

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской  
академии наук  
(УФИЦ РАН)

Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное  
подразделение Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук  
(ИНК УФИЦ РАН)

На правах рукописи

**НАСРЕТДИНОВ РАМИЛЬ НУРФАИЗОВИЧ**

**РЕАКЦИИ  $[6\pi+2\pi]$ - и  $[4\pi+2\pi]$ -ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С  
УЧАСТИЕМ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,5-ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ И 1,3,5-  
ЦИКЛООКТАТРИЕНА, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ СОЕДИНЕНИЯМИ  
ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД**

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,  
профессор РАН

Рецензенты:

**Рамазанов Ильфир Рифович**  
доктор химических наук, профессор  
РАН, Институт нефтехимии и  
катализа УФИЦ РАН

**Султанов Рифкат Мухатьярович**  
доктор химических наук, профессор,  
Уфимский государственный  
нефтяной технический университет

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** На протяжении нескольких десятилетий би- и полициклические соединения являются объектами пристального внимания химиков-синтетиков. Разработка эффективных методов синтеза полициклических карбо- и гетерокарбоциклов относится к числу важнейших задач органической химии, в виду их широкого распространения в природе и большого спектра проявляемой биологической активности. Так, на основе ряда полициклических и каркасных синтонов разработаны эффективные методы получения таких известных в настоящее время препаратов как ингенол, таксол, изокомен, ремантадин и их аналогов, широко применяемых в медицинской практике для лечения опасных заболеваний человека. Следует отметить, что ахиллесовой пятой химии полициклов остаются низкие выходы целевых продуктов, поскольку зачастую их синтезы требуют применения дорогостоящих исходных реагентов, а также отличаются многостадийностью операций по получению, выделению и очистке целевых соединений. Поэтому разработка одnoreакторных методов направленного синтеза труднодоступных карбо- и гетерокарбоциклов заданной структуры является важной и актуальной задачей современной органической химии и химической технологии.

Анализ мировой литературы показывает, что в настоящее время одним из наиболее разрабатываемых и широко распространенных методов синтеза би- и полициклических соединений являются реакции каталитического циклоприсоединения с участием циклических триенов. В указанном направлении исследований перспективным мономером выступает 1,3,5-циклогептатриен (ЦГТ), реакции циклосодимеризации которого позволяют получать широкий спектр труднодоступных и практически важных карбоциклов в одну препаративную стадию. Между тем, если каталитические превращения с участием ЦГТ изучены достаточно хорошо, то совершенно противоположная картина характерна для его замещенных производных. Согласно анализу литературных данных реакции каталитического

циклоприсоединения замещенных ЦГТ, в том числе азациклогептатриенов – азепинов практически не изучены. В литературе присутствуют единичные публикации по платино-катализируемой циклизации 1-алкинилзамещенных ЦГТ, каталитической циклосодимеризации 1-алкил-, фенил-замещенных ЦГТ под действием соединений титана и Cr(0)-катализируемому циклоприсоединению N-карбоалкоксиязепинов. С другой стороны, еще одним перспективным, по нашему мнению, но малоизученным представителем циклических триенов в синтезе труднодоступных полициклических соединений выступает 1,3,5-циклооктатриен (ЦОТ), реакции каталитического циклоприсоединения которого также практически не исследованы.

Несомненно, осуществление реакций каталитического циклоприсоединения с участием упомянутых выше циклических триенов, открывает исключительные перспективы для синтеза широкого круга важных и труднодоступных полициклических соединений, обладающих высоким прикладным значением.

В связи с вышеизложенным, исследования по разработке высокоэффективных методов синтеза ранее неописанных карбо- и гетерокарбоциклов на основе реакций каталитического циклоприсоединения с участием малоизученных циклических триенов - 1,3,5-циклооктатриена, 1-, 7-замещенных-1,3,5-циклогептатриенов и N-карбоэтоксиязепаина является важной и актуальной задачей.

**Цель исследования.** Разработка эффективных и селективных каталитических систем на основе соединений переходных металлов, позволяющих осуществлять  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,3-бутадинов,  $\alpha,\omega$ -диинов к ЦОТ, а также  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканам, 1-алкил-, бензил-, гидроксиметил-1,3,5-циклогептатриенам и N-карбоэтоксиязепину.

В рамках диссертационной работы определены следующие наиболее важные задачи:

- Разработать эффективные и селективно действующие катализаторы на основе соединений кобальта и оптимальные условия для синтеза замещенных трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов [4π+2π]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω-диенов различной структуры к ЦОТ.
- Осуществить каталитическую циклодимеризацию бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов с алкинами с получением новых классов практически важных полициклических соединений - бис(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов.
- Разработать высокоэффективные каталитические системы на основе соединений титана и кобальта, позволяющих осуществлять [6π+2π]-циклоприсоединение терминальных и дизамещенных алкинов к 1-алкил-, бензил-, гидроксиметил-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам.
- Осуществить каталитическую циклодимеризацию N-карбозтоксиазепина с алкинами с получением ранее неописанных классов гетерокарбозтоциклических соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов.

**Научная новизна.** Впервые разработана эффективная каталитическая система на основе Co(асас)<sub>2</sub> и оптимальные условия для синтеза замещенных трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов [4π+2π]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω-диенов различной структуры к 1,3,5-циклооктатриену.

Впервые осуществлена каталитическая циклодимеризация бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов с Si-замещенными алкинами с получением новых классов практически важных полициклических соединений - бис(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов.

Впервые разработаны высокоэффективные каталитические системы на основе соединений титана и кобальта, позволяющие осуществлять [6π+2π]-циклоприсоединение терминальных и дизамещенных алкинов к 1-алкил-, бензил-, гидроксиметил-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам.

Впервые осуществлена Co(I)-катализируемая циклодимеризация N-карбозтоксиазепина с терминальными алкинами с получением ранее

неописанных классов гетерокарбоциклических соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (75-96%).

**Практическая ценность работы.** В результате проведенных исследований реакций  $[4\pi+2\pi]$ - и  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения алкадинов и алкинов к ЦОТ, бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканам, 1-алкил-, бензил-, гидроксиметил-1,3,5-циклогептатриенам и N-карбозтоксиязепину под действием каталитических систем на основе соединений Ti и Co разработаны эффективные методы получения практически важных карбо- и гетероциклов - замещенных трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов, бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и 9-аза-бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов. Полученные би- и полициклические соединения представляют значительный интерес в качестве ключевых полупродуктов для получения потенциальных лекарственных препаратов и ценных биологически активных соединений. В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда синтезированных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, что открывает перспективы их возможного использования в качестве ценных фармацевтических субстанций в синтезе лекарственных соединений.

**Апробация работы и публикации.** Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 2016 г), Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (г. Новосибирск, 2017 г), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (г. Уфа, 2018 г), Байкальской школе-конференции по химии (г. Иркутск, 2018 г), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 2019 г). По материалам диссертационной работы опубликовано 3 статьи в зарубежных журналах индексируемых Web of Science, 6 тезисов докладов конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора на тему «Реакции циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов в присутствии комплексов переходных металлов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы из 111 наименований. Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста, включает 6 рисунков, 5 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Кобальт(II)-катализируемое $[4\pi+2\pi]$ циклоприсоединение 1,3-диенов к 1,3,5-циклооктатриену

С целью разработки эффективных методов получения новых классов непредельных полициклических структур, на первом этапе диссертационного исследования мы изучили каталитическую циклосодимеризацию ЦОТ с алкадиинами, а именно с дизамещенными 1,3-бутадиинами. Следует отметить, что реакции каталитического циклоприсоединения с участием ЦОТ являются практически не изученными. К началу наших исследований в литературе было известно ограниченное число публикаций, в которых представлены реакции содимеризации с участием стехиометрических количеств труднодоступных Fe-,<sup>1</sup> Cr-,<sup>2</sup> Ru<sup>3</sup>-содержащих комплексов ЦОТ, а также каталитические превращения ЦОТ в присутствии соединений Mo<sup>4</sup> и Co<sup>5</sup>.

В развитие указанных выше исследований по синтезу новых карбоциклических соединений на основе ЦОТ, мы впервые исследовали реакции циклосодимеризации последнего с алкадиинами. В качестве катализатора была использована четырехкомпонентная система

<sup>1</sup> Davis R.E., et al. J. Am. Chem. Soc., **1974**, 27, 7562-7564.

<sup>2</sup> Rigby J.H., Scribner S., Heeg M.J. Tetrahedron Lett., **1995**, 36, 8569-8572.

<sup>3</sup> Itoh K., Mukai K., Nagashima H., Nishiyama H., Chem. Lett. **1983**, 499-502.

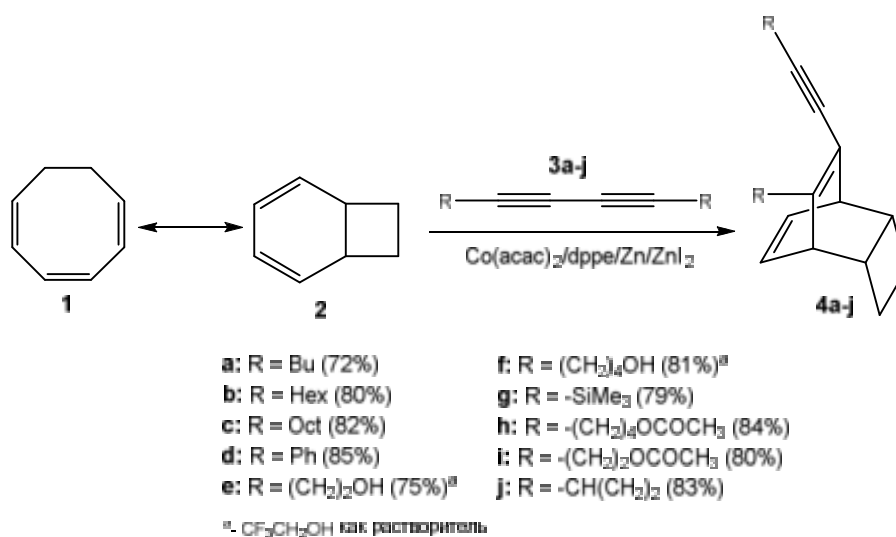
<sup>4</sup> Schmidt T. Chem. Ber., **1997**, 130, 453-461.

<sup>5</sup> Achard, M.; Mosrin, M.; Tenaglia, A.; Buono, G. J. Org. Chem. **2006**, 71, 2907-2910.

Co(acac)<sub>2</sub>/dppe/ZnI<sub>2</sub>/Zn, показавшая хорошие результаты в реакциях циклоприсоединения алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену.<sup>6</sup>

Первоначально, в качестве объектов исследования были выбраны симметричные сопряженные диены – алкил-, фенил-замещенные 1,3-бутадины, в том числе содержащие функциональные группы (спиртовые, эфирные) и триметилсилильный заместитель. Известно, что ЦОТ **1** находится в таутомерном равновесии с бицикло[4.2.0]окта-2,4-диеном **2**.<sup>7</sup> В ходе проведенных исследований обнаружено, что в разработанных условиях (диин:ЦОТ:Co(acac)<sub>2</sub>:dppe:Zn:ZnI<sub>2</sub> = 1:1:0.10:0.10:0.30:0.20, дихлорэтан, 20 ч, 60 °С) в реакцию содимеризации с 1,3-бутадиинами **3a-d,g-j** вступает валентный таутомер ЦОТ бицикло[4.2.0]окта-2,4-диен **2** с образованием [4π+2π]-циклоаддуктов - трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов **4a-d,g-j** с выходами 72–85%. Наряду с основным содимером наблюдается образование минорного [6+2] циклоаддукта ЦОТ в количестве не превышающим 5%. Установлено, что на реакцию с дииндиолами **3e,f** существенное влияние оказывает природа растворителя. В среде дихлорэтана реакция не идет, при использовании в качестве растворителя трифторэтанола образуются циклоаддукты **4e,f** с высокими выходами (75% и 81%) (схема 1).

**Схема 1.** Кобальт(І)-катализируемое циклоприсоединение 1,3-бутадиinov к ЦОТ.

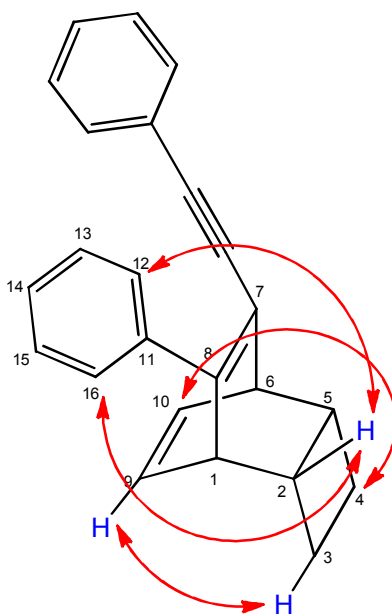


<sup>6</sup> D'yakonov V. A., et al. J. Org. Chem., **2017**, 82, 471-480.

<sup>7</sup> Cope A. C.; Haven, A. C.; Ramp, F. L.; Trumbull, E. R. J. Am. Chem. Soc. **1952**, 74, 4867-4871.



Структура соединений **4a-j** подтверждается данными одно- ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) и двумерных (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР. *Анти*-ориентация циклобутанового кольца относительно замещенной мостиковой части молекулы однозначно доказана наличием кросс-пиков в эксперименте  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY. Например, в спектре NOESY аддукта **3d** присутствуют кросс-пики между *син*-ориентированными протонами  $\delta\text{H}_2\text{C}(3)$ ,  $\delta\text{H}_2\text{C}(4)$  и сигналами протонов двойной связи  $\delta\text{HC}(9)$ ,  $\delta\text{HC}(10)$ , а также кросс-пики между *орто*-протонами  $\delta\text{HC}(12)$ ,  $\delta\text{HC}(16)$  фенильного заместителя и протоном  $\delta\text{HC}(2)$  (Рисунок 2).

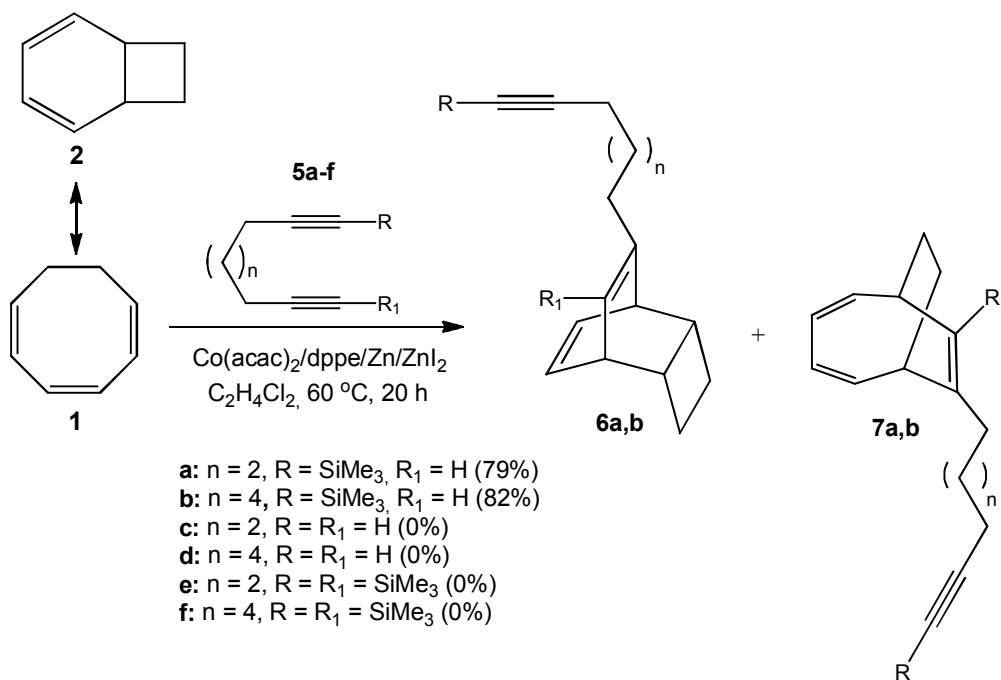


**Рисунок 2.** Ключевые NOESY корреляции ( $\leftrightarrow$ ) в соединении **4d**

С целью расширения области приложения разработанной нами реакции ЦОТ с 1,3-диинами, а также распространения данного метода конструирования трициклодекадиенов на  $\alpha,\omega$ -диацетилены мы изучили циклодимеризацию ЦОТ с  $\alpha,\omega$ -диинами различной структуры с участием Со-содержащей каталитической системы. Установили, что в разработанных условиях ЦОТ не вступает в реакцию с  $\alpha,\omega$ -диинами **5c-f**. Однако, с диинами **5a,b**, в которых одна тройная связь защищена триметилсилильной группой, реакция проходит достаточно успешно. Обнаружено, что в результате реакции циклоприсоединения ЦОТ с триметил(алкадиинил)силанами **5a,b**

под действием каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  в дихлорэтане за 20 часов при  $60^\circ\text{C}$  наблюдается образование  $[4\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов **6a,b** (с участием бицикло[4.2.0]окта-2,4-диена **2**) и  $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов **7a,b** (с участием ЦОТ **1**) в соотношении 8:1 соответственно (Схема 2).

**Схема 2.** Кобальт(I)-катализируемое циклоприсоединение  $\alpha,\omega$ -диенов к ЦОТ

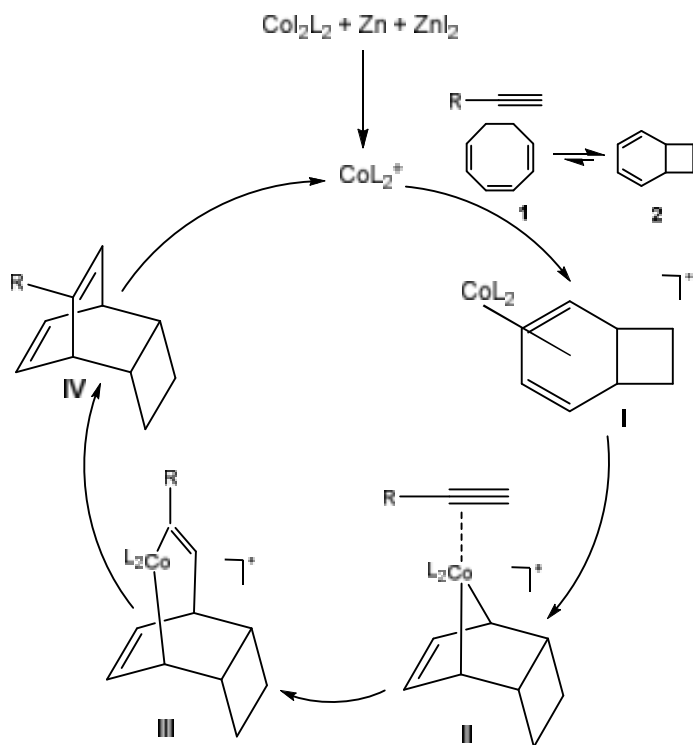


К сожалению, все наши попытки вовлечь вторую ацетиленовую группу в исходных 1,3- и  $\alpha,\omega$ -диенах в реакцию с ЦОТ были безуспешны. Вероятно, в условиях циклодимеризации образующиеся циклоаддукты (**4a-j**) и (**6a,b**) дают прочные комплексы с центральным атомом катализатора за счет участия в координационной сфере последнего одновременно ацетиленовой группы и двойных связей в бициклооктадиеновом фрагменте, что и приводит к дезактивации катализатора.

Согласно литературным данным,<sup>5</sup> реакция  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения алкинов к ЦОТ может проходить по следующему механизму. На первом этапе при восстановлении  $\text{Co}(\text{II})$  цинком образуется катионный комплекс  $[\text{Co}(\text{I})\text{L}_2]^+$ , при этом роль  $\text{ZnI}_2$  заключается в ускорении данного процесса. Координация бицикло[4.2.0]окта-2,4-диена **1** с  $[\text{Co}(\text{I})\text{L}_2]^+$  приводит к формированию комплекса **I**. В результате окислительного

циклометаллирования **I** с последующей координацией алкина образуется кобальтокарбоцикл **II**. Внедрение алкина по связи Co-C формирует кобальтокарбобоцикл **III**. Последующее восстановительное элиминирование кобальта приводит к образованию целевого аддукта **IV** и регенерации активного комплекса  $[\text{Co(I)}\text{L}_2]^+$  (Схема 3).

**Схема 3.** Предполагаемый механизм кобальт(I)-катализируемого  $[4\pi+2\pi]$  циклоприсоединения алкинов к ЦОТ.

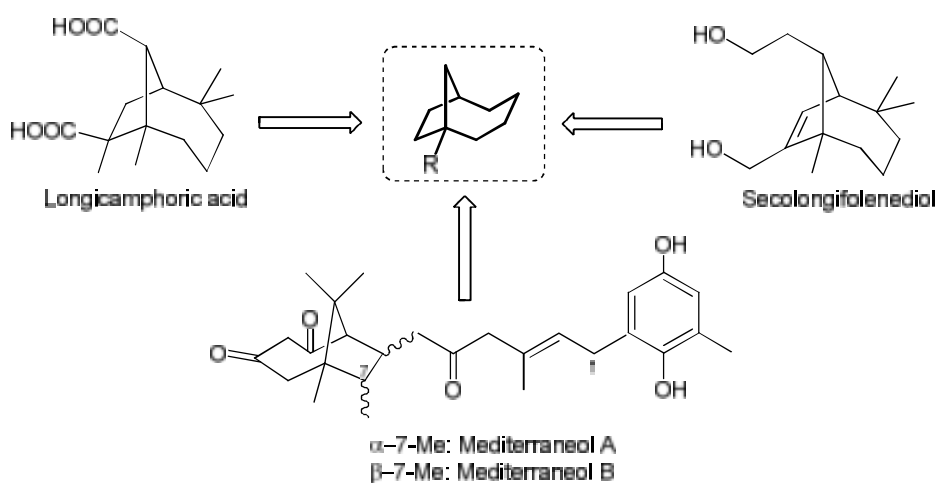


Таким образом, нами впервые осуществлено  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение замещенных 1,3-бутадиinov и  $\alpha,\omega$ -диinov различной структуры к 1,3,5-циклооктатриену в присутствии многокомпонентной каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  с получением трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов с выходом 72-85%.

## 2. $[6\pi+2\pi]$ -Циклоприсоединение алкинов к 1-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам, катализируемое комплексами титана и кобальта

В развитие исследований по синтезу уникальных полициклических соединений на основе малоизученных циклических триенов, мы приступили

к исследованию реакций циклоприсоединения 1-замещенных 1,3,5-циклогептатриенов. Данное направление исследований является перспективным, поскольку [6+2]-циклоаддукты замещенных ЦГТ с алкинами - бицикло[4.2.1]нонтриены представляют несомненный интерес и актуальность для развития химии биологически активных и лекарственных соединений. Бицикло[4.2.1]нонановый остов является ключевым структурным элементом важных терпеноидов и их метаболитов, таких как производные медитерранеолов А и В, лонгифолана, секо-лонгифолиндиола, обладающих выраженной противоопухолевой активностью (Рисунок 3). Между тем, необходимым условием широкого использования бицикло[4.2.1]нонанов в синтезе ценных биологически активных и природных соединений является разработка эффективных методов их получения, в том числе бициклононанов, содержащих в структуре реакционноспособные функциональные заместители различной природы.



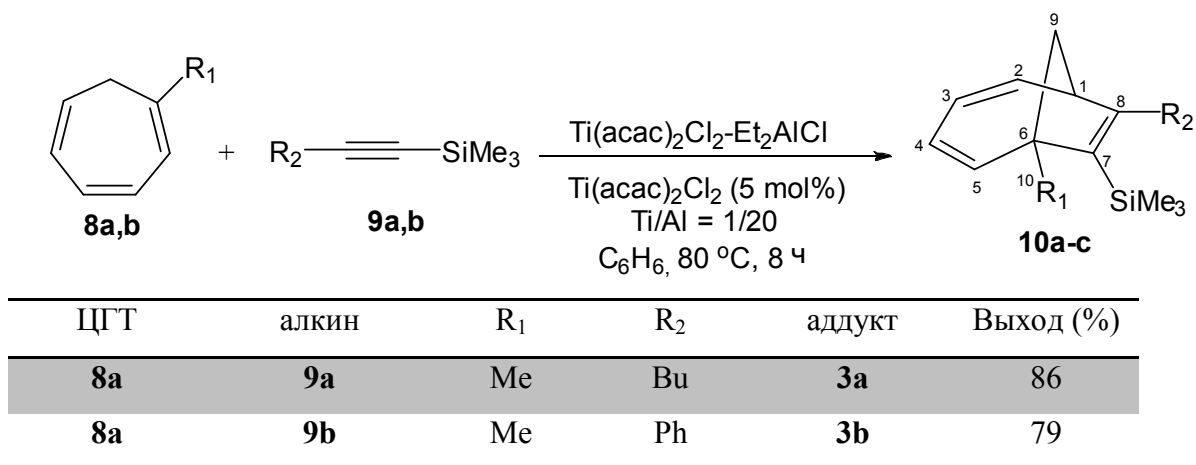
**Рисунок 3.** Природные соединения с бицикло[4.2.1]нонановым остовом

Анализ мировой литературы показывает, что реакции циклосодимеризации ЦГТ с алкинами исследованы достаточно широко, но при этом в литературе отсутствуют сведения о каталитических превращениях

с участием 1-замещенных ЦГТ, за исключением единственной публикации по внутримолекулярной PtCl<sub>2</sub>-катализируемой циклизации 1-алкинилзамещенных ЦГТ.<sup>8</sup> С целью устранения данного пробела, а также синтеза новых бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, в том числе функционально-замещенных, мы впервые изучили каталитическое [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к 1-алкил-, бензил-, гидроксиметилзамещенным ЦГТ.

Первоначально в качестве катализатора использовали разработанную ранее в лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН эффективную систему на основе Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, проявившую высокую активность в реакциях циклоприсоединения с участием ЦГТ и его 7-замещенных производных.<sup>9</sup> В качестве исходных мономеров были использованы Si-замещенные алкины. Установили, что 1-метил-1,3,5-циклогептатриен **8a** и 1-бензил-1,3,5-циклогептатриен **8b** вступают в реакцию [6π+2π]-циклоприсоединения с Si-содержащими алкинами **9a,b** под действием каталитической системы Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl (5 мол% Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ti/Al = 1:20, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 80 °C, 8 ч) с образованием замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **10a-c** в виде единственного региоизомера (Схема 4).

**Схема 4.** Титан-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к 1-метил-, бензил-1,3,5-циклогептатриенам.



<sup>8</sup> Tenaglia A., Gaillard S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2454-2457.

<sup>9</sup> Дьяконов В. А., Кадикова Г. Н., Джемилев У. М. *Успехи химии*, **2018**, *87* (8), 797-820.

Структура полученных соединений **10a-c** надежно доказана с помощью методов одномерной ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР. Например, в корреляционном спектре HMBC циклоаддукта **10a** присутствует кросс-пик между C(7) углеродным атомом и протонами метильной группы  $\text{H}_3\text{C}(10)$  углеродного атома, что однозначно подтверждает указанную структуру.

Дополнительным доказательством структуры бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **10a-c** являются данные рентгено-структурного анализа. Так, из числа полученных циклоаддуктов - (6-бензил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилан **10c** является кристаллическим веществом, для которого было проведено рентгено-структурное исследование, которое полностью доказывает структуру содимера (Рисунок 4).

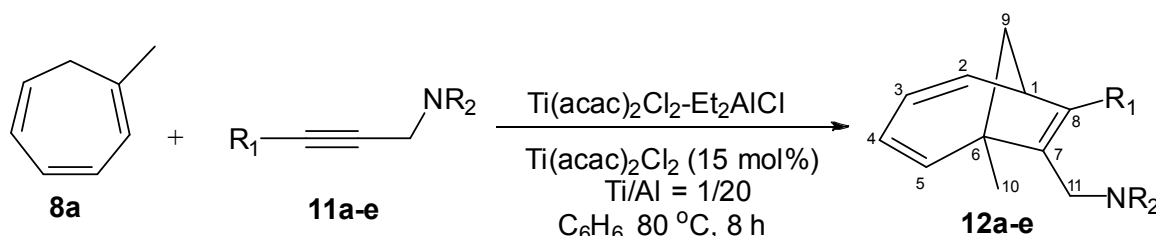


Рисунок 4. Структура соединения **10c** в кристалле

Получив весьма интересные результаты по каталитической циклосодимеризации алкинил(фенил)триметилсиланов с ЦГТ, в продолжение этих исследований изучили реакцию 1-метил-1,3,5-циклогептатриена с замещенными пропаргиламинами, содержащими в структуре диметиламино- и пиперидиновую группы. В результате обнаружили, что наличие в составе исходного алкина атома азота требует

увеличения количества катализатора до 15 мол%, что вероятно, связано с образованием достаточно прочных комплексов с центральным атомом катализатора. Таким образом, в разработанных условиях (15 mol%  $Ti(acac)_2Cl_2$ ,  $Ti/Al = 1:20$ ,  $C_6H_6$ , 80 °C, 8 ч) нам удалось осуществить циклосодимеризацию 1-метилциклогептатриена **8a** с пропаргиламинами **11a-e** под действием каталитической системы  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  с получением азотсодержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **12a-e** с высокими выходами (76-88%) (Схема 5).

**Схема 5.** Титан-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение пропаргиламинов к 1-метил-1,3,5-циклогептатриену.



| пропаргиламин | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                  | аддукт     | Выход (%) |
|---------------|----------------|---------------------------------|------------|-----------|
| <b>11a</b>    | Bu             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>12a</b> | 85        |
| <b>11b</b>    | Hex            | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>12b</b> | 82        |
| <b>11c</b>    | Ph             | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | <b>12c</b> | 78        |
| <b>11d</b>    | Bu             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | <b>12d</b> | 88        |
| <b>11e</b>    | Ph             | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> | <b>12e</b> | 76        |

Аналогично бициклам **10a-c** структура N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **12a-e** доказана с помощью методов одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР. Расположение диметиламино- или пиперидинового заместителя у C(7) углеродного атома в циклоаддуктах **12a-e** подтверждается наличием кросс-пика между протонами H<sub>2</sub>C(11) углеродного атома и протонами метильной группы H<sub>3</sub>C(10) углеродного атома в двумерном спектре NOESY.

Опираясь на ранее полученные результаты по изучению Ti-катализируемой циклодимеризации 1,3,5-циклогептатриена с алкинами,<sup>10</sup> мы полагаем, что  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение алкинов к 1-замещенным-1,3,5-циклогептатриенам проходит по следующему механизму. Первоначально, в результате реакции  $Ti(acac)_2Cl_2$  с  $Et_2AlCl$  образуется комплекс  $Ti(acac)_2Cl$  с галогенидом алюминия. Следует отметить, что аналогичное взаимодействие  $TiCl_4$  с  $Et_2AlCl$  было описано в работах К. Маха.<sup>11</sup> Вероятно, в присутствии избытка  $Et_2AlCl$  может происходить ионизация комплекса  $Ti(acac)_2Cl-AlCl_3$  с образованием ионной пары  $[Ti(acac)_2]^+[AlCl_4]^-$ . Ti(III) катион является активной частицей в синдиотактической полимеризации стирола.<sup>12</sup> Согласно полученным ранее в нашей лаборатории результатам,<sup>10</sup> катион  $Ti(acac)_2^+$  может одновременно координировать молекулу циклогептатриена и молекулу ацетилена (комплекс А). В связи с тем, что образование  $[6\pi+2\pi]$ -аддукта по концертному механизму запрещено правилами Вудварда-Хоффмана, мы полагаем, что первоначально проходит окислительная циклизация на атоме титана молекулы ацетилена и бутадиенового фрагмента циклогептатриена. Аналогичный механизм предложен для родий-катализируемой реакции Дильса-Альдера между 1,3-бутадиеном и ацетиленом.<sup>13</sup> Последующая стадия восстановительного элиминирования через интермедиатное соединение В приводит к получению комплекса бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триена с катионом  $Ti(acac)_2^+$  (комплекс С) (Схема 6).

**Схема 6.** Предполагаемый механизм Ti-катализируемого циклоприсоединения ацетилена к 1,3,5-циклогептатриену.

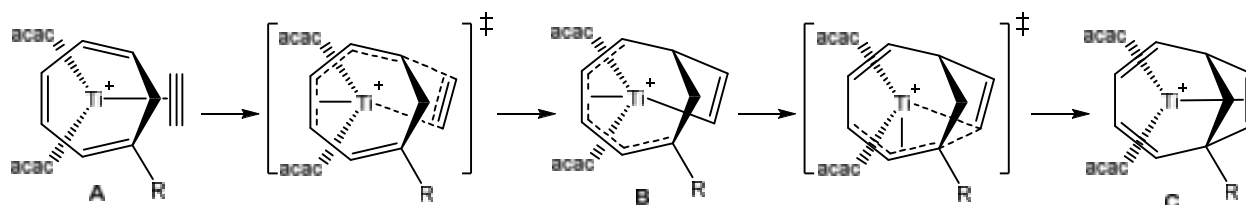
<sup>10</sup> D'yakonov V. A., et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4464–4470.

<sup>11</sup> Mach K., et al. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3295–3302

<sup>12</sup> Grassi A. *Macromolecules* **1997**, *30*, 1884–1889

<sup>13</sup> W. Liao, Z.-X. Yu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11949–11960





Формально стадия превращения интермедиата **A** в интермедиат **B** представляет собой сочетание одного из этиленовых фрагментов ЦГТ с ацетиленовым соединением. Очевидно, что наличие заместителя при  $C_1$ -атоме в молекуле ЦГТ будет препятствовать сближению тризамещенного этиленового фрагмента с алкином, что предопределяет направление внедрения ацетиленового соединения. С другой стороны, известно, что сочетание этилена с кремний- и азот-содержащими ацетиленами на металлах группы IVB происходит таким образом, когда триметилсилил- или аминотетильный заместитель ориентированы в  $\alpha$ -положение относительно атома титана.<sup>14</sup> Таким образом, эти два фактора определяют региоселективность присоединения алкинов **9a,b**, **11a-e** (Схемы 4,5).

Для расширения области приложения упомянутой выше реакции, а также получения новых бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов на основе 1-замещенных ЦГТ мы изучили циклодимеризацию данного мономера с терминальными алкинами, в том числе содержащими функциональные заместители.

Между тем, первые же эксперименты по проведению содимеризации 1-замещенных ЦГТ с терминальными алкинами в присутствии каталитической системы на основе титана не привели к получению желаемых бициклических соединений, так как весь исходный алкин расходовался на побочную реакцию циклотримеризации в тризамещенные бензолы.<sup>11</sup> Поэтому, мы обратили внимание на недавние работы М. Ашара<sup>15,16</sup> и наши собственные результаты<sup>6</sup> по Со-катализируемому циклоприсоединению терминальных

<sup>14</sup> Kadikova R. N., et al. *Synlett* **2019**, 30, 311-314.

<sup>15</sup> Achard M. et al. *Org. Lett.* **2005**, 7 (12), 2353-2356.

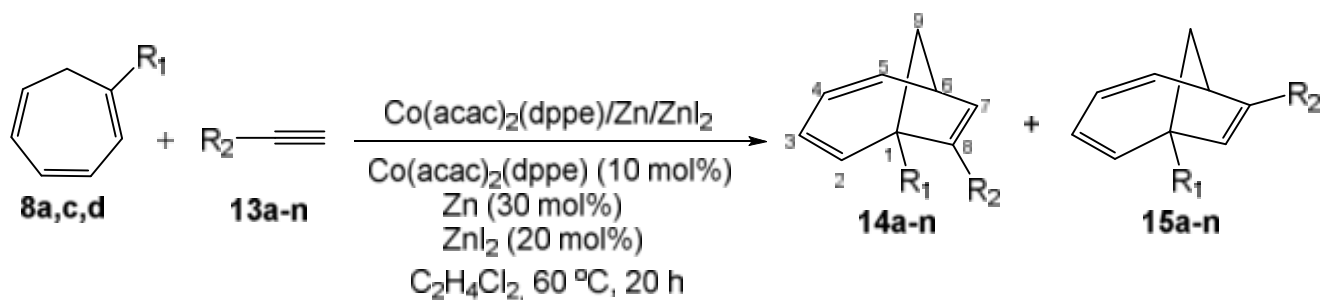
<sup>16</sup> Toselli N. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 280-286.

алкинов к 1,3,5-циклогептатриену и 1,3,5,7-циклооктатетраену [8,12a]. Одновременно, мы поставили задачу по совершенствованию известных в литературе систем на основе кобальта. Так, ранее авторами<sup>6,17,18</sup> была разработана четырехкомпонентная каталитическая система  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ , проявившая высокую эффективность в реакциях циклоприсоединения алкинов к 1,3,5-циклооктатриену и 1,3,5,7-циклооктатетраену. Однако  $\text{Co}(\text{acac})_2$  обладает довольно высокой гигроскопичностью и по этой причине использование данного катализатора крайне проблематично в препаративном отношении. Поэтому с целью повышения устойчивости катализатора к влаге для проведения последующих экспериментов мы использовали предварительно синтезированный комплекс  $\text{Co}(\text{acac})_2$  с 1,2-бис(дифенилфосфино)этаном -  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ , применение которого значительно упрощает проведение эксперимента и характеризуется 100% воспроизводимостью результатов. В итоге с использованием трехкомпонентной кобальт-содержащей каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ , мы впервые осуществили циклодимеризацию 1-замещенных СНТs с терминальными алкинами, в том числе содержащими функциональные группы. Установили, что  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение терминальных алкинов **13a-m** к ЦГТ **8a,c,d** под действием каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  в разработанных условиях (10 мол%  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ , 30 мол% Zn, 20 мол%  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ , 60 °C, 20 ч) проходит с образованием замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **14,15a-m** в виде двух региоизомеров с высокими выходами (72-86%) (Схема 7). Следует отметить, что выходы  $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов, полученных с использованием комплекса  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$  идентичны выходам бициклов, полученных в присутствии  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{dppe}$ :

**Схема 7.** Кобальт-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам

<sup>17</sup> D'yakonov V. A. et al. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1839-1841.

<sup>18</sup> D'yakonov V. A. et al. *ChemistrySelect* **2018**, 3(22), 6221-6223.



| ЦГТ | алкин | R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub>                                     | 14a-n:15a-n | Выход (%)       |
|-----|-------|--------------------|--|-------------|-----------------|
| 8a  | 13a   | Me                 | Hex  | 3:2         | 86              |
| 8a  | 13b   | Me                 | Ph   | 2:3         | 72              |
| 8a  | 13c   | Me                 | <i>p</i> -MePh                                     | 1:1         | 75              |
| 8a  | 13d   | Me                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub> | 3:1         | 84              |
| 8a  | 13e   | Me                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN                 | 3:1         | 85 <sup>a</sup> |
| 8a  | 13f   | Me                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                 | 3:1         | 73 <sup>a</sup> |
| 8a  | 13g   | Me                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH                 | 2:1         | 80 <sup>a</sup> |
| 8c  | 13h   | Pr                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                 | 2:1         | 79 <sup>a</sup> |
| 8d  | 13i   | CH <sub>2</sub> OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN                 | 1:0         | 80 <sup>a</sup> |
| 8d  | 13j   | CH <sub>2</sub> OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN                 | 1:0         | 83              |
| 8d  | 13k   | CH <sub>2</sub> OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                 | 2:1         | 75 <sup>a</sup> |
| 8d  | 13l   | CH <sub>2</sub> OH | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH                 | 2:1         | 79 <sup>a</sup> |
| 8d  | 13m   | CH <sub>2</sub> OH | Bu   | 5:2         | 82              |
| 8d  | 13n   | CH <sub>2</sub> OH | Ph   | 1:0         | 72              |

<sup>a</sup>CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH как растворитель.

Структура бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **14,15a-m** была надежно установлена с привлечением спектральных методов анализа ЯМР и масс-спектрометрии. Например, в корреляционном спектре COSY преобладающего региоизомера **14a** присутствует кросс-пик между протонами HC(6) и HC(7) углеродных атомов, что указывает на расположение гексильного заместителя у C(8) углеродного атома. У минорного региоизомера **15a** соответствующий кросс-пик отсутствует.

Мы полагаем, что циклоприсоединение алкинов к 1-замещенным ЦГТ под действием соединений кобальта проходит по описанному М. Ашаром<sup>5</sup> с

соавторами механизму циклоприсоединения алкинов к 1,3,5,7-циклооктатетраену.

Следует отметить, что региоселективность реакции зависит от природы исходного алкина (Схема 7). Например, в реакции ЦГТ **8a** с октином-1 **13a** преобладающим циклоаддуктом является региоизомер **14a**. При этом в реакции циклоприсоединения фенилацетилена **13b** региоселективность меняется в сторону преобладания второго изомера **15b**. Вероятно, это связано со стерическим фактором, связанным с влиянием объемного фенильного заместителя в исходном алкине **13b**. В результате в условиях реакции фенильная группа в большей степени ориентируется по направлению противоположному положению заместителя при C<sub>1</sub>-атоме молекулы ЦГТ, что является стерически выгодным и приводит к превалирующему образованию второго региоизомера **15b**.

Таким образом, нами впервые осуществлены реакции [6π+2π]-циклоприсоединения алкинов к 1-замещенным ЦГТ под действием каталитических систем Co(acac)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> и Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl с получением ранее неописанных N-, O-, Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (72-88%). Полученные функционально-замещенные карбоциклы могут быть использованы в качестве ключевых прекурсоров в синтезе важных лекарственных препаратов и биологически активных соединений.

### 3. Исследование противоопухолевой активности *in vitro* бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов

Принимая во внимание тот факт, что бицикло[4.2.1]нонановый остов является структурным ядром важных терпеноидов (медитерранеол А и В, лонгифолан, секо-лонгифолиндиол), обладающих выраженной противоопухолевой активностью, нам представлялось интересным изучить влияние природы заместителя и структуры синтезированных в рамках

диссертационной работы ранее неописанных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов на проявляемую ими цитотоксическую активность *in vitro* в отношении опухолевых линий Jurkat, K562, U937 и HL60.

Результаты изучения цитотоксичности бициклов приведены в Таблице 4. На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что наибольшей активностью из числа синтезированных соединений по отношению ко всем выбранным клеточным линиям обладают аддукты **10b,c**, полученные циклоприсоединением 1-фенил-2-триметилсилилацетилену к 1-метил(бензил)-1,3,5-циклогептатриенам.

Кроме того, наблюдается значительное увеличение цитотоксичности при введении арильных групп в молекулу бицикла, например, цитотоксичность соединений **12c** и **12e**, значительно превышает цитотоксичность остальных бициклов этой серии.

**Таблица 4.** Цитотоксическая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в отношении опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, HL60, U937) ( $\mu\text{M/L}$ )

| Соединение    | Jurkat      | K562        | U937        | HL60        |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>10a</b>    | 54.91±1.87  | 76.74±2.11  | 49.37±1.49  | 37.21±1.28  |
| <b>10b</b>    | 16.45±0.69  | 37.62±1.43  | 12.29±0.53  | 14.25±0.24  |
| <b>10c</b>    | 20.23±0.78  | 26.38±1.87  | 17.44±0.64  | 11.46±0.77  |
| <b>12a</b>    | 246.19±3.52 | 289.54±3.17 | 189.29±3.21 | 137.19±3.61 |
| <b>12b</b>    | 208.73±4.18 | 239.19±3.99 | 185.63±4.11 | 175.63±4.13 |
| <b>12c</b>    | 29.16±2.16  | 25.32±2.31  | 29.27±1.96  | 23.37±1.65  |
| <b>12d</b>    | 43.02±0.93  | 52.27±1.01  | 39.14±0.87  | 37.29±0.62  |
| <b>12e</b>    | 21.83±2.14  | 24.47±2.45  | 21.47±1.97  | 17.46±1.83  |
| <b>14,15a</b> | 23.19±0.69  | 92.41±1.56  | 22.43±0.53  | 22.17±0.67  |
| <b>14,15b</b> | 163.03±3.17 | 240.08±3.97 | 129.86±2.86 | 117.82±2.67 |
| <b>14,15c</b> | 67.55±2.05  | 79.47±2.11  | 64.34±2.18  | 59.86±2.27  |
| <b>14,15d</b> | 45.87±1.69  | 83.23±2.39  | 41.17±1.63  | 38.29±1.58  |
| <b>14,15e</b> | 428.79±5.39 | 517.19±6.77 | 394.52±4.89 | 388.63±4.71 |
| <b>14,15f</b> | 49.71±1.46  | 83.49±2.83  | 52.71±1.84  | 48.91±1.62  |
| <b>14,15g</b> | 65.97±2.38  | 73.84±2.46  | 59.37±2.73  | 61.87±2.31  |
| <b>14,15i</b> | 957.82±7.68 | >1000       | 824.67±6.88 | 784.98±6.75 |
| <b>14,15k</b> | 757.34±6.24 | >1000       | 617.37±5.39 | 594.24±4.17 |
| <b>14,15l</b> | 342.98±4.78 | 441.41±4.96 | 321.16±4.57 | 287.19±4.51 |

Наименее цитотоксичными оказались аддукты на основе 1-гидроксиметил-1,3,5-циклогептатриена.

Следует отметить, что синтезированные соединения проявили от умеренного до высокого индекса селективности по отношению ко всем раковым клеткам с SI 5-9 ( $SI = IC_{50} \text{ фибробласты} / IC_{50} \text{ раковые клетки}$ ).

Для циклоаддукта **10c**, проявившего наибольшую цитотоксичность к исследуемым клеточным линиям, с привлечением современных методов проточной цитофлуориметрии, показано, что гибель клеток наступает через индукцию апоптоза.

#### **4. Титан-катализируемое $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканам**

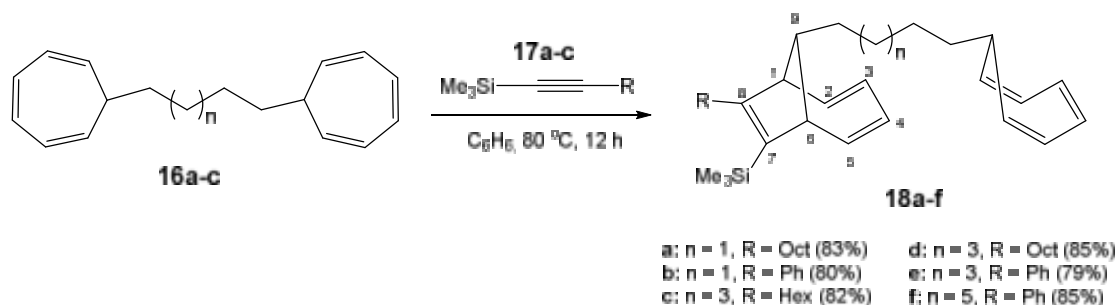
С целью расширения области приложения разработанных нами методов синтеза уникальных полициклических соединений на основе замещенных 1,3,5-циклогептатриенов для нас представляло исключительный интерес изучить возможность конструирования полициклов на основе карбоциклических триенов, содержащих в своей структуре одновременно два циклогептатриеновых фрагмента, а именно, бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов. В структуре данной молекулы содержится одновременно два реакционных центра, по каждому из которых может проходить взаимодействие с мономером, что в свою очередь создает дополнительные возможности для химических модификаций. Немаловажным аспектом является и то, что химия данных соединений не изучена: в литературе отсутствуют сведения о синтезе и реакциях содимеризации с участием бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов, за исключением единственной публикации по изучению реакций титан-катализируемого циклоприсоединения 1,2-диенов к бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканам, выполненной ранее в лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН.<sup>19</sup>

---

<sup>19</sup> Дьяконов В.А., и др. *Журнал органической химии*, **2018**, 54 (6), 833-839.

Поэтому в развитие дальнейших исследований по синтезу новых классов полициклических соединений с использованием 7-замещенных 1,3,5-циклогептатриенов мы впервые изучили реакции циклоприсоединения Si-содержащих алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканам. Обнаружено, что реакция бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов **16a-c** с Si-содержащими алкинами **17a-c**, взятыми в соотношении 1:1, под действием каталитической системы  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  (бензол, 12 часов,  $80^\circ C$ ) дает соответствующие моно-аддукты - {9-[4-(2,4,6-циклогептатриенил)алкил]-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил}-(триметил)силаны **18a-f** с высокими выходами (79-85%) (Схема 8):

**Схема 8.** Титан-катализируемое моно-[6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение Si-содержащих алкинов **17a-c** к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам **16a-c**

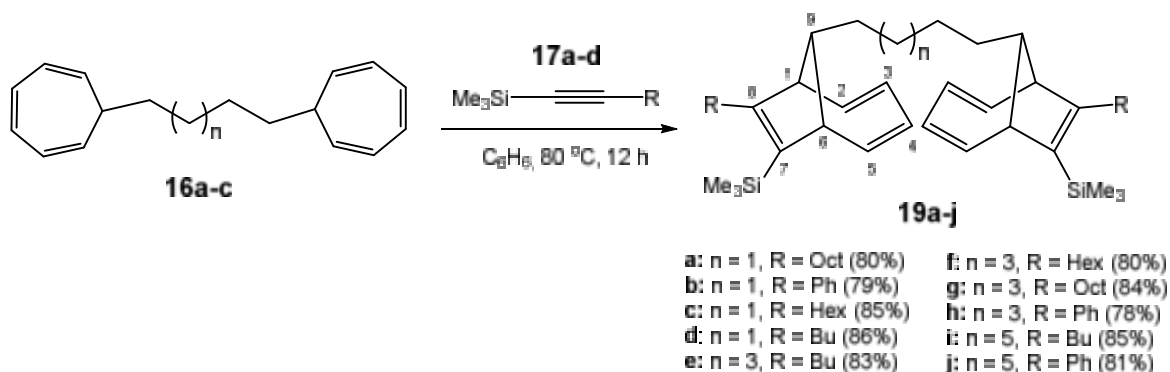


Циклоприсоединение алкина к бис(1,3,5-циклогептатриенил)алкану проходит стереоселективно с образованием *син*-изомера (*анти*-изомер присутствует в следовых количествах). Вероятно, высокая стереоселективность реакции связана со стерическими факторами, возникающими вследствие наличия объемного заместителя (алкил-1,3,5-циклогептатриенила) при мостиковом углеродном атоме в исходном бис(1,3,5-циклогептатриенил)алкане. Аналогично содимерам алкинов с 7-алкил(аллил, фенил)-1,3,5-циклогептатриенами,<sup>10</sup> характерной особенностью *син*-изомеров соединений **18a-f** является триплетный характер сигналов атомов водорода при узловых атомах углерода в спектрах ЯМР  $^1H$  с  $^3J_{HH} = 7$

Гц, *анти*-изомеры характеризуется дублетным характером сигнала атомов водорода при узловых атомах углерода с  $^3J_{\text{HH}} = 8$  Гц.

На следующем этапе исследований в реакцию циклоприсоединения с алкинами были вовлечены оба циклогептатриеновых фрагмента исходной молекулы *бис*(1,3,5-циклогептатриенил)алкана. Установлено, что в результате реакции *бис*(1,3,5-циклогептатриенил)алканов **16a-c** с двухкратным избытком Si-содержащего алкина **17a-d**, в присутствии каталитической системы  $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$  (бензол, 12 часов,  $80^\circ\text{C}$ ) образуются соответствующие *бис*-аддукты - *бис*(7-триметилсилил-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканы **19a-j** с выходами 78-86% в виде двух стереоизомеров с *син*-ориентацией заместителя при мостиковом углеродном атоме (*анти*-изомер присутствует в следовых количествах) (Схема 9).

**Схема 9.** Титан-катализируемое *бис*-[ $6\pi+2\pi$ ]-циклоприсоединение Si-содержащих алкинов **17a-d** к *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам **16a-c**



Аналогично вышеуказанному, принадлежность к *син*- или *анти*-изомерам была установлена на основе характера расщепления сигналов протонов при узловых атомах углерода HC(1) и HC(6).

Таким образом, нами впервые осуществлено [ $6\pi+2\pi$ ] циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к *бис*(1,3,5-циклогептатриенил)алканам в присутствии двухкомпонентной каталитической системы  $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$  с получением *моно*- и *бис*-



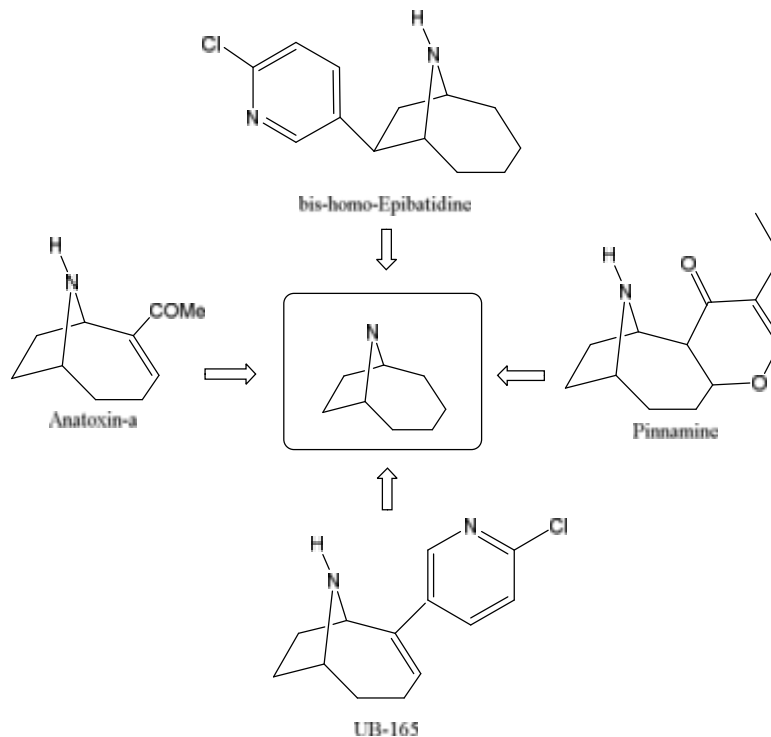
аддуктов - {9-[4-(2,4,6-циклогептатриенил)алкил]-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил}(триметил)силанов и бис(7-триметилсилил-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов с высокими выходами.

### **5. Кобальт(II)-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к N-карбоэтоксиазепину в направленном синтезе 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов**

В мировой литературе опубликовано достаточно большое число работ по металл-промотируемым и металл-катализируемым реакциям гомо- и содимеризации 1,3,5-циклогептатриена и его производных с непредельными соединениями различной структуры.<sup>9</sup> При этом практически отсутствуют сведения о возможности проведения подобных превращений с участием семичленных гетеро-цикло-2,4,6-триенов, например, N-карбоэтоксиазепина, приводящих к получению ранее неописанных азабициклононтриенов. В литературе присутствуют преимущественно работы по реакциям циклосодимеризации стехиометрических количеств Ru-, Fe-, Cr-содержащих карбонильных комплексов N-карбометоксиазепина с алкенами, диенами и алкинами. В то же время каталитические варианты данных превращений представлены единичными примерами Cr(0)-катализируемого циклоприсоединения этилакрилата к N-карбометоксиазепину и N-карбоэтоксиазепину.

Важно отметить, что указанное направление исследований по синтезу новых 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов на основе каталитического циклоприсоединения алкинов к N-карбоэтоксиазепину характеризуется высокой актуальностью. 9-Азабицикло[4.2.1]нонанный остов является структурным ядром ряда важных алкалоидов, таких как анатоксин-A и его синтетических аналогов, обладающих высоким сродством к нейрональному никотиновому ацетилхолиновому рецептору и используемых в медицинских целях для исследования заболеваний, характеризующихся низким уровнем

ацетилхолина. Также к ценным алкалоидам, содержащим 9-азабицикло[4.2.1]нонановое ядро относятся пиннамин, бис-гомо-эпибатидин, которые являются структурными гомологами сильнодействующего анальгетика эпибатидина (Рисунок 5).



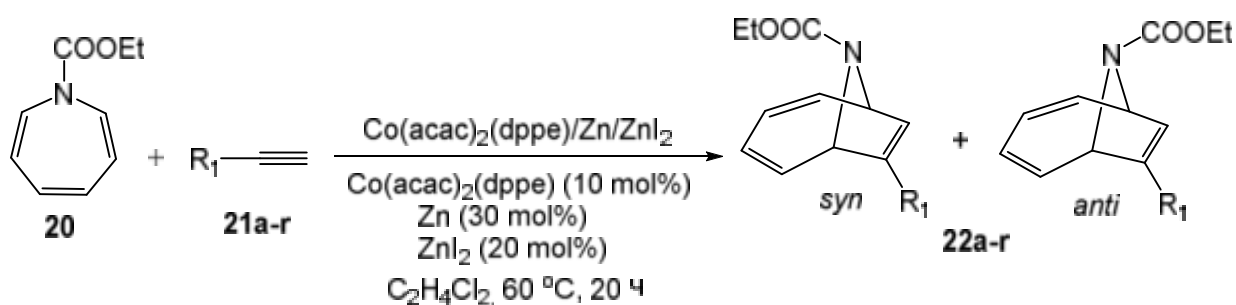
**Рисунок 5.** Некоторые биологически активные азациклы, содержащие 9-азабицикло[4.2.1]нонановый остов

Указанные соединения с 9-азабицикло[4.2.1]нонановым ядром обладают широким спектром фармакологических свойств, в частности, представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения таких психических заболеваний, как депрессия, шизофрения, болезни Паркинсона и Альцгеймера. По этой причине интерес к разработке альтернативных синтетических методов направленного конструирования практически важных 9-азабицикло[4.2.1]нонанов, растет с каждым годом.

С учетом вышеизложенного, а также с целью разработки эффективных методов синтеза новых азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов мы впервые исследовали каталитическое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение терминальных алкинов к *N*-карбоэтоксиазепину. В качестве катализатора была использована

разработанная ранее система на основе  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , проявившая высокую эффективность в реакциях циклодимеризации 1,3,5-циклооктатриена и 1-замещенных 1,3,5-циклогептариенов. Обнаружено, что  $[\text{6}\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение O-, N-, Hal-, S-содержащих терминальных алкинов **21a-r** к N-карбоэтоксиязепину **20**, под действием трехкомпонентной каталитической системы –  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  в разработанных условиях (10 мол%  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$ , 30 мол% Zn, 20 мол%  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ , 20 ч, 60 °C) проходит с образованием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **22a-r** с выходами 75-96% в виде двух *син*- и *анти*-стереоизомеров, отличающихся ориентацией сложноэфирной группы при мостиковом атоме азота (Схема 10). Во всех случаях соотношение стереоизомеров составляет 1:1 и не зависит от природы исходного азепина и алкина. Следует отметить, что аналогичная стереоизомерия характерна для  $[\text{6}\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов 7-замещенных 1,3,5-циклогептатриенов с алкинами.<sup>10</sup>

**Схема 10. Кобальт(І)-катализируемое  $[\text{6}+2]$  циклоприсоединение алкинов к N-карбоэтоксиязепину**



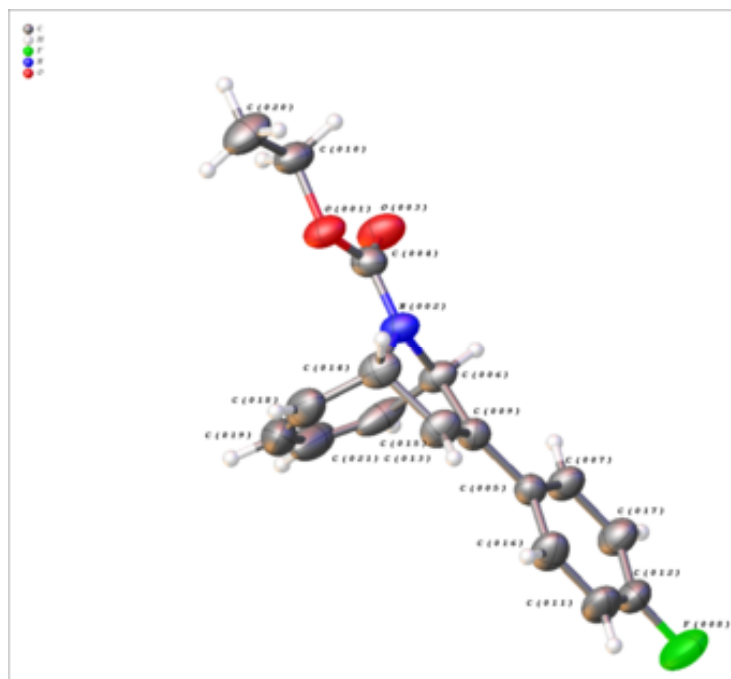
| алкин      | R <sub>1</sub>                                  | аддукт     | Выход (%) |
|------------|---|------------|-----------|
| <b>21a</b> | Bu  | <b>22a</b> | 95        |
| <b>21b</b> | Hex   | <b>22b</b> | 93        |
| <b>21c</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH <sup>a</sup> | <b>22c</b> | 85        |
| <b>21d</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH              | <b>22d</b> | 90        |
| <b>21e</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN <sup>a</sup> | <b>22e</b> | 89        |
| <b>21f</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN              | <b>22f</b> | 94        |
| <b>21g</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Br              | <b>22g</b> | 93        |
| <b>21h</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> <i>St</i> -Bu   | <b>22h</b> | 92        |
| <b>21i</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOEt           | <b>22i</b> | 95        |

|            |   |            |    |
|------------|---|------------|----|
| <b>21j</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOMe   | <b>22j</b> | 89 |
| <b>21k</b> | CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>   | <b>22k</b> | 85 |
| <b>21l</b> | CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>   | <b>22l</b> | 89 |
| <b>21m</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> <sup>a</sup> | <b>22m</b> | 86 |
| <b>21n</b> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> N(CO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>              | <b>22n</b> | 95 |
| <b>21o</b> | 4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | <b>22o</b> | 92 |
| <b>21p</b> | 4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | <b>22p</b> | 96 |
| <b>21q</b> | 1-naphthyl  | <b>22q</b> | 75 |
| <b>21r</b> | 9-phenanthrenyl   | <b>22r</b> | 88 |

<sup>a</sup>-CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH как растворитель.

Как показывают результаты, данная реакция имеет общий характер и одинаково успешно проходит с алкинами, содержащими функциональные группы разной химической природы, такие как спиртовые, сложноэфирные, сульфидные, нитрильные, фталимидные, нафталиновые, фенантроновые, *p*-галогенфенильные, циклоалкановые, алкильные, фенильные.

Структура полученных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **22a-r** надежно доказана методами одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, а также рентгено-структурного анализа. Из числа синтезированных циклоаддуктов *p*-фторфенилзамещенный 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен **22p** является кристаллическими веществами, нам удалось вырастить кристаллы данного азабицикла и провести рентгено-структурное исследование, которое однозначно доказывает его структуру (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Структура этил 7-(4-фторфенил)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-9-карбоксилат **22p** в кристалле

Таким образом, нами впервые осуществлено  $[6\pi+2\pi]$  циклоприсоединение терминальных алкинов, в том числе функционально-замещенных к *N*-карбоэтоксiazепину под действием трехкомпонентной каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dprpe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  с получением широкого спектра практически важных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (75-96%). Синтезированные гетерокарбоциклы представляют несомненный интерес для фармацевтической химии, так как могут быть использованы в качестве ключевых прекурсоров в направленном поиске и конструировании новых лекарственных препаратов и других практически ценных соединений.

## Выводы

- 1) Разработана эффективная каталитическая система на основе  $\text{Co}(\text{acac})_2$  и оптимальные условия для синтеза замещенных трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и  $\alpha,\omega$ -диенов различной структуры к 1,3,5-циклооктатриену.
- 2) Впервые осуществлена каталитическая циклодимеризация бис(1,3,5-циклогептатриенил)алканов с Si-замещенными алкинами с получением новых классов практически важных полициклических соединений - бис(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов.
- 3) Разработаны высокоэффективные каталитические системы на основе соединений титана и кобальта, позволяющие осуществлять  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение терминальных и дизамещенных алкинов к 1-алкил-, бензил-, гидроксиметил-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам.
- 4) Впервые осуществлена  $\text{Co}(\text{I})$ -катализируемая циклодимеризация N-карбоэтоксизепина с терминальными алкинами и 1,3-бутадиинами с получением ранее неописанных классов гетерокарбоциклических соединений - замещенных азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (75-96%).
- 5) В результате проведенных исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, HL60, U937.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

### **Статьи:**

- 1) Dyakonov V. A., Kadikova G. N., Nasretdinov R. N., Dzhemilev U. M. Cobalt(I)-catalyzed  $[4\pi+2\pi]$ -cycloaddition reactions of 1,3-diyne with 1,3,5-cyclooctatriene, *Tetrahedron Lett.*, V. 58, p. 1839-1841, **2017**;
- 2) Dyakonov V. A., Kadikova G. N., Nasretdinov R. N., Kolokol'tsev D. I., Dzhemilev U. M. Titanium-Catalyzed  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Si-containing

Alkynes to bis(1,3,5-Cycloheptatriene-7-yl)alkanes, *Tetrahedron Lett.*, V. 58, p. 1714-1716, **2017**;

3) D'yakov, V. A.; Kadikova, G. N.; Nasretdinov, R. N.; Dzhemileva, L. U.; Dzhemilev, U. M. The Synthesis of Bicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by  $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of 1-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes Catalyzed by Titanium and Cobalt Complexes, *J. Org. Chem.*, V. 84, p. 9058-9066, **2019**.

**Тезисы:**

1) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилев У.М. Co(I)-катализируемое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклооктатриену, *XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*, Том 1, с. 431, г. Екатеринбург, 26-30 сентября, **2016**.

2) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилев У. М. [Ti]-Катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, *Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии»*, с. 193, г. Новосибирск, 5-9 июня, **2017**.

3) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилев У. М., [Ti]-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение Si- и N-содержащих алкинов к 1-метил-1,3,5-циклогептатриену, *Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, РИЦ БашГУ, с. 147, г. Уфа, 16-19 мая **2018**.

4) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилев У. М. Кобальт(I)-катализируемое  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,3-диенов к 1,3,5-циклооктатриену, *Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, РИЦ БашГУ, с. 148, г. Уфа, 16-19 мая **2018**.

5) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилев У. М., [Ti]-катализируемое  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов и алкинов к 7-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам, *Байкальская школа-конференция по*

*химии*, Сборник научных трудов II Всероссийской школы-конференции, с. 28, г. Иркутск, 24-28 сентября **2018**.

б) Кадикова Г. Н., Дьяконов В. А., Насретдинов Р. Н., Джемилева Л. У., Джемилев У. М. Первый пример каталитического  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения алкинов к N-карбоэтоксизепину – альтернативный подход к синтезу азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, *XXI Менделевский съезд по общей и прикладной химии*, г. Санкт-Петербург, 9-13 сентября **2019**.