

На правах рукописи



КАДИКОВА ГУЛЬНАРА НАЗИФОВНА

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ,
АЗЕПИНОВ И ЦИКЛООКТАТРИ(ТЕТРА)ЕНОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ
МОСТИКОВЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории каталитического синтеза Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН)).

Научный консультант: **Дьяконов Владимир Анатольевич**
доктор химических наук, доцент, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Волчо Константин Петрович**
доктор химических наук, профессор РАН, 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

Бермешев Максим Владимирович
доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией «Кремнийорганических и углеводородных циклических соединений» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева 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 «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (г. Казань)

Защита диссертации состоится 15 февраля 2023 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141 (ИНК УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2022/09/2022_6_KadikovaGN_Dessertatsia.pdf.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук



Цыпышева И.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Разработка регио- и стереоселективных методов синтеза новых мостиковых би-, три- и полициклических соединений, исходя из доступных реагентов на основе реакций циклоприсоединения, является одной из наиболее актуальных и востребованных областей современного органического синтеза, что обусловлено их возрастающим прикладным значением. Полициклы и их функционально-замещенные производные используются в качестве перспективных прекурсоров для разработки современных лекарственных препаратов, уникальных мономеров, сырья для получения богатых энергией компонентов ракетных топлив, эффективных преобразователей солнечной энергии и других ценных материалов. Мостиковые карбоциклические соединения являются структурными элементами достаточно большого числа синтетических и природных лекарственных препаратов, например, таких как, таксол, изокомен, ингенол, римантадин, мемантин, тромантадин и другие аналоги, активно используемые в медицинской практике. Поэтому создание эффективных методов направленного синтеза ранее труднодоступных карбо- и гетероциклов является важной и актуальной задачей современной органической химии.

Анализ мировой литературы показывает, что к числу широко распространенных методов синтеза мостиковых би- и полициклических соединений относятся реакции каталитического циклоприсоединения с участием циклических триенов и тетраенов. В указанном направлении исследований одним из перспективных исходных мономеров выступает 1,3,5-циклогептатриен (ЦГТ), реакции циклогомо- и содимеризации которого позволяют получать широкий спектр труднодоступных и практически важных карбоциклов в одну препаративную стадию. В литературе присутствуют преимущественно публикации по фотоиндуцированному циклоприсоединению (ЦГТ)трикарбонилхрома(железа,рутения). Каталитические превращения представлены циклосодимеризацией ЦГТ под действием соединений Ti-, Co-, Cr-, Mo-, Cu- и Rh. Однако, несмотря на имеющиеся заделы, целый ряд аспектов в химии ЦГТ оказался не исследованным. Прежде всего, практически не изученными являются реакции каталитического циклоприсоединения замещенных ЦГТ, в том числе гетеропроизводных ЦГТ - аза-2,4,6-циклогептатриенов или азепинов. Несомненно, разработка эффективных методов синтеза циклоаддуктов на основе указанных мономеров имеет далеко идущие перспективы и значительный синтетический потенциал для развития химии практически ценных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений.

С другой стороны, малоизученными, но достаточно перспективными представителями циклотри(тетра)енов в синтезе труднодоступных мостиковых полициклических соединений являются 1,3,5-циклооктатриен (ЦОТ) и 1,3,5,7-циклооктатетраен (ЦОТТ). Стоит отметить, что реакции каталитического циклоприсоединения с участием ЦОТ и ЦОТТ практически не исследованы: в литературе присутствуют единичные публикации по каталитическим превращениям с использованием комплексов Mo и Co. При этом особого внимания заслуживают $[6\pi+2\pi]$ циклоаддукты ЦОТТ с алкинами – бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены, структурные особенности

которых позволяют проводить химические трансформации с широким диапазоном синтетических возможностей. Например, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены подвергаются реакциям скелетной перегруппировки под действием различных электрофильных реагентов с образованием практически ценных бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов.

В связи с вышеизложенным, разработка высокоэффективных методов синтеза новых мостиковых карбо- и гетероциклов на основе реакций каталитического циклоприсоединения с участием малоизученных циклических триенов – 1,3,5-циклогептатриенов, 1,3,5-циклооктатриена, 1,3,5,7-циклооктатетраена и *N*-карбоэтокси(феноксид)азепинов является важной и актуальной задачей. Безусловно, осуществление указанных превращений открывает исключительные перспективы для синтеза широкого круга труднодоступных полициклических соединений, обладающих высоким прикладным значением.

Цель исследования. Целью исследования является разработка высокоэффективных и селективных методов синтеза ранее неописанных мостиковых карбо- и гетероциклов на основе реакций каталитической циклосодимеризации ЦГТ и его *C*-1 и *C*-7-замещенных производных, *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов, ЦОТ, ЦОТТ и *N*-карбоэтокси(феноксид)азепинов с алкадиенами, алкинами и алкадиинами.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие важные задачи:

- разработать оптимальные условия и эффективные каталитические системы на основе соединений переходных металлов для проведения реакции гомодимеризации ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-циклогептатриенов с получением практически важных полициклических углеводородов;
- изучить влияние природы и структуры компонентов катализатора, природы растворителей на направление и структурную избирательность в реакции циклоприсоединения 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена к ЦГТ;
- осуществить каталитическое $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов и α,ω -диалленов к ЦГТ, *C*-1(7) замещенным ЦГТ и *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам в присутствии комплексов титана с целью получения новых мостиковых би- и полициклических соединений;
- разработать высокоэффективные каталитические системы на основе соединений титана и кобальта, позволяющие осуществлять $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение алкинов и α,ω -диалкинов к ЦГТ, и его *C*-1(7) замещенным производным, и *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам;
- осуществить каталитическую циклосодимеризацию *N*-карбоэтокси(феноксид)азепинов с алкинами, 1,3-диинами и алленами с получением ранее неописанных классов мостиковых гетероциклов - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2.10}]гексадека-2,12,14-триенов;
- создать эффективные и селективно действующие катализаторы на основе соединений кобальта и разработать оптимальные условия для синтеза замещенных

трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов [4π+2π]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω-диенов различной структуры к ЦОТ;

- разработать одnoreакторные методы синтеза функционально-замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена на основе реакций каталитического циклоприсоединения 1,2-диенов, алкинов и 1,3-алкадиенов к ЦОТТ;

- разработать эффективный и стереоселективный метод получения бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с использованием реакции окислительной скелетной перегруппировки замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты;

- осуществить синтез новых полициклических оксиранов окислением бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты;

- с использованием современных клеточных технологий исследовать противоопухолевую активность *in vitro* ряда синтезированных в диссертационной работе перспективных образцов карбо- и гетероциклов.

Научная новизна. Развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических систем, в рамках которого разработаны эффективные препаративные методы их синтеза на основе реакций каталитической циклосодимеризации циклических три(тетра)енов с непредельными соединениями различной структуры, а также окислительных превращений полученных циклоаддуктов.

Разработаны комплексные катализаторы на основе соединений Ti, позволяющие осуществлять селективную гомодимеризацию ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-циклогептатриенов с получением ранее неописанных полициклических соединений.

Впервые показано, что Ti-катализируемая циклосодимеризация ЦГТ с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном проходит с образованием 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0^{2,7}.0^{3,12}.0^{6,10}.0^{9,13}]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}]тетрадека-10,12-диена.

Впервые реализовано [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к ЦГТ, 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и *bis*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, катализируемое новой двухкомпонентной системой R₂TiCl₂-R'_nAlCl_{3-n} (R = асас, PrⁱO, Bu^tO; R' = Et, Bu, n = 2, 3), приводящее к практически важным мостиковым карбоциклам с высокими выходами (55–90%).

Разработаны эффективные каталитические системы Co(асас)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ и Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl, с использованием которых осуществлена циклосодимеризация ЦГТ, C-1(7) замещенных ЦГТ и *bis*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с моно- и дизамещенными алкинами с образованием ранее неописанных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и *bis*(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов (61-89%).

Разработан способ синтеза новых мостиковых полициклических структур - *bis*(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) и *bis*(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов) на основе каталитического [6π+2π]-циклоприсоединения α,ω-диалленов и α,ω-диалкинов к ЦГТ.

Реализован комплекс исследований, отличающихся принципиальной новизной, по изучению реакций Co(I)-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов, терминальных алкинов и 1,3-диенов к *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинам с получением широкого спектра ранее неописанных классов гетероциклических мостиковых соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов с высокими выходами (74-96%).

Разработан эффективный однореакторный метод синтеза трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов с использованием реакции $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,3-бутадиенов и α,ω -диенов к ЦОТ катализируемой трехкомпонентной системой Co(acac)₂(dppf)/Zn/ZnI₂.

Осуществлен синтез широкого круга новых функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с высокими выходами (65–85%) на основе Co(I)-катализируемого $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,2-диенов, алкинов и 1,3-диенов к ЦОТТ.

Впервые обнаружена окислительная скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, в результате которой получены практически важные замещенные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолы с высокими выходами (65-85%).

Впервые показано, что окисление бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты проходит с образованием ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

С использованием современных клеточных технологий впервые исследована цитотоксическая активность синтезированных мостиковых карбо- и гетероциклов (бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов), среди которых обнаружены образцы соединений, обладающие высокой противоопухолевой активностью.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанные реакции и каталитические системы вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, что обуславливает теоретическую значимость диссертационного исследования. Созданы эффективные методы синтеза широкого спектра практически важных функционально-замещенных би-, три- и полициклов на основе оригинальных реакций каталитической циклодимеризации ЦГТ, ЦОТ, ЦОТТ и *N*-замещенных азепинов с непредельными соединениями различной структуры. В ходе исследований обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* ряда синтезированных бицикло[4.2.1]нонтриенов, бицикло[4.2.2]декатетраенов, бицикло[4.3.1]декатриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов, что открывает перспективы их использования в качестве фармацевтических субстанций и ценных субстратов для органического синтеза. Таким образом, полученная библиотека функционально-замещенных карбо- и гетероциклов существенно обогащает арсенал знаний в области синтеза биологически активных соединений, и представляет потенциальный интерес в

качестве основы для разработки инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

Методология и методы исследования. Для решения задач диссертационного исследования использованы современные методы металлокомплексного катализа, классические методы установления строения органических соединений (газожидкостная хроматография, одномерная (^1H и ^{13}C) и двумерная спектроскопия ЯМР (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, РСА, элементный анализ, высокоточное измерение температур плавления полученных соединений).

Положения, выносимые на защиту.

1. Каталитическая гомодимеризация ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-циклогептатриенов.
2. Титан-катализируемое циклоприсоединение 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена к ЦГТ.
3. Разработка эффективного метода синтеза бицикло[4.2.1]нонади(три)енов каталитическим $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,2-диенов, алкинов, α,ω -диалленов и α,ω -диалкинов к 1,3,5-циклогептатриенам.
4. Синтез замещенных трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов каталитическим $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,3-диенов и α,ω -диенов к ЦОТ.
5. $[6\pi+2\pi]$ -Циклоприсоединение 1,2-диенов и Si-содержащих алкинов к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам.
6. Синтез 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов кобальт(I)-катализируемым $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,2-диенов, алкинов и 1,3-диенов к N-карбоэтокси(феноксид)азепинам.
7. Разработка метода синтеза функционально-замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов с использованием трехкомпонентной каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppf})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$.
8. Окисление бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола и полициклических оксирановых соединений.

Степень достоверности и апробация результатов. Научные положения выдвинуты на основе собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате идентификации исходных веществ и продуктов реакций методами одномерной (^1H и ^{13}C), гомо- (COSY, NOESY) и гетероядерной (HSQC, HMBC) спектроскопии ЯМР, масс-спектропии, ИК-спектроскопии, и рентгеноструктурного анализа.

Материалы диссертационной работы представлены на международных и российских конференциях: Российский конгресс по катализу «РОСКАТАЛИЗ» (Москва, 2011); Всероссийская конференция с международным участием, посвященная научному наследию М. Г. Кучерова (Санкт-Петербург, 2014); Международная конференция «Molecular Complexity in Modern Chemistry» (Москва, 2014); Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016); XIX, XX и XXI Менделеевские съезды по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011; Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2019); X Международная конференция молодых ученых по химии

«МЕНДЕЛЕЕВ - 2017» (Санкт-Петербург, 2017); 3-я Российская конференция по медицинской химии (Казань, 2017); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017), Байкальская школа-конференция по химии (Иркутск, 2018), III и IV Международная конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2019) (Екатеринбург, 2019, 2020); Пятая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, Крым, 2019); VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, (Москва, 2019); Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2020, 2021» (Москва, 2020, 2021); Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии» (Екатеринбург, 2020); 6-я Международная школа-конференция по катализу для молодых ученых «Catalyst Design: From Molecular to Industrial Level» (Новосибирск, 2021).

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы совместно с научным консультантом проводились определение темы диссертационной работы, цели и задач исследования. Личный вклад автора состоит в анализе литературных данных, планировании и непосредственном проведении экспериментальных работ, обсуждении и оформлении результатов исследований, подготовке статей. Все представленные в диссертации результаты, получены лично автором либо при его непосредственном участии.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано **70** работ, из которых **25** статей (включая **1** обзор) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, тезисы **23** докладов международных и российских научно-практических конференций, а также **22** патента РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 470 страницах машинописного текста, включает 180 схем, 32 рисунка и 14 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (266 наименований).

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность и признательность своему учителю д.х.н., проф. РАН Дьяконову В.А. за постоянную помощь и внимание к работе. Выражает огромную благодарность чл.-корр. РАН Джемилеву У.М. за выбор направления исследования и новые идеи; д.м.н. Джемилевой Л.У. за проведение испытаний синтезированных образцов на противоопухолевую активность; д.х.н., проф. Халилову Л.М. за помощь в анализе ЯМР спектров; д.х.н., проф. РАН Рамазанову И.Р. за проведение квантово-химических исследований.

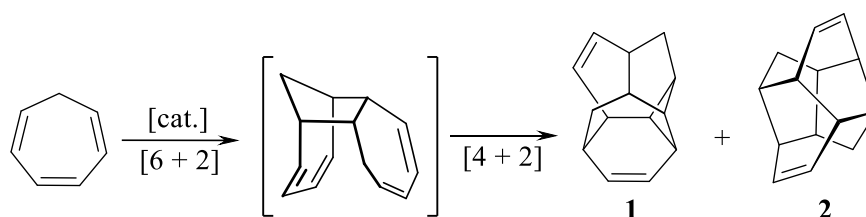
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, поставлена цель и определены задачи диссертационного исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов. **Первая глава** (литературный обзор) содержит анализ современного состояния исследований в области химии циклических полиенов. Рассмотрены реакции циклоприсоединения ЦГТ, ЦОТ и ЦОТТ под действием комплексов переходных металлов. **Во второй главе** (обсуждение результатов) представлены результаты собственных исследований автора. **Третья глава** (экспериментальная часть) содержит описание методик эксперимента и спектральные характеристики полученных соединений.

1. Гомодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов, катализируемая комплексными соединениями Ti, Ni, Nb, Zr, Ta, Co

В 1980 году К. Мах с сотрудниками осуществили каталитическую гомодимеризацию ЦГТ под действием $TiCl_4-Et_2AlCl$, приводящую к образованию смеси двух пентациклических гомодимеров. К сожалению, препаративные возможности этого метода ограничиваются необходимостью применения растворов неустойчивого $TiCl_4$. Поэтому мы поставили перед собой задачу по разработке удобных в препаративном отношении и высокоэффективных каталитических систем регио- и стереоселективной гомодимеризации ЦГТ и его производных.

Первоначально на примере каталитических систем на основе титана изучили влияние лигандного окружения центрального атома катализатора и природы восстановителя на выход и селективность образования гомодимеров **1** и **2** (схема 1).



Опыт	Катализатор	Восстановитель	t , ч	T , °C	Соотношение 1:2	Общий выход 1 и 2 (%)
1	$TiCl_4^*$	Et_3Al	6	40	9:1	81
2	$TiCl_4^*$	$i-Bu_2AlH$	6	40	9:1	75
3	$TiCl_4^*$	$t-Bu_3Al$	6	40	9:1	78
4	$Ti(acac)_2Cl_2$	Et_2AlCl	6	40	1:2	97
5	$Ti(acac)_2Cl_2$	Et_2AlCl	8	20	1:2	98
6	$Ti(acac)_2Cl_2$	Et_2AlCl	72	5	1:2	88
7	$(i-PrO)_2TiCl_2^*$	Et_2AlCl	6	40	1:1	85
8	$(i-PrO)_2TiCl_2^*$	Et_2AlCl	24	25	1:2	80
9	$(i-PrO)_2TiCl_2^*$	Et_2AlCl	72	9	1:2	86
10	$(t-BuO)_2TiCl_2^*$	Et_2AlCl	6	40	2:1	82

*- реакция в ампуле, без перемешивания.

Схема 1

Из числа исследованных комплексов титана наибольшую активность в реакции циклогомодимеризации ЦГТ проявили каталитические системы на основе $Ti(acac)_2Cl_2$ и $(RO)_2TiCl_2$ ($R = i\text{-Pr}, t\text{-Bu}$) (схема 1, опыты 4-10). К тому же по сравнению с комплексами других переходных металлов, катализатор $Ti(acac)_2Cl_2$ является наиболее подходящим для применения в препаративных целях, поскольку отличается высокой кристалличностью, устойчивостью и обеспечивает 100% воспроизводимость результатов. Лигандное окружение атома титана и температура реакции оказывают значительное влияние на селективность реакции. Например, в случае гомодимеризации ЦГТ под действием $TiCl_4\text{-}Et_3Al$ (ЦГТ: $TiCl_4$: $Et_3Al = 1:0.01:0.2$, бензол) формируется смесь гомодимеров в соотношении 9:1 (схема 1, опыты 1-3), а при использовании $Ti(acac)_2Cl_2$ это соотношение меняется и становится равным 1:2 (схема 1, опыты 4-6). Соотношение пентациклов **1** и **2** в гомоциклодимеризации ЦГТ, катализируемой системой $(i\text{-PrO})_2TiCl_2\text{-}Et_2AlCl$ при 40 °С составляет 1:1 (схема 1, опыт 7). Однако, при понижении температуры до 9 °С селективность меняется в пользу второго гомодимера **1:2** = 1:2 (схема 1, опыты 8 и 9).

Эксперименты показали, что структура алюминийорганического восстановителя Et_2AlCl , Et_3Al , $i\text{-Bu}_2AlH$, $i\text{-Bu}_3Al$, $i\text{-Bu}_2AlCl$ практически не оказывает влияния на общий выход и селективность образования гомодимеров **1** и **2**.

Мы установили, что природа центрального атома катализатора значительно влияет на хемоселективность реакции. Использование в качестве катализаторов $ZrCl_4$ и $Ni(acac)_2$ способствует преимущественному формированию гомодимера **2** с выходами 48% и 78%, а в опытах с $NbCl_5$ и $TaCl_5$ образуется исключительно пентацикл **1** с выходами 62% и 40% соответственно. Следует учитывать, что гомодимеризацию ЦГТ под действием указанных катализаторов необходимо проводить при более высокой температуре (~ 80 °С) в отличие от экспериментов с участием Ti -содержащих каталитических систем (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние центрального атома катализатора на общий выход и соотношение гомодимеров ЦГТ

Каталитическая система	Соотношение 1 и 2	Общий выход 1 и 2 (%)
$ZrCl_4\text{-}Et_2AlCl$	5 : 95	48
$NbCl_5\text{-}Et_2AlCl$	99 : 1	62
$TaCl_5\text{-}Et_2AlCl$	95 : 5	40
$Ni(acac)_2\text{-}Et_2AlCl$	2 : 98	78

Условия реакции: ЦГТ : [M] : $Et_2AlCl = 1 : 0.02 : 0.7$, бензол, 80 °С, 8 ч

Последующие исследования показали, что 7-алкил-1,3,5-циклогептатриены также вступают в реакцию Ti -катализируемой гомодимеризации с образованием единственного пентациклического гомодимера **3a-c** с выходами 70-86% (схема 2).

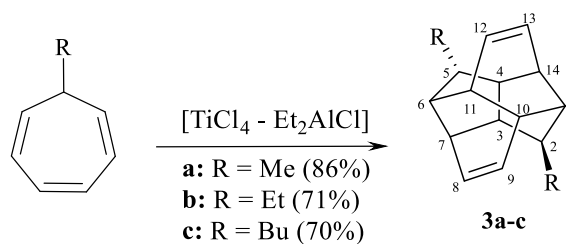


Схема 2

Обнаружено, что $TiCl_4$ может быть успешно заменен на $(i-PrO)_2TiCl_2$ и $Ti(acac)_2Cl_2$ без значительного изменения выхода и селективности образования целевых гомодимеров **3a-c**.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны новые эффективные каталитические системы на основе комплексов Ti, Ni, Nb, Ta и Zr, позволяющие осуществлять селективную циклогомодимеризацию ЦГТ в пентациклические аддукты.

2. Титан-катализируемое циклоприсоединение 1,3-диенов и норборна-2,5-диенов к 1,3,5-циклогептатриену

В развитие исследований по созданию альтернативных методов синтеза ранее труднодоступных би- и полициклических соединений на основе ЦГТ, мы задались целью разработки эффективных каталитических систем, позволяющих осуществлять хемоселективное циклоприсоединение 1,3-диенов и норборна-2,5-диенов к ЦГТ.

Установлено, что ЦГТ вступает в реакцию $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения с изопреном под действием каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ (или $(i-PrO)_2TiCl_2-Et_2AlCl$) с получением 7-изопропенилбицикло[4.2.1]нона-2,4-диена **4** с выходом 67%. Также наряду с основным содимером образуются гомодимеры ЦГТ **1** и **2**, общий выход которых не превышает 30% (схема 3).

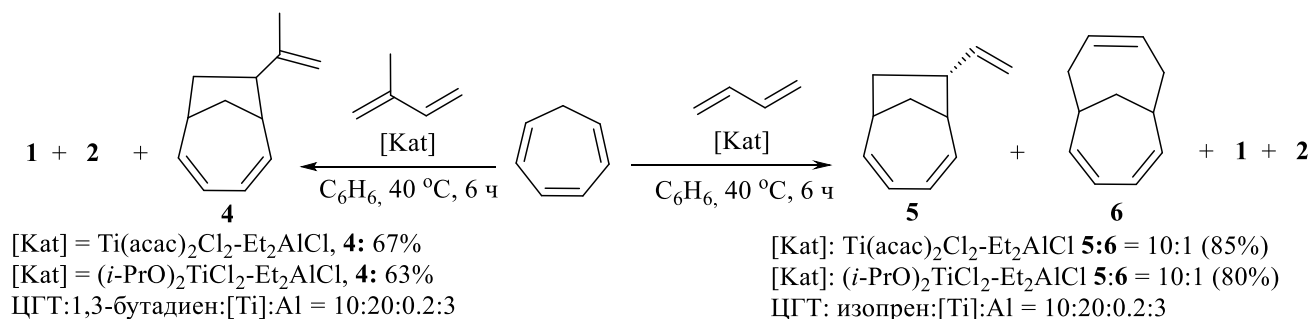


Схема 3

Под действием разработанных двухкомпонентных каталитических систем $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$, $(i-PrO)_2TiCl_2-Et_2AlCl$ нам удалось осуществить циклодимеризацию ЦГТ с 1,3-бутадиеном с формированием $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддукта – 7-

винилбицикло[4.2.1]нона-2,4-диена **5** и [4 π +2 π]-циклоаддукта – бицикло[4.4.1]ундека-2,4,8-триена **6** в соотношении 10:1 с общим выходом 85%. Побочными продуктами данной реакции являются циклические тримеры бутадиена и гомодимеры ЦГТ, образующиеся в количестве не превышающим 15% (схема 3).

В отличие от ациклических 1,3-диенов взаимодействие ЦГТ с норборна-2,5-диеном в присутствии каталитической системы Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl проходит по пути [6 π +4 π]- и [2 π +2 π +2 π]-циклоприсоединения с получением соответствующих гекса- и пентациклических углеводородов **7** и **8** в соотношении 1:1 с общим выходом 92%. В качестве побочных продуктов данной реакции образуются гомодимеры ЦГТ **1** и **2** в количестве 8%. Аналогичным образом проходит циклодимеризация с использованием катализатора Ti(*i*-PrO)₂Cl₂-Et₂AlCl (схема 4).

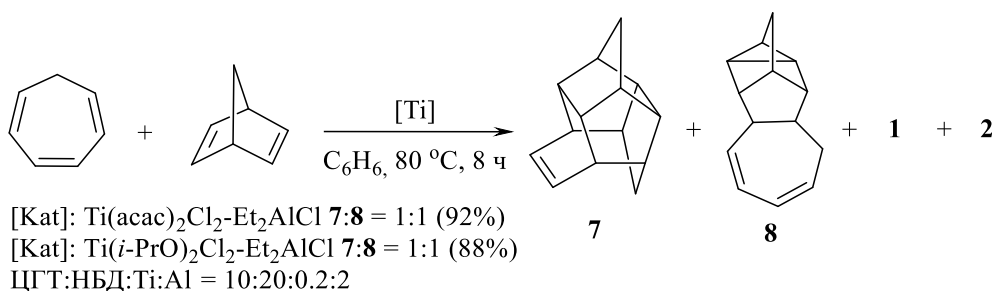
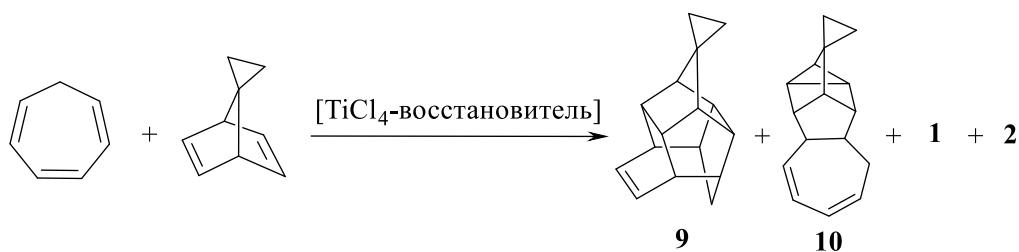


Схема 4

Между тем анализ литературных данных показал отсутствие информации о возможности циклоприсоединения ЦГТ к производному норборна-2,5-диена, содержащему в структуре спироциклопропановый фрагмент. Поэтому с целью синтеза напряженных полициклических углеводородов нового типа мы впервые исследовали каталитическую циклодимеризацию ЦГТ с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном.

Установлено, что взаимодействие ЦГТ и 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена с использованием каталитической системы TiCl₄-Et₂AlCl в бензоле (80 °С, 10 ч) приводит к образованию 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0^{2,7}.0^{3,12}.0^{6,10}.0^{9,13}]тетрадец-4-ена **9** и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}]тетрадека-10,12-диена **10** в равном соотношении с общим выходом 82% (схема 5). Минорными продуктами данной реакции являются гомодимеры ЦГТ **1** и **2** (с общим выходом не более 5%).



Восстановитель	Растворитель	Время, ч	Температура, °С	Соотношение 9:10	Общий выход 9 и 10, %
Et ₂ AlCl	бензол	10	80	1:1	82
	толуол	10	80	1:1	75
	1,2-дихлорбензол	10	80	1:1	70
	гексан	10	80	1:1	66
	циклогексан	10	80	1:1	50
	ТГФ	10	80	-	-
	бензол	6	80	1:1	71
	бензол	14	80	1:1	82
	бензол	10	40	1:1	19
	бензол	10	60	1:1	33
<i>i</i> -Bu ₂ AlCl	бензол	10	80	1:2	82
<i>i</i> -Bu ₂ AlH	бензол	10	80	1:2	50
<i>i</i> -Bu ₃ Al	бензол	10	80	1:4	85
Et ₃ Al	бензол	10	80	1:4	80

Условия реакции: ЦГТ:7-спироциклопропилнорборна-2,5-диен:TiCl₄:восстановитель = 10:10:0.1:2, растворитель - 5 мл.

Схема 5

С целью исследования основных закономерностей реакции циклоприсоединения ЦГТ к 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диену было проведено изучение влияния природы центрального атома катализатора, лигандного окружения, структуры восстановителя, растворителя, а также температуры и продолжительности проведения эксперимента на выход и соотношение циклодимеров **9** и **10** (схема 5).

В результате мы обнаружили, что катализатор TiCl₄ можно успешно заменить на (*i*-PrO)₂TiCl₂ и Ti(асас)₂Cl₂ без значительного изменения состава или выхода циклодимеров. Дальнейшие исследования показали, что значительное влияние на соотношение циклодимеров оказывает природа восстановителя (схема 5). Наилучшие результаты получены при использовании таких восстановителей, как Et₂AlCl, *i*-Bu₂AlCl, *i*-Bu₃Al, Et₃Al. Установлено, что температура, продолжительность эксперимента и растворитель влияют на общий выход содимеров, но не оказывают влияния на их соотношение.

Таким образом, нами разработаны новые двухкомпонентные каталитические системы на основе комплексов Ti в сочетании с алюминийорганическими восстановителями для [6π+2π]- и [6π+4π]-циклоприсоединения ЦГТ к 1,3-диенам и норборна-2,5-диенам.

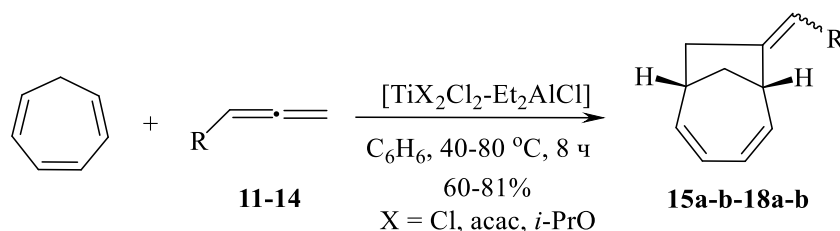
3. Каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклогептатриенам в синтезе мостиковых карбоциклов

В продолжение проводимых исследований по каталитической циклодимеризации 1,3-диенов и норборна-2,5-диенов с ЦГТ мы впервые изучили циклоприсоединение последнего к ряду замещенных алленов под действием каталитических систем на основе комплексов Ti.

3.1 [6π+2π] Циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклогептатриену под действием комплексов титана

Первоначально обнаружено, что [6π+2π] циклоприсоединение терминальных алленов **11-14** к ЦГТ под действием катализатора TiCl₄ (1 мол%)-Et₂AlCl приводит к образованию замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов в виде смеси *E/Z*-изомеров **15a,b-18a,b** с выходами 60-81% (схема 6).

Установлено, что замена каталитической системы TiCl₄-Et₂AlCl на Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl или Ti(*i*-PrO)₂Cl₂-Et₂AlCl не оказывает существенного влияния на выход и соотношение циклодимеров. Однако обнаружено, что в отличие от TiCl₄ использование Ti(асас)₂Cl₂ позволяет проводить данную реакцию в более мягких условиях – при температуре 40 °С.

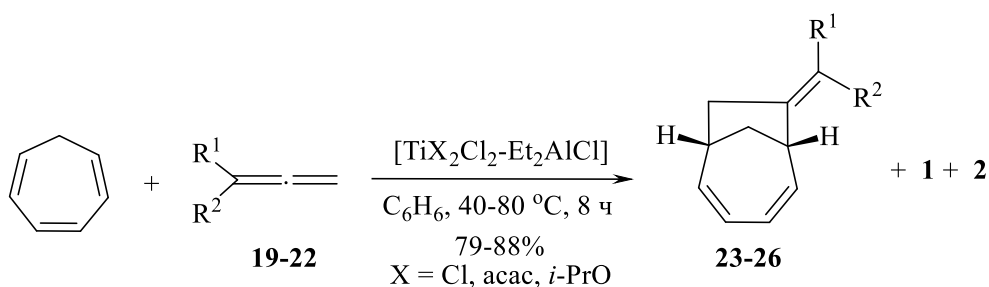


1,2-диен	R	Катализатор	<i>E/Z</i>	Выход %
11	Bu	A	3:1 (15a:15b)	60
11	Bu	B	3:1 (15a:15b)	62
11	Bu	C	3:1 (15a:15b)	60
12	Hex	A	3:1 (16a:16b)	65
13	Ph	A	10:1 (17a:17b)	81
14	Bn	A	12:1 (18a:18b)	77

Катализатор: A - TiCl₄-Et₂AlCl, 80 °С; B - Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl, 40 °С; C - Ti(*i*-PrO)₂Cl₂-Et₂AlCl, 80 °С
 ЦГТ:аллен:[Ti]:Et₂AlCl = 1:1.1:0.01:0.2

Схема 6

В результате реакции Ti-катализируемого [6π+2π] циклоприсоединения 1,1-дизамещенных алленов **19-22** к ЦГТ образуются бицикло[4.2.1]нона-2,4-диены **23-26** с выходами 79-88% (схема 7).



1,2-диен	Катализатор	R ₁	R ₂	<i>E/Z</i>	Выход (%)
19	A	Ph	Me	1:7 (23a:23b)	83
20	A	Ph	Ph	(24)	87
20	B	Ph	Ph	(24)	88
20	C	Ph	Ph	(24)	85
21	A	-(CH ₂) ₅ -		(25)	79
22	A	-(CH ₂) ₆ -		(26)	81

Катализатор: A - TiCl₄-Et₂AlCl, 80 °C; B - Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl, 40 °C; C - Ti(*i*-PrO)₂Cl₂-Et₂AlCl, 80 °C.

ЦГТ:аллен:[Ti]:Et₂AlCl = 1:1.1:0.01:0.2

Схема 7

С целью распространения разработанной методологии на циклические аллены мы впервые установили, что ЦГТ вступает в реакцию с 1,2-циклононадиеном в присутствии каталитической системы TiCl₄ (1 мол%)–Et₂AlCl в бензоле за 8 ч, при 80 °C с образованием трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2(3),12,14-триена **27** с выходом 69% (схема 8).

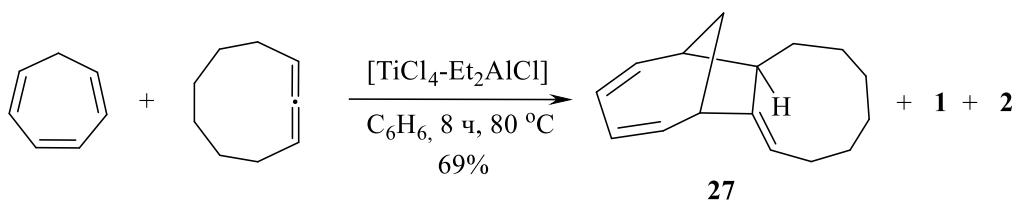


Схема 8

В развитие исследований в области синтеза новых мостиковых карбоциклов с использованием реакций каталитического [6π+2π]-циклоприсоединения 1,2-диенов к ЦГТ для нас представляло особый интерес изучение взаимодействия последнего с алифатическими α,ω-диалленами. В результате выполненного эксперимента обнаружили, что взаимодействие α,ω-диалленов **28a-d** с избытком ЦГТ под действием каталитической системы Ti(acac)₂Cl₂ (3 мол%)–Et₂AlCl проходит с образованием метиленразделенных бис(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) **29a-d** с выходами 70-79% (схема 9). Бис-аддукты были выделены в виде смеси *Z,Z*-, *Z,E*- и *E,E*-изомеров. Установлено, что увеличение числа метиленовых звеньев (более 6), разделяющих алленовые связи, приводит к формированию бис-аддуктов **29c,d** только *E,E*-конфигурации (схема 9).

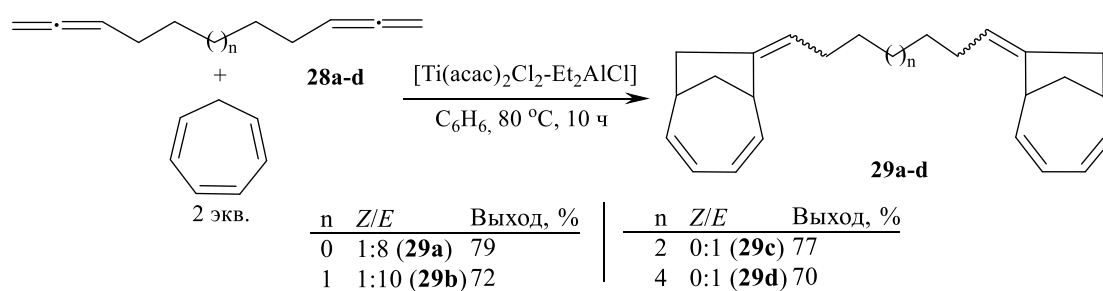


Схема 9

Таким образом, нами впервые разработан эффективный метод селективного синтеза замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бис(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) на основе $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения алленов и α,ω -диалленов к ЦГТ в присутствии двухкомпонентных каталитических систем на основе комплексов титана $TiX_2Cl_2-R_nAlCl_{3-n}$ ($X = Cl, acac, i-PrO$; $R = Et, i-Bu, n = 2, 3$).

3.2 Циклоприсоединение 1,2-диенов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам, катализируемое $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$

С целью исследования реакций циклодимеризации с участием замещенных ЦГТ, мы впервые изучили каталитическое $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение алленов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам. В качестве катализатора использовали ранее разработанную нами двухкомпонентную каталитическую систему $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$, проявляющую высокую активность в превращениях с участием незамещенного ЦГТ. Показано, что в условиях (бензол, 8 ч, 80 °C, $Ti(acac)_2Cl_2$ (2 мол%): $Et_2AlCl = 1:20$) 7-алкил(фенил)-1,3,5-циклогептатриены вступают в реакцию $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения с терминальными алленами, взятыми в мольном соотношении 1:1, с получением бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **30a-f** (79-90%) (схема 10).

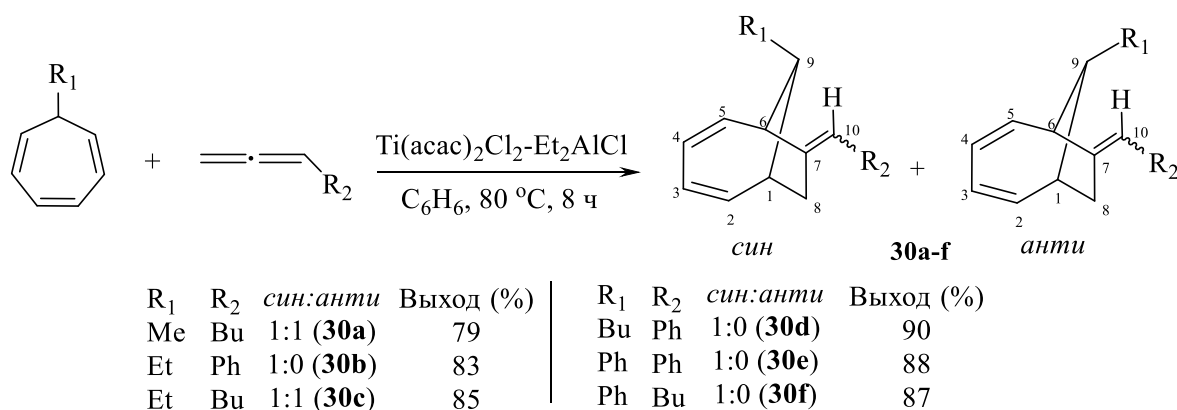


Схема 10

Структура соединений **30a-f** надежно доказана с привлечением современных методов спектрального и рентгеноструктурного анализа. Например, для аддукта 7-фенил-1,3,5-циклогептатриена с фенилалленом **30e** выращен монокристалл, для которого проведено рентгеноструктурное исследование. В результате выполненного анализа

удалось однозначно установить исключительную *син*-ориентацию фенильного заместителя при C₉-атоме углерода с *E*-конфигурацией фенильной группы в боковой цепи молекулы (рисунок 1).

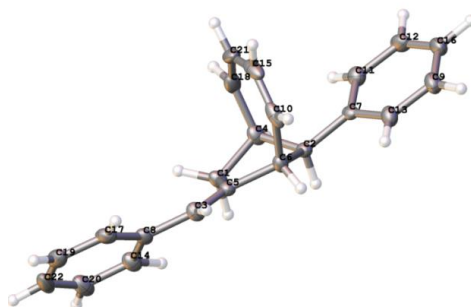


Рисунок 1 – Структура соединения **30e** в кристалле

Опираясь на полученные данные установили, что аддукты **30b,d,f** образуются исключительно в виде *син*-изомеров. В спектрах ЯМР аддуктов **30a,c** присутствуют два набора сигналов, относящихся к двум изомерам с *син*- и *анти*-ориентацией заместителя у мостикового C₉ атома углерода с *E*-ориентацией заместителя в боковой цепи молекулы (схема 10).

В продолжение исследований мы осуществили реакцию 7-алкил(аллил)-1,3,5-циклогептатриенов с 1,2-циклононадиеном в разработанных выше условиях с получением изомерных трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов **31a-d** с выходами 78-85%, в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C которых наблюдается два набора сигналов, относящихся к изомерам с *син*- и *анти*-ориентированными заместителями при мостиковом атоме углерода C(16) (схема 11).

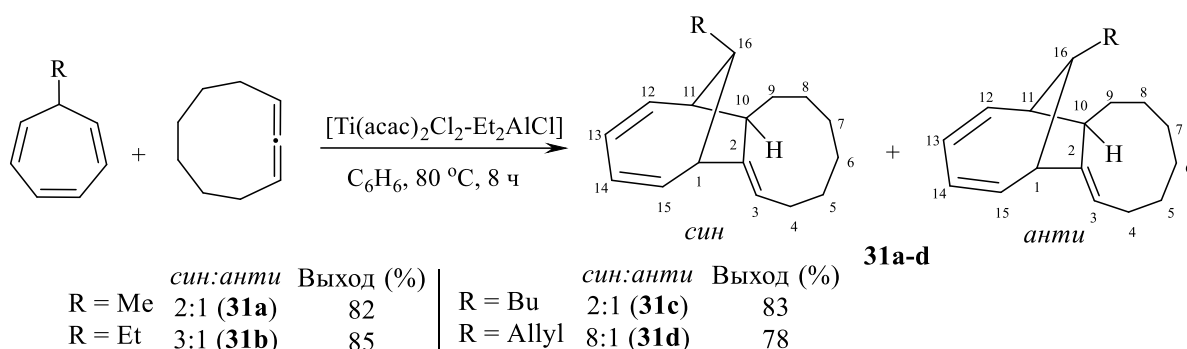


Схема 11

3.3 Титан-катализируемая циклосодимеризация *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с 1,2-диенами

В развитие проводимых исследований по синтезу мостиковых карбоциклов на основе реакций циклоприсоединения 1,2-диенов к замещенным ЦГТ, для нас представляло исключительный интерес изучить возможность конструирования полициклов с использованием мономеров, содержащих в структуре одновременно два

реакционноспособных циклогептатриеновых фрагмента, а именно, *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов.

Первоначально нами был синтезирован гомологический ряд *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов **34а-с**. Необходимо отметить, что указанные α,ω -дитропилалканы получены впервые по разработанной нами оригинальной методике, основанной на реакции алкилдиметилдигалогенида **33а-с** с двухкратным избытком 7-этокси-1,3,5-циклогептатриена **32** (схема 12):

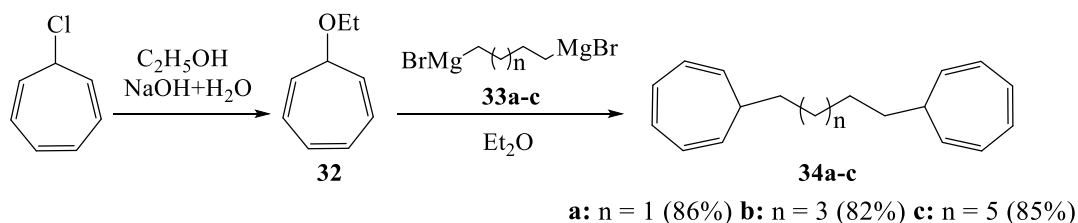


Схема 12

В дальнейшем обнаружено, что при взаимодействии *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов **34а-с** с двухкратным избытком 1,1-дифенилпропа-1,2-диена под действием каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$ (3 мол%)– Et_2AlCl образуются соответствующие $[6\pi+2\pi]$ циклоаддукты – *бис*(7-(дифенилметилден)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен)алканы **35а-с** с выходами 80-84% (схема 13).

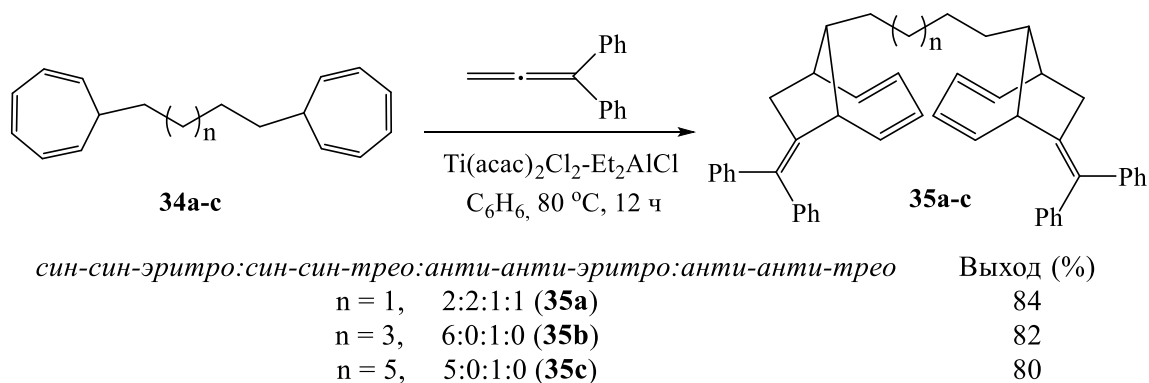


Схема 13

Структура соединений **35а-с** надежно доказана с использованием методов одно- и двумерной спектроскопии ЯМР. Например, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **35с** наблюдается двойной набор сигналов, обусловленный наличием двух *син-син-эритро* **35с-(1)** и *анти-анти-эритро* **35с-(2)** стереоизомеров в соотношении 5:1 (схема 14).

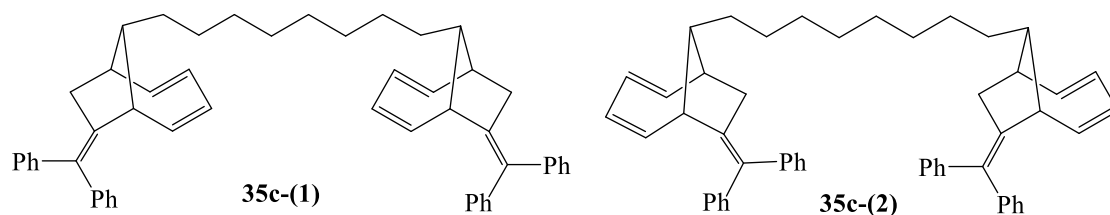


Схема 14

Аналогично циклоаддукт **35b** представляет собой смесь *син-син-эритро*- и *анти-анти-эритро*-изомеров в соотношении 6:1. 1,4-Бис(7-(дифенилметилден)бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен)бутан **35a** образуется в виде диастереомерной смеси *син-син-эритро* : *син-син-трео* : *анти-анти-эритро* : *анти-анти-трео*-изомерных пар в соотношении **35a-(1):35a-(3):35a-(2):35a-(4)** ~ 2:2:1:1 (схема 15).

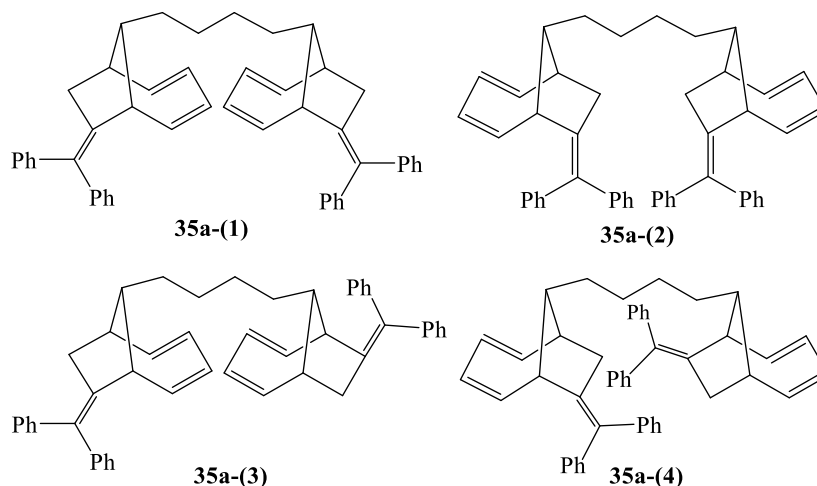


Схема 15

В продолжение проводимых исследований установлено, что $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов **34a-c** к 1,2-циклононадиену взятому в двухкратном избытке в присутствии каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ приводит к образованию *бис*(трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гекса-2,12,14-триен)алканов **36a-c** в виде двух *син*- и *анти*-стереоизомеров с выходами 55-78% (схема 16).

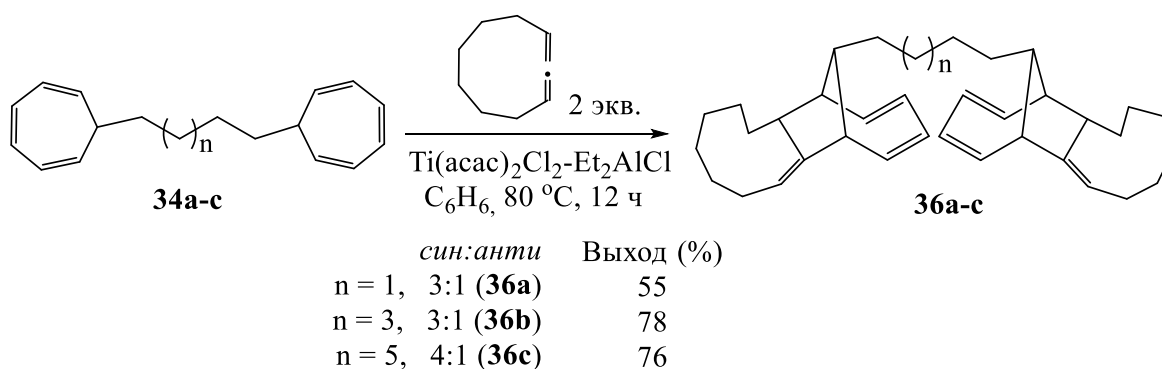


Схема 16

Таким образом, нами впервые осуществлено $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение циклических и ациклических 1,2-диенов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам под действием двухкомпонентной каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ с получением новых мостиковых би-, три- и полициклических соединений с высокими выходами (55-90%).

4. Циклоприсоединение алкинов к 1,3,5-циклогептатриенам в синтезе мостиковых карбоциклических соединений

В области инициированных нами работ по разработке эффективных методов синтеза ранее неописанных бицикло[4.2.1]нонадиенов особую актуальность представляло изучение возможности проведения каталитического циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов к алкинам, поскольку к моменту начала диссертационного исследования указанные реакции были изложены в малочисленных публикациях по Со- и Ti-катализируемой циклосодимеризации ЦГТ.

4.1 Синтез бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов титан-катализируемым [6 π +2 π]-циклоприсоединением алкинов к 1,3,5-циклогептатриену

Обнаружено, что [6 π +2 π] циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к ЦГТ под действием комплексного катализатора Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl приводит к образованию триметилсиллил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **37a-d** с высокими выходами (71-84%) (схема 17).

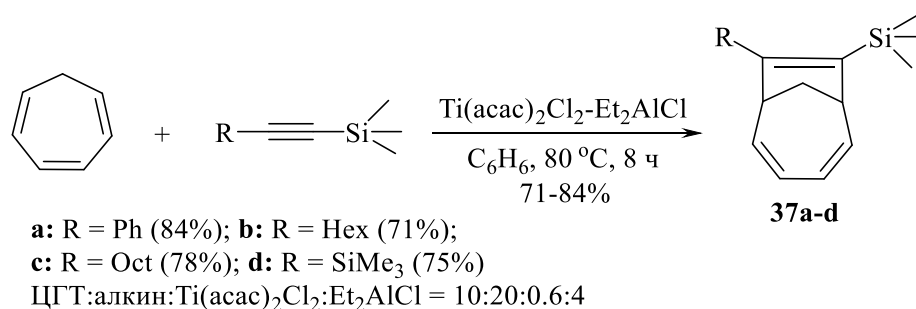


Схема 17

Наглядным примером высокой эффективности катализатора Ti(acac)₂Cl₂ по сравнению с другими комплексами Ti послужила реакция ЦГТ с N-содержащими алкинами. Нами показано, что [6 π +2 π]-циклоприсоединение алкил(фенил)замещенных пропаргиламинов к ЦГТ в присутствии каталитической системы Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl проходит с образованием N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **38a-g** (61-88%) (схема 18). В то же время использование в данной реакции в качестве катализаторов TiCl₄ или (RO)₂TiCl₂ (R = *i*-Pr, *t*-Bu) не приводит к получению целевых циклосодимеров.

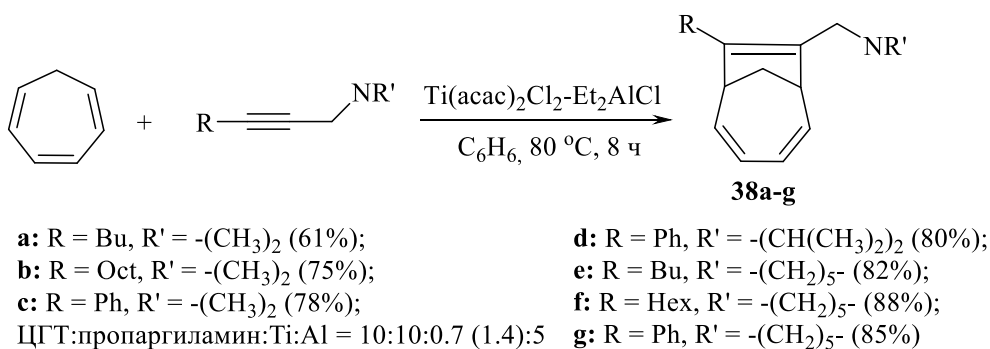


Схема 18

Для расширения области приложения разработанного метода синтеза новых мостиковых карбоциклов мы изучили каталитическое взаимодействие ЦГТ с α,ω -диалкинами, содержащими в структуре две тройные связи. Установлено, что в результате $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения α,ω -бис(триметилсилил)диалкинов **39a-c** к двукратному избытку ЦГТ под действием катализатора Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl образуются метиленразделенные бис(8-триметилсилил-эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены) **40a-c** с выходами 79-85% (схема 19).

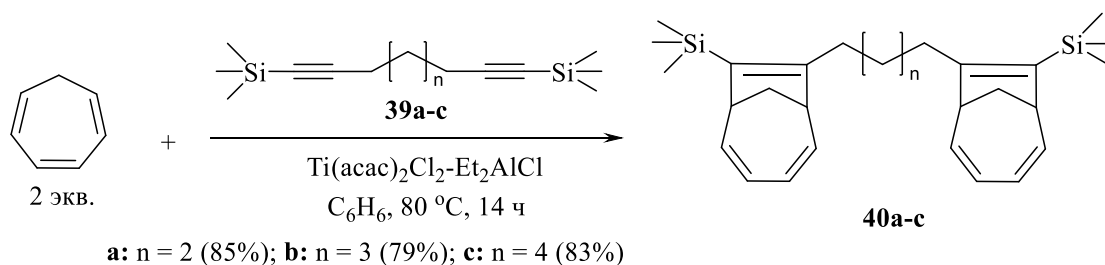


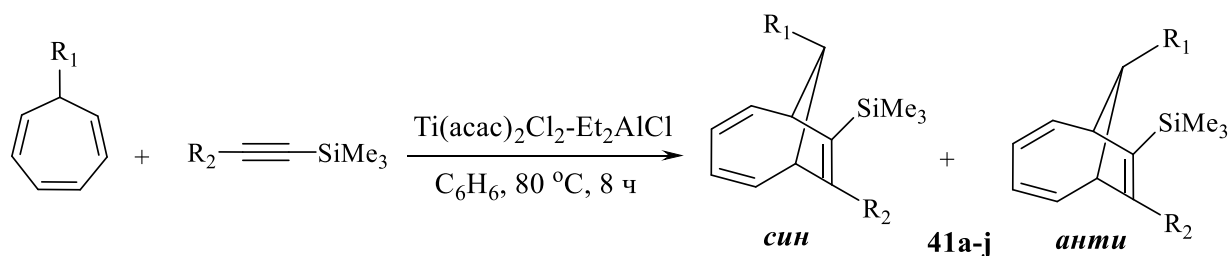
Схема 19

Таким образом, полученные результаты показывают, что разработанная каталитическая система Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl позволяет с высокими выходами (61-88%) и селективностью проводить реакцию $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения дизамещенных алкинов и α,ω -диалкинов к ЦГТ с получением новых N-, Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов.

4.2 Каталитическое $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение Si-и N-содержащих алкинов к 7-алкил(фенил,аллил)-1,3,5-циклогептатриенам под действием Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl

В развитие исследований по разработке препаративных методов синтеза практически важных мостиковых би, три- и полициклических соединений, основанных на реакции каталитического циклоприсоединения 1- и 7-замещенных ЦГТ, в рамках диссертационной работы была изучена содимеризация последних с 1,2-дизамещенными алкинами. Нами показано, что в результате реакции 7-алкил(фенил,аллил)-1,3,5-циклогептатриенов с кремний-содержащими алкинами под действием каталитической

системы $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ образуются бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены **41a-j** с выходами 79-88% (схема 20).

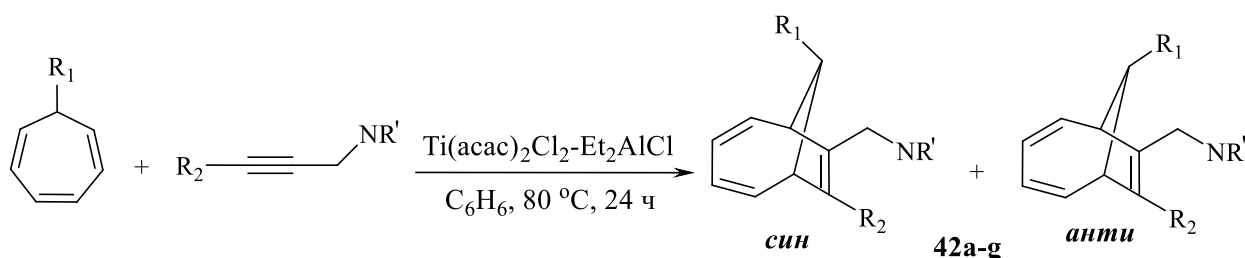


R_1	R_2	<i>син/анти</i>	Выход, %	R_1	R_2	<i>син/анти</i>	Выход, %
Me	Bu	1:1 (41a)	85	Bu	Ph	1:0 (41f)	83
Me	Ph	2:1 (41b)	82	Ph	Bu	1:0 (41g)	79
Et	Bu	1:0 (41c)	88	Ph	Ph	1:0 (41h)	85
Et	Ph	1:0 (41d)	80	Allyl	Bu	1:0 (41i)	82
Bu	Bu	1:0 (41e)	81	Allyl	Hex	1:0 (41j)	80

Схема 20

Присоединение алкина к циклогептатриеновой системе проходит в стереоселективной манере, давая, главным образом, *син*-изомер. В случае этил-, бутил-, фенил- и аллилзамещенных ЦГТ селективность по *син*-изомеру составляет 100%. В случае 7-метил-1,3,5-циклогептатриена образуется смесь *анти*- и *син*-изомеров в соотношениях от 1:1 до 1:2 в зависимости от характера заместителя в кремнийорганическом ацетилене (схема 20).

В дальнейшем мы попытались осуществить $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение N-содержащих 1,2-дизамещенных алкинов – пропаргиламинов к 7-замещенным ЦГТ. Обнаружили, что содимеризация 7-алкил(аллил)-1,3,5-циклогептатриенов с пропаргиламинами в присутствии каталитической системы $\text{Ti}(\text{асас})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ приводит к получению бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **42a-g** с выходами 63-77%, выделенных в виде двух стереоизомеров с *син*- и *анти*-ориентацией заместителей при мостиковом углеродном атоме C_9 (схема 21).



R_1	R_2	R'	<i>син/анти</i>	Выход, %	R_1	R_2	R'	<i>син/анти</i>	Выход, %
Me	Bu	$-(\text{CH}_2)_5-$	1:1 (42a)	75	Bu	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	2:1 (42e)	72
Et	Bu	$-(\text{CH}_2)_5-$	1:1 (42b)	64	Bu	Ph	$-(\text{CH}_3)_2$	1:2 (42f)	65
Et	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	3:1 (42c)	77	Allyl	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	1:1 (42g)	76
Et	Ph	$-(\text{CH}_3)_2$	1:2 (42d)	63					

Схема 21

4.3 Циклосодимеризация *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с Si-содержащими алкинами в присутствии $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$

С целью расширения границ применения предлагаемого нами метода получения оригинальных полициклических соединений с использованием 7-замещенных ЦГТ были осуществлены реакции циклоприсоединения Si-содержащих алкинов к *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам. Обнаружено, что в результате реакции *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с Si-содержащими алкинами, взятыми в соотношении 1:1, под действием каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ образуются соответствующие *моно*-аддукты **43a-f** с высокими выходами (79-85%) (схема 22):

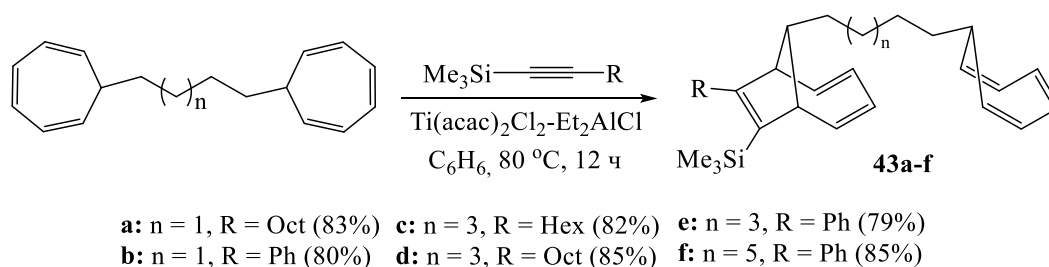


Схема 22

Циклоприсоединение алкина к *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алкану проходит стереоселективно с образованием *син*-изомера (*анти*-изомер присутствует в следовых количествах).

На следующем этапе исследований в реакцию циклоприсоединения с алкинами были вовлечены оба циклогептатриеновых фрагмента исходной молекулы *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алкана. Установлено, что реакция *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканов с двухкратным избытком Si-содержащего алкина в присутствии каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ приводит к образованию соответствующих *бис*-аддуктов - *бис*(7-триметилсилил-8-алкил(фенил)бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов **44a-j** с выходами 78-86% в виде двух стереоизомеров с *син*-ориентацией заместителя при мостиковом углеродном атоме (*анти*-изомер присутствует в следовых количествах) (схема 23).

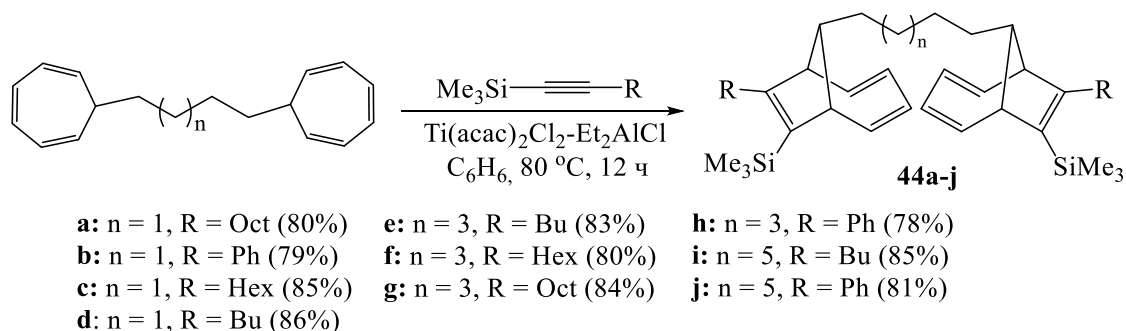


Схема 23

4.4 Синтез бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов [6 π +2 π]-циклоприсоединением 1-замещенных 1,3,5-циклогептатриенов, катализируемым комплексами титана и кобальта

В развитие проводимых исследований по синтезу уникальных полициклических соединений на основе малоизученных циклических триенов, мы изучили циклоприсоединения алкинов к 1-замещенным ЦГТ. Первоначально в качестве катализатора использовали разработанную нами ранее эффективную систему на основе $Ti(acac)_2Cl_2$. В качестве исходных мономеров были использованы Si-замещенные алкины. Установили, что 1-метил-1,3,5-циклогептатриен **45a** и 1-бензил-1,3,5-циклогептатриен **45b** вступают в реакцию [6 π +2 π]-циклоприсоединения с Si-содержащими алкинами **46a,b** под действием каталитической системы $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ с образованием замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **47a-c** в виде единственного региоизомера (схема 24).

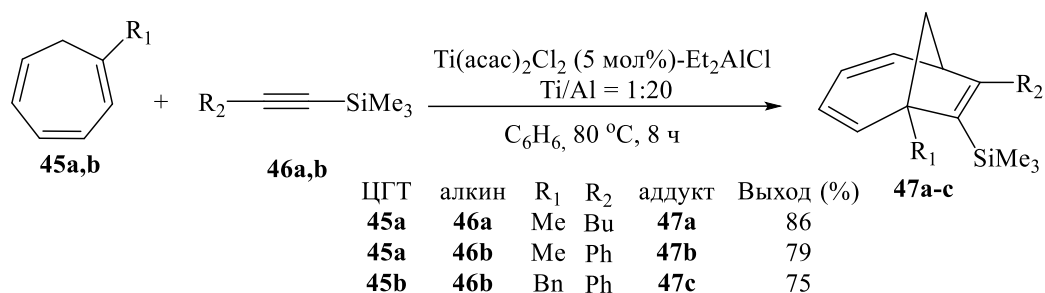


Схема 24

Доказательством структуры аддуктов **47a-c** являются данные рентгеноструктурного анализа. Так, из числа полученных циклоаддуктов - (6-бензил-8-фенилбицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)триметилсилан **47c** является кристаллическим веществом, для которого было проведено рентгеноструктурное исследование, которое полностью доказывает структуру содимера (рисунок 2).

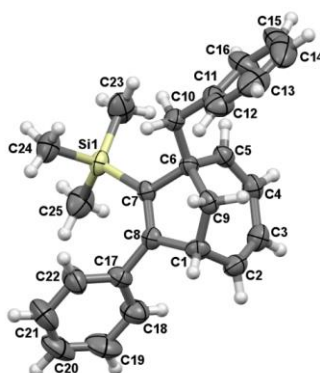


Рисунок 2 – Структура соединения **47c** в кристалле

Получив успешные результаты по региоселективной каталитической циклосодимеризации алкинил(фенил)триметилсиланов с ЦГТ, в дальнейшем мы 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 алкина атома азота требует увеличения количества катализатора до 15 мол%, что вероятно, связано с образованием достаточно прочных комплексов исходного мономера с центральным атомом катализатора. Таким образом, в разработанных условиях (15 мол% $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$, $\text{Ti}/\text{Al} = 1:20$, C_6H_6 , 80°C , 8 ч) нам удалось осуществить циклосодимеризацию 1-метилциклогептатриена **45a** с пропаргиламинами **48a-e** с использованием каталитической системы $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$ с получением азотсодержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **49a-e** с высокими выходами (76-88%) (схема 25).

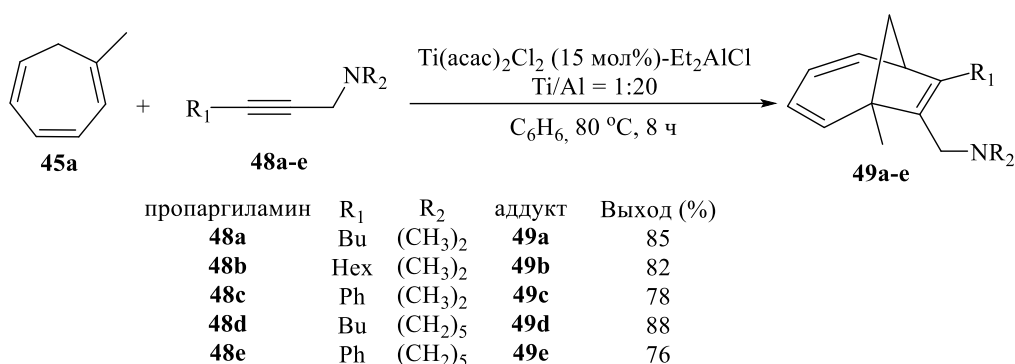
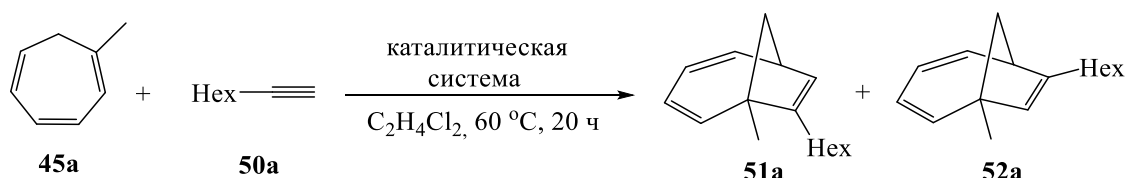


Схема 25

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 циклосодимеризацию данного мономера с терминальными алкинами. Между тем, первые же эксперименты по взаимодействию 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 гомоциклотримеризации в тризамещенные бензолы. Поэтому, мы обратили внимание на работы М. Ашара по $\text{Co}(\text{I})$ -катализируемому циклоприсоединению терминальных алкинов к ЦГТ. Одновременно, мы поставили задачу по совершенствованию известной в литературе системы на основе кобальта $\text{CoI}_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$. Значительным недостатком указанной каталитической системы является необходимость использования дорогостоящего катализатора $\text{CoI}_2(\text{dppe})$, полученного на основе очень гигроскопичного CoI_2 . По этой причине первоначально перед нами стояла задача по созданию эффективной и селективнодействующей каталитической системы, включающей замену CoI_2 на более доступные и устойчивые соли кобальта, например, $\text{Co}(\text{acac})_2$, $\text{Co}(\text{acac})_3$, CoBr_2 , CoCl_2 , $\text{Co}(\text{OAc})_2$. (схема 26).

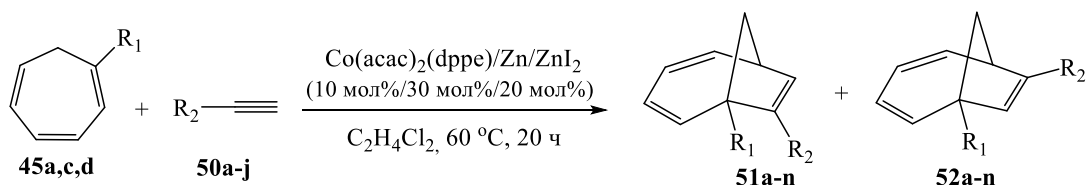


Каталитическая система	Выход (%) 51a и 52a	Каталитическая система	Выход (%) 51a и 52a
Co(acac) ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	86	CoCl ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	76
Co(acac) ₃ (dppe)/Zn/ZnI ₂	80	(CH ₃ COO) ₂ Co(dppe)/Zn/ZnI ₂	79
CoBr ₂ (dppe)/Zn/ZnI ₂	78		

Схема 26

Согласно проведенным исследованиям наилучший результат в реакции 1-метилциклогептатриена **45a** с октином-1 **50a** получен с использованием в качестве катализатора Co(acac)₂. При этом общий выход региоизомерных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **51a** и **52a** составил 86% (схема 26).

В итоге с использованием разработанной трехкомпонентной кобальт-содержащей каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂, мы впервые осуществили циклодимеризацию 1-замещенных ЦГТ с терминальными алкинами, в том числе содержащими функциональные группы. Установили, что [6π+2π]-циклоприсоединение терминальных алкинов **50a-j** к ЦГТ **45a,c,d** под действием каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ проходит с образованием замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **51,52a-n** в виде двух региоизомеров (с выходами 72-86%) (схема 27).



ЦГТ алкин	R ₁	R ₂	51a-n:52a-n	ЦГТ алкин	R ₁	R ₂	51a-n:52a-n
45a 50a	Me	Hex	3:2 (51a:52a) 86%	45c 50h	Pr	(CH ₂) ₃ OH	2:1 (51h:52h) 79% ^a
45a 50b	Me	Ph	2:3 (51b:52b) 72%	45d 50e	CH ₂ OH	(CH ₂) ₂ CN	1:0 (51i:52i) 80% ^a
45a 50c	Me	<i>p</i> -MePh	1:1 (51c:52c) 75%	45d 50i	CH ₂ OH	(CH ₂) ₃ CN	1:0 (51j:52j) 83%
45a 50d	Me	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	3:1 (51d:52d) 84%	45d 50h	CH ₂ OH	(CH ₂) ₃ OH	2:1 (51k:52k) 75% ^a
45a 50e	Me	(CH ₂) ₂ CN	3:1 (51e:52e) 85% ^a	45d 50g	CH ₂ OH	(CH ₂) ₄ OH	2:1 (51l:52l) 79% ^a
45a 50f	Me	(CH ₂) ₂ OH	3:1 (51f:52f) 73% ^a	45d 50j	CH ₂ OH	Bu	5:2 (51m:52m) 82%
45a 50g	Me	(CH ₂) ₄ OH	2:1 (51g:52g) 80% ^a	45d 50b	CH ₂ OH	Ph	1:0 (51n:52n) 72%

^aCF₃CH₂OH как растворитель.

Схема 27

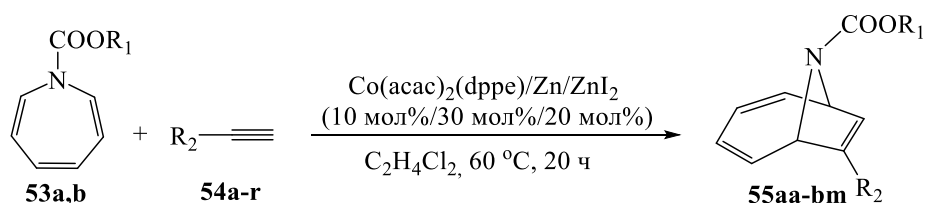
Таким образом, нами реализован комплекс исследований по разработке эффективных титан- и кобальт-содержащих каталитических систем, с использованием которых впервые осуществлено [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к C-1(7) замещенным ЦГТ, а также *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам с получением ранее неописанных N-, O-, Si-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов и *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов с высокими выходами (63-88%).

5. Каталитическое циклоприсоединение *N*-замещенных азепинов в синтезе новых мостиковых гетероциклов

Исследования в области синтеза 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов на основе каталитического циклоприсоединения с участием *N*-замещенных азепинов характеризуются высокой актуальностью. Например, 9-азабицикло[4.2.1]нонановый остов является структурным ядром ряда важных алкалоидов, обладающих широким спектром фармакологических свойств. С учетом вышеизложенного мы впервые исследовали реакции каталитической циклосодимеризации *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинов.

5.1 Направленный синтез 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов на основе кобальт(I)-катализируемого [6 π +2 π]-циклоприсоединения алкинов и 1,3-диинов к *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинам

Первоначально изучили реакции циклоприсоединения алкинов к *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинам. В качестве катализатора была использована система на основе Co(acac)₂, проявившая высокую эффективность в реакциях циклосодимеризации C-1(7) замещенных ЦГТ. Обнаружено, что [6 π +2 π]-циклоприсоединение *O*-, *N*-, Hal-, *S*-содержащих терминальных алкинов **54a-r** к *N*-карбоэтоксiazепину **53a** и *N*-карбофеноксiazепину **53b**, под действием трехкомпонентной каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ проходит с образованием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **55aa-bm** с выходами 75-96% в виде двух *N*-(CO)OR₁ ротамеров в соотношении 1:1, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи (схема 28).



53a: R₁ = Et, **54a:** R₂ = Hex, **55aa** (93%)

53a: R₁ = Et, **54b:** R₂ = (CH₂)₂OH, **55ab** (85%)^a

53a: R₁ = Et, **54c:** R₂ = (CH₂)₃OH, **55ac** (90%)

53a: R₁ = Et, **54d:** R₂ = (CH₂)₂CN, **55ad** (89%)^a

53a: R₁ = Et, **54e:** R₂ = (CH₂)₃Br, **55ae** (93%)

53a: R₁ = Et, **54f:** R₂ = (CH₂)₃*St*-Bu, **55af** (92%)

53a: R₁ = Et, **54g:** R₂ = (CH₂)₂COOEt, **55ag** (95%)

53a: R₁ = Et, **54h:** R₂ = (CH₂)₃COOMe, **55ah** (89%)

53a: R₁ = Et, **54i:** R₂ = CH(CH₂)₄, **55ai** (85%)

53a: R₁ = Et, **54j:** R₂ = 2-phthalimidoethyl, **55aj** (86%)^a

53a: R₁ = Et, **54k:** R₂ = 4-BrC₆H₄, **55ak** (92%)

53a: R₁ = Et, **54l:** R₂ = 4-FC₆H₄, **55al** (96%)

53a: R₁ = Et, **54m:** R₂ = 1-naphthyl, **55am** (75%)

53a: R₁ = Et, **54n:** R₂ = 9-phenanthrenyl, **55an** (88%)

53b: R₁ = Ph, **54o:** R₂ = Bu, **55bo** (94%)

53b: R₁ = Ph, **54a:** R₂ = Hex, **55ba** 92%

53b: R₁ = Ph, **54b:** R₂ = (CH₂)₂OH, **55bb** (80%)^a

53b: R₁ = Ph, **54c:** R₂ = (CH₂)₃OH, **55bc** (84%)

53b: R₁ = Ph, **54d:** R₂ = (CH₂)₂CN, **55bd** (79%)^a

53b: R₁ = Ph, **54p:** R₂ = (CH₂)₃CN, **55bp** (90%)

53b: R₁ = Ph, **54e:** R₂ = (CH₂)₃Br, **55be** (85%)

53b: R₁ = Ph, **54g:** R₂ = (CH₂)₂COOEt, **55bg** (91%)

53b: R₁ = Ph, **54h:** R₂ = (CH₂)₃COOMe, **55bh** (95%)

53b: R₁ = Ph, **54i:** R₂ = CH(CH₂)₄, **55bi** (86%)

53b: R₁ = Ph, **54q:** R₂ = CH(CH₂)₅, **55bq** (89%)

53b: R₁ = Ph, **54j:** R₂ = 2-phthalimidoethyl, **55bj** (88%)^a

53b: R₁ = Ph, **54r:** R₂ = 2-phthalimidobutyl, **55br** (93%)

53b: R₁ = Ph, **54k:** R₂ = 4-BrC₆H₄, **55bk** (76%)

53b: R₁ = Ph, **54l:** R₂ = 4-FC₆H₄, **55bl** (82%)

53b: R₁ = Ph, **54m:** R₂ = 1-naphthyl, **55bm** (75%)

^a - CF₃CH₂OH как растворитель

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

Из числа синтезированных циклоаддуктов *p*-фторфенилзамещенные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены **55al** и **55bl** являются кристаллическими веществами, поэтому нам удалось вырастить кристаллы данных азабициклов и провести рентгеноструктурное исследование, которое однозначно доказывает их структуру (рисунок 3).

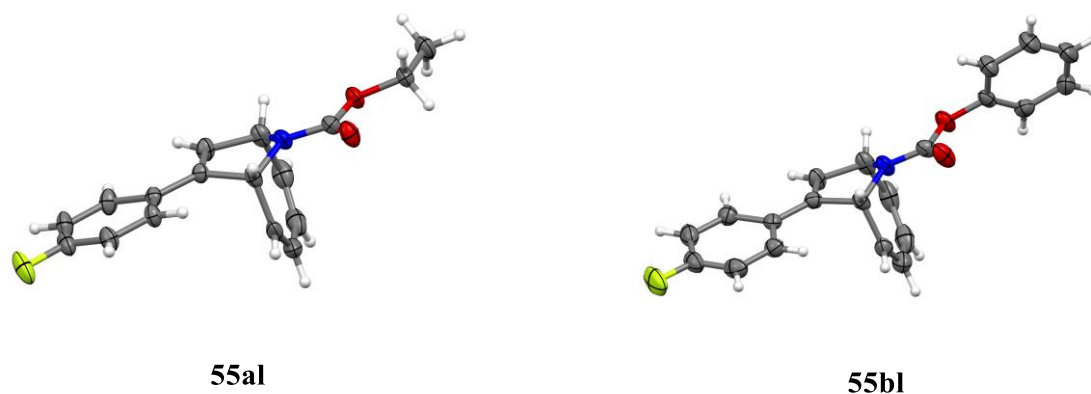


Рисунок 3 – Структура соединений **55al** и **55bl** в кристалле

В дальнейшем мы исследовали реакции каталитической циклосодимеризации *N*-карбозтокси(фенокси)азепинов с 1,3-диинами. Показано, что $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,3-диенов **56a-d** к *N*-карбозтоксиазепину **53a** и *N*-карбозфеноксиазепину **53b** в присутствии каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ проходит с образованием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **57aa-bd** с выходами 74-92% в виде двух *N*-(CO)OR₁ ротамеров в соотношении 1:1 (схема 29).

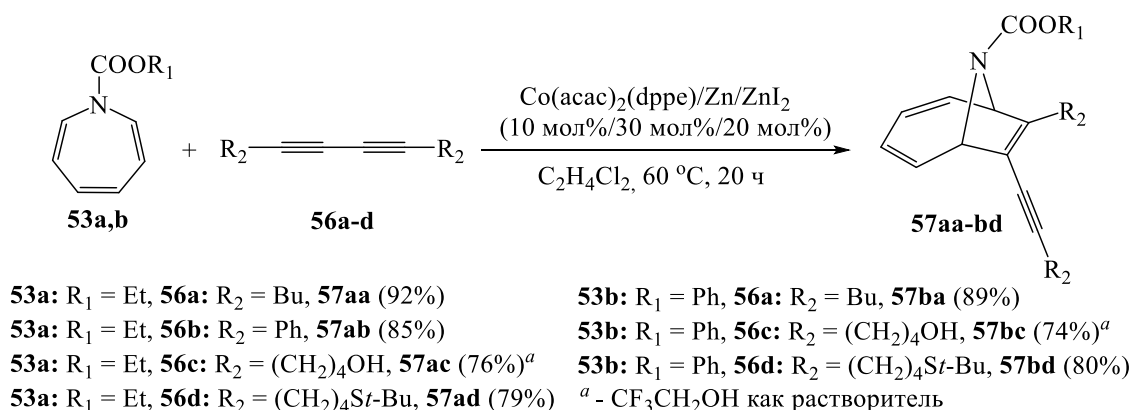


Схема 29

Таким образом, нами впервые разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза широкого спектра практически важных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов (74-

96%) на основе Co(I)-катализируемого [6π+2π] циклоприсоединения функционально-замещенных терминальных алкинов и 1,3-диенов к *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинам.

5.2 Кобальт(I)-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к *N*-карбоэтоксиазепину и *N*-карбофеноксиазепину

Опираясь на полученные нами результаты по синтезу 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов Co(I)-катализируемым циклоприсоединением алкинов к *N*-замещенным азепинам, мы апробировали каталитическую систему Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ в реакции азепинов с 1,2-диенами. Установлено, что [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов **58a-e** к *N*-карбоэтоксиазепину **53a** и *N*-карбофеноксиазепину **53b** под действием каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ проходит с образованием замещенных (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **59aa-be** с выходами 76-95% в виде двух *N*-(CO)OR₁ ротамеров в соотношении 1:1, формирующихся в результате ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи (схема 30).

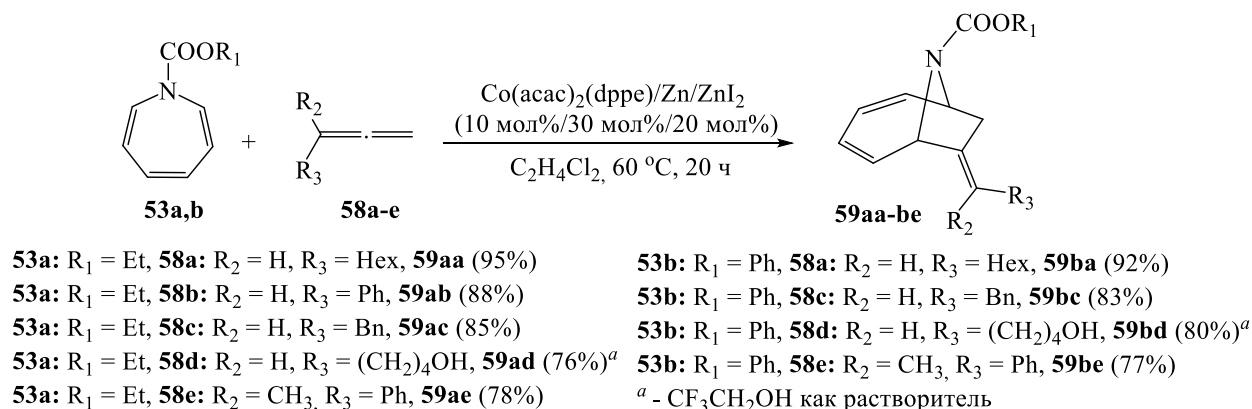


Схема 30

В дальнейшем мы установили, что *N*-карбоэтокси(фенокси)азепины **53a,b** вступают в реакцию с циклическим 1,2-диеном – 1,2-циклононадиеном с получением 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов **60a,b** (схема 31). Аналогично (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенам циклоаддукты **60a,b** образуются в виде двух *N*-(CO)OR ротамеров в соотношении 1:1.

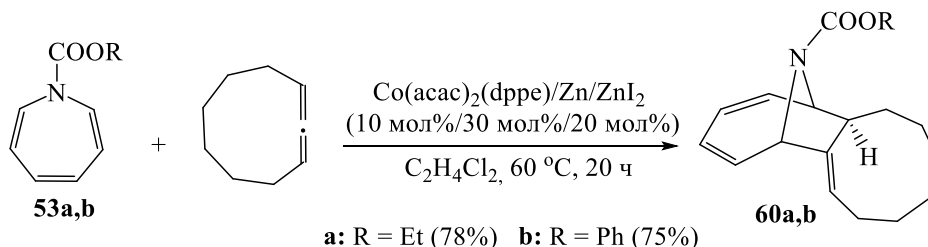
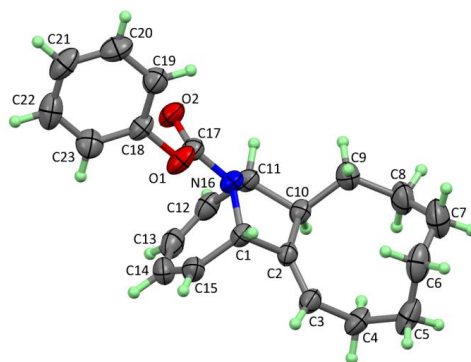


Схема 31

Подтверждением структуры соединений **60a,b** являются данные рентгеноструктурного анализа кристаллического циклоаддукта **60b** (рисунок 4).

Рисунок 4 – Структура соединения **60b** в кристалле

Таким образом, нами предложен эффективный метод синтеза ранее неописанных классов (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов, основанный на реакции $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения циклических и ациклических 1,2-диенов к *N*-карбоэтокси(фенокси)азепинам в присутствии Со-содержащей каталитической системы.

6. $[4\pi+2\pi]$ -Циклоприсоединение 1,3,5-циклооктатриена к 1,3-диенам и α,ω -диенам под действием $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{ZnI}_2/\text{Zn}$

С целью разработки эффективных методов получения новых классов непредельных полициклических структур мы изучили каталитическую циклосодимеризацию ЦОТ с дизамещенными 1,3-бутадиинами. Первоначально, в качестве объектов исследования были выбраны симметричные сопряженные диены – алкил-, фенил-замещенные 1,3-бутадиины, в том числе содержащие функциональные группы (спиртовые, эфирные) и триметилсилильный заместитель. Известно, что ЦОТ **61** находится в таутомерном равновесии с бицикло[4.2.0]окта-2,4-диеном **62**. В ходе проведенных исследований обнаружено, что в разработанных условиях (диен:ЦОТ: $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})$: $\text{Zn}:\text{ZnI}_2 = 1:1:0.10:0.30:0.20$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, 20 ч, 60 °С) в реакцию содимеризации с 1,3-бутадиинами вступает валентный таутомер ЦОТ бицикло[4.2.0]окта-2,4-диен **62** с образованием $[4\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов – трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов **63a-j** с выходами 72-85%. Наряду с основным содимером наблюдается образование минорного $[6+2]$ циклоаддукта ЦОТ в количестве не превышающим 5% (схема 32).

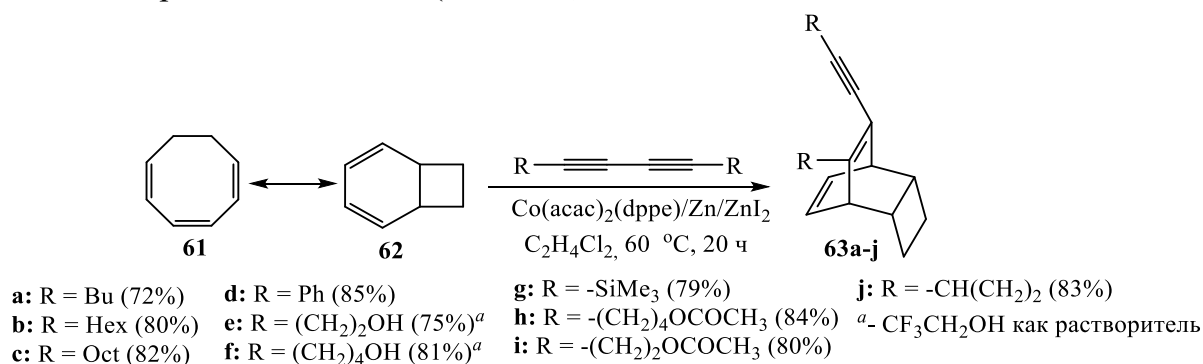


Схема 32

В развитие дальнейших исследований мы изучили циклодимеризацию ЦОТ с α,ω -диинами с участием Co-содержащей каталитической системы. Установили, что в указанных выше условиях ЦОТ не вступает в реакцию с α,ω -диинами **64c-f**. Однако, с диинами **64a,b**, в которых одна тройная связь защищена триметилсилильной группой, реакция проходит достаточно успешно. Обнаружено, что в результате реакции циклоприсоединения ЦОТ с триметил(алкадиинил)силанами **64a,b** под действием каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ в дихлорэтане за 20 ч при 60 °С наблюдается образование $[4\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов **65a,b** (с участием бицикло[4.2.0]окта-2,4-диена **62**) и $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддуктов **66a,b** (с участием ЦОТ **61**) в соотношении 8:1 соответственно (схема 33).

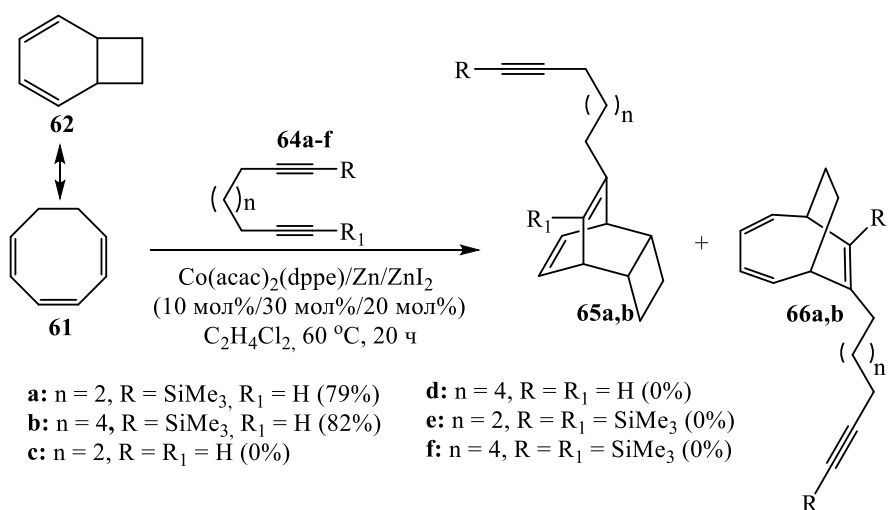


Схема 33

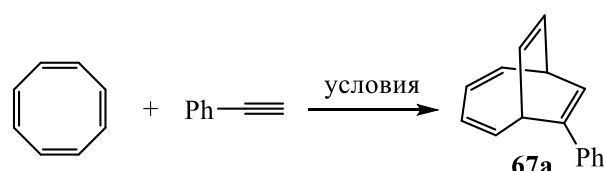
Таким образом, нами впервые показано, что $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение замещенных 1,3-бутадинов и α,ω -диinov к ЦОТ в присутствии трехкомпонентной каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ проходит с образованием ранее неописанных мостиковых карбоциклов – трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов с высокими выходами (72-85%).

7. Реакции циклоприсоединения 1,3,5,7-циклооктатетраена в синтезе мостиковых карбоциклических соединений

С целью разработки эффективных препаративных методов синтеза новых классов бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов в рамках диссертационной работы была запланирована программа исследований по изучению реакций каталитической циклодимеризации ЦОТТ с 1,2-диенами и алкинами, в том числе содержащими функциональные группы.

7.1 Синтез бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов кобальт(II)-катализируемым циклоприсоединением алкинов и 1,3-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену

Реализацию запланированной работы начали с изучения каталитического циклоприсоединения алкинов к ЦОТТ. Важно подчеркнуть, что к моменту начала диссертационного исследования практически отсутствовали сведения, касающиеся каталитической циклодимеризации ЦОТТ с алкинами, за исключением единственной публикации М. Ашара. Однако, используемый авторами катализатор $\text{CoI}_2(\text{dppe})$ достаточно дорогостоящий и к тому же получен на основе весьма гигроскопичного CoI_2 . Поэтому с целью создания эффективной и одновременно доступной каталитической системы мы изучили активность некоторых солей кобальта на примере модельной реакции циклоприсоединения фенилацетилена к ЦОТТ, а также рассмотрели различные вариации лигандов-активаторов и восстановителей (схема 34).



Катализатор	Лиганд	Кислота Льюиса	Восстановитель	Выход 67a (%)
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	ZnI_2	Zn	75
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	-	Et_2AlCl	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	InCl_3	In	-
CoI_2	dppe	ZnI_2	In	71
CoI_2	dppe	-	In	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	PPh_3	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(\text{OPr}^i)_3$	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{OAc})_2$	dppe	ZnI_2	Zn	70
CoBr_2	$\text{P}(\text{OPr}^i)_3$	ZnI_2	Zn	-
CoCl_2	dppe	ZnI_2	Zn	70
$\text{Co}(\text{acac})_3$	dppe	ZnI_2	Zn	72
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppm	ZnI_2	Zn	25
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppp	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppb	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	ZnI_2	Mg	69
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(\text{Cy})_3$	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	XPhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	CyJohnPhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	<i>t</i> -BuXPhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	SPhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	JohnPhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	DowePhos	ZnI_2	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(o\text{-Tol})_3$	ZnI_2	Zn	-

Схема 34

Эксперименты показали, что CoI_2 может быть с успехом заменен на $\text{Co}(\text{acac})_2$, $\text{Co}(\text{acac})_3$ или $\text{Co}(\text{OAc})_2$. Наилучший результат получен с использованием в качестве катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2$. При этом выход 7-фенилбицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена **67a** составил ~75%. Немаловажным является то, что стоимость $\text{Co}(\text{acac})_2$ на два порядка ниже по сравнению со стоимостью CoI_2 , поэтому использование $\text{Co}(\text{acac})_2$ является наиболее

предпочтительным. При этом хранившийся на воздухе в течение 1 недели $\text{Co}(\text{acac})_2$ не потерял своей активности в отличие от CoI_2 , который при аналогичных условиях полностью гидролизует за несколько часов и теряет свои каталитические свойства. Замена восстановителя Zn на In или Mg практически не влияет на выход целевого бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена **67a** (схема 34).

На следующем этапе исследований мы осуществили $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение алкинов к ЦОТТ под действием модифицированной каталитической системы $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ с получением замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67a-j** с высокими выходами 68-85% (схема 35).

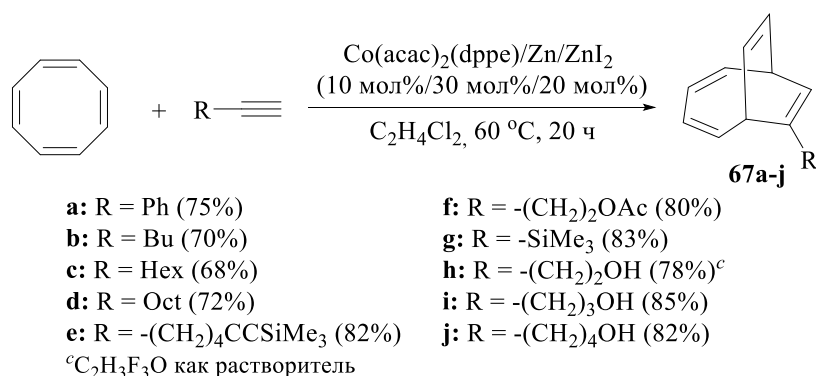


Схема 35

С целью вовлечения в исследуемую реакцию мономеров с разноплановой гетероатомной функцией, мы изучили $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение ЦОТТ с функционально-замещенными алкинами и 1,3-диинами, содержащими такие гетероатомы как N-, O-, Si-, S-, Hal-, а также циклоалкановые и конденсированные ароматические группы. Установили, что в результате циклосодимеризации ЦОТТ с широким спектром функционально-замещенных алкинов **68a-v** под действием комплексного катализатора $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ в разработанных выше условиях образуются $[6\pi+2\pi]$ -циклоаддукты – замещенные бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены **69a-v** с выходами 72-95% (схема 36).

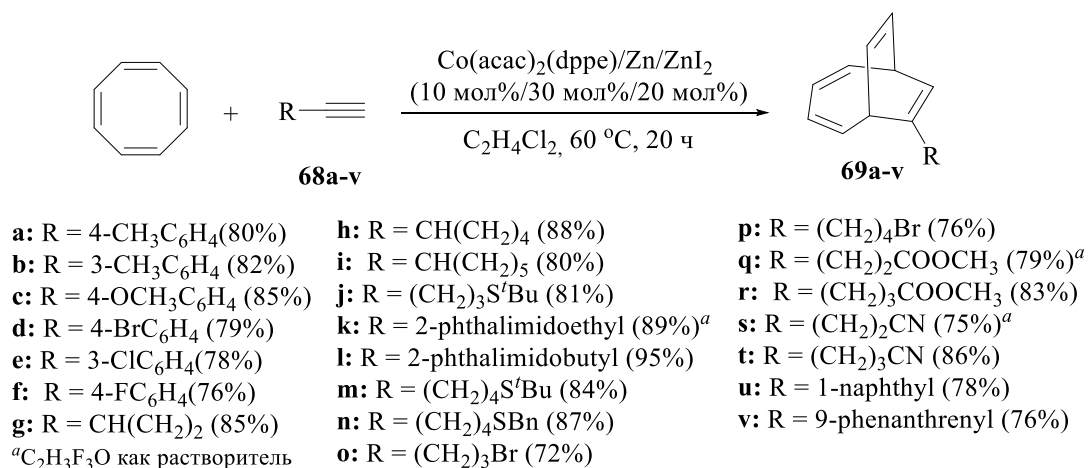


Схема 36

Обнаружено, что аналогичным образом проходит реакция $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,4-бутиндиола к ЦОТТ с образованием бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена **70** (с выходом 79%) (схема 37).

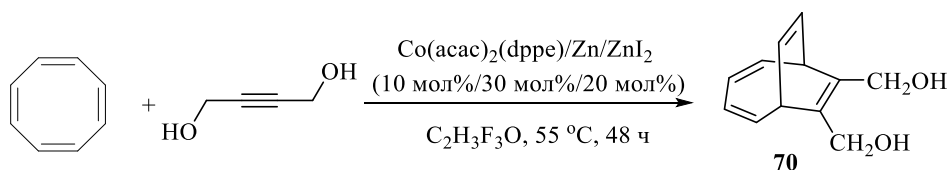


Схема 37

На следующем этапе мы исследовали взаимодействие ЦОТТ с сопряженными симметричными функционально-замещенными 1,3-диинами, содержащими в структуре алкильные, арильные, гидроксильные, триметилсилильные и алкилсульфидные группы. Установлено, что ЦОТТ взаимодействует с 1,3-бутадиинами в присутствии каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ с формированием дизамещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **71a-g** (73-82%) (схема 38):

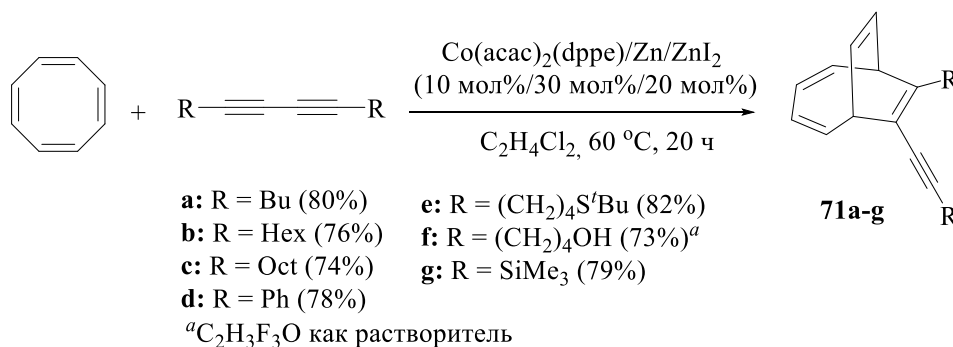


Схема 38

7.2 Катализируемое Co(I) $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену

Продолжая исследования в области разработки эффективных методов синтеза бицикло[4.2.2]декади(три)енов на основе ЦОТТ, мы изучили реакции каталитической циклосодимеризации последнего с 1,2-диенами. На первоначальном этапе в качестве исходных мономеров были выбраны терминальные аллены с различной природой заместителей (алифатические, ароматические), а также Br, O, S-содержащие. Установлено, что в результате $[6\pi+2\pi]$ циклоприсоединения 1,2-гептадиена **72a** к ЦОТТ под действием каталитической системы Co(acac)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ образуется 9-[(E)пентилиден]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен **73a** с выходом 81% (схема 39).

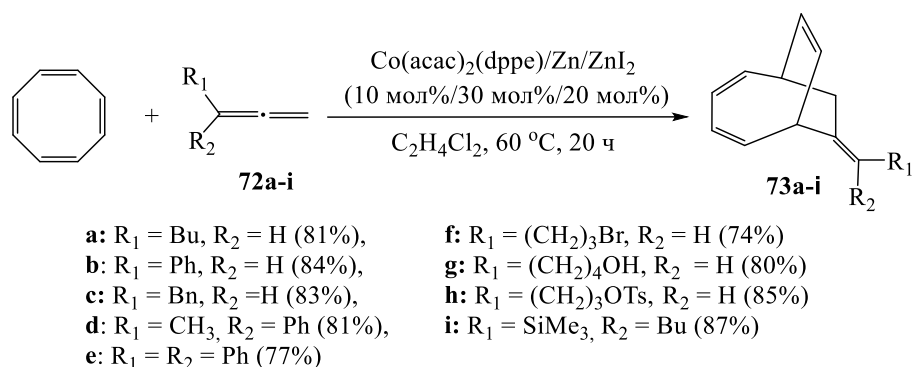


Схема 39

Дальнейшие эксперименты показали, что в реакцию циклосодимеризации с ЦОТТ вступают как аллены, содержащие ароматические заместители (фенил- (**72b**), бензил- (**72c**), 1-метил-1-фенил- (**72d**), 1,1-дифенилаллены (**72e**)), так и функционально-замещенные, содержащие в своей структуре атомы Br, O и S (схема 39).

В дальнейшем мы обнаружили, что в аналогичных условиях ЦОТТ взаимодействует с 1,2-циклононадиеном с образованием трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена **74** (65%). Наряду с целевым аддуктом **74** формируются бис-аддукты **75a,b** с выходом не более 30%, образующиеся в результате [4π+2π] циклоприсоединения второй молекулы 1,2-циклононадиена к моноаддукту **74** (схема 40).

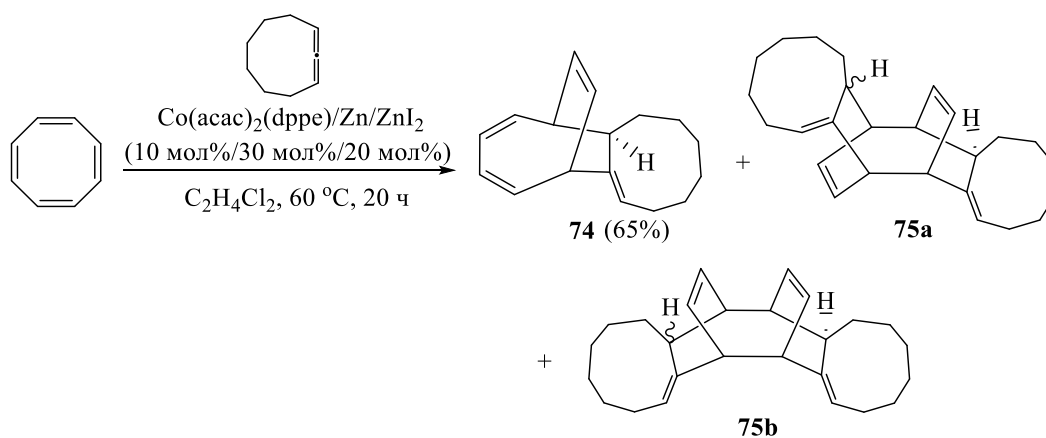


Схема 40

Таким образом, в результате проведенных исследований разработана эффективная каталитическая система на основе $\text{Co}(\text{acac})_2$, которая позволяет с высокой селективностью действия проводить [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов, 1,3-бутандиенов и алленов к ЦОТТ с образованием новых гетерофункциональных 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^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена с высокими выходами (65-95%).

8. Окислительные трансформации мостиковых карбоциклов

Бицикло[4.2.2]декатетраены способны вступать в реакции окислительной скелетной перегруппировки под действием различных электрофильных реагентов с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,7-триенов, которые, в свою очередь, могут выступать в качестве ключевых прекурсоров в синтезе ценных биоактивных соединений. Поэтому в рамках диссертационного исследования была поставлена задача по разработке эффективного метода синтеза бицикло[4.3.1]декатриенов на основе окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с использованием классического электрофильного реагента *m*-хлорнадбензойной кислоты.

8.1 Окислительная скелетная перегруппировка бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триены под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты

Установлено, что в результате взаимодействия бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67a-e** с *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:1.4, происходит образование целевых бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **76a-e**, **77b-e** с выходами более 80% в виде двух региоизомеров (схема 41).

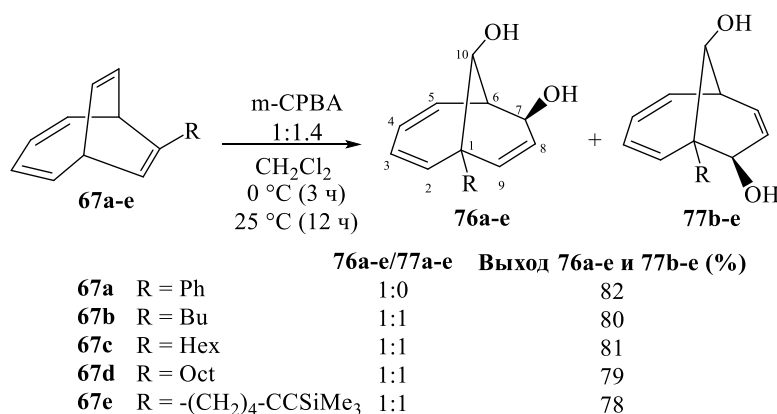
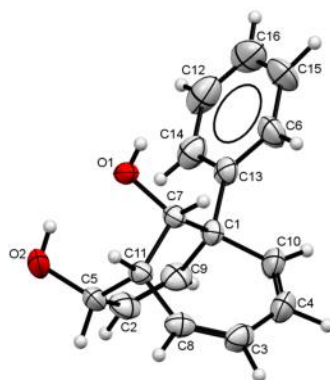


Схема 41

На основании анализа двумерных спектров ЯМР доказано, что региоизомеры **76a-e**, **77b-e** имеют *анти*-ориентацию гидроксильной группы при C(10) мостиковом углеродном атоме и *экзо*-ориентацию – при C(7) углеродном атоме. Аналогично, рентгеноструктурный анализ 1-фенилбицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **76a** однозначно подтверждает *анти*-ориентацию гидроксильной группы при мостиковом углеродном атоме C(10) относительно бутадиенового каркаса молекулы и *экзо*-ориентацию гидроксильной группы при C(7) по отношению к мостиковому фрагменту молекулы (рисунок 5).

Рисунок 5 – Структура соединения **76a** в кристалле

Проведенные нами исследования позволяют предположить наиболее вероятную схему образования бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов, включающую следующие стадии: 1) окисление одной из двойных углерод-углеродных связей бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраена с образованием эпоксида **A**; 2) дальнейшее протонирование атома кислорода эпоксида, приводящее к катиону **B**; 3) внутримолекулярная перегруппировка катиона **B**; 4) гидролиз образующегося интермедиата - *бис*-гомотропилиевого катиона **C** (схема 42).

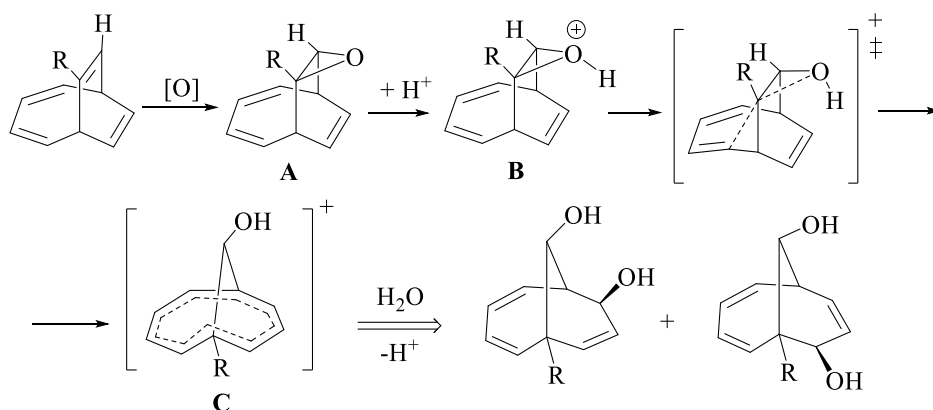


Схема 42

Другие нетривиальные результаты были получены при окислении гидроксиалкил-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов. Обнаружено, что взаимодействие бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67h-j** с *m*-хлоридбензойной кислотой сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием оксатрициклических спиртов **78** и **79** (схема 43).

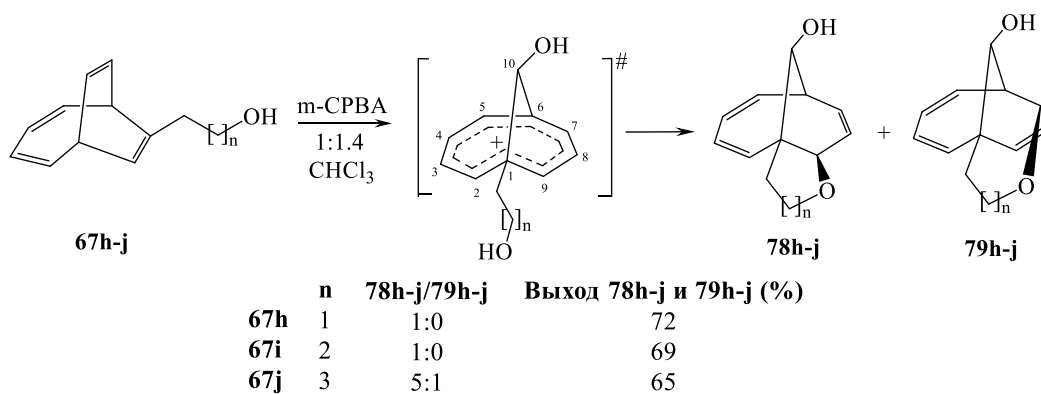
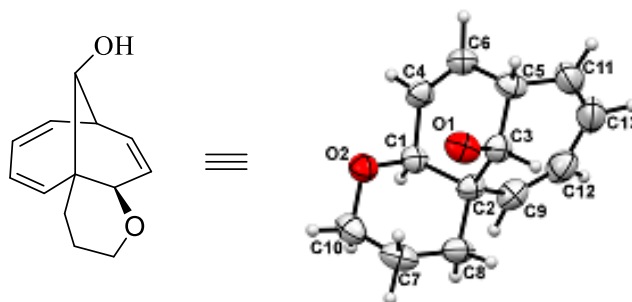


Схема 43

Рентгеноструктурный анализ 5-оксатрицикло[7.4.1.0^{1,6}]тетрадека-7,10,12-триен-14-ола **78i** четко подтверждает *экзо*-ориентацию тетрагидропиранового фрагмента относительно мостиковой части молекулы и *анти*-ориентацию гидроксильной группы при мостиковом углеродном атоме относительно бутадиенового каркаса молекулы (рисунок 6).

Рисунок 6 – Структура соединения **78i** в кристалле

Прохождение реакции по данной схеме вызвано тем, что молекула исходного аддукта содержит в своей структуре реакционноспособную гидроксильную группу, которая является хорошим нуклеофилом. Как было рассмотрено выше, в ходе реакции образуется *бис*-гомotropилиевый катион. Благодаря нуклеофильным свойствам гидроксильная группа атакует электрофильный центр *бис*-гомotropилиевого катиона и в результате этого взаимодействия формируется трех-, четырех- или пятичленный цикл.

Гидроксильные группы, находящиеся в структуре бицикло[4.3.1]-2,4,8-триен-7,10-диолов, являются активными реакционными центрами и поэтому несут в себе огромный синтетический потенциал в плане их дальнейших трансформаций. К примеру, реакция окисления бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **76a,b,d,e**, **77b,d** реактивом Саретта (комплекс оксида хрома с пиридином $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pyridin}$) приводит к образованию ранее неописанных бициклических кетонов – бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-дионов **80a,b,d,e**, **81b,d** с количественными выходами (схема 44).

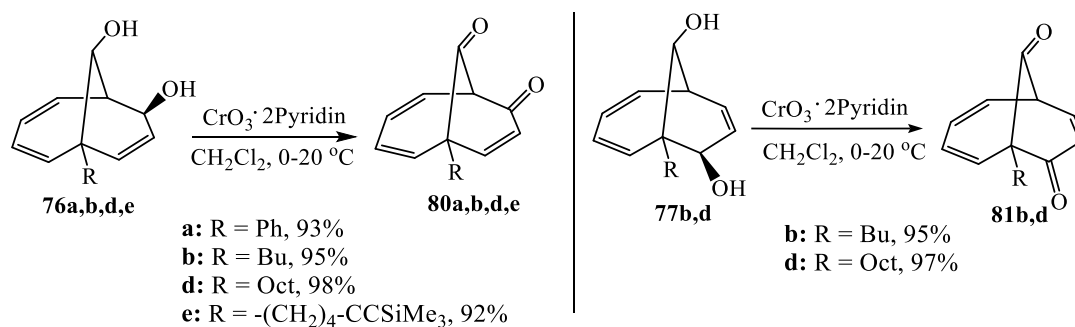
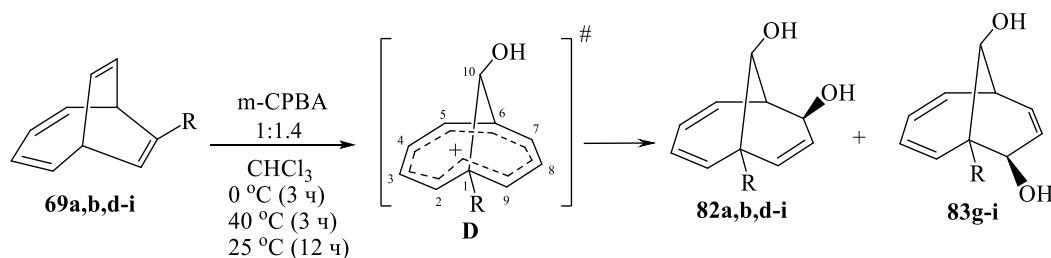


Схема 44

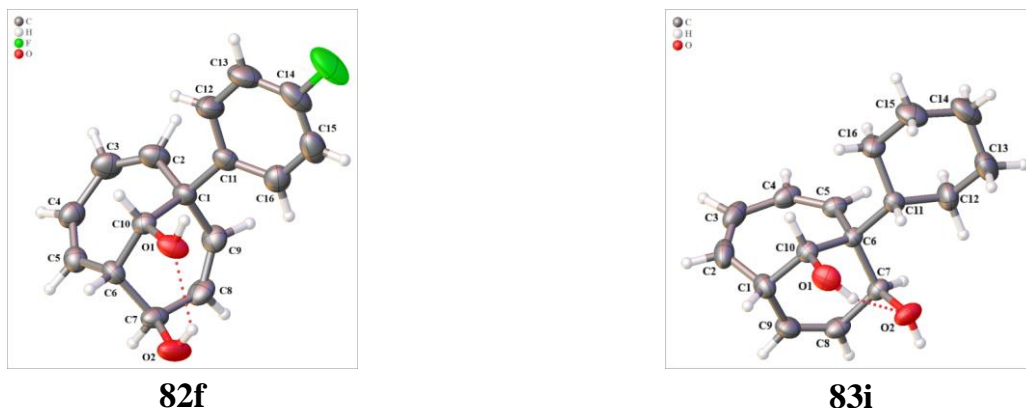
С целью расширения границ синтетического применения открытой нами скелетной перегруппировки мы осуществили реакцию окисления *m*-хлорнадбензойной кислотой целого ряда полученных ранее функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, содержащих циклоалкильную, толильную, метоксифенильную, бром(хлор,фтор)фенильную, нафтильную и фенантренильную группы. Обнаружено, что взаимодействие арил-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **69a,b,d-f** с *m*-хлорнадбензойной кислотой проходит с образованием бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **82a,b,d-f** в виде единственного регио- и стереоизомера с высокими выходами (78-85%). Напротив, в результате окисления бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **69g-i** содержащих в структуре циклоалкильный заместитель формируются региоизомерные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **82g-i** и **83g-i** в соотношении 3:1 соответственно (схема 45).



	82a,b,d-i/83g-i	Выход 82a,b,d-i, 83g-i, %
69a R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄	1:0	83
69b R = 3-CH ₃ C ₆ H ₄	1:0	81
69d R = 4-BrC ₆ H ₄	1:0	79
69e R = 3-ClC ₆ H ₄	1:0	78
69f R = 4-FC ₆ H ₄	1:0	85
69g R = CH(CH ₂) ₂	3:1	76
69h R = CH(CH ₂) ₄	3:1	78
69i R = CH(CH ₂) ₅	3:1	82

Схема 45

Согласно данным рентгеноструктурного анализа бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола **82f** и **83i** установлено, что гидроксильная группа при мостиковом атоме углерода имеет *анти*-ориентацию относительно бутадиенового фрагмента молекулы, а гидроксильная группа при атоме C(7) – *экзо*-ориентацию по отношению к мостиковой части молекулы (рисунок 7). Анализ двумерных экспериментов ЯМР показал, что второй региоизомер **82i** также имеет *анти*- и *экзо*-ориентацию гидроксильных групп.

Рисунок 7 – Структура соединений **82f** и **83i** в кристалле

Таким образом, нами впервые обнаружено явление окислительной скелетной перегруппировки замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты, приводящее к образованию ранее неописанных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов с высокими выходами (65-85%).

8.2 Эпоксидование бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов с использованием *m*-хлорнадбензойной кислоты

Получив оригинальные результаты по изучению окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов, мы задались целью исследования реакции окисления данных циклоаддуктов с помощью избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты. Установлено, что в результате окисления бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **67a-c,f** *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:5, образуются пентациклические эпоксиды **84-86a-c,f** в соотношении 1:2:1 (схема 46).

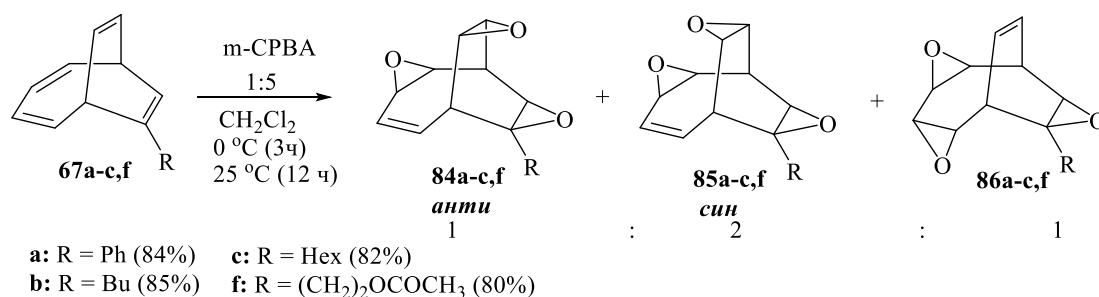


Схема 46

Для доказательства молекулярной структуры полученных эпоксидов нам удалось вырастить монокристаллы соединений **84a** и **86a**, пригодные для рентгеноструктурного исследования. На рисунке 8 представлена структура эпоксидов **84a** и **86a** в кристалле.

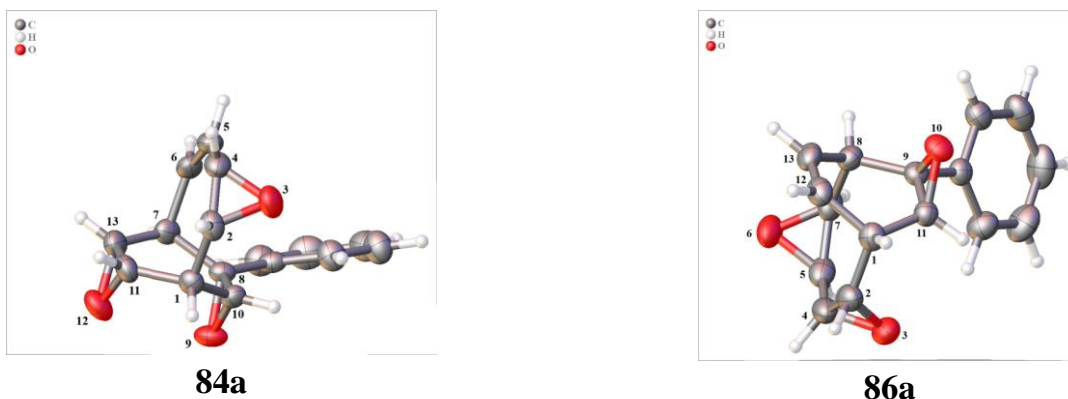


Рисунок 8 – Структура эпоксидов **84a** и **86a** в кристалле

В развитие исследований по синтезу ранее неописанных полициклических оксиранов мы впервые осуществили взаимодействие бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов с избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты, приводящее к образованию эпоксидов **87,88a,b** в соотношении 1:1 с высокими выходами (80-82%) (схема 47).

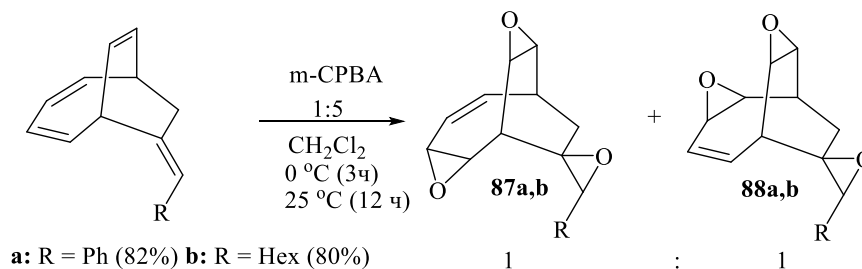


Схема 47

Эпоксид **88a** является кристаллическим веществом, на рисунке 9 изображена его кристаллическая структура.

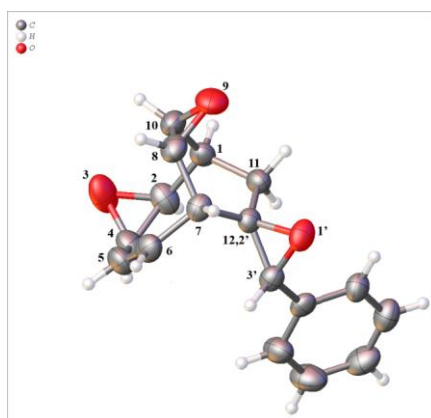


Рисунок 9 – Структура эпоксиды **88a** в кристалле

Установлено, что в результате реакции эпоксидирования трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена *m*-хлорнадбензойной кислотой, взятых в соотношении 1:5, происходит селективное образование эпоксиды **89** (с выходом 80%)

(схема 48), структура которого доказана методом рентгеноструктурного исследования (рисунок 10).

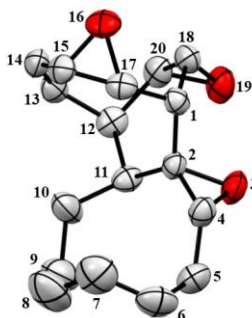
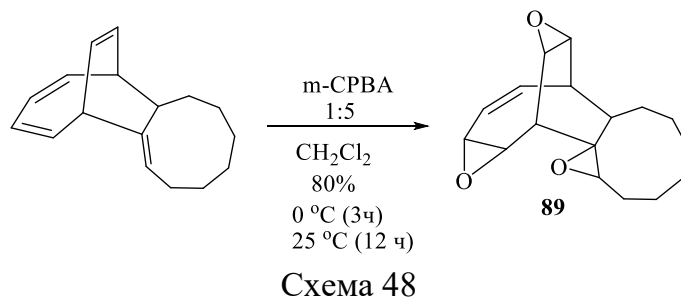


Рисунок 10 – Структура эпоксида **89** в кристалле

Таким образом, нами впервые изучены реакции эпексидирования замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена с использованием избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты с получением ранее неописанных полициклических оксиановых соединений.

9. Противоопухолевая активность бицикло[4.2.1]нонтриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов

В рамках диссертационной работы была изучена противоопухолевая активность *in vitro* синтезированных карбо- и гетероциклов в отношении опухолевых линий Jurkat, K562, U937 и HL60. Установлено, что среди бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **47a-c**, **49a-e**, **51,52a-g,i,k,l** наибольшей активностью обладают аддукты **47b,c** (IC₅₀: **47b** 0.012±0.001 – 0.037±0.001 μM; **47c** 0.011±0.001 – 0.026±0.002 μM). Кроме того, наблюдается значительное увеличение цитотоксичности при введении арильных групп в молекулу бицикла, например, цитотоксичность соединений **49c** и **49e** (IC₅₀: **49c** 0.023±0.002 – 0.029±0.002 μM; **49e** 0.017±0.002 – 0.024±0.002 μM) значительно превышает цитотоксичность остальных бициклов этой серии.

Высокую цитотоксическую активность в ряду феноксикарбонил-замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **55bo-bm** проявили циклоаддукты **55br** и **55bm** (IC₅₀ 0.015±0.002 – 0.034±0.007 μM). В серии этоксикарбонил-замещенных 9-

азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **55aa-an** высокую активность показали бициклы **55an,am** (IC_{50} $0.025 \pm 0.003 - 0.062 \pm 0.005$ μM).

Обнаружено, что среди 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **57aa-bd** наибольшей цитотоксической активностью обладает дибутил-замещенный 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен **57ba** с феноксикарбонильной группой при мостиковом атоме азота (IC_{50} $0.006 \pm 0.001 - 0.029 \pm 0.003$ μM).

В результате исследования противоопухолевых свойств (*E*)-9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов **59aa-be** установлено, что наибольшей противоопухолевой активностью обладает гексил-замещенный 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диен **59ba** (IC_{50} $0.004 \pm 0.001 - 0.027 \pm 0.002$ μM). Также высокую цитотоксическую активность проявили 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены **59be** и **59aa** (IC_{50} $0.005 \pm 0.001 - 0.045 \pm 0.003$ μM).

16-Азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триен **60a** с этоксикарбонильным заместителем показал более высокую цитотоксическую активность ($IC_{50} = 0.015 \pm 0.001 - 0.053 \pm 0.005$ μM), нежели азатрицикл **60b** ($IC_{50} = 0.056 \pm 0.005 - 0.091 \pm 0.009$ μM).

10. Противоопухолевая активность бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов

Исследование противоопухолевой активности *in vitro* бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **69a-v**, **70** и **71a-g** с использованием клеточных линий Jurkat, K562, U937 показало, что высокой цитотоксичностью обладают циклоалкил-замещенные бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраены **69g-i** (IC_{50} $0.04 \pm 0.01 - 0.15 \pm 0.02$ μM).

В результате изучения цитотоксических свойств бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов **76a,b**, **80a,b** в отношении опухолевых линий Jurkat, НЕК293, K562 и A549 обнаружено, что фенил-замещенный бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-дион **80a** является наиболее активным ингибитором роста опухолевых клеток (IC_{50} $0.24 \pm 0.02 - 0.58 \pm 0.05$ μM).

Среди бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов **82a,b,d-i**, **83g-i** наибольшей противоопухолевой активностью по отношению к опухолевым культурам HL-60, Jurkat, U937 и K562 обладает 4-фторфенил-замещенный диол **82f** (IC_{50} $0.03 \pm 0.014 - 0.16 \pm 0.045$ μM), а также диолы, содержащие в структуре циклопентановую (**82h**, **83h**: IC_{50} $0.04 \pm 0.014 - 0.32 \pm 0.012$ μM) и циклогексановую (**82i**, **83i**: IC_{50} $0.05 \pm 0.019 - 0.14 \pm 0.019$ μM) группы.

11. Исследование противоопухолевых свойств триэпоксидов

В развитие исследований мы провели тестирование противоопухолевой активности *in vitro* триэпоксидов **84a-c,f-86a-c,f**, и **87,88a,b**, **89** на опухолевых клеточных линиях Jurkat, K562, U937. Установлено, что среди пентациклических эпоксидов **84a-c,f-86a-c,f** высокую противоопухолевую активность проявил гексил-замещенный эпоксид **85c** (*syn*) (IC_{50} $0.19 \pm 0.0046 - 0.33 \pm 0.0042$ μM). В случае тетрациклических эпоксидов **87,88a,b**, наибольшей цитотоксической активностью обладает фенил-замещенный эпоксид **87a** (IC_{50} $0.14 \pm 0.0018 - 0.22 \pm 0.0024$ μM).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнена программа фундаментальных исследований по разработке эффективных металлокомплексных катализаторов на основе соединений переходных металлов, позволяющих осуществлять реакции циклоприсоединения ЦГТ и его замещенных производных, ЦОТ(Т), а также *N*-карбозтокси(фенокси)азепинов с получением обширного спектра новых перспективных мостиковых карбо- и гетероциклических соединений. Синтезированные бицикло[4.2.1]нонади(три)ены, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)ены и бицикло[4.2.2]декатетраены актуальны в качестве уникальных прекурсоров для разработки важных биологически активных и лекарственных соединений.

Одновременно разработанные каталитические системы, например, $Ti(acac)_2Cl_2 \cdot Et_2AlCl$ и $Co(acac)_2(dppe)/Zn/ZnI_2$ отличаются не только высокой селективностью действия в изучаемых реакциях циклоприсоединения с участием ЦГТ, ЦОТ(Т), азепинов, но и удобством препаративного использования и сравнительно низкой стоимостью в отличие от известных аналогов.

К числу фундаментально значимых достижений диссертационной работы также следует отнести новые реакции окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов в практически важные бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диола под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты. Полученные функционально-замещенные бицикло[4.3.1]декатриены перспективны в качестве ценных фармацевтических субстанций и полупродуктов для органического синтеза.

Особый интерес и практическую значимость представляют результаты биологических исследований синтезированных в диссертационной работе мостиковых карбо- и гетероциклов. Обнаружена высокая противоопухолевая активность среди образцов ряда бицикло[4.2.1]нонатриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бицикло[4.2.2]декатетраенов и бицикло[4.3.1]декатриенов в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, HL60 и U937. Таким образом, полученная библиотека ранее неописанных карбо- и гетероциклических соединений представляет несомненный интерес в качестве основы в области создания инновационных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний.

ВЫВОДЫ

Развито новое научное направление в области химии мостиковых карбо- и гетероциклических соединений, включающее создание методов их синтеза и установление стереохимических аспектов строения, а также определение реакционной способности в окислительных трансформациях и механизма скелетной перегруппировки мостиковых карбоциклов.

1. Выполнена программа ориентированных фундаментальных исследований по разработке эффективных препаративных методов синтеза широкого спектра практически важных функционально-замещенных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов, трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов, 9-

азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов и бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов реакциями каталитического [6π+2π]- и [4π+2π]-циклоприсоединения алкинов, алкадиенов и алкадиенов к ЦГТ, С-1(7) замещенным ЦГТ, *N*-карбоэтокси(фенокс)азепинам, ЦОТ и ЦОТТ.

2. Разработаны новые эффективные каталитические системы на основе солей и соединений Ti, Ni, Nb, Ta и Zr для селективной гомодимеризации ЦГТ и 7-алкил-1,3,5-циклогептатриенов в напряженные пентациклические соединения.

3. Впервые осуществлена каталитическая циклодимеризация ЦГТ с 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диеном, катализируемая комплексами Ti, с образованием ранее неописанных 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0^{2,7}.0^{3,12}.0^{6,10}.0^{9,13}]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0^{2,7}.0^{3,5}.0^{4,8}]тетрадека-10,12-диена с высокими выходами (~ 82%).

4. Впервые получены алкилидензамещенные бицикло[4.2.1]нона-2,4-диены и трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триены с выходами 60–90% каталитическим [6π+2π]-циклоприсоединением 1,2-диенов к ЦГТ и 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам в присутствии новой двухкомпонентной системы R₂TiCl₂-R'_nAlCl_{3-n} (R = асас, PrⁱO, Bu^tO; R' = Et, Bu, n = 2, 3).

5. Разработаны эффективные каталитические системы Co(асас)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ и Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl, с использованием которых впервые исследовано [6π+2π]-циклоприсоединение терминальных и дизамещенных алкинов к ЦГТ, 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и 1-алкил(бензил,гидроксиметил)-1,3,5-циклогептатриенам, приводящее к получению ранее неописанных Si-, N-, O-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (61-89%).

6. С использованием двухкомпонентной каталитической системы Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl впервые осуществлено циклоприсоединение α,ω-диалленов и α,ω-диалкинов к ЦГТ с образованием метиленразделенных *бис*(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) и *бис*(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов) с выходами 70–85%.

7. Впервые показано, что катализируемое системой Ti(асас)₂Cl₂-Et₂AlCl [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов и алкинов к *бис*(1,3,5-циклогептатриенил)алканам проходит с образованием новых классов мостиковых полициклических соединений - *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4-диен)алканов, *бис*(трицикло[9.4.1.0^{2,10}]гекса-2,12,14-триен)алканов и *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен)алканов.

8. Впервые осуществлено [6π+2π]-циклоприсоединение широкого спектра функционально-замещенных алкинов и 1,3-диенов к *N*-карбоэтокси(фенокс)азепинам в присутствии трехкомпонентной каталитической системы Co(асас)₂(dppe)/Zn/ZnI₂ с получением практически важных мостиковых гетероциклических соединений - замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с высокими выходами (75-96%).

9. Разработан эффективный однореакторный метод синтеза ранее неописанных классов 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов на основе [6π+2π]-циклоприсоединения циклических и циклических 1,2-диенов к *N*-карбоэтокси(фенокс)азепинам с использованием комплексного катализатора Co(асас)₂(dppe)/Zn/ZnI₂.

10. Разработана эффективная и селективнодействующая каталитическая система на основе $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$, а также оптимальные условия для препаративного синтеза замещенных трицикло[4.2.2.0^{2,5}]дека-7,9-диенов [4 π +2 π]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω -диенов различной структуры к ЦОТ.
11. Впервые выполнено регио- и стереоселективное кобальт(І)-катализируемое [6 π +2 π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к ЦОТТ с получением замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена с высокими выходами (65–85%).
12. Осуществлен синтез широкого ассортимента новых гетерофункциональных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с выходами >90% с использованием реакции циклоприсоединения кислород-, сера-, кремний-, галоген- и азот-содержащих алкинов и 1,3-диенов к ЦОТТ.
13. Впервые обнаружено явление окислительной скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты с образованием труднодоступных бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триен-7,10-диолов. Предложен наиболее вероятный механизм скелетной перегруппировки бицикло[4.2.2]декатетраенов в бицикло[4.3.1]декатриены.
14. Получены ранее неописанные полициклические оксирановые соединения реакцией эпоксидирования бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0^{2,10}]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов *m*-хлорнадбензойной кислотой.
15. С использованием современных клеточных технологий исследована цитотоксическая активность синтезированных мостиковых функционально-замещенных карбо- и гетероциклических соединений в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, HL60 и U937. В результате обнаружена высокая противоопухолевая активность среди образцов ряда бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов, 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов, 16-азатрицикло[9.4.1.0^{2,10}]гексадека-2,12,14-триенов, бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов и бицикло[4.3.1]дека-2,4,8-триенов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Дьяконов, В. А. Циклосодимеризация 1,3,5-циклогептатриена и 7-спироциклопропилнорборна-2,5-диена, катализируемая комплексами Ti / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2011. – № 1. – С. 174-176.
2. Дьяконов, В. А. Каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклогептатриену с под действием $\text{TiCl}_4\text{-Et}_2\text{AlCl}$ / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2011. – № 3. – С. 489-492.
3. D'yakov, V. A. Ti-catalyzed [6 π +2 π] cycloadditions of allenes with 1,3,5-cycloheptatriene / V. A. D'yakov, **G. N. Kadikova**, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Lett. – 2011. – V. 52. – P. 2780-2782.
4. Дьяконов, В. А. Каталитическая гомодимеризация 1,3,5-циклогептатриенов под действием соединений на основе переходных металлов / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**,

- Д. И. Колокольцев, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2013. – № 2. – С. 442-444.
5. Dzhemilev, U. M. Catalytic [6 π +2 π]-cycloaddition of alkynes, 1,2- and 1,3-dienes to 1,3,5-cycloheptatrienes involving Ti complexes / U. M. Dzhemilev, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokoltsev, V. A. D'yakonov // *Tetrahedron*. – 2013. – V. 69. – P. 4609-4611.
6. Дьяконов, В. А. Синтез Si- и N-содержащих бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов и бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов / В. А. Дьяконов, Д. И. Колокольцев, **Г. Н. Кадикова**, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2013. – № 4. – С. 1015-1018.
7. Дьяконов, В. А. [6 π +2 π]-Циклоприсоединение α,ω -диалленов и α,ω -диацетиленов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии TiCl₄-Et₂AlCl / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // *ЖОрХ*. – 2013. – Т. 49 (8). – С. 1157-1160.
8. D'yakonov, V. A. Catalytic [6 π +2 π]-cycloaddition of Si-containing alkynes to 7-substituted 1,3,5-cycloheptatrienes under the action of Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokol'tsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // *J. Organomet. Chem.* – 2015. – V. 794. – P. 23-26.
9. D'yakonov, V. A. Titanium-Catalyzed [6 π +2 π]-Cycloaddition of Alkynes and Allenes to 7-Substituted 1,3,5-Cycloheptatrienes / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, D. I. Kolokoltsev, I. R. Ramazanov, U. M. Dzhemilev // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – P. 4464-4470.
10. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [6 π +2 π]-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 Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 2005-2007.
11. Кадикова, Г. Н. Региоселективное [6 π +2 π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к 7-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам, катализируемое Ti(acac)₂Cl₂-Et₂AlCl / **Г. Н. Кадикова**, Д. И. Колокольцев, Е. С. Мещерякова, В. А. Дьяконов, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2016. – № 1. – С. 195-199.
12. Дьяконов, В. А. Первый пример [6 π +2 π]-циклоприсоединения 1,2-диенов к 1,3,5,7-циклооктатетраену, катализируемого соединениями Co(I) / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Г. Ф. Газизуллина, У. М. Джемилев // Известия АН, Сер. хим. – 2016. – № 1. – С. 200-202.
13. 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 // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82 (1). – P. 471-480.
14. Dyakonov, V. A. Cobalt(I)-catalyzed [4 π +2 π]-cycloaddition reactions of 1,3-diynes with 1,3,5-cyclooctatriene / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 1839-1841.
15. Dyakonov, V. A. Titanium-Catalyzed [6 π +2 π]-Cycloaddition of Si-containing Alkynes to bis(1,3,5-Cycloheptatriene-7-yl)alkanes / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, D. I. Kolokol'tsev, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 1714-1716.
16. 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. Yunusbaeva, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron*. – 2018 – V. 74 (30). – P. 4071-4077.
17. 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 // *ChemistrySelect*. – 2018. – V. 3 (22). – P. 6221-6223.
18. Дьяконов, В. А. Химия 1,3,5-циклогептатриенов с участием комплексов переходных металлов / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, У. М. Джемилев // *Успехи химии*. – 2018. – Т. 87 (8). – С. 797-820.
19. Дьяконов, В. А. Каталитическое $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение 1,2-диенов к бис(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам под действием $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$ / В. А. Дьяконов, **Г. Н. Кадикова**, Л. М. Халилов, У. М. Джемилев // *ЖОрХ*. – 2018. – Т. 54 (6). – С. 833-839.
20. D'yakonov, V. A. 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 / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – P. 9058-9066.
21. D'yakonov, V. A. Synthesis and Antitumor Activity Assay of Epoxy Bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,(9)-tri(tetra)enes and Tricyclo[9.4.2.0^{2,10}]heptadeca-2,12,14,16-tetraene / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, G. F. Gazizullina, L. U. Dzhemileva, A. R. Tulyabaev, U. M. Dzhemilev // *Curr. Org. Chem.* – 2019. – V. 23 (10). – P. 1158-1165.
22. D'yakonov, V. A. Reactions of functionally substituted bicyclo[4.2.2]deca-2,4,7,9-tetraenes with *m*-chloroperbenzoic acid and *in vitro* evaluation of Product Cytotoxicity against tumor cells / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, G. F. Gazizullina, I. R. Ramazanov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29 (5). – P. 517-519.
23. D'yakonov, V. A. Targeted Synthesis of 9-Azabicyclo[4.2.1]nona-2,4,7-trienes by Cobalt(I)-Catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -Cycloaddition of Alkynes to *N*-Substituted Azepines and Their Antitumor Activity / V. A. D'yakonov, **G. N. Kadikova**, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Is. 5. – P. 623-626.
24. **Kadikova, G. N.** Cobalt(I)-catalyzed $[6\pi+2\pi]$ -cycloaddition of allenes to *N*-carbethoxy(phenoxy)azepines for the synthesis of 9-azabicyclo[4.2.1]nona-2,4-dienes / **G. N. Kadikova**, V. A. D'yakonov, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *Tetrahedron*. – 2020. – V. 76 (10). – P. 130996.
25. **Kadikova, G. N.** Synthesis of new alkynyl containing 9-azabicyclo[4.2.1]nonatrienes from diynes and azepines / **G. N. Kadikova**, V. A. D'yakonov, R. N. Nasretdinov, L. U. Dzhemileva, U. M. Dzhemilev // *Mendeleev Commun.* – 2020. – V. 30. – P. 318-319.