

УДК 547.517:542.971.2:546.82

DOI: 10.31040/2222-8349-2026-0-3-43-46

**[4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ *N*-ФЕНИЛМАЛЕИМИДА  
К ЦИКЛОГЕПТА-1,3,5-ТРИЕН-1-КАРБАЛЬДЕГИДУ**

© Г.Н. Кадикова

Реакции [4+2]-циклоприсоединения замещенных 1,3,5-циклогептатриенов открывают доступ к сложным мостиковым карбоциклам, являющимся ключевыми структурными блоками в синтезе противовирусных лекарственных препаратов и различных биологически активных соединений. В развитие данных исследований впервые изучено [4+2]-циклоприсоединение *N*-фенилмалеимида к циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегиду в условиях термической активации, микроволнового и ультрафиолетового облучения, приводящее к стереоселективному образованию ранее неизвестного 3,5-диоксо-4-фенил-4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-8-карбальдегида с высокими выходами (80–84%). При кипячении в *n*-ксиле реакция проходит в течение 10 часов, а использование микроволнового излучения (600 Вт) позволяет сократить продолжительность реакции до 5 часов, при УФ-облучении (300 Вт) продолжительность реакции увеличивается до 20 часов. На основании анализа одно- и двумерных спектров ЯМР установлено, что в синтезированном 3,5-диоксо-4-фенил-4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-8-карбальдегиде имидный фрагмент и циклопропановое кольцо *син*-ориентированы относительно этенового мостика.

Ключевые слова: [4+2]-циклоприсоединение, циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегид, *N*-фенилмалеимид, микроволновый синтез, УФ-облучение, мостиковые карбоциклы, лекарственные соединения.

**Введение.** Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием циклических полиенов на протяжении многих десятилетий являются одним из эффективных методов конструирования сложных полициклических структур. Особое место среди субстратов данной реакции занимает 1,3,5-циклогептатриен (ЦГТ). Благодаря своей способности существовать в равновесии с валентным изомером – норкарадиеном, ЦГТ выступает в роли активного диена в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и открывает доступ к уникальным каркасным структурам, которые трудно получить другими методами [1–7]. Диеновые аддукты на основе ЦГТ являются ценными интермедиатами в направленном синтезе важных биологически активных и лекарственных соединений [8–10]. Например, 4-оксатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-3,5-дион, полученный при взаимодействии ЦГТ с малеиновым ангидридом, является ключевым предшественником в синтезе тековиримата (ST-246) – первого препарата для лечения оспы [8, 9] (схема 1). Кроме того, *N*-карбоксамиды, полученные на основе данного аддукта проявили высокую активность в отношении вируса ВИЧ-1 [10]. В связи с этим расширение круга используемых диенофилов и изучение особен-

ностей их взаимодействия с замещенными циклогептатриенами представляет не только теоретический интерес, но и является важным этапом в разработке новых структурных блоков – потенциальных предшественников лекарственных соединений.

Согласно анализу литературных данных, реакции [4+2]-циклоприсоединения замещенных циклогептатриенов являются малоизученной областью исследований. Впервые реакцию ЦГТ с малеиновым ангидридом осуществил Колер в 1939 г [1]. В литературе известны работы по циклосодимеризации (2,4,6-циклогептатриен-1-ил)малональдегида, азуленов и ди(1-циклогепта-2,4,6-триенил)сульфана с малеиновым ангидридом и *N*-фенилмалеимидом [2–6]. В 2021 г. авторами [7] получен диеновый аддукт в результате реакции малеинового ангидрида с циклогептатриеном, содержащим пиррольный заместитель с *p*-бром-бензолсульфонильной группой.

Ранее [11–14] нами были изучены реакции [4+2]-циклоприсоединения малеинового ангидрида, *N*-фенилмалеимида и 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-диона к 7-замещенным ЦГТ. С целью получения новых мостиковых карбоциклов на основе реакций диенового синтеза циклогептатриенов в настоящей работе мы

впервые изучили циклодимеризацию *N*-фенилмалеимида с циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегидом.

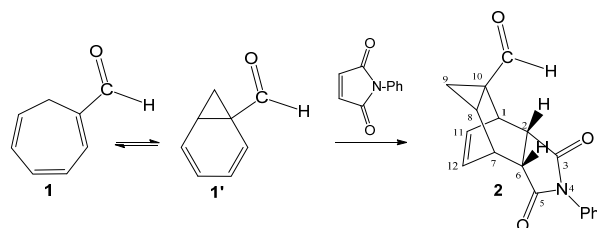
**Экспериментальная часть.** Хроматографический анализ проводили на приборе Shimadzu GC-9A, колонка 2000×2 мм, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-HMDS (0.125–0.160 мм), газ-носитель – гелий (30 мл/мин), при программировании температуры от 50 до 300°C со скоростью 8°C/мин. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны в  $\text{CDCl}_3$  на спектрометре «Bruker Avance-500» (125 МГц для  $^{13}\text{C}$  и 500 МГц для  $^1\text{H}$ ), химические сдвиги даны относительно  $\text{SiMe}_4$ . Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) измеряли на приборе («MaXis Impact», Bruker) с использованием времяпролетного масс-анализатора (TOF) с ионизацией электрораспылением (ESI). Реакции [4+2]-циклоприсоединения проводились с использованием микроволнового реакторного прибора Sineo UWAVE-2000. Циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегид получали согласно методике [15]. Использовали коммерчески доступный *N*-фенилмалеимид.

**[4+2]-Циклоприсоединение *N*-фенилмалеимида к циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегиду.** Раствор циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегида (1 ммоль, 0.120 г) и *N*-фенилмалеимида (1 ммоль, 0.173 г) в *p*-ксилоле (1 мл) (при УФ-облучении в ТГФ (1 мл)) кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов (при действии микроволнового излучения (600 Вт) кипятили в течение 5 часов, при УФ-облучении (300 Вт) – 20 часов). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке, заполненной силикагелем (элюент – петролейный эфир – этилацетат, 2 : 1).

**3,5-Диоксо-4-фенил-4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-8-карбальдегид (2).** Выход 80% (при термической активации), 82% (при микроволновом излучении), 84% (при УФ-облучении), белое кристаллическое вещество, *m.p.* = 173–174°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 8.91 (с, 1H), 7.44 (т, 2H,  $J = 7.7$  Гц), 7.37 (т, 1H,  $J = 7.4$  Гц), 7.16 (д, 2H,  $J = 7.5$  Гц), 6.10 (т, 1H,  $J = 7.3$  Гц), 5.94 (т, 1H,  $J = 7.2$  Гц), 3.94 (т, 1H,  $J = 5.0$  Гц), 3.64–3.68 (м, 1H), 3.41 (дд, 1H,  $J = 8.1$  Гц,  $J = 3.5$  Гц), 3.06 (дд, 1H,  $J = 8.1$  Гц,

$J = 3.2$  Гц), 1.88–1.94 (м, 1H), 1.20–1.29 (м, 2H). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , м.д.: 198.65, 176.80, 176.69, 131.71, 129.90, 129.10 (2C), 128.65, 128.10, 126.46 (2C), 44.07, 42.96, 33.86, 33.36, 31.64, 21.52, 13.84. HRMS (ESI-TOF): вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$  [ $M + \text{Na}$ ] $^+$  316.0949, найдено 316.0941.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что реакция [4+2]-циклоприсоединения *N*-фенилмалеимида к циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегиду **1** при кипячении в *n*-ксилоле проходит в течение 10 часов с образованием 4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-3,5-диона **2** с выходом 80%. Использование микроволнового излучения (600 Вт, *n*-ксилол, кипячение) позволяет сократить продолжительность реакции до 5 часов и получить циклоаддукт **2** с выходом 82%. При УФ-облучении (300 Вт, ТГФ, кипячение) продолжительность реакции увеличивается до 20 часов и выход циклоаддукта **2** составил 84% (схема 1):



| Условия                                              | Выход <b>2</b> , % |
|------------------------------------------------------|--------------------|
| <i>n</i> -ксилол, кипячение, 10 ч                    | 80                 |
| микроволны, 600 Вт, <i>n</i> -ксилол, кипячение, 5 ч | 82                 |
| УФ-облучение, 300 Вт, ТГФ, кипячение, 20 ч           | 84                 |

Схема 1. [4+2]-Циклоприсоединение *N*-фенилмалеимида к циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегиду

Структура 4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-3,5-диона **2** доказана методами 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) и 2D (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) ЯМР-спектроскопии. На основании анализа спектров ЯМР установлено, что в циклоаддукте **2** имидный фрагмент и циклопропановое кольцо *син*-ориентированы относительно этенового мостика  $\text{C}(11)=\text{C}(12)$ . В спектре  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY присутствуют кросс-пики между сигналами протона  $\delta\text{HC}(9)$  и протонов при двойной связи  $\delta\text{HC}(11)$ ,  $\delta\text{HC}(12)$ , а также кросс-корреляционные взаимодействия между протонами  $\delta\text{HC}(8)$  и  $\delta\text{HC}(6)$ , доказывающие данную конфигурацию молекулы (рис. 1).

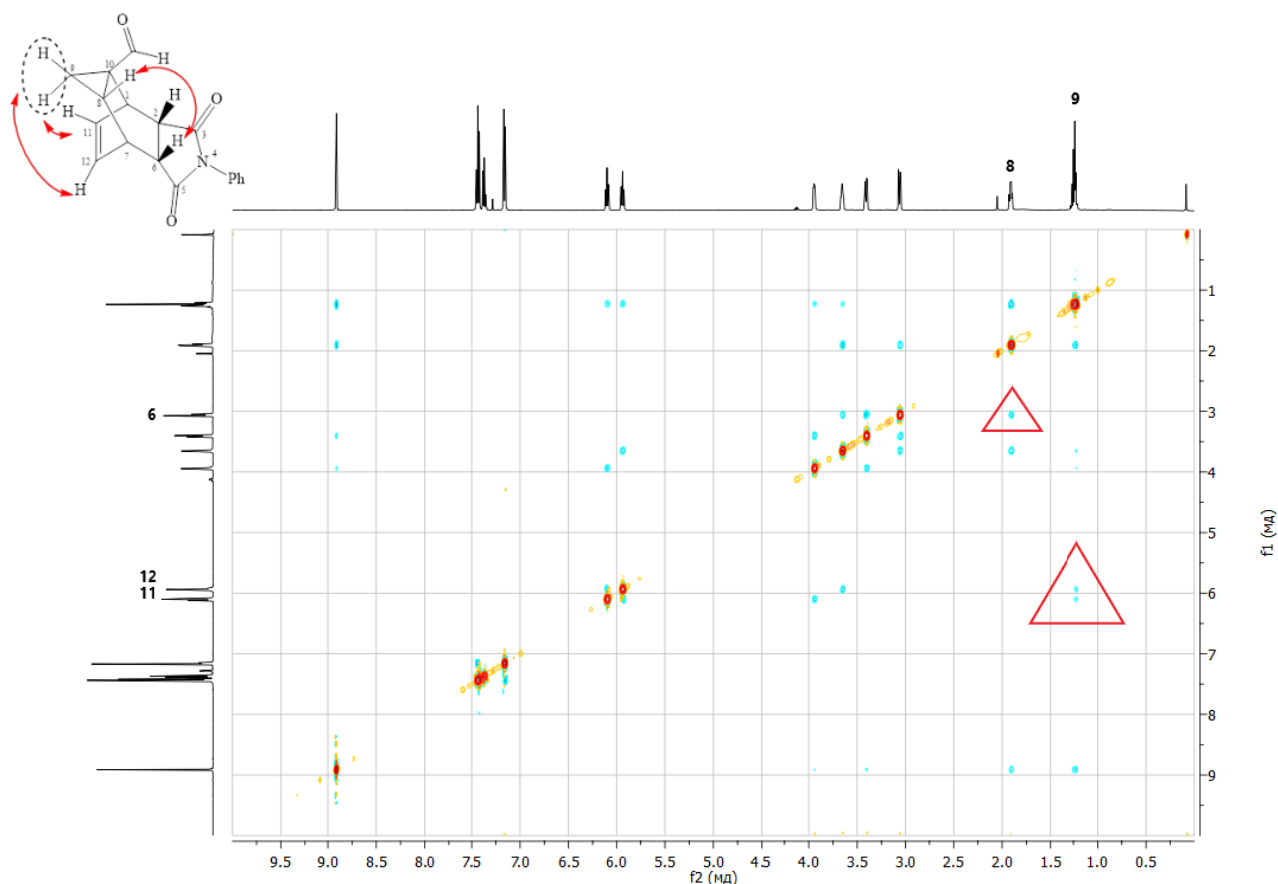


Рис. 1. NOESY спектр соединения **2** и ключевые корреляции ( $\leftrightarrow$ )

**Закключение.** Таким образом, нами впервые изучена реакция диенового синтеза между *N*-фенилмалеимидом и циклогепта-1,3,5-триен-1-карбальдегидом в условиях термической активации, микроволнового и ультрафиолетового облучения, приводящая к образованию 3,5-диоксо-4-фенил-4-азатетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-8-карбальдегида с высокими выходами (80–84%). Полученный диеновый аддукт представляют интерес в качестве перспективного полупродукта в полном синтезе новых биологически активных и лекарственных соединений.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (№ FMRS-2025-0047). Структурные исследования проведены в региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

#### Литература

1. Kohler E.P., Tishler M., Potter H., Thompson H.T. The Preparation of Cyclic Ketones by Ring

Enlargement // J. Amer. Chem. Soc. 1939. Vol. 61. P. 1057–1061.

2. Reichardt C., Yun K.-Y., Massa W., Birkhahn M., Schmidt R. E., Synthesen mit aliphatischen Dialdehyden, XL. (2,4,6-Cycloheptatrien-1-yl)malonaldehyd – Herstellung, Struktur und Reaktionen // Liebigs Ann. Chem. 1985. P. 1969–1986.

3. Çelika M., Balci M. The substituent effect on the cycloheptatriene-norcaradiene equilibrium. Reaction of singlet oxygen with substituted cycloheptatrienes // Arkivoc. 2007. Vol. 8. P. 150–162.

4. Herberhold M., Liu J., Milius W. The Molecular Structures of Di(1-cyclohepta-2, 4, 6-trienyl)sulfane, S(C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, and its 1:1 Diels-Alder Adduct with Maleic Anhydride // Z. Anorg. Allg. Chem. 2004. Vol. 630. P. 1163–1167.

5. Okazaki R., O-oka M., Tokitoh N., Inamoto N. Synthesis and reactions of 1,6-dithiocyanato- and 1,6-diiodo-1,3,5-cycloheptatrienes // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50. P. 180–185.

6. Maguire A. R., O’Leary P., Harrington F., Lawrence S. E., Blake A. J. Dynamic Equilibria in the Products of Intramolecular Buchner Additions of Diazo ketones to Aryl Rings Bearing Methoxy Substituents // J. Org. Chem. 2001. Vol. 66. P. 7166–7177.

7. Ito T., Harada Sh., Homma H., Takenaka H., Hirose Sh., Nemoto T. Asymmetric Intramolecular De-aromatization of Nonactivated Arenes with Ynamides for Rapid Assembly of Fused Ring System under Silver Catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* 2021. Vol. 143(2). P. 604–611.
8. Jordan R., Leeds J. M., Tyavanagimatt Sh., Hruby D. E. Development of ST-246® for Treatment of Poxvirus Infections // *Viruses*. 2010. Vol. 2(11). P. 2409–2435.
9. Bailey T. R., Rippin S. R., Opsitnick E., et al. N-(3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-Octahydro-1,3-dioxo-4,6-ethenocycloprop[*f*]isoindol-2-(1*H*)-yl)carboxamides: Identification of Novel Orthopoxvirus Egress Inhibitors // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50(7). P. 1442–1444.
10. Dong M.-x., Zhang J., Peng X.-q., Lu H., Yun L.-h., Jiang S., Dai Q.-y. Tricyclononene carboxamide derivatives as novel anti-HIV-1 agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 4096–4103.
11. Kadikova G. N., Meshcheryakova E. S. and Khalilov L. M. [4 + 2]-Cycloaddition of maleic anhydride to substituted cycloheptatrienes for the synthesis of novel 4-oxatetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-ene-3,5-diones // *Mendelev Commun.* 2023. Vol. 33. P. 847–849.
12. Kadikova G. N., Meshcheryakova E. S. and Khalilov L. M. New 4-azatetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-ene-3,5-diones via the cycloaddition of *N*-phenylmaleimide and cyclohepta-1,3,5-trienes // *Mendelev Commun.* 2024. Vol. 34. P. 701–702.
13. Kadikova G. N., Meshcheryakova E. S. and Khalilov L. M. Access to 2,4,6-triazatetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodecenes by the hetero-Diels–Alder reaction between cycloheptatrienes and azodicarboxylic acid imide // *Mendelev Commun.* 2025. Vol. 35. P. 723–725.
14. Кадикова Г. Н. Синтез ранее неизвестных мостиковых азабициклов каталитическим циклоприсоединением алкинов к метил 1*H*-азепин-1-карбоксилату // *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2025. № 2. С. 63–66.
15. Paquette L. A., Kang H. J., Ra C. S. Stereocontrolled Access to the Most Highly Condensed Pentalenolactone Antibiotic. From Cycloheptatriene to Pentalenolactone P Methyl Ester // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. P. 7387–7395.

— — — — —

## [4+2]-CYCLOADDITION OF *N*-PHENYLMALEIMIDE TO CYCLOHEPTA-1,3,5-TRIENE-1-CARBALDEHYDE

© G.N. Kadikova

Institute of Petrochemistry and Catalysis – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre  
of the Russian Academy of Sciences,  
141, prospect Oktyabrya, 450075, Ufa, Russian Federation

[4+2]-Cycloaddition reactions of substituted 1,3,5-cycloheptatrienes provide access to complex bridged carbocycles, which are key building blocks in the synthesis of antiviral drugs and various biologically active compounds. In further development of these studies, the [4+2]-cycloaddition of *N*-phenylmaleimide to cyclohepta-1,3,5-triene-1-carbaldehyde was studied for the first time under conditions of thermal activation, microwave and ultraviolet irradiation, leading to the stereoselective formation of previously unknown 3,5-dioxo-4-phenyl-4-azatetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-ene-8-carbaldehyde in high yields (80–84%). When boiling in *p*-xylene, the reaction takes 10 hours, and the use of microwave radiation (600 W) reduces the reaction time to 5 hours, while with UV irradiation (300 W), the reaction time increases to 20 hours. Based on the analysis of one- and two-dimensional NMR spectra, it was established that in the synthesized 3,5-dioxo-4-phenyl-4-azatetracyclo[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]dodec-11-ene-8-carbaldehyde, the imide fragment and cyclopropane ring are *syn*-oriented relative to the ethene bridge.

**Keywords:** [4+2]-cycloaddition, cyclohepta-1,3,5-triene-1-carbaldehyde, *N*-phenylmaleimide, microwave synthesis, UV irradiation, bridged carbocycles, medicinal compounds.