислотой.

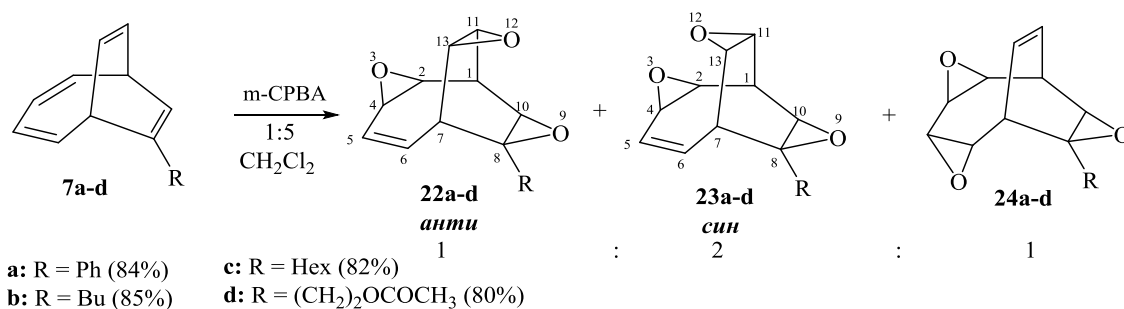
Таким образом, нами впервые осуществлено окисление бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с помощью *m*-хлорнадбензойной кислотой, приводящее к образованию ранее неописанных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с выходами 65-85%.

#### 4. Эпоксидование бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты

Получив нетривиальные результаты по окислению замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов *m*-хлорнадбензойной кислотой, на следующем этапе диссертационного исследования мы приступили к изучению реакции окисления

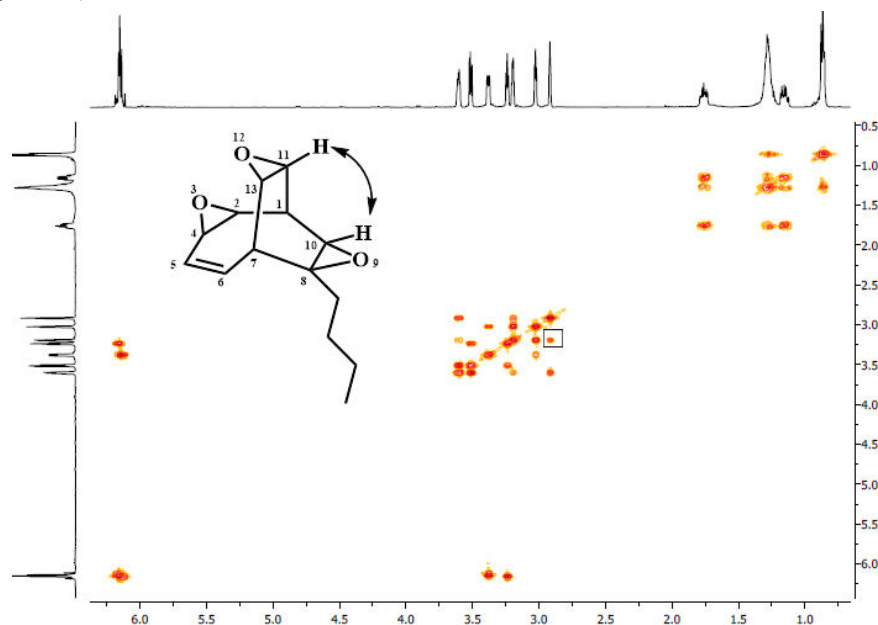


данных циклоаддуктов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты. В результате нами установлено, что реакция окисления алкил(фенил)замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **7a-d** *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:5, в разработанных условиях ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °С (3ч), 25 °С (12 ч)), проходит с образованием пентациклических эпоксидов **22-24a-d** в соотношении 1:2:1. При этом во всех случаях одна двойная связь остается незатронутой (схема 13).



**Схема 13.** Окисление алкил(фенил)замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов *m*-хлорнадбензойной кислотой.

Структура полученных эпоксидов подтверждена методами одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. Оксираны **22a-d** характеризуются *анти*-ориентацией эпоксидной группы O(12) в отличие от его *син*-стереоизомера **23a-d**. Подтверждением *син*-конфигурации оксиранового цикла в стереоизомерах **23a-d** является наличие кросс-пика в спектре COSY, отвечающее корреляции протонов  $\text{H}_{11} \leftrightarrow \text{H}_{10}$  с константой спин-спинового взаимодействия  $^4J_{11,10} = 2.5$  Гц. Напротив, для *анти*-стереоизомера **22a-d** подобной корреляции в спектре COSY не наблюдается (рис. 3).



**Рисунок 3.** Спектр ЯМР COSY соединения **23b**.

Эпоксиды **22a** и **24a** являются кристаллическими веществами, для которых было проведено рентгеноструктурное исследование. На рисунках 4 и 5 представлены данные рентгеноструктурного анализа эпоксидов **22a** и **24a**.

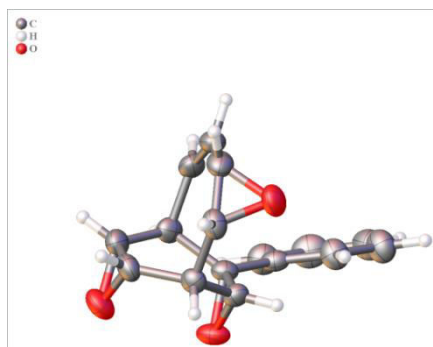


Рисунок 4. Структура эпоксиды **22a** в кристалле.

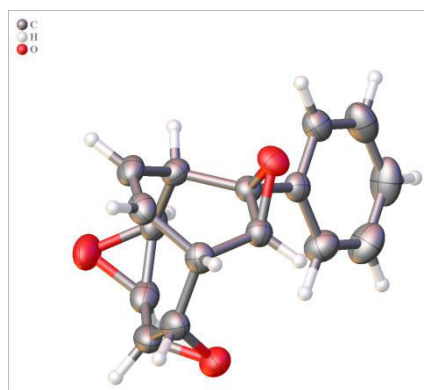


Рисунок 5. Структура эпоксиды **24a** в кристалле.

В продолжение исследования по синтезу полициклических оксирановых соединений, мы изучили реакции окисления бензилен- и алкилиден-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, полученных циклоприсоединением ЦОТТ с 1,2-диенами. Обнаружено, что окисление гексил(фенил)замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов *m*-хлорнадбензойной кислотой в разработанных условиях (бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен:*m*-CPBA = 1:5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С (3ч), 25 °С (12 ч)) приводит к образованию эпоксидов **25,26a,b** в соотношении 1:4 с выходами 80-82% (схема 14).

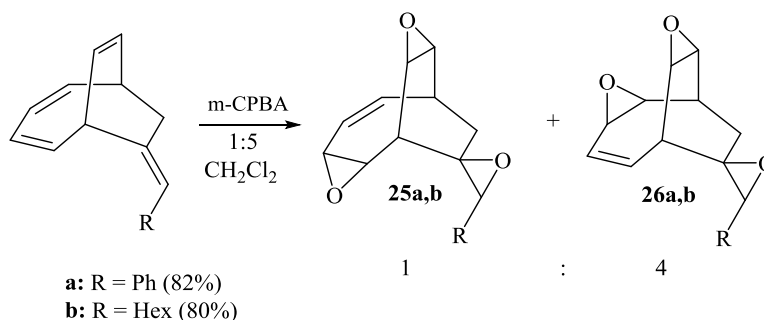
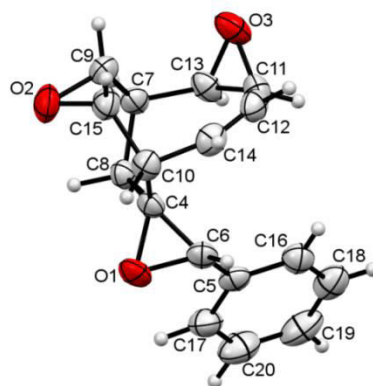


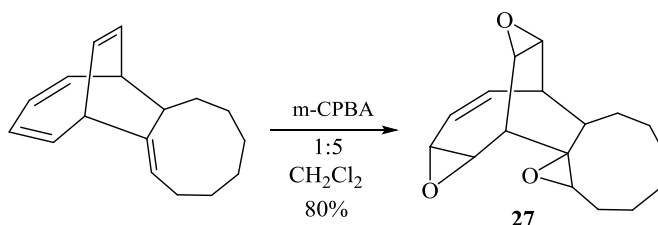
Схема 14. Окисление бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов *m*-хлорнадбензойной кислотой.

Эпоксид **26a** представляет собой кристаллическое вещество, для которого было проведено рентгеноструктурное исследование. На рисунке 6 представлена структура эпоксиды **26a** в кристалле (рис. 6).



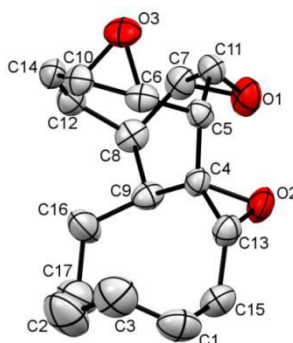
**Рисунок 6.** Структура эпоксиды **26a** в кристалле.

Обнаружено, что реакция трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена с *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:5, в разработанных условиях (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °С (3ч), 25 °С (12 ч)) приводит к селективному образованию 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>15,17</sup>.0<sup>18,20</sup>]икос-13-ена **27** с выходом 80% (схема 15).



**Схема 15.** Окисление трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена *m*-хлорнадбензойной кислотой.

Кристаллическая структура полученного оксирана **27** доказана методом РСА (рис. 7).



**Рисунок 7.** Структура 3,16,19-триоксагексацикло[10.5.3.0<sup>2,4</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>15,17</sup>.0<sup>18,20</sup>]икос-13-ена **27** в кристалле.

Таким образом, впервые осуществлено оксидирование бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с помощью избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты с получением ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

## 5. Исследование противоопухолевой активности *in vitro* бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов

С целью изучения влияния структуры и природы заместителя в синтезированных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенах на проявляемую ими противоопухолевую активность, мы провели исследование *in vitro* соединений **9a-v**, **11** и **13a-g** на опухолевых клеточных линиях Jurkat, K562, и U937. Исследования противоопухолевой активности полученных бициклов проводились в лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии при ИНК РАН.

Было установлено, что высокую противоопухолевую активность на всех используемых клеточных линиях проявили бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены **9g-i**, содержащие циклоалкановый заместитель, при этом цитотоксическая активность убывает в ряду  $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$  (**9g**) <  $\text{CH}(\text{CH}_2)_5$  (**9i**) <  $\text{CH}(\text{CH}_2)_4$  (**9h**). Введение атома галогена (**9d-f**) в ароматический фрагмент приводит к увеличению цитотоксичности бициклических соединений в ряду *m*-Cl (**9e**) < *p*-Br (**9d**) < *p*-F (**9f**). Обнаружено, что наличие в структуре бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена **11**, **13f** заместителя с гидроксильной группой приводит к заметному уменьшению цитотоксической активности:  $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$  (**13f**) <  $\text{CH}_2\text{OH}$  (**11**).

Результаты исследований противоопухолевой активности бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов показывают, что клеточные линии НЕК293, Jurkat, K562 и A549 проявляют различную степень чувствительности к испытываемой серии бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **14a,b** и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **18a,b**.

Значения  $\text{CC}_{50}$  тестируемых соединений находятся в интервале  $0.24 \pm 0.02$  -  $2.11 \pm 0.04$   $\mu\text{M}$ . Фенил-замещенный бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-дион **18a** оказался самым активным ингибитором роста опухолевых клеток НЕК293, Jurkat, A549 и K562, так как он проявляет цитотоксичность, даже присутствуя в более низкой концентрации ( $\text{CC}_{50}$   $0.24 \pm 0.02$  -  $0.58 \pm 0.05$   $\mu\text{M}$ ), чем камптотецин ( $\text{CC}_{50}$   $25.17 \pm 0.9$  -  $82.9 \pm 1.3$   $\mu\text{M}$ ) или этопозид ( $\text{CC}_{50}$   $19.45 \pm 0.8$  -  $74.5 \pm 1.8$   $\mu\text{M}$ ). Обнаружено, что диол **14a** имеет более слабую цитотоксическую активность по отношению к НЕК293, Jurkat, и K562 ( $\text{CC}_{50}$   $0.84 \pm 0.09$  -  $1.74 \pm 0.18$   $\mu\text{M}$ ). Соединения **14b** и **18b** проявили слабую противоопухолевую активность *in vitro* -  $\text{CC}_{50}$   $1.12 \pm 0.11$  -  $2.1 \pm 0.2$   $\mu\text{M}$ .

В развитие дальнейших исследований по изучению влияния структуры и природы заместителя синтезированных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола на проявляемую ими противоопухолевую активность нами проведено *in vitro* тестирование соединений **20a,b,d-i** и **21g-i** на опухолевых клеточных линиях Jurkat, K562, HL-60, U937.

Установлено, что бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы **20a**, **20b**, содержащие *p*- и *m*-толильные заместители, показали практически одинаковую цитотоксическую активность на всех используемых клеточных линиях. Введение галогена **20d-f** в ароматический фрагмент приводит к значительному увеличению цитотоксичности исследуемых бициклов в ряду *m*-Cl (**20e**) <*p*-Br (**20d**) <*p*-F (**20f**). Результаты изучения противоопухолевой активности изомерных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **20g-i** и **21g-i** показали, что в каждой паре соединений наибольшую активность проявляют изомеры **21g-i**, при этом наибольшую активность проявили бициклы с циклопентановым **20h**, **21h** и циклогексановым **20i**, **21i** заместителями.

Таким образом, в результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL-60, HEK293 и A549.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной диссертационной работы выполнена программа оригинальных фундаментальных исследований по изучению каталитического [6π+2π]-циклоприсоединения ЦОТТ с 1,2-диенами, моно- и дизамещенными ацетиленами и сопряженными 1,3-диенами различной структуры под действием комплексных кобальтсодержащих катализаторов с получением ранее неописанных в мировой литературе бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с высокими выходами (70-95%).

Установлено, что в реакцию [6π+2π]-циклодимеризации ЦОТТ могут быть вовлечены функционально-замещенные ацетилены и 1,2-диены, что открывает перспективы синтеза нового класса бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, содержащих в своей молекуле атомы кислорода, азота, серы, кремния и галогена.

Одновременно удалось заменить в составе кобальтсодержащего катализатора достаточно дорогостоящий и дефицитный CoI<sub>2</sub> на более доступный и дешевый Co(acac)<sub>2</sub> с сохранением каталитической активности и селективности действия в [6π+2π]-циклоприсоединении ЦОТТ с непредельными соединениями.

К числу важных достижений диссертационной работы следует также отнести открытие реакций окислительной электрофильной скелетной изомеризации бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в ранее неописанные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Реакция имеет общий характер, поскольку реализуется в присутствии и других надкислот.

В плане практического применения результатов диссертационного исследования и поиска эффективных противоопухолевых препаратов проведены биологические испытания ряда синтезированных образцов соединений с использованием современных клеточных технологий в лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии при ИНК РАН.

В результате проведенных испытаний, среди синтезированных бициклических карбоциклов, обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* в ряду бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов, что открывает перспективы использования последних в качестве ключевых прекурсоров при разработке современных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

## ВЫВОДЫ

1. В результате выполнения программы исследований реакций каталитической циклосодимеризации ЦОТТ с 1,2-диенами, алкинами, 1,3-алкадиинами и селективной окислительной функционализации полученных циклоаддуктов разработаны высокоэффективные методы синтеза ранее не описанных и практически важных полифункциональных би-, три- и полициклических соединений с высокими выходами.

2. Впервые осуществлено регио- и стереоселективное  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов циклической и ациклической структуры к ЦОТТ в присутствии четырехкомпонентной каталитической системы  $\text{CoI}_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ , приводящее к образованию замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена с высокими выходами (65–85%).

3. Впервые разработана эффективная каталитическая система  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ , позволяющая проводить  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение O-, S-, N-, Hal-, Si-содержащих алкинов и 1,3-алкадиенов к ЦОТТ с получением функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с выходами >90%.

4. Впервые разработан эффективный метод синтеза труднодоступных замещенных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов скелетной перегруппировкой бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. На основании теоретических расчетов представлен наиболее вероятный механизм

скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]декановой структуры в бицикло[4.3.1]декановый каркас.

5. Впервые осуществлено эпоксидирование бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислотой с получением ранее неописанных полициклических оксирановых соединений, представляющих интерес для синтеза новых классов биологически активных соединений.

6. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL-60, НЕК293 и А549.

#### Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-cycloadditions of 1,2-dienes to 1,3,5,7-cyclooctatetraene / V. A. Dyakonov, G. N. Kadikova, **G. F. Gazizullina**, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Letters – 2015. – V. 56. – P. 2005-2007.

2. Дьяконов, В. А. Первый пример [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединения 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену, катализируемого соединениями Со(І) / В. А. Дьяконов, Г.Н. Кадикова, **Г.Ф. Газизуллина**, У. М.Джемилев // Известия Академии Наук, Серия химическая – 2016. - № 1. – С. 200-202.

3. Dyakonov, V. A. Cobalt-Catalyzed [6+2] Cycloaddition of Alkynes with 1,3,5,7-Cyclooctatetraene as a Key Element in the Direct construction of Substituted Bicyclo[4.3.1]decanes / V. A. Dyakonov, G. N. Kadikova, L. U. Dzhemileva, **G. F. Gazizullina**, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // The Journal of Organic Chemistry – 2017. – V. 82(1). – P. 471-480.

4. D'yakonov, V. A. Oxidative skeletal rearrangement of bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes to bicyclo[4.3.1]deca-2,4,8-triene-7,10-diols and study of the antitumor activity of the products *in vitro* / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, L. U. Dzhemileva, **G. F. Gazizullina**, M. M. Unusbaeva, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron – 2018 – V. 74. – № 30. – P. 4071-4077.

5. D'yakonov, V. A. Cobalt(I)-Catalyzed Cycloaddition of Functionally Substituted Alkynes and 1,3-Diynes to 1,3,5,7-Cyclooctatetraene in the Synthesis of Bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes / V. A. D'yakonov, G. N. Kadikova, **G. F. Gazizullina**, U. M. Dzhemilev // Chemistry Select – 2018. – V. 3. - № 22. – P. 6221-6223.

6. D'yakov, V. A. [Co]-catalyzed [6+2]-cycloaddition of 1,2-dienes to 1,3,5,7-cyclooctatetraene / V. A. D'yakov, G. N. Kadikova, **G. F. Gazizullina**, U. M. Dzhemilev // *Molecular Complexity in Modern Chemistry: сб. тезисов докладов г.Москва, 2014.* – С. 167.
7. Зиганшина, А. И. Каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену / А. И. Зиганшина, В. А. Дьяконов, Г. Н. Кадилова, **Г. Ф. Газизуллина**, У. М. Джемилев // «Научное и экологическое обеспечение современных технологий»: материалы I Всероссийской конференции молодых ученых: сб. тезисов докладов. Уфа, 2015. – С. 92.
8. Кадилова, Г. Н. Необычная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием м-хлорнадбензойной кислоты / Г. Н. Кадилова, В. А. Дьяконов, **Г. Ф. Газизуллина**, У. М. Джемилев // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: сб. тезисов докладов. Екатеринбург, 2016. – С. 430.
9. Kadikova, G. N. Oxidation of bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes – new in the construction of substituted bicyclo[4.3.1]deca-2,4,8-trienes / G. N. Kadikova, V. A. Dyakov, **G. F. Gazizullina**, U. M. Dzhemilev // X Международная конференция молодых ученых по химии «МЕНДЕЛЕЕВ - 2017»: сб. тезисов докладов. Санкт-Петербург, 2017. – С. 249.
10. Kadikova, G. N. A new strategy in the synthesis of substituted bicyclo[4.3.1]deca-2,4,8-trienes – promising precursor synthesis of biologically active compounds / G. N. Kadikova, V. A. Dyakov, **G. F. Gazizullina**, U. M. Dzhemilev // 3-я Российская конференция по медицинской химии: сб. тезисов докладов. Казань, 2017. – Р. 232.
11. Кадилова, Г. Н. Окисление бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов с помощью м-хлорнадбензойной кислоты / Г. Н. Кадилова, В. А. Дьяконов, **Г. Ф. Газизуллина**, У. М. Джемилев // Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2018. – С. 144.
12. Кадилова, Г. Н. Со(I)-Катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение функционально-замещенных алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену – эффективный метод синтеза бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов / Г. Н. Кадилова, В. А. Дьяконов, **Г. Ф. Газизуллина**, У. М. Джемилев // Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2018. – С. 145.
13. Патент РФ 2015105616/04, 18.02.2015. Джемилев У. М., Дьяконов В. А., Кадилова Г. Н., **Газизуллина Г. Ф.** Способ получения (Е)-бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов. Патент России. № 2605428. Зарегистрирован 10.09.2016. Бюл. № 25.
14. Патент РФ 2017110613, 29.03.2017. Джемилев У. М., Дьяконов В. А., Кадилова Г. Н., **Газизуллина Г. Ф.** Способ совместного получения 1-алкил(фенил)бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов и 6-алкилбицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов. Патент России № 2677651. Зарегистрирован 01.10. 2018. Бюл. № 28.