

*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](mailto: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](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  $\alpha,\omega$ -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  $\alpha,\omega$ -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<sup>2.10</sup>]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<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов [4π+2π]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и α,ω-диенов различной структуры к ЦОТ;

- разработать однореакторные методы синтеза функционально-замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]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<sup>2,10</sup>]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<sup>2,7</sup>.0<sup>3,12</sup>.0<sup>6,10</sup>.0<sup>9,13</sup>]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>4,8</sup>]тетрадека-10,12-диена.

Впервые реализовано [6π+2π]-циклоприсоединение 1,2-диенов к ЦГТ, 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам, катализируемое новой двухкомпонентной системой R<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>-R'<sub>n</sub>AlCl<sub>3-n</sub> (R = асас, Pr<sup>i</sup>O, Bu<sup>t</sup>O; R' = Et, Bu, n = 2, 3), приводящее к практически важным мостиковым карбоциклам с высокими выходами (55–90%).

Разработаны эффективные каталитические системы Co(асас)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> и Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, с использованием которых осуществлена циклосодимеризация ЦГТ, C-1(7) замещенных ЦГТ и *бис*(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 *бис*(бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триен-7-ил)алканов (61-89%).

Разработан способ синтеза новых мостиковых полициклических структур - *бис*(эндо-бицикло[4.2.1]нона-2,4-диенов) и *бис*(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<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов с высокими выходами (74-96%).

Разработан эффективный однореакторный метод синтеза трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов с использованием реакции  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения 1,3-бутадиенов и  $\alpha,\omega$ -диенов к ЦОТ катализируемой трехкомпонентной системой Co(acac)<sub>2</sub>(dppf)/Zn/ZnI<sub>2</sub>.

Осуществлен синтез широкого круга новых функционально-замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов, трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов с 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<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена и бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты 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<sup>2,10</sup>]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<sup>2,10</sup>]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 ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) 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,  $\alpha,\omega$ -диалленов и  $\alpha,\omega$ -диалкинов к 1,3,5-циклогептатриенам.
4. Синтез замещенных трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов каталитическим  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединением 1,3-диенов и  $\alpha,\omega$ -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 ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), 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.

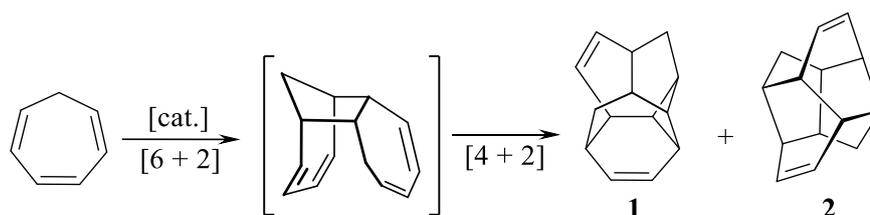
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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 <b>1:2</b>	Общий выход <b>1</b> и <b>2</b> (%)
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**.

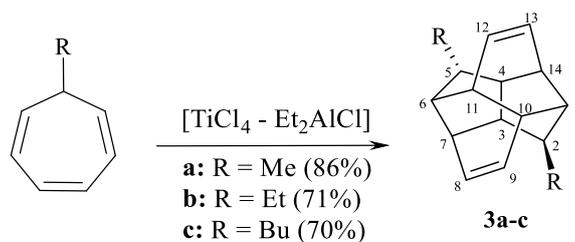
Мы установили, что природа центрального атома катализатора значительно влияет на хемоселективность реакции. Использование в качестве катализаторов  $ZrCl_4$  и  $Ni(acac)_2$  способствует преимущественному формированию гомодимера **2** с выходами 48% и 78%, а в опытах с  $NbCl_5$  и  $TaCl_5$  образуется 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 <b>1</b> и <b>2</b>	Общий выход <b>1</b> и <b>2</b> (%)
$ZrCl_4\text{-}Et_2AlCl$	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).



[Ti] =  $TiCl_4$ ,  $(acac)_2TiCl_2$ ,  $(Pr^iO)_2TiCl_2$   
 $C_8H_{10}:[Ti]:Et_2AlCl = 1:0.02:0.2$ , 80 °C, 8ч

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).

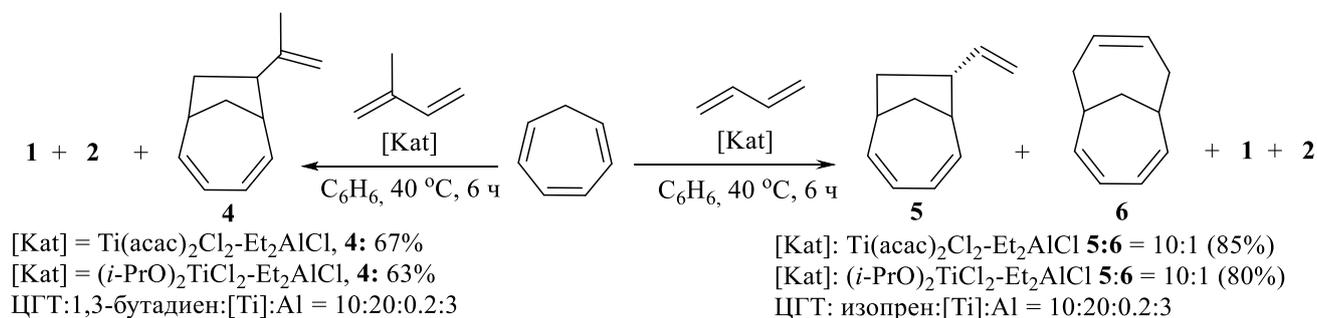


Схема 3

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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl проходит по пути [6 $\pi$ +4 $\pi$ ]- и [2 $\pi$ +2 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl (схема 4).

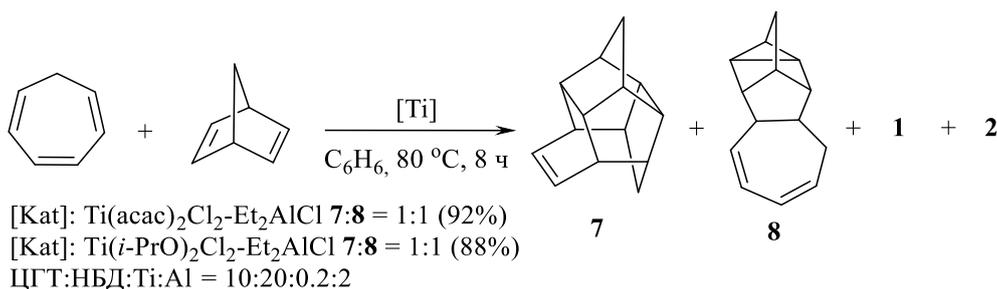
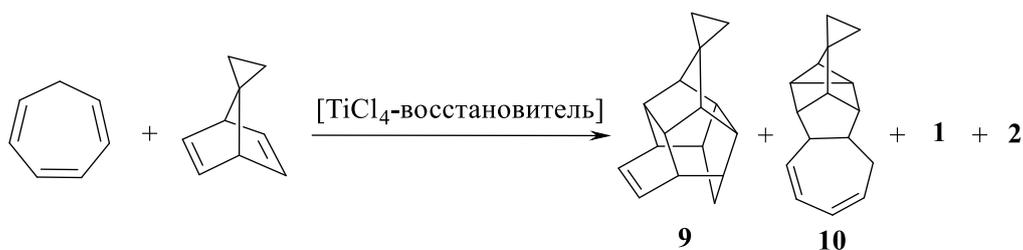


Схема 4

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 TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl в бензоле (80 °С, 10 ч) приводит к образованию 14-спироциклопропангексацикло[6.5.1.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,12</sup>.0<sup>6,10</sup>.0<sup>9,13</sup>]тетрадец-4-ена **9** и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>4,8</sup>]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 <b>9:10</b>	Общий выход <b>9 и 10, %</b>
Et <sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> AlCl	бензол	10	80	1:2	82
<i>i</i> -Bu <sub>2</sub> AlH	бензол	10	80	1:2	50
<i>i</i> -Bu <sub>3</sub> Al	бензол	10	80	1:4	85
Et <sub>3</sub> Al	бензол	10	80	1:4	80

Условия реакции: ЦГТ:7-спироциклопропилнорборна-2,5-диен:TiCl<sub>4</sub>: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 TiCl<sub>4</sub> можно успешно заменить на (*i*-PrO)<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub> и Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 Et<sub>2</sub>AlCl, *i*-Bu<sub>2</sub>AlCl, *i*-Bu<sub>3</sub>Al, Et<sub>3</sub>Al. 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.

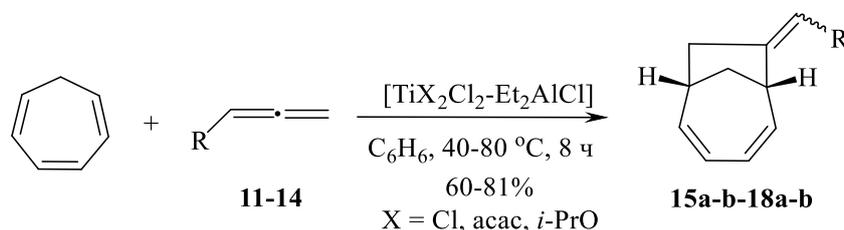
### 3. Каталитическое циклоприсоединение 1,2-диенов к 1,3,5-циклогептатриенам в синтезе мостиковых карбоциклов

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 TiCl<sub>4</sub> (1 мол%)-Et<sub>2</sub>AlCl 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 TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl на Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl или Ti(*i*-PrO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl не оказывает существенного влияния на выход и соотношение циклодимеров. Однако обнаружено, что в отличие от TiCl<sub>4</sub> использование Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> позволяет проводить данную реакцию в более мягких условиях – при температуре 40 °С.

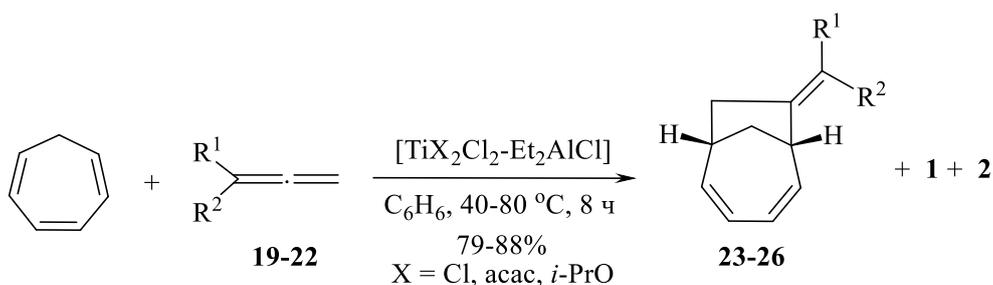


1,2-диен	R	Катализатор	<i>E/Z</i>	Выход %
<b>11</b>	Bu	A	3:1 ( <b>15a:15b</b> )	60
<b>11</b>	Bu	B	3:1 ( <b>15a:15b</b> )	62
<b>11</b>	Bu	C	3:1 ( <b>15a:15b</b> )	60
<b>12</b>	Hex	A	3:1 ( <b>16a:16b</b> )	65
<b>13</b>	Ph	A	10:1 ( <b>17a:17b</b> )	81
<b>14</b>	Bn	A	12:1 ( <b>18a:18b</b> )	77

Катализатор: A - TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 80 °С; B - Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 40 °С; C - Ti(*i*-PrO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 80 °С  
 ЦГТ:аллен:[Ti]:Et<sub>2</sub>AlCl = 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	E/Z	Выход (%)
<b>19</b>	A	Ph	Me	1:7 ( <b>23a:23b</b> )	83
<b>20</b>	A	Ph	Ph	( <b>24</b> )	87
<b>20</b>	B	Ph	Ph	( <b>24</b> )	88
<b>20</b>	C	Ph	Ph	( <b>24</b> )	85
<b>21</b>	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		( <b>25</b> )	79
<b>22</b>	A	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -		( <b>26</b> )	81

Катализатор: A - TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 80 °C; B - Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 40 °C; C - Ti(*i*-PrO)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 80 °C.

ЦГТ:аллен:[Ti]:Et<sub>2</sub>AlCl = 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 TiCl<sub>4</sub> (1 мол%)–Et<sub>2</sub>AlCl в бензоле за 8 ч, при 80 °C с образованием трицикло[9.4.1.0<sup>2,10</sup>]гексадека-2(3),12,14-триена **27** с выходом 69% (схема 8).

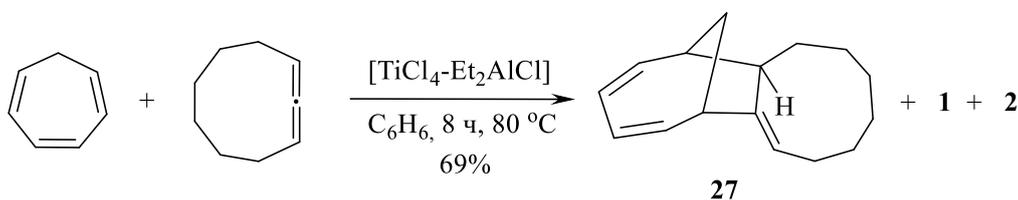


Схема 8

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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мол%)–Et<sub>2</sub>AlCl 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).

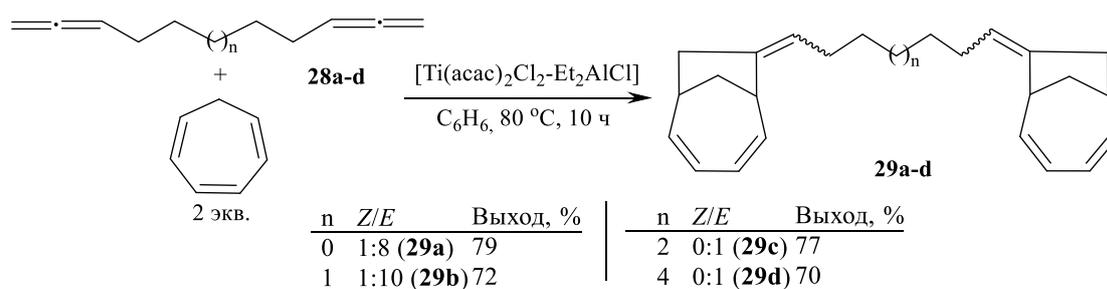


Схема 9

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  $\alpha,\omega$ -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).

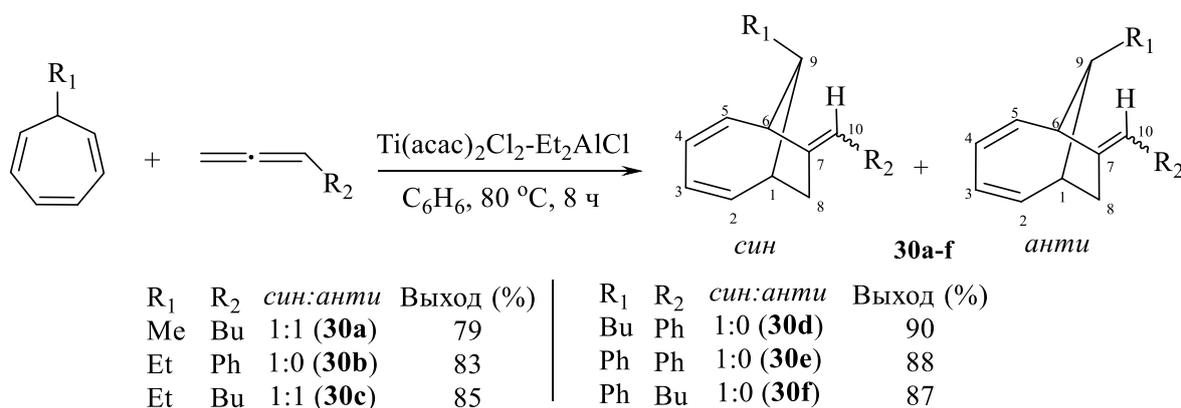


Схема 10

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 C<sub>9</sub>-атоме углерода с *E*-конфигурацией фенильной группы в боковой цепи молекулы (рисунок 1).

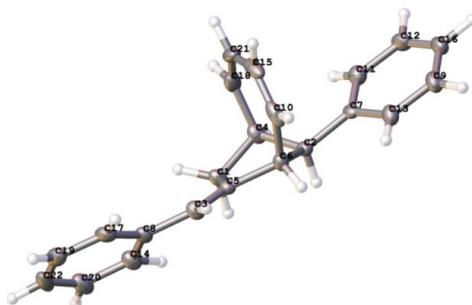


Рисунок 1 – Структура соединения **30e** в кристалле

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 C<sub>9</sub> 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<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов **31a-d** с выходами 78-85%, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C которых наблюдается два набора сигналов, относящихся к изомерам с *син*- и *анти*-ориентированными заместителями при мостиковом атоме углерода C(16) (схема 11).

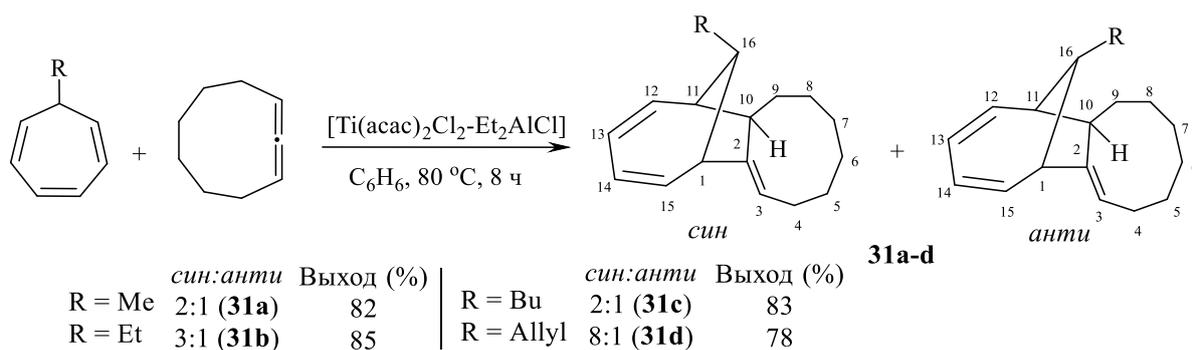


Схема 11

### 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  $\alpha,\omega$ -дитропилалканы получены впервые по разработанной нами оригинальной методике, основанной на реакции алкилдиметилдигалогенида **33а-с** с двухкратным избытком 7-этоксид-1,3,5-циклогептатриена **32** (схема 12):

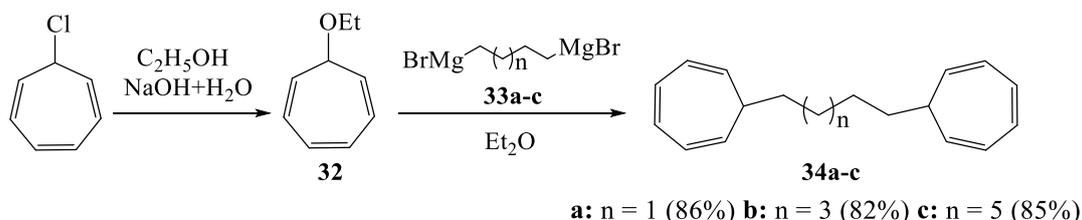


Схема 12

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%)– $\text{Et}_2\text{AlCl}$  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).

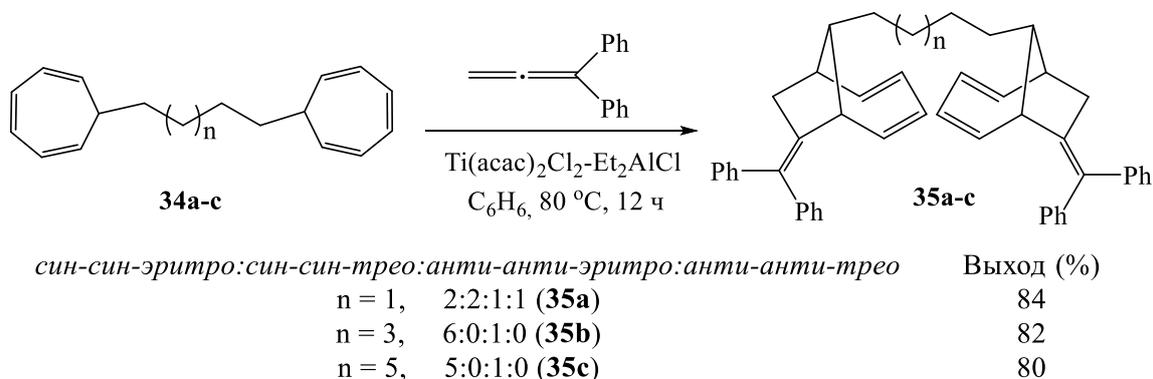


Схема 13

Структура соединений **35а-с** надежно доказана с использованием методов одно- и двумерной спектроскопии ЯМР. Например, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  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).

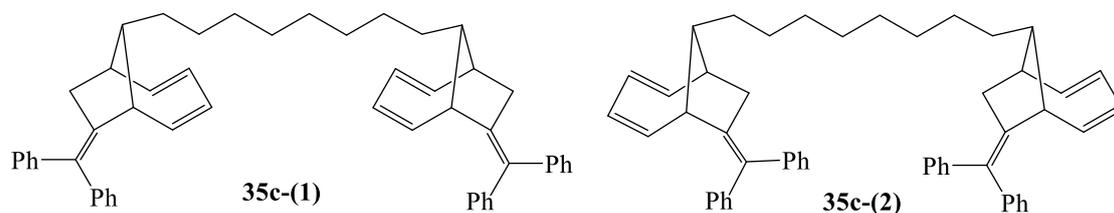


Схема 14

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).

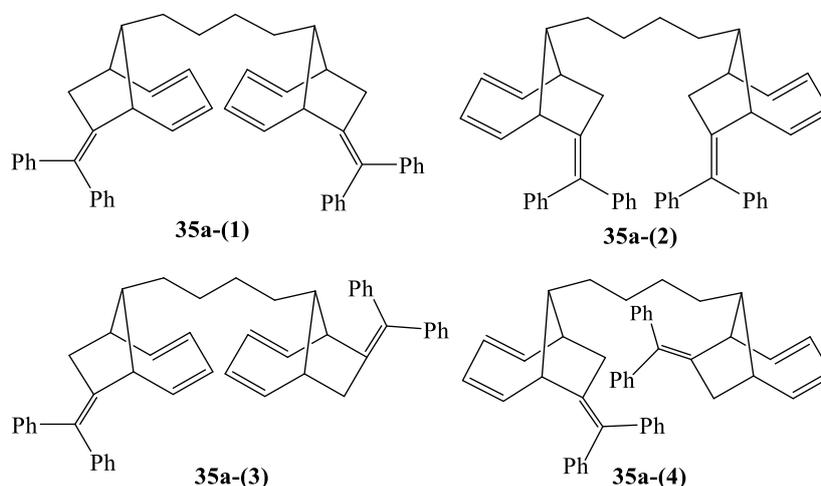


Схема 15

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<sup>2,10</sup>]гекса-2,12,14-триен)алканов **36a-c** в виде двух *син-* и *анти-* стереоизомеров с выходами 55-78% (схема 16).

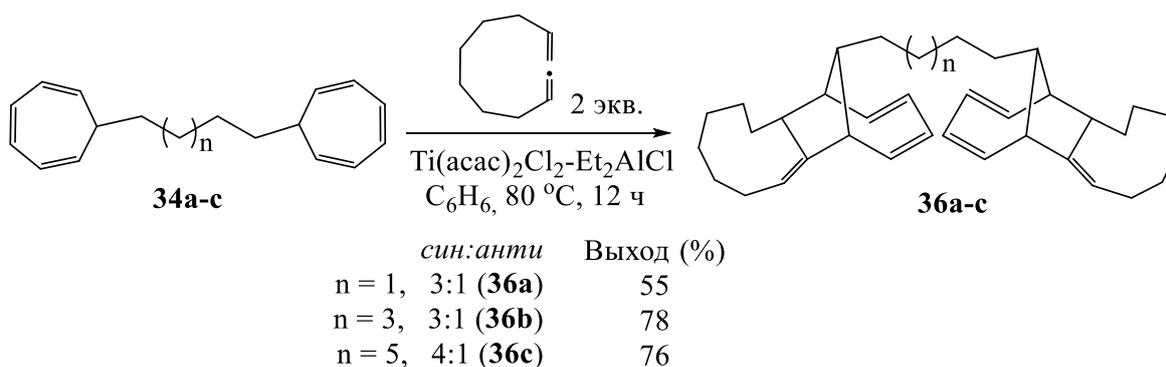


Схема 16

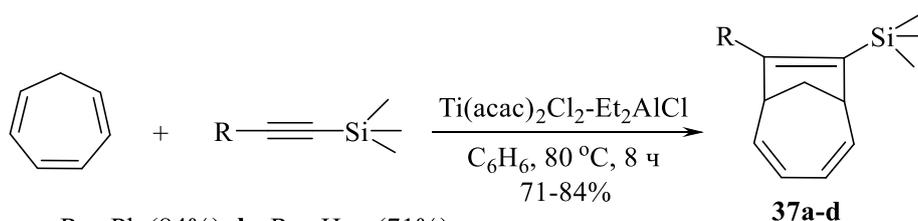
Таким образом, нами впервые осуществлено  $[6\pi+2\pi]$  циклоприсоединение циклических и ациклических 1,2-диенов к 7-алкил(аллил,фенил)-1,3,5-циклогептатриенам и *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам под действием двухкомпонентной каталитической системы  $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{AlCl}$  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 [6π+2π]-циклоприсоединением алкинов к 1,3,5-циклогептатриену

Обнаружено, что [6π+2π] циклоприсоединение Si-содержащих алкинов к ЦГТ под действием комплексного катализатора  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  приводит к образованию триметилсиллил-замещенных бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов **37a-d** с высокими выходами (71-84%) (схема 17).



**a:** R = Ph (84%); **b:** R = Hex (71%);  
**c:** R = Oct (78%); **d:** R = SiMe<sub>3</sub> (75%)  
 ЦГТ:алкин:Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>AlCl = 10:20:0.6:4

Схема 17

Наглядным примером высокой эффективности катализатора  $Ti(acac)_2Cl_2$  по сравнению с другими комплексами Ti послужила реакция ЦГТ с N-содержащими алкинами. Нами показано, что [6π+2π]-циклоприсоединение алкил(фенил)замещенных пропаргиламинов к ЦГТ в присутствии каталитической системы  $Ti(acac)_2Cl_2-Et_2AlCl$  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  $TiCl_4$  или  $(RO)_2TiCl_2$  (R = *i*-Pr, *t*-Bu) не приводит к получению целевых циклосодимеров.

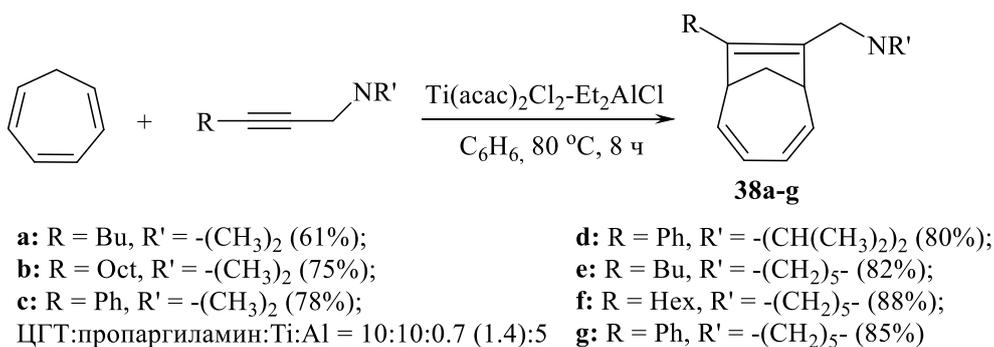


Схема 18

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

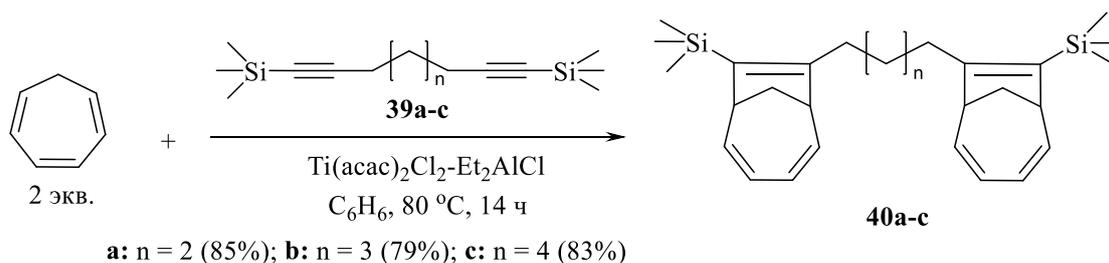


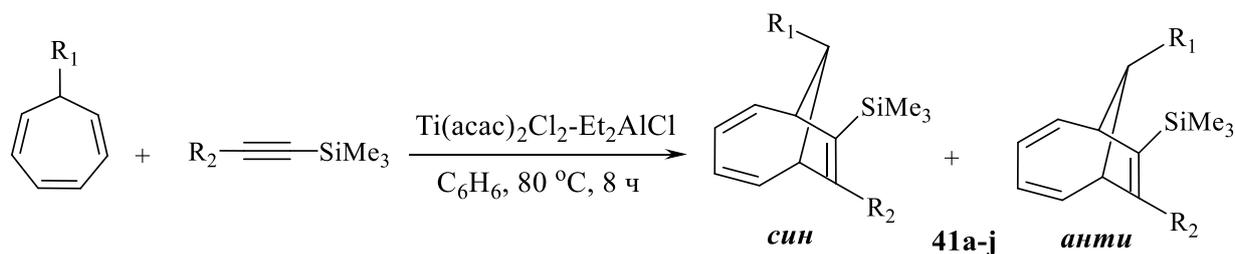
Схема 19

Таким образом, полученные результаты показывают, что разработанная каталитическая система Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl позволяет с высокими выходами (61-88%) и селективностью проводить реакцию  $[6\pi+2\pi]$ -циклоприсоединения дизамещенных алкинов и  $\alpha,\omega$ -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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl

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).

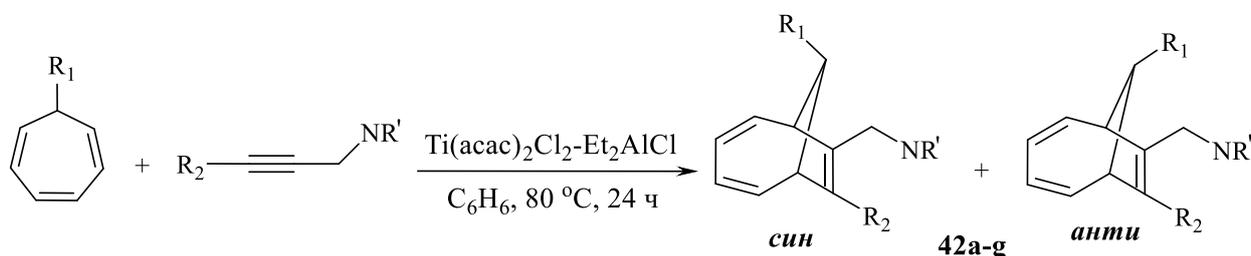


$R_1$	$R_2$	<i>син/анти</i>	Выход, %	$R_1$	$R_2$	<i>син/анти</i>	Выход, %
Me	Bu	1:1 ( <b>41a</b> )	85	Bu	Ph	1:0 ( <b>41f</b> )	83
Me	Ph	2:1 ( <b>41b</b> )	82	Ph	Bu	1:0 ( <b>41g</b> )	79
Et	Bu	1:0 ( <b>41c</b> )	88	Ph	Ph	1:0 ( <b>41h</b> )	85
Et	Ph	1:0 ( <b>41d</b> )	80	Allyl	Bu	1:0 ( <b>41i</b> )	82
Bu	Bu	1:0 ( <b>41e</b> )	81	Allyl	Hex	1:0 ( <b>41j</b> )	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  $\text{C}_9$  (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 ( <b>42a</b> )	75	Bu	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	2:1 ( <b>42e</b> )	72
Et	Bu	$-(\text{CH}_2)_5-$	1:1 ( <b>42b</b> )	64	Bu	Ph	$-(\text{CH}_3)_2$	1:2 ( <b>42f</b> )	65
Et	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	3:1 ( <b>42c</b> )	77	Allyl	Bu	$-(\text{CH}_3)_2$	1:1 ( <b>42g</b> )	76
Et	Ph	$-(\text{CH}_3)_2$	1:2 ( <b>42d</b> )	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):

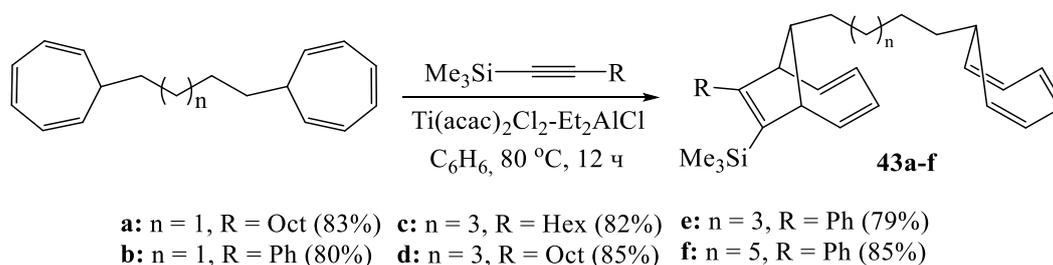


Схема 22

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).

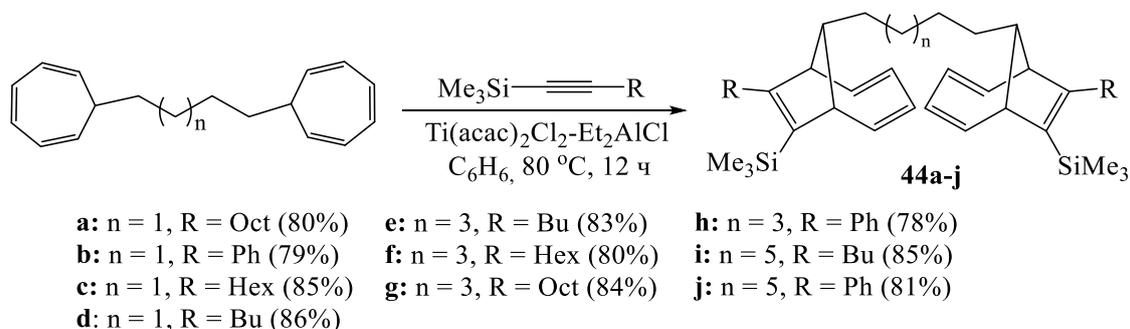


Схема 23

#### 4.4 Синтез бицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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).

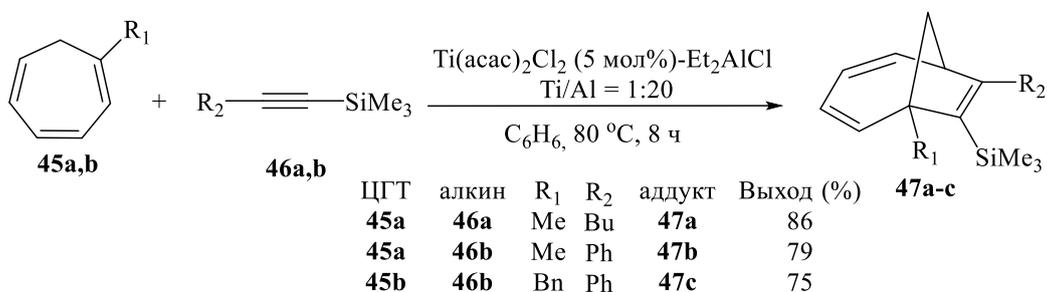


Схема 24

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).

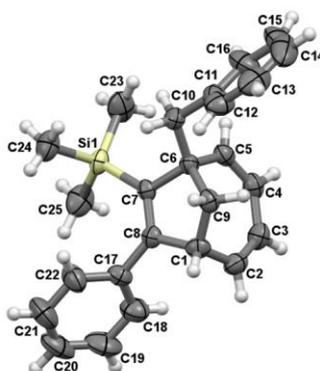


Рисунок 2 – Структура соединения **47c** в кристалле

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%  $\text{Ti}(\text{acac})_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Ti}/\text{Al} = 1:20$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $80^\circ\text{C}$ , 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).

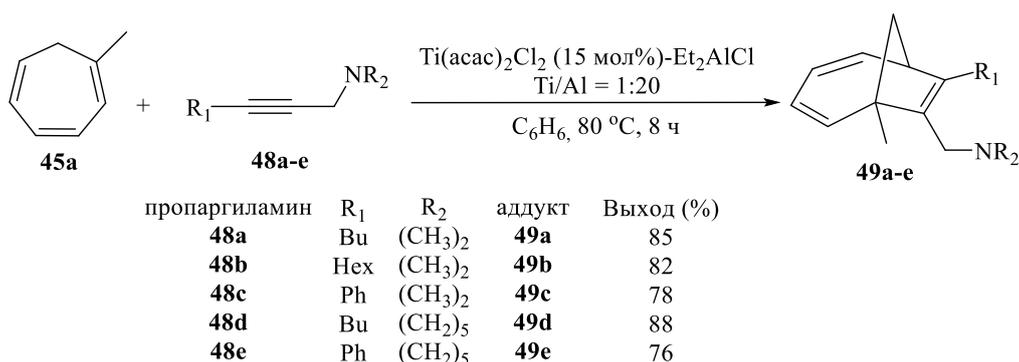
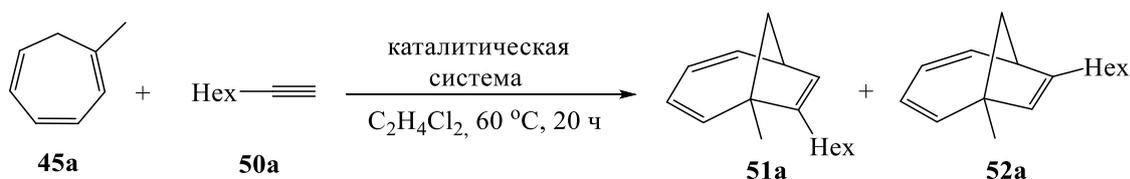


Схема 25

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  $\text{CoI}_2$ . По этой причине первоначально перед нами стояла задача по созданию эффективной и селективнодействующей каталитической системы, включающей замену  $\text{CoI}_2$  на более доступные и устойчивые соли кобальта, например,  $\text{Co}(\text{acac})_2$ ,  $\text{Co}(\text{acac})_3$ ,  $\text{CoBr}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{Co}(\text{OAc})_2$ . (схема 26).

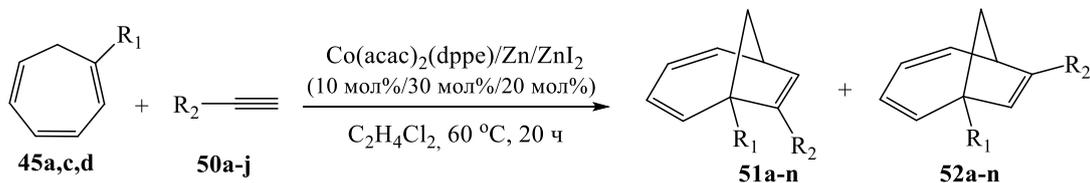


Каталитическая система	Выход (%) <b>51a</b> и <b>52a</b>	Каталитическая система	Выход (%) <b>51a</b> и <b>52a</b>
Co(acac) <sub>2</sub> (dppe)/Zn/ZnI <sub>2</sub>	86	CoCl <sub>2</sub> (dppe)/Zn/ZnI <sub>2</sub>	76
Co(acac) <sub>3</sub> (dppe)/Zn/ZnI <sub>2</sub>	80	(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> Co(dppe)/Zn/ZnI <sub>2</sub>	79
CoBr <sub>2</sub> (dppe)/Zn/ZnI <sub>2</sub>	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)<sub>2</sub>. 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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub>, 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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> 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 <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	51a-n:52a-n	ЦГТ алкин	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	51a-n:52a-n
<b>45a 50a</b>	Me	Hex	3:2 ( <b>51a:52a</b> ) 86%	<b>45c 50h</b>	Pr	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	2:1 ( <b>51h:52h</b> ) 79% <sup>a</sup>
<b>45a 50b</b>	Me	Ph	2:3 ( <b>51b:52b</b> ) 72%	<b>45d 50e</b>	CH <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	1:0 ( <b>51i:52i</b> ) 80% <sup>a</sup>
<b>45a 50c</b>	Me	<i>p</i> -MePh	1:1 ( <b>51c:52c</b> ) 75%	<b>45d 50i</b>	CH <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN	1:0 ( <b>51j:52j</b> ) 83%
<b>45a 50d</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>	3:1 ( <b>51d:52d</b> ) 84%	<b>45d 50h</b>	CH <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	2:1 ( <b>51k:52k</b> ) 75% <sup>a</sup>
<b>45a 50e</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CN	3:1 ( <b>51e:52e</b> ) 85% <sup>a</sup>	<b>45d 50g</b>	CH <sub>2</sub> OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	2:1 ( <b>51l:52l</b> ) 79% <sup>a</sup>
<b>45a 50f</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	3:1 ( <b>51f:52f</b> ) 73% <sup>a</sup>	<b>45d 50j</b>	CH <sub>2</sub> OH	Bu	5:2 ( <b>51m:52m</b> ) 82%
<b>45a 50g</b>	Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH	2:1 ( <b>51g:52g</b> ) 80% <sup>a</sup>	<b>45d 50b</b>	CH <sub>2</sub> OH	Ph	1:0 ( <b>51n:52n</b> ) 72%

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

Схема 27

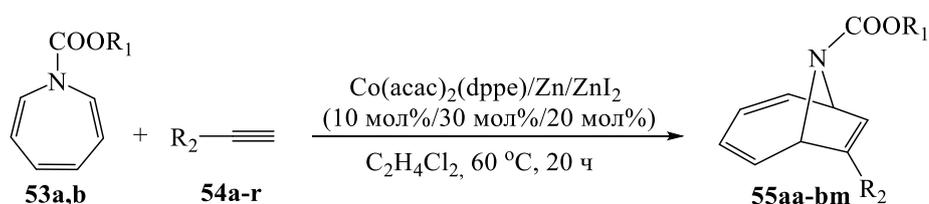
Таким образом, нами реализован комплекс исследований по разработке эффективных титан- и кобальт-содержащих каталитических систем, с использованием которых впервые осуществлено [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к C-1(7) замещенным ЦГТ, а также *бис*(1,3,5-циклогептатриен-7-ил)алканам с получением ранее 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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , проявившая высокую эффективность в реакциях циклосодимеризации С-1(7) замещенных ЦГТ. Обнаружено, что [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение *O*-, *N*-, *Hal*-, *S*-содержащих терминальных алкинов **54a-r** к *N*-карбоэтоксиазепину **53a** и *N*-карбофеноксиазепину **53b**, под действием трехкомпонентной 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 **55aa-bm** с выходами 75-96% в виде двух *N*-(CO)OR<sub>1</sub> ротамеров в соотношении 1:1, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг С-N связи (схема 28).



**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54a:** R<sub>2</sub> = Hex, **55aa** (93%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54b:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, **55ab** (85%)<sup>a</sup>

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54c:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, **55ac** (90%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54d:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, **55ad** (89%)<sup>a</sup>

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54e:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, **55ae** (93%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54f:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>*St*-Bu, **55af** (92%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54g:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, **55ag** (95%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54h:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOMe, **55ah** (89%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54i:** R<sub>2</sub> = CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, **55ai** (85%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54j:** R<sub>2</sub> = 2-phthalimidoethyl, **55aj** (86%)<sup>a</sup>

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54k:** R<sub>2</sub> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **55ak** (92%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54l:** R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **55al** (96%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54m:** R<sub>2</sub> = 1-naphthyl, **55am** (75%)

**53a:** R<sub>1</sub> = Et, **54n:** R<sub>2</sub> = 9-phenanthrenyl, **55an** (88%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54o:** R<sub>2</sub> = Bu, **55bo** (94%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54a:** R<sub>2</sub> = Hex, **55ba** 92%

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54b:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, **55bb** (80%)<sup>a</sup>

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54c:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, **55bc** (84%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54d:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, **55bd** (79%)<sup>a</sup>

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54p:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN, **55bp** (90%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54e:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Br, **55be** (85%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54g:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOEt, **55bg** (91%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54h:** R<sub>2</sub> = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOMe, **55bh** (95%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54i:** R<sub>2</sub> = CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, **55bi** (86%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54q:** R<sub>2</sub> = CH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>, **55bq** (89%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54j:** R<sub>2</sub> = 2-phthalimidoethyl, **55bj** (88%)<sup>a</sup>

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54r:** R<sub>2</sub> = 2-phthalimidobutyl, **55br** (93%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54k:** R<sub>2</sub> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **55bk** (76%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54l:** R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **55bl** (82%)

**53b:** R<sub>1</sub> = Ph, **54m:** R<sub>2</sub> = 1-naphthyl, **55bm** (75%)

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

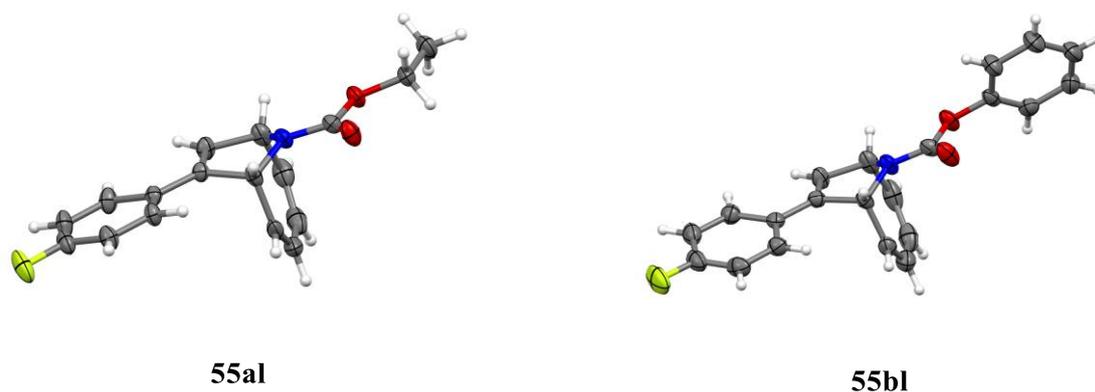


Рисунок 3 – Структура соединений **55al** и **55bl** в кристалле

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 Co(acac)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> 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)OR<sub>1</sub> ротамеров в соотношении 1:1 (схема 29).

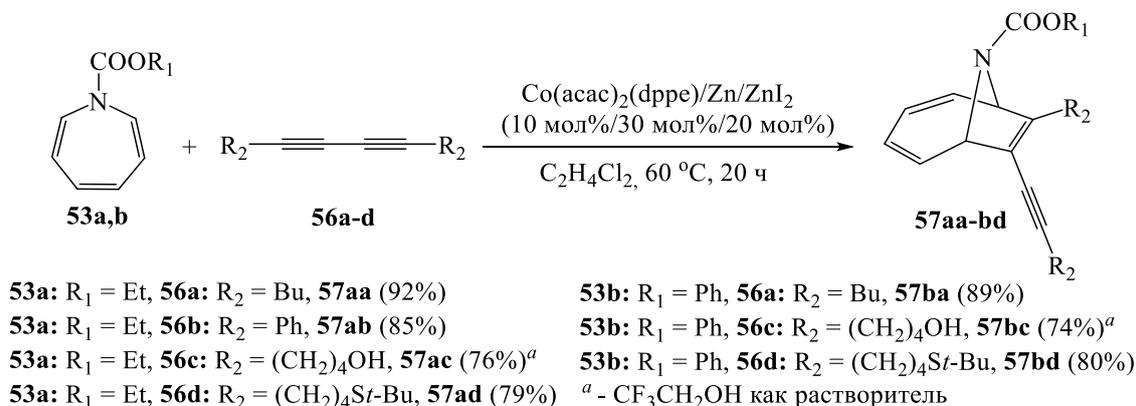


Схема 29

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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> 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)OR<sub>1</sub> ротамеров в соотношении 1:1, формирующихся в результате ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи (схема 30).

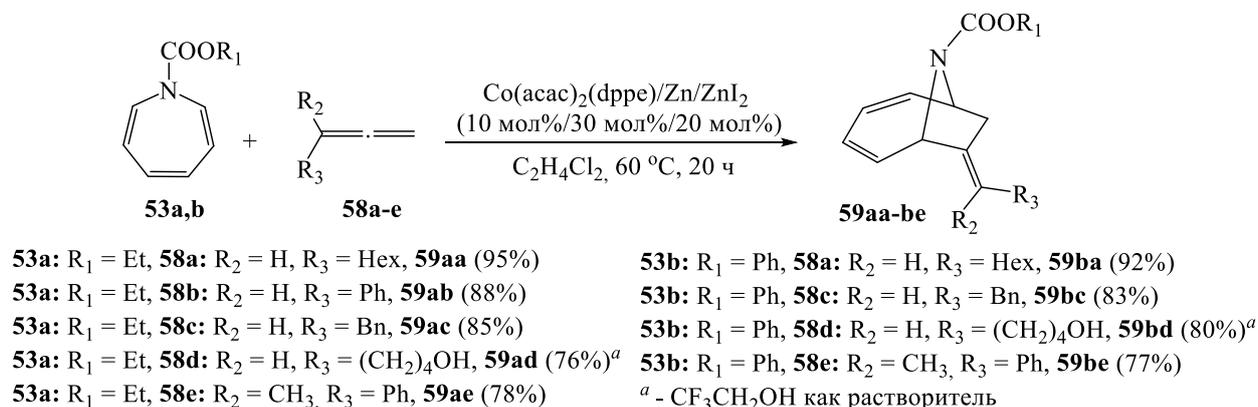


Схема 30

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<sup>2,10</sup>]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.

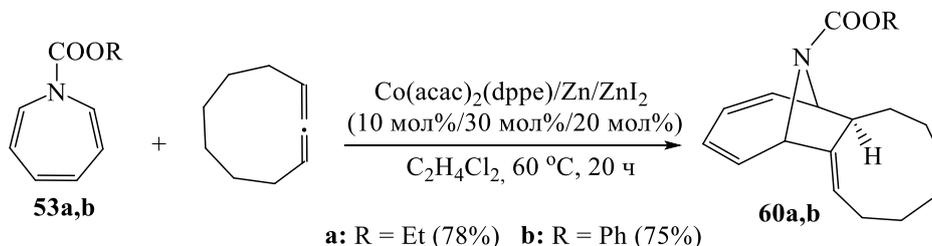
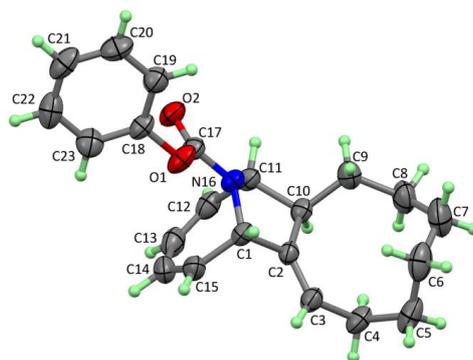


Схема 31

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<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов, основанный на реакции  $[6\pi+2\pi]$  циклоприсоединения циклических и ациклических 1,2-диенов к *N*-карбоэтоксифеноксиазепинам в присутствии Со-содержащей каталитической системы.

### 6. $[4\pi+2\pi]$ -Циклоприсоединение 1,3,5-циклооктатриена к 1,3-диенам и $\alpha,\omega$ -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 циклодимеризацию 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<sup>2,5</sup>]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).

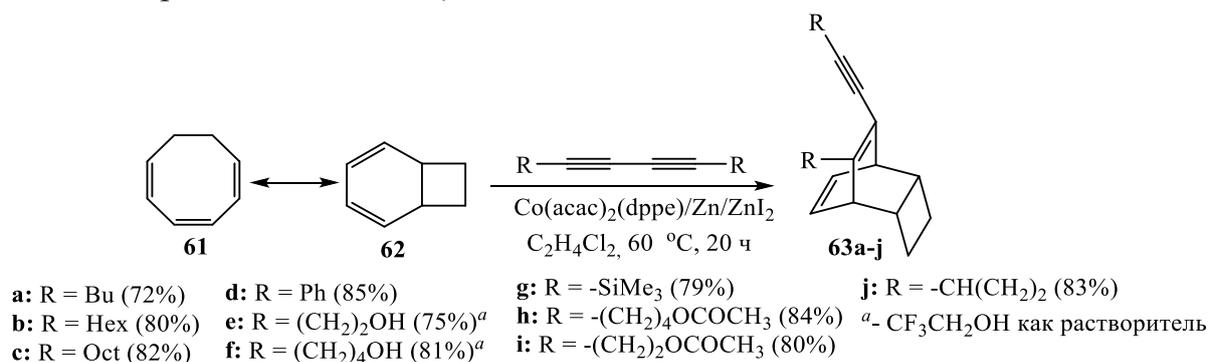


Схема 32

В развитие дальнейших исследований мы изучили циклодимеризацию ЦОТ с  $\alpha,\omega$ -диенами с участием Co-содержащей каталитической системы. Установили, что в указанных выше условиях ЦОТ не вступает в реакцию с  $\alpha,\omega$ -диенами **64c-f**. Однако, с диенами **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 °C 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).

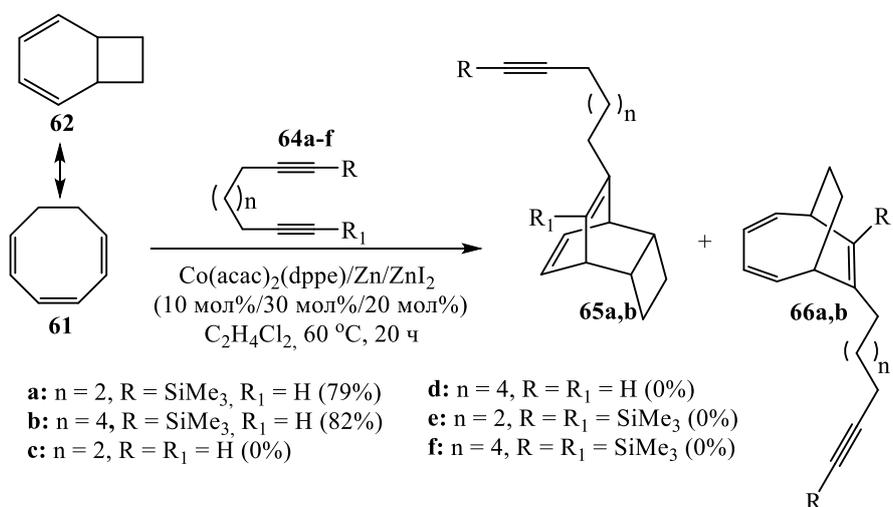


Схема 33

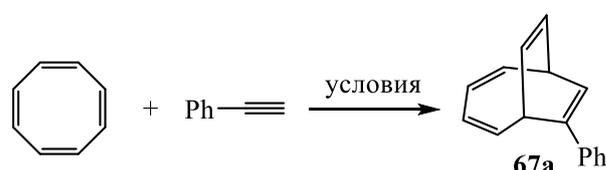
Таким образом, нами впервые показано, что  $[4\pi+2\pi]$ -циклоприсоединение замещенных 1,3-бутадиенов и  $\alpha,\omega$ -диенов к ЦОТ в присутствии трехкомпонентной каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  проходит с образованием ранее неописанных мостиковых карбоциклов – трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]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  $\text{CoI}_2$ . 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 <b>67a</b> (%)
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	$\text{ZnI}_2$	Zn	75
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	-	$\text{Et}_2\text{AlCl}$	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	$\text{InCl}_3$	In	-
$\text{CoI}_2$	dppe	$\text{ZnI}_2$	In	71
$\text{CoI}_2$	dppe	-	In	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{PPh}_3$	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(\text{OPr}^i)_3$	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{OAc})_2$	dppe	$\text{ZnI}_2$	Zn	70
$\text{CoBr}_2$	$\text{P}(\text{OPr}^i)_3$	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{CoCl}_2$	dppe	$\text{ZnI}_2$	Zn	70
$\text{Co}(\text{acac})_3$	dppe	$\text{ZnI}_2$	Zn	72
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppm	$\text{ZnI}_2$	Zn	25
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppp	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppb	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	dppe	$\text{ZnI}_2$	Mg	69
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(\text{Cy})_3$	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	XPhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	CyJohnPhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	<i>t</i> -BuXPhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	SPhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	JohnPhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	DowePhos	$\text{ZnI}_2$	Zn	-
$\text{Co}(\text{acac})_2$	$\text{P}(o\text{-Tol})_3$	$\text{ZnI}_2$	Zn	-

Схема 34

Эксперименты показали, что  $\text{CoI}_2$  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  $\text{CoI}_2$ , 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  $\text{CoI}_2$ , 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).

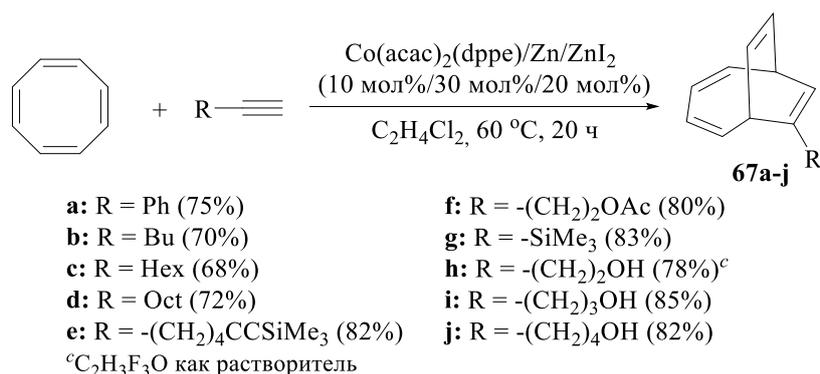


Схема 35

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).

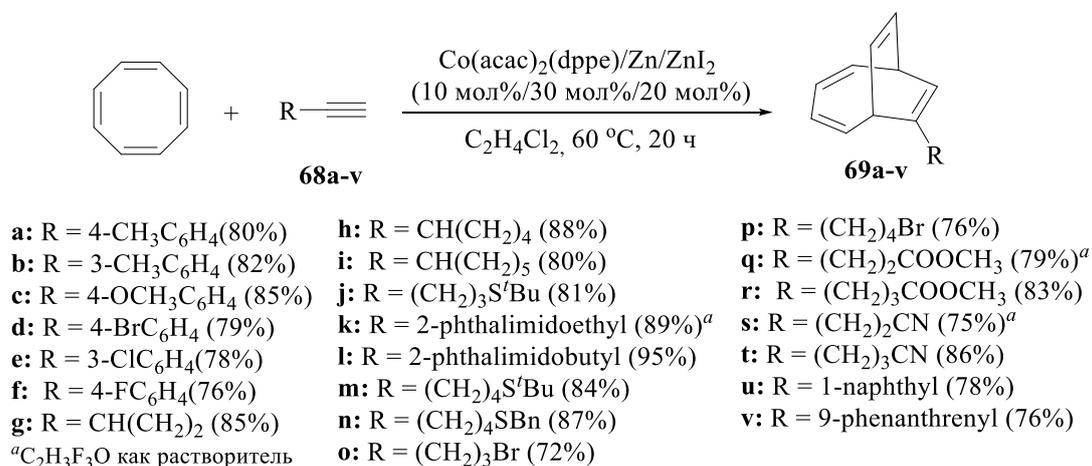


Схема 36

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).

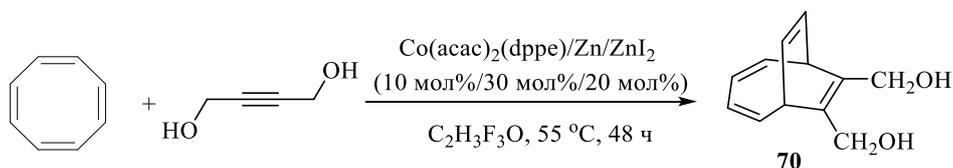


Схема 37

На следующем этапе мы исследовали взаимодействие ЦОТТ с сопряженными симметричными функционально-замещенными 1,3-диенами, содержащими в структуре алкильные, арильные, гидроксильные, триметилсилильные и алкилсульфидные группы. Установлено, что ЦОТТ взаимодействует с 1,3-бутадиенами в присутствии каталитической системы  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  с формированием дизамещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7,9-тетраенов **71a-g** (73-82%) (схема 38):

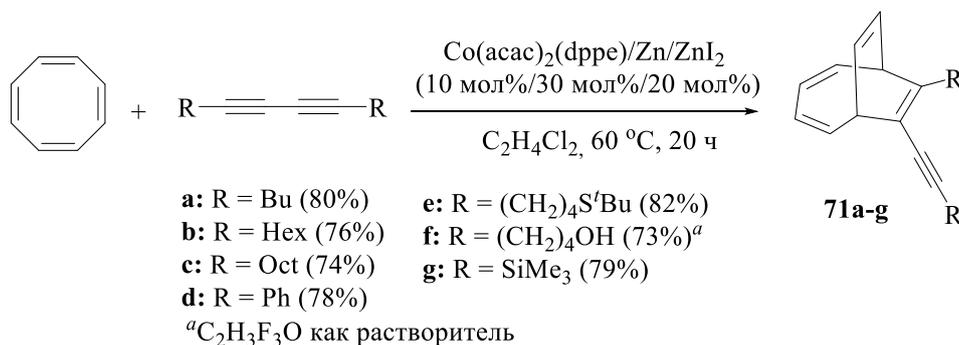


Схема 38

## 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  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{dppe})/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$  образуется 9-[(E)пентилиден]бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триен **73a** с выходом 81% (схема 39).

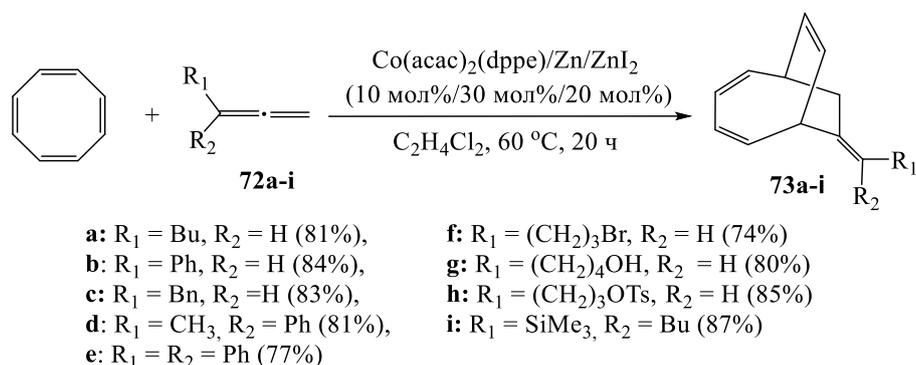


Схема 39

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<sup>2,10</sup>]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).

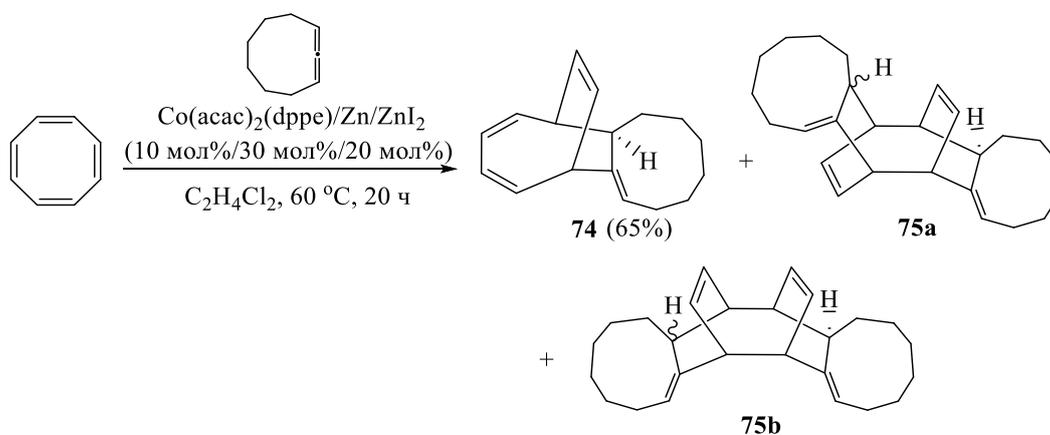


Схема 40

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<sup>2,10</sup>]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).

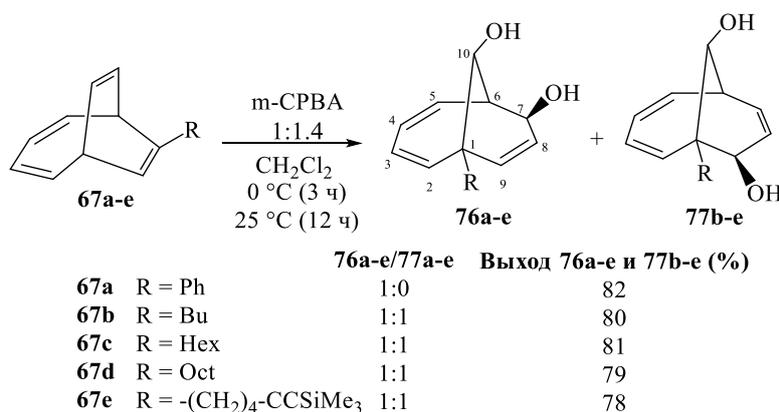
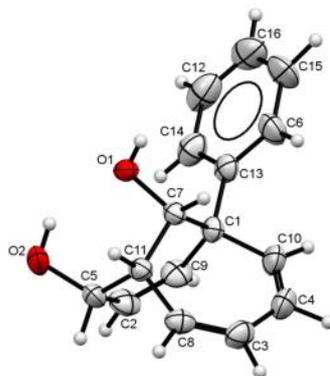


Схема 41

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).

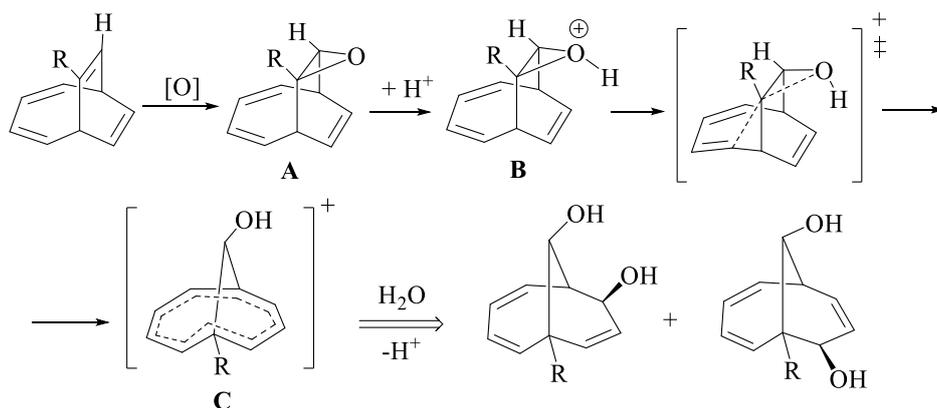


Схема 42

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*-хлорадбензойной кислотой сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием оксатрициклических спиртов **78** и **79** (схема 43).

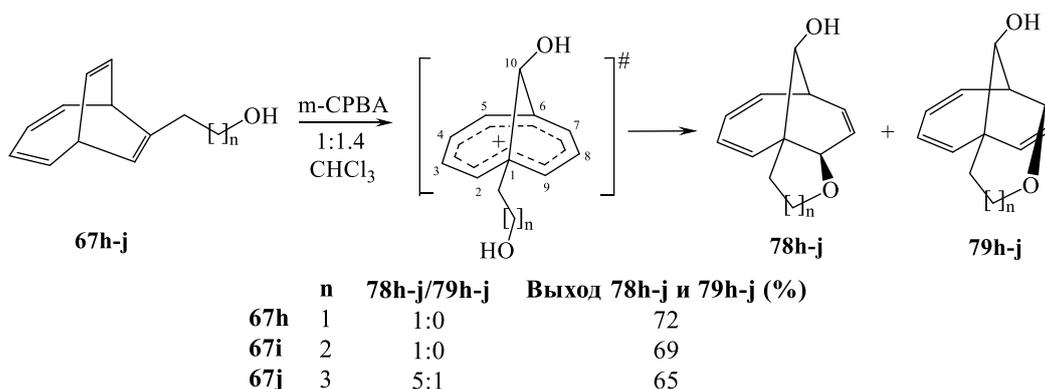
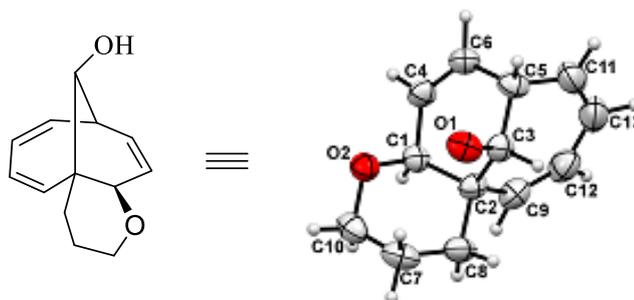


Схема 43

Рентгеноструктурный анализ 5-оксатрицикло[7.4.1.0<sup>1,6</sup>]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).

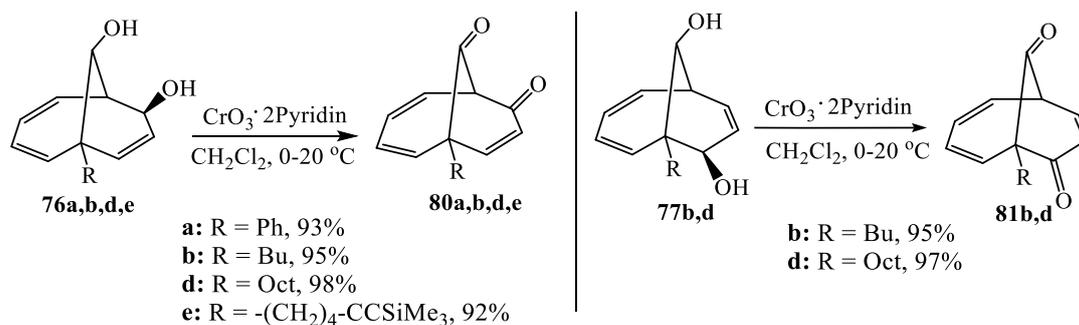


Схема 44

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).

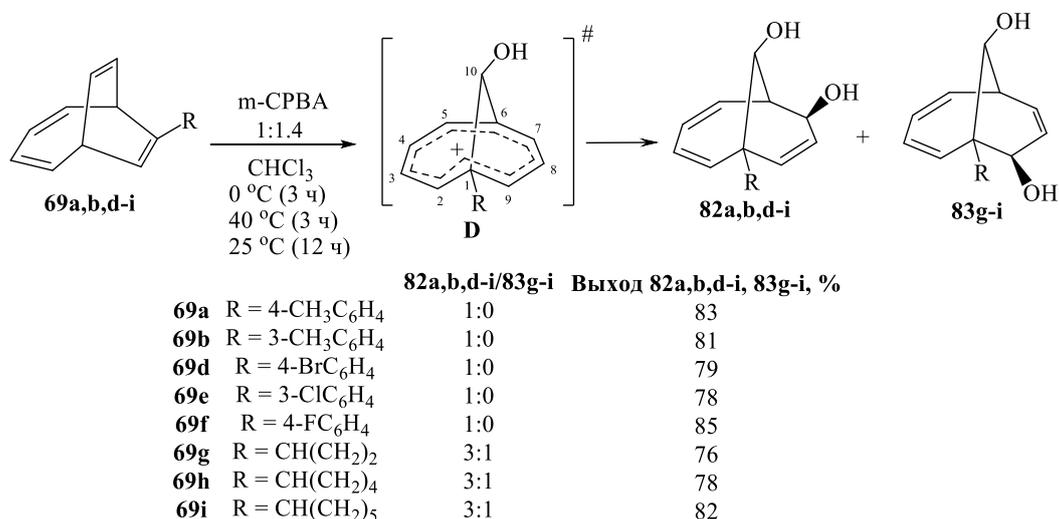
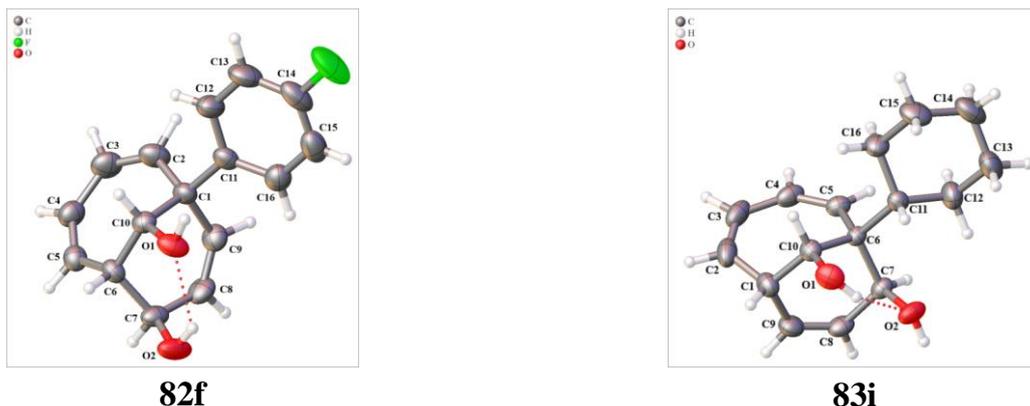


Схема 45

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).

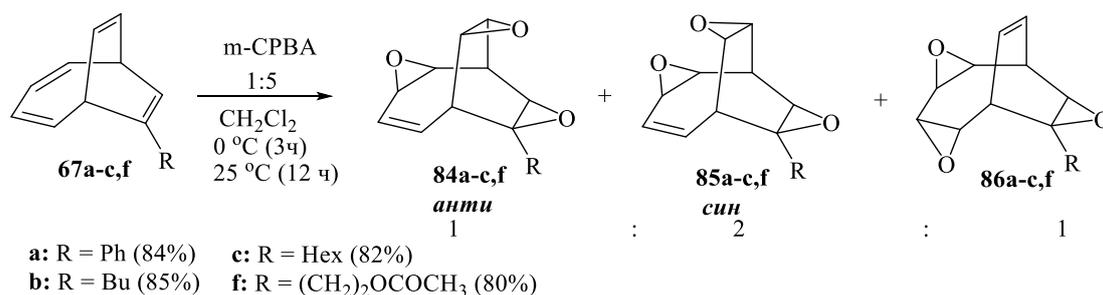


Схема 46

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).

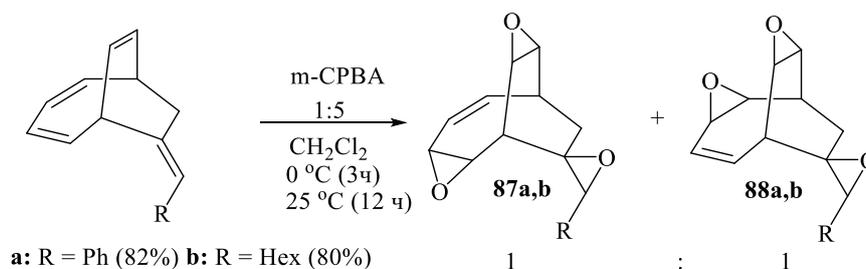


Схема 47

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

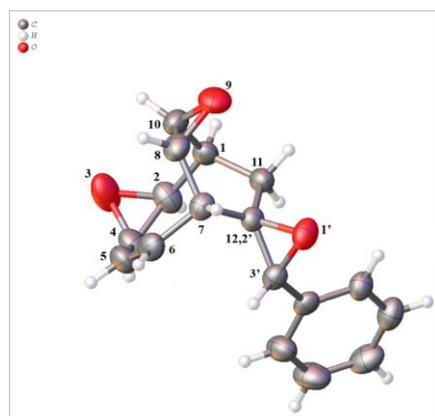


Рисунок 9 – Структура эпоксиды **88a** в кристалле

Установлено, что в результате реакции эпоксидирования трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]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).

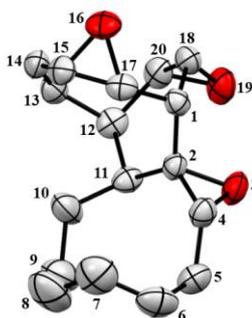
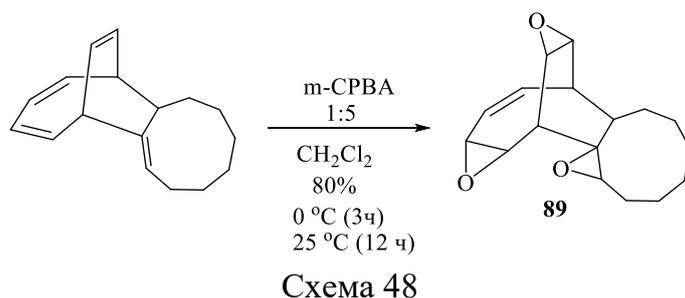


Рисунок 10 – Структура эпоксида **89** в кристалле

Таким образом, нами впервые изучены реакции эпоксидирования замещенных бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена с использованием избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты с получением ранее неописанных полициклических оксирановых соединений.

### 9. Противоопухолевая активность бицикло[4.2.1]нонтриенов, 9-азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов и 16-азатрицикло[9.4.1.0<sup>2,10</sup>]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** (IC<sub>50</sub>: **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** (IC<sub>50</sub>: **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** (IC<sub>50</sub> 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** ( $IC_{50}$   $0.025 \pm 0.003 - 0.062 \pm 0.005$   $\mu M$ ).

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 ( $IC_{50}$   $0.006 \pm 0.001 - 0.029 \pm 0.003$   $\mu M$ ).

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** ( $IC_{50}$   $0.004 \pm 0.001 - 0.027 \pm 0.002$   $\mu M$ ). Также высокую цитотоксическую активность проявили 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4-диены **59be** и **59aa** ( $IC_{50}$   $0.005 \pm 0.001 - 0.045 \pm 0.003$   $\mu M$ ).

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

## 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** ( $IC_{50}$   $0.04 \pm 0.01 - 0.15 \pm 0.02$   $\mu M$ ).

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 ( $IC_{50}$   $0.24 \pm 0.02 - 0.58 \pm 0.05$   $\mu M$ ).

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** ( $IC_{50}$   $0.03 \pm 0.014 - 0.16 \pm 0.045$   $\mu M$ ), а также диолы, содержащие в структуре циклопентановую (**82h**, **83h**:  $IC_{50}$   $0.04 \pm 0.014 - 0.32 \pm 0.012$   $\mu M$ ) и циклогексановую (**82i**, **83i**:  $IC_{50}$   $0.05 \pm 0.019 - 0.14 \pm 0.019$   $\mu M$ ) 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*) ( $IC_{50}$   $0.19 \pm 0.0046 - 0.33 \pm 0.0042$   $\mu M$ ). В случае тетрациклических эпоксидов **87,88a,b**, наибольшей цитотоксической активностью обладает фенил-замещенный эпоксид **87a** ( $IC_{50}$   $0.14 \pm 0.0018 - 0.22 \pm 0.0024$   $\mu M$ ).

## 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<sup>2,10</sup>]гексадека-2,12,14-триенов, трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов, 9-

азабицикло[4.2.1]нонади(три)енов, 16-азатрицикло[9.4.1.0<sup>2,10</sup>]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<sup>2,7</sup>.0<sup>3,12</sup>.0<sup>6,10</sup>.0<sup>9,13</sup>]тетрадец-4-ена и 6-спироциклопропанпентацикло[7.5.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>3,5</sup>.0<sup>4,8</sup>]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<sup>2,10</sup>]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 R<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>-R'<sub>n</sub>AlCl<sub>3-n</sub> (R = асас, Pr<sup>i</sup>O, Bu<sup>t</sup>O; R' = Et, Bu, n = 2, 3).

5. Разработаны эффективные каталитические системы Co(асас)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> и Ti(асас)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl, 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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl 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)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl [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<sup>2,10</sup>]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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> 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<sup>2,10</sup>]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)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub>.

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<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов [4 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединением 1,3-бутадиенов и  $\alpha,\omega$ -диенов различной структуры к ЦОТ.

11. Впервые выполнено регио- и стереоселективное кобальт(І)-катализируемое [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение 1,2-диенов к ЦОТТ с получением замещенных бицикло[4.2.2]дека-2,4,7-триенов и трицикло[9.4.2.0<sup>2,10</sup>]гептадека-2,12,14,16-тетраена с высокими выходами (65–85%).

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-диола. 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<sup>2,10</sup>]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<sup>2,10</sup>]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 $\pi$ +2 $\pi$ ] 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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-Циклоприсоединение  $\alpha,\omega$ -диалленов и  $\alpha,\omega$ -диацетиленов к 1,3,5-циклогептатриену в присутствии TiCl<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / 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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-cycloaddition of Si-containing alkynes to 7-substituted 1,3,5-cycloheptatrienes under the action of Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / 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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-cycloadditions of 1,2-dienes to 1,3,5,7-cyclooctatetraene / V. A. Dyakonov, **G. N. Kadikova**, G. F. Gazizullina, L. M. Khalilov, U. M. Dzhemilev // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – P. 2005-2007.
11. Кадикова, Г. Н. Региоселективное [6 $\pi$ +2 $\pi$ ]-циклоприсоединение 1,2-диенов к 7-замещенным 1,3,5-циклогептатриенам, катализируемое Ti(acac)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>AlCl / **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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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 $\pi$ +2 $\pi$ ]-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<sup>2,10</sup>]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.