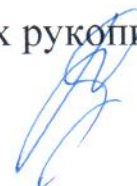


На правах рукописи



**Цыбин Александр Игоревич**

**Синтез и реакционная способность  
эпоксисоединений на основе  
1-фенил-циклогептен-4-карбонитрила**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2016**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор  
**Перевалов Валерий Павлович**,  
заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей  
ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор  
**Юровская Марина Абрамовна**,  
ведущий научный сотрудник  
кафедры органической химии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

кандидат химических наук,  
**Крылов Игорь Борисович**,  
научный сотрудник лаборатории №13  
ФГБУН «Институт органической химии  
имени Н.Д. Зелинского РАН»

Ведущая организация: **ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»**

Защита состоится «11» ноября 2016 г. в 13<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» по адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9 в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева, а также на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева. Автореферат диссертации размещен на официальном сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте ВАК.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

**Актуальность темы** Разработка новых методов синтеза соединений ряда циклогептана и исследование их реакционной способности являются актуальными задачами органической химии. Это обусловлено тем, что такие циклы входят в состав природных биологически активных веществ и целевых соединений для многих биомедицинских исследований.

Реакции циклоприсоединения, применяемые для получения полифункциональных пяти- и шестичленных карбоциклов, исследованы достаточно детально. Однако методы синтеза циклогептанов с использованием процессов циклоприсоединения практически не разработаны.

С тех пор, как получены металлоорганические комплексы рутения и марганца, катализирующие метатезис олефинов, опубликовано значительное число работ, в которых этот метод использовался для конструирования карбоциклов. С использованием метатезиса уже получены некоторые производные циклогептана. Однако влияние заместителей в исходных субстратах на селективность метатезиса при синтезе семичленных карбоциклов до сих пор остается малоизученным. Кроме того, особый интерес представляет исследование реакционной способности двойных связей циклогепте-нов в условиях эпексидирования. Взаимодействие полученных эпексидов с N- и C-нуклеофилами позволит получить широкий спектр аминоспиртов и би(поли)циклических биологически активных соединений, в структуре которых присутствует циклогептановый фрагмент.

**Цель работы** На основании вышеизложенного были сформулированы цели работы:

- 1) разработка метода синтеза 1-фенилциклогепт-4-енкарбонитрила по реакции метатезиса и исследование особенностей его эпексидирования;
- 2) исследование реакционной способности диастереомерных (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила и (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила при взаимодействии с различными N- и C-нуклеофилами;
- 3) разработка метода синтеза (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила и изучение его химических особенностей в условиях циклизаций по Принсу и Принсу-Риттеру для синтеза бициклических продуктов.

**Научная новизна и практическая значимость работы** В ходе работы было проведено детальное исследование реакционной способности (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила и (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила при взаимодействии с различными N- и C-нуклеофилами и впервые получены новые три- и тетра-замещенные производные фенилциклогептана на основе данных эпоксидов. Изучены взаимодействия (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с C-нуклеофилами и исследована реакционная способность образующихся продуктов, на основе которых с использованием циклизаций Принса и Принса-Риттера синтезированы неизвестные ранее бициклические производные. Полученные соединения представляют несомненный интерес для получения веществ с полезной биологической активностью.

**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении данных научной литературы по синтезу пяти-, шести- и семичленных карбоциклов с использованием метатезиса, по эпоксидированию циклических олефинов и реакционной способности циклических эпоксидов в условиях взаимодействия с N- и C-нуклеофилами, а также по циклизациям Принса и Принса-Риттера с образованием би- и полициклических соединений; в проведении экспериментов, анализе экспериментальных данных, обработке и обобщении результатов. Также автором осуществлена апробация работы на конференциях и подготовка публикаций по проведённым исследованиям.<sup>1</sup>

**Публикации и апробация работы** По результатам работы опубликовано 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК, и тезисы 2 докладов на конференциях различных уровней.

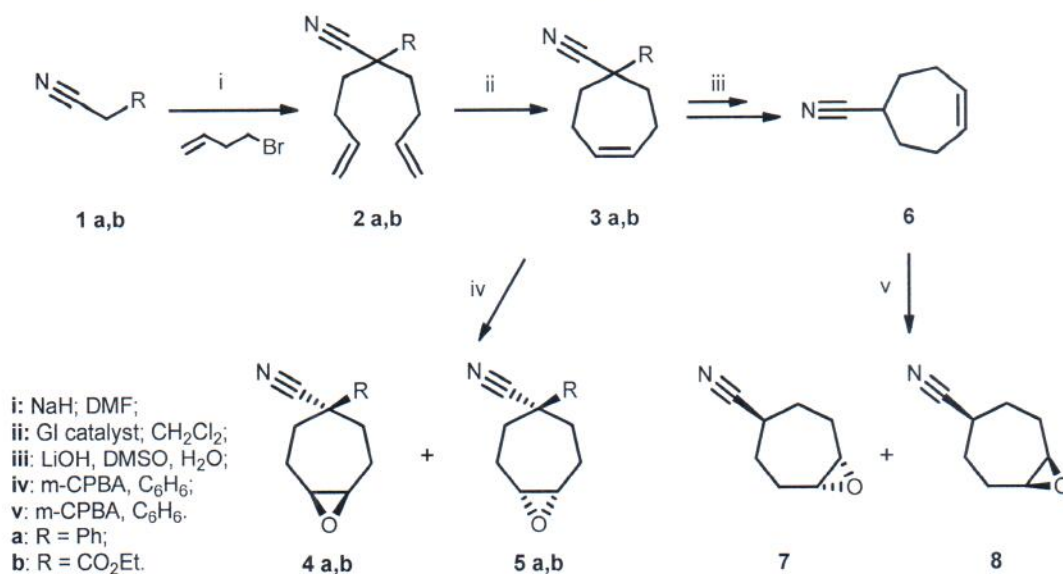
**Структура и объём работы** Материал диссертации изложен на 187 страницах машинописного текста и включает 67 схем, 36 таблиц и 9 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка литературы из 162 наименований.

---

<sup>1</sup> Автор выражает благодарность к.х.н. Булай А.Х. за помощь в интерпретации двумерных спектров ЯМР; Казюлькину Д.Н. за многолетнее плодотворное сотрудничество и конструктивную критику исследований; проф. д.х.н. Кузьминой Л.Г. (ИОНХ РАН им. Курнакова) за проведение рентгеноструктурного анализа; Цыбиной О.В. за поддержку и понимание и Арсентьевой Л.И. за неоценимую помощь на протяжении многих лет.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез 1-фенилциклогепт-4-енкарбонитрила и исследование особенностей его эпоксицирования.



#### Схема 1. Синтез и эпоксицирование циклических C-7 алкенов **3 а** и **6**.

**Реагенты и условия:** i) 1.2 экв. NaH/ ДМФА/ 0÷25°C; ii) см. табл. 1; iii) ДМСО/ H<sub>2</sub>O/ 5 экв. LiOH/ 150°C; iv-v) 1.7 экв. m-CPBA/ C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>/ 20°C.

Алкилирование фенилацетонитрила **1а** и этилового эфира циануксусной кислоты **1б** 4-бромбутен-1-ом при обработке NaH приводит к образованию с высокими выходами соединения **2 а** и **2б**, которые в присутствии катализатора Граббса первого типа (к-р G-I) легко превращаются в циклические алкены **3 а** и **б** (схема 1, табл. 1).

**Таблица 1.** Метатезис диенов **2 а** и **2 б**.

Исходные соединения	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты реакции	Выход, %*
<b>2 а</b>	1.0% мол. G-I / ДХМ (0.05M)	40	2÷3	<b>3 а</b>	~ 100
	1.0% мол. G-I / ДХМ (0.1M)	40	2÷3		~ 100
	1.0% мол. G-I / толуол (0.05M)	95÷100	1		83
	0.25% мол. G-I / ДХМ (0.1M)	40	4		99÷100
<b>2 б</b>	1.0% мол. G-I / ДХМ (0.05M)	40	2÷3	<b>3 б</b>	~ 100
	1.0% мол. G-I / ДХМ (0.1M)	40	2÷3		~ 100
	1.0% мол. G-I / толуол (0.05M)	95÷100	1		78
	0.1% мол. G-I / ДХМ (0.1M)	40	4		98÷99

\* - приведены выходы выделенных соединений **3 а** и **3 б**.

Циклизации с полной конверсией происходили при кипячении в дихлорметане или дихлорэтано, а в толуоле наблюдалось образование побочных продуктов неустановленного строения. Последующее кипячение алкена **3 б** в водном ДМСО (схема 1) с

гидроксидом лития и каталитическим количеством хинолина приводило к образованию нитрила **6** с количественным выходом.

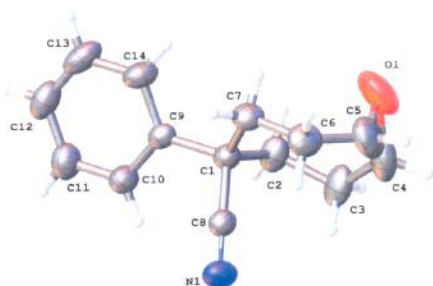
Были исследованы условия эпоксицирования (табл. 2) циклических алкенов, которые успешно применяют при наличии в алкене диастереотопных заместителей.

**Таблица 2.** Условия эпоксицирования алкенов **3 а** и **6**.

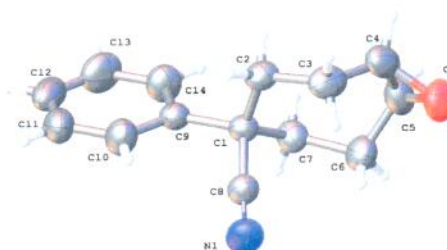
Исх. соед.	Условия реакции	Т, °С	Время, ч	Продукты	Соотн. изомеров*	Выход, %*
<b>3 а</b>	5 экв. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / ДМФА/ 0,2 М NaHCO <sub>3</sub> буфер/ 1% мол. MnSO <sub>4</sub> / 4% мол. салициловая к-та	20	5	<b>4 а / 5 а</b>	3:1*	57
	3 экв. Охоне/ ДХМ-Н <sub>2</sub> О/ ацетон/ 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер/ [Bu <sub>4</sub> N]HSO <sub>4</sub>	5÷20	5		3:1*	50
	1.1 экв. m-CPBA/ ДХМ 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер	20	5		7:1	85
	1.1 экв. m-CPBA/ бензол 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер	20	5		21:1	90
<b>6</b>	5 экв. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / ДМФА/ 0,2 М NaHCO <sub>3</sub> буфер/ 1% мол. MnSO <sub>4</sub> / 4% мол. салициловая к-та	20	5	<b>7 / 8</b>	2:1*	50
	3 экв. Охоне/ ДХМ-Н <sub>2</sub> О/ ацетон/ 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер/ [Bu <sub>4</sub> N]HSO <sub>4</sub>	5÷20	5		2:1*	53
	1.1 экв. m-CPBA/ ДХМ 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер	20	5		3:1*	80
	1.1 экв. m-CPBA/ бензол 0,2 М Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> буфер	20	5		5:1*	89

\* - соотношение изомеров **7** и **8** было определено LC/MS спектрометрией; приведены суммарные выходы соединений.

Эпоксицирование субстратов **3 а** и **6** пероксидом водорода в присутствии салициловой кислоты и эпоксицирование по Ши не привели к образованию избытка одного из двух возможных диастереомеров как в случае эпоксидов **4 а** и **5 а**, так и соединений **7** и **8**. Наиболее успешным оказалось эпоксицирование соединения **3 а** в бензоле с использованием m-CPBA и фосфатного буфера. Диастереомеры **4 а** и **5 а** были разделены, а их строение было установлено методом РСА (рис. 1 и 2).



**Рис. 1.** Строение молекулы основного диастереомера **4 а**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.



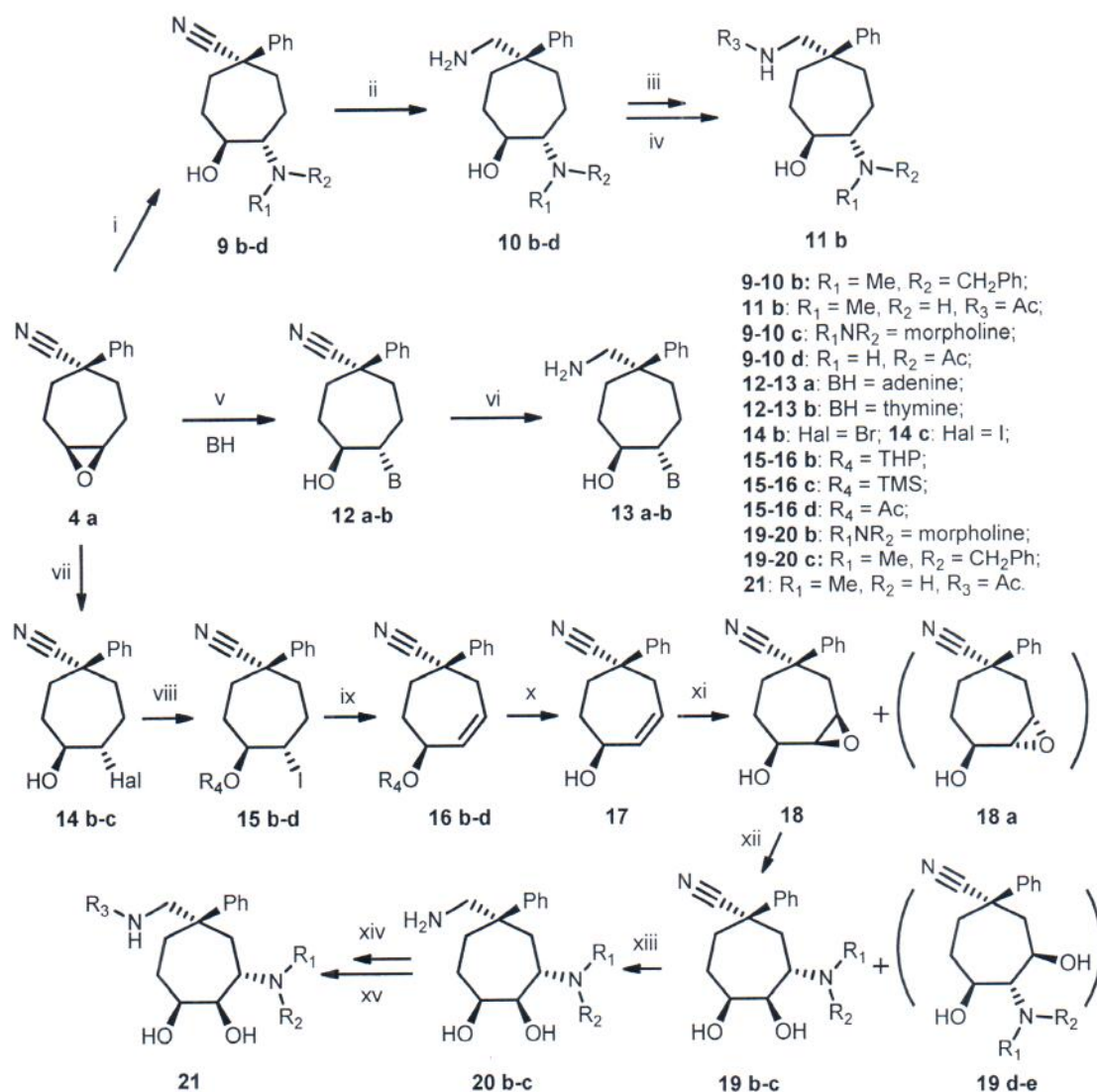
**Рис. 2.** Строение молекулы минорного диастереомера **5 а**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.

Наличие двойной связи в цикле ограничивает конформационное вращение, поэтому нитрильная группа, являющаяся *анти* ориентантом, при эпексидировании препятствует формированию переходного состояния “бабочка”, независимо от полярности среды. Однако в реакционных средах с высокой полярностью (ДМФА, вода) эффект экранирования переходного состояния нитрильной группой сглаживается не только за счет диполь-дипольного взаимодействия с молекулами растворителя и сольватации, но и за счет изменения конформации цикла. В результате при увеличении полярности растворителя в продуктах эпексидирования алкена **3 а** наблюдается небольшое преобладание *анти* эпексида **4 а** (табл. 2). При уменьшении полярности среды роль электростатических взаимодействий и эффектов сольватации нивелируется и при проведении эпексидирования **3 а** в ДХМ и бензоле основным продуктом становится эпексид **4 а**, а доля диастереомера **5 а** снижается до следовых количеств. Выделить в чистом виде диастереомеры **7** и **8** не удалось. Были получены соединений смеси **7** и **8** различного состава, соотношение которых в смеси изменялось в зависимости от условий проведения эпексидирования соединения **6** и возрастало до 5 к 1 при проведении процесса в бензоле.

## 2. Реакции (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила **4 а** с N-нуклеофилами.

Одним из главных этапов работы стало исследование (схема 2) процессов раскрытия эпексидного цикла в диастереомере **4 а** нуклеофилами различной химической природы с целью получения полизамещенных циклогептана, представляющих интерес для поиска новых биологически активных веществ. Нами были детально исследованы реакции раскрытия эпексидного цикла в соединении **4 а** при его взаимодействии с различными N- и C-нуклеофилами.

Было установлено, что раскрытие эпексидного цикла N-нуклеофилами в диастереомере **4 а** (схема 2) происходит с трудом при катализе перхлоратами металлов (табл. 3) в различных растворителях. Нагревание диастереомера **4 а** с аминами без растворителя приводило к продуктам **9 b-d** только в течение нескольких суток, что оказалось оптимальным при синтезе соединения **9 d** (схема 2). Взаимодействие эпексида **4 а** со слабыми N-нуклеофилами аденином и тиминном в присутствии депротонирующих агентов также не привело к получению продуктов **12 b-c**.



**Схема 2.** Реакции эпоксида **4 a** с нуклеофилами различных типов.

**Реагенты и условия:** i) см. табл. 3; ii) Ni Ренея/  $\text{CH}_3\text{OH}$ /  $\text{NH}_3$ / 2-3 атм  $\text{H}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; iii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; iv)  $\text{Pd}(\text{C})$ / 2 атм  $\text{H}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; v) см. табл. 3; vi) Ni Ренея/  $\text{CH}_3\text{OH}$ /  $\text{NH}_3$ / 2-3 атм  $\text{H}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; vii)  $\text{I}_2$ /  $\text{Ph}_3\text{P}$ /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; viii)  $\text{TMSCl}$ /  $\text{TsOH}$ /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $25^\circ\text{C}$  или  $\text{Ac}_2\text{O}$ /  $\text{CH}_3\text{CN}$ /  $\text{Et}_3\text{N}$ /  $25^\circ\text{C}$ ; ix) см. табл. 4; x)  $\text{LiOH}$ /  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ /  $25^\circ\text{C}$ ; xi) см. табл. 5; xii) см. табл. 6; xiii) Ni Ренея/  $\text{CH}_3\text{OH}$ /  $\text{NH}_3$ / 2-3 атм  $\text{H}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; xiv)  $\text{Ac}_2\text{O}$ /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ ; xv)  $\text{Pd}(\text{C})$ / 2 атм  $\text{H}_2$ /  $25^\circ\text{C}$ .

Нами установлено (табл. 3), что раскрытие эпоксида **4 a** при воздействии микроволнового излучения при  $140^\circ\text{C}$  в этаноле приводит к росту выхода продуктов **9 b-c** и **12 b-c** до  $80\div 95\%$  и сокращает время реакции. Взаимодействие N-метилбензиламина и эпоксида **4 a** в присутствии триметилалюминия оказалось эффективным методом синтеза соединения **9 b**, однако с морфолином и нуклеиновыми основаниями в аналогичных условиях продукты получены не были. Строение соединений **12 b-c** установлено методами двумерной ЯМР спектроскопии (NOESY, HMBC).



**Таблица 3.** Условия реакций эпоксида **4 а** с N-нуклеофилами.

Исх. соед.	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты	Выход, %*
<b>4 а</b>	1.2 экв. LiClO <sub>4</sub> / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 12 экв.)	120	8	<b>9 б</b>	45
	DMFA/ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 1.5 экв.)/ MW-изл.	140	2		83
	1.5 экв. Al(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / 1.5 экв. n-BuLi/ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 1.1 экв.)	- 20÷0	3		99
	1.2 экв. LiClO <sub>4</sub> / морфолин (~ 12 экв.)	120	8	<b>9 с</b>	52
	1.5 экв. Al(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / 1.5 экв. n-BuLi/ морфолин (~ 1.1 экв.)	- 20÷0	3		30
	DMFA/ морфолин (~ 3 экв.)	140	8		55
	DMFA/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-изл	140	1		95
	1.1÷2.5 экв. NaN / DMFA/ аденин	20÷140	3÷8	<b>12 б</b>	10
	1.1÷2.0 экв. ДБУ / EtOH/ аденин	78	3÷8		32
	1.5 экв. ДБУ / EtOH / MW-изл./ аденин	140	1		87
	1.1÷2.5 экв. NaN / DMFA/ тимин	20÷140	3÷8	<b>12 с</b>	16
	1.1÷2.0 экв. ДБУ / EtOH/ тимин	78	3÷8		28
	1.5 экв. ДБУ / EtOH / MW-изл./ тимин	140	1		80

\* - приведены выходы выделенных соединений.

Для синтеза аминов **10 b-d**, **13 b-c** и **20 с** нами был разработан метод гидрирования нитрилов **9 b-d**, **12 b-c** и **19 с** на никеле Ренея в спиртовых растворах аммиака (схема 2). Этот метод отличается универсальностью, поэтому применялся нами на стадии гидрирования нитрилов на всех этапах данного исследования.

Получение пентазамещенного нитрила **19 с** являлось отдельным этапом исследований. Для этого нами при взаимодействии эпоксида **4 а** с йодом синтезирован йодгидрин **14 с** (схема 2), гидроксильная группа которого ацилировалась с образованием ацетата **15 d**. Элиминирование HI в ацетате **15 d** было исследовано подробно (табл. 4).

**Таблица 4.** Условия синтеза алкена **16 d** элиминированием **15 d**.

Исходные соединения	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты	Выход, %*
<b>15 d</b>	1.1÷1.3 экв. KNMDS / ТГФ	0÷58	2÷5	<b>16 d</b>	35
	1.5÷3.0 экв. ДБУ/ CH <sub>3</sub> CN	20÷85	3÷8		50
	1.5÷3.0 экв. ДБУ/ AgOH/ CH <sub>3</sub> CN	85	3÷8		85
	ДБУ (чистый)	40÷45	12		~ 97

\* - приведены выходы выделенных соединений.

При нагревании йодогидрина **15 d** в ацетонитриле с ДБУ (табл. 4) алкен **16 d** образуется с умеренным выходом. Использование смеси ДБУ с гидроксидом серебра при проведении элиминирования **15 d** в ацетонитриле позволило получить олефин **16 d с**

высоким выходом. Обработка соединения **15 d** чистым ДБУ при 40÷45°C приводит к образованию соединения **16 d** с количественным выходом.

Гидролиз ацетильной группы соединения **16 d** протекает гладко, в результате  $\alpha$ -гидроксиалкен **17** был синтезирован с количественным выходом.

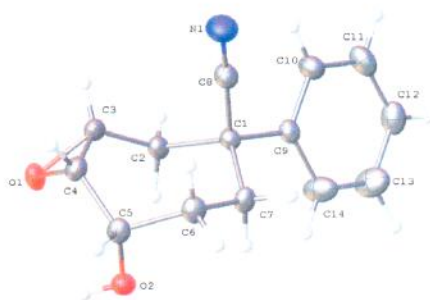
Исследование эпосидирования алкена **17** показало, что при комнатной температуре в дихлорметане в присутствии 10% (мол.)  $\text{VO}(\text{acac})_2$  и избытка *tert*-бутилпероксида образуется диастереомер **18** с примесью **18 a** (схема 2, табл. 5).

**Таблица 5.** Условия эпосидирования  $\alpha$ -гидроксиолефина **17**.

Исх. соед.	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты	Соотн. регио-изомеров <b>18:18a</b> *	Выход, %
<b>17</b>	10% мол. $\text{VO}(\text{acac})_2$ / 6 экв. ТВНР/ ДХМ (0.05 М)	0÷20	8	<b>18 (18 a)</b>	~ 50:1	~ 70
	10% мол. $\text{VO}(\text{acac})_2$ / 6 экв. ТВНР/ ДХМ (0.1 М)	0÷20	5		~ 50:1	~ 70
	7% мол. $\text{VO}(\text{acac})_2$ / 4 экв. ТВНР/ ДХМ (0.05 М)	2÷4	16		~ 100:1	~ 94÷95
	7% мол. $\text{VO}(\text{acac})_2$ / 4 экв. ТВНР/ ДХМ (0.1 М)	2÷4	16		~ 100:1	~ 94÷95

\* - соотношение изомеров **18** и **18 a** определено LC/MS спектрометрией, приведены общие выходы соединений.

Однако из соединения **17** в дихлорметане в присутствии 7% (мол.)  $\text{VO}(\text{acac})_2$  и меньших количеств *tert*-бутилпероксида при 2÷4°C был получен диастереомер **18** с количественным выходом, строение которого установлено методом РСА (рис. 3).



**Рис. 3.** Строение молекулы  $\alpha$ -гидроксиэпоксида **18**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.

Взаимодействие соединения **18** с *N*-метилбензиламином и морфолином в присутствии перхлоратов металлов в различных условиях (табл. 6) приводило к образованию соответственно соединений **19 b** и **19 d**, **19 c** и **19 e** в соотношениях 2 к 1. Та-

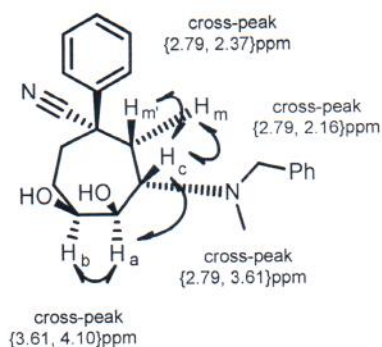
ким образом, пространственные затруднения в структуре **18** не влияют на процессы раскрытия эпоксидного цикла.

**Таблица 6.** Условия региоселективного раскрытия  $\alpha$ -гидроксиэпоксида **18**.

Исх. соед.	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты	Соотн. изомеров*	Выход, %
<b>18</b>	1.2 экв. LiClO <sub>4</sub> / диоксан/ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 3 экв.)	60	72	<b>19 c (19 e)</b>	2:1	85
	ДМФА/ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 1.5 экв.)/ MW-изл.	150	2		2:1	91
	2.5 экв. Ti(O-i-Pr) <sub>4</sub> / ДХМ / C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 2 экв.)	30÷40	4		99:1	92
	1.2 экв. LiClO <sub>4</sub> / диоксан/ морфолин (~ 3 экв.)	60	72	<b>19 b (19 d)</b>	2:1	81
	ДМФА/ морфолин (~ 3 экв.) MW-изл.	150	8		2:1	89
	2.5 экв. Ti(O-i-Pr) <sub>4</sub> / ДХМ/ морфолин (~ 2 экв.)	30÷40	4		~1:1	< 10

\*- соотношение изомеров **19 c**, **19 e** и **19 b**, **19 d** было определено методом LC/MS спектрометрии.

Также было исследовано взаимодействие  $\alpha$ -гидроксиэпоксида **18** с аминами в присутствии изопропилата титана (IV). Установлено, что взаимодействие  $\alpha$ -гидроксиэпоксида **18** с морфолином в дихлорметане в присутствии избытка изопропилата титана (IV) не приводит к образованию продуктов **19 b** и **19 d**. При кипячении  $\alpha$ -гидроксиэпоксида **18** с N-метилбензиламином и изопропилатом титана (IV) в дихлорметане с высоким выходом образуется только региоизомер **19 c**, строение которого подтверждено методом 2D-NOESY (рис. 4).



**19 c**

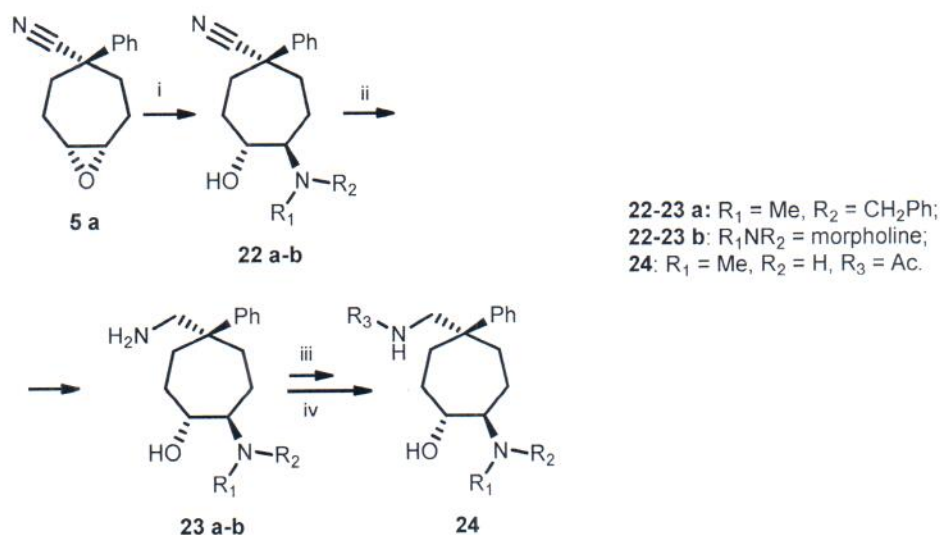
**Рис. 4.** Кросс-пики в спектрах NOESY соединения **19 c**.

В спектре 2D-NOESY соединения **19 c** присутствует кросс-пик высокой интенсивности {3.61↔4.10} ppm 1,2-син протонов H(a) и H(b) и кросс-пик низкой интен-

сивности {2.79↔3.61} ppm 1,2-анти протонов Н(с) и Н(а). Также в спектре отсутствует кросс-пик сигналов протона Н(с) и протона Н(б). Это однозначно свидетельствует, что взаимодействие N-метилбензиламина с соединением **18** происходит с образованием диастереоизомера **19 с**, и подтверждает *син* расположение протонов Н(а) и Н(б) и *анти* расположение по отношению к этим протонам протона Н(с).

Нами был использован разработанный ранее способ гидрирования для синтеза соединения **20 с** из соединения **19 с**. Последовательным N-ацетилированием и дебензилированием из соединения **20 с** был синтезирован амин **21** (схема 2).

### 3. Реакции (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксацикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила **5 а** с N-нуклеофилами.



#### Схема 3. Синтез полифункциональных циклогептанов **23 а-б** и **24**.

**Реагенты и условия:** i) см. табл. 7; ii) Ni Ренея/ CH<sub>3</sub>OH/ NH<sub>3</sub>/ 2-3 атм Н<sub>2</sub>/ 25°C; iii) Ac<sub>2</sub>O/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ 25°C; iv) Pd(C)/ 2 атм Н<sub>2</sub>/ 25°C.

В ходе исследования реакционной способности минорного эпоксида **5 а** при взаимодействии с N-нуклеофилами (схема 3) установлено, что раскрытие эпоксидного цикла происходит в более жестких условиях (табл. 7), чем для диастереомера **4 а**. Далее нами был использован разработанный способ для гидрирования соединений **22 а-б** водородом для синтеза соединений **23 а-б**. Последовательным N-ацетилированием и дебензилированием соединения **23 б** был получен амин **24** (схема 3).

Таблица 7. Условия взаимодействия эпоксида **5 а** с N-нуклеофилами.

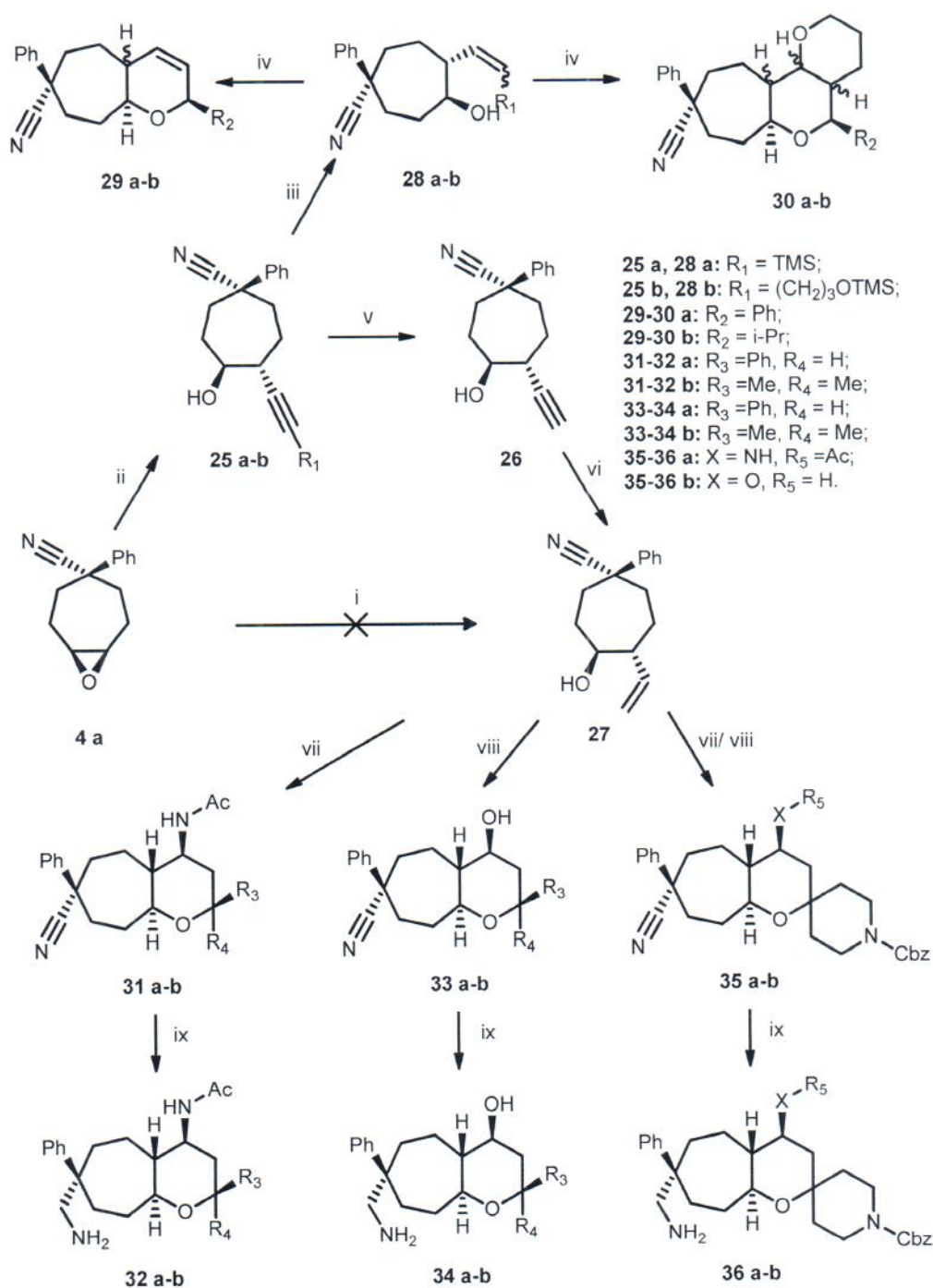
Исх. соед.	Условия реакции	Т, °С	Время, ч	Продукты	Выход, %*
<b>5 а</b>	ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-изл.	150	2	<b>22 а</b>	55
	ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ H <sub>2</sub> O (2 экв.) MW-изл.	150	2		73
	1.5 экв. Al(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / 1.5 экв. n-BuLi/ C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub> (~ 1.1 экв.)	- 20÷0	3		88
	1.2 экв. LiClO <sub>4</sub> / ТГФ/ морфолин (~ 3 экв.)	60	72	<b>22 б</b>	22
	1.5 экв. Al(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> / 1.5 экв. n-BuLi/ морфолин (~ 1.1 экв.)	- 20÷0	3		15
	ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-изл.	150	2		45
	ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ H <sub>2</sub> O (2 экв.) MW-изл.	150	2		80

\* - приведены выходы выделенных соединений.

#### 4. Реакции (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила **4 а** с C-нуклеофилами. Циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру.

Синтез соединения **27**, способного к последующему участию в циклизации по Принсу, путем прямого раскрытия эпоксидного цикла **4 а** (схема 4) металлоорганическими производными винилового типа оказался неэффективным. Раскрытие же эпоксида **4 а** литиевыми производными ацетилена в присутствии трифторида бора приводит к соединениям **25 а-б** с высоким выходом. Последующее селективное восстановление тройных связей соединений **25 а-б** в присутствии катализатора Линдлара в этилацетате приводит к образованию преимущественно *цис*-изомеров **28 а-б**. Однако в присутствии хлорида индия (III) или трифлата скандия (III) из олефинов **28 а-б** образуются смеси неидентифицируемых веществ. Синтез ключевого алкена **27** (схема 4) осуществляли через ацетиленовое производное **26**, селективное гидрирование тройной связи которого приводило к  $\gamma$ -гидроксиалкenu **27** с количественным выходом. Установлено, что в протонных растворителях выход алкена уменьшается за счет исчерпывающего гидрирования.

Установлено, что циклизации Принса-Риттера (схема 4, табл. 8) с участием алкена **27** с высокими выходами протекают при пониженных температурах и длительной выдержке.



**Схема 4.** Реакции эпоксида **4 a** с С-нуклеофилами. Циклизации по Принсу.

**Реагенты и условия:** i) 1.05 экв. (CH<sub>2</sub>CH)MgBr /CuI/ THF/-50°C; ii) 2.0 экв. BuLi/2.0 экв. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>/THF/ HC≡C-TMS или HC≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OTMS/-60°C; iii) 1 атм. H<sub>2</sub>/ к-р Линдлара/ EtOAc/ C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N/ 25°C; iv) InCl<sub>3</sub> или Sc(OTf)<sub>3</sub>/ TГФ; v) 1.05 экв. LiOH/ EtOH/ 80°C; vi) 1 атм. H<sub>2</sub>/ к-р Линдлара/ EtOAc/ C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N/ 25°C; vii) см. табл. 8; viii) см. табл. 9; ix) Ni Ренея/ CH<sub>3</sub>OH/ NH<sub>3</sub>/ 2 атм H<sub>2</sub>/ 25°C.

Использование в качестве катализатора хлорсульфоновой кислоты предпочтительнее метансульфоновой кислоты, в последнем случае выход целевых соединений **31 a-b** и **35 a** существенно уменьшается. Необходимо отметить, что выход продуктов

**31 a-b** и **35 a** при использовании хлорсульфоновой кислоты практически не зависит от реакционной способности альдегида или кетона.

**Таблица 8.** Условия циклизации олефина **27** по реакции Принса-Риттера.

Исх. соед.	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты	Выход, %
27	1.05 экв. ClSO <sub>3</sub> H/ CH <sub>3</sub> CN/ ТГФ/ PhCHO	- 40	2÷3	<b>31 a</b>	72
	1.05 экв. ClSO <sub>3</sub> H/ CH <sub>3</sub> CN/ ТГФ/ (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	- 40	2÷3	<b>31 b</b>	65
	1.05 экв. ClSO <sub>3</sub> H/ CH <sub>3</sub> CN/ THF/ Бензил-1-оксопиперидин-4-карбоксилат	- 40	2÷3	<b>35 a</b>	60

\* - приведены выходы выделенных соединений.

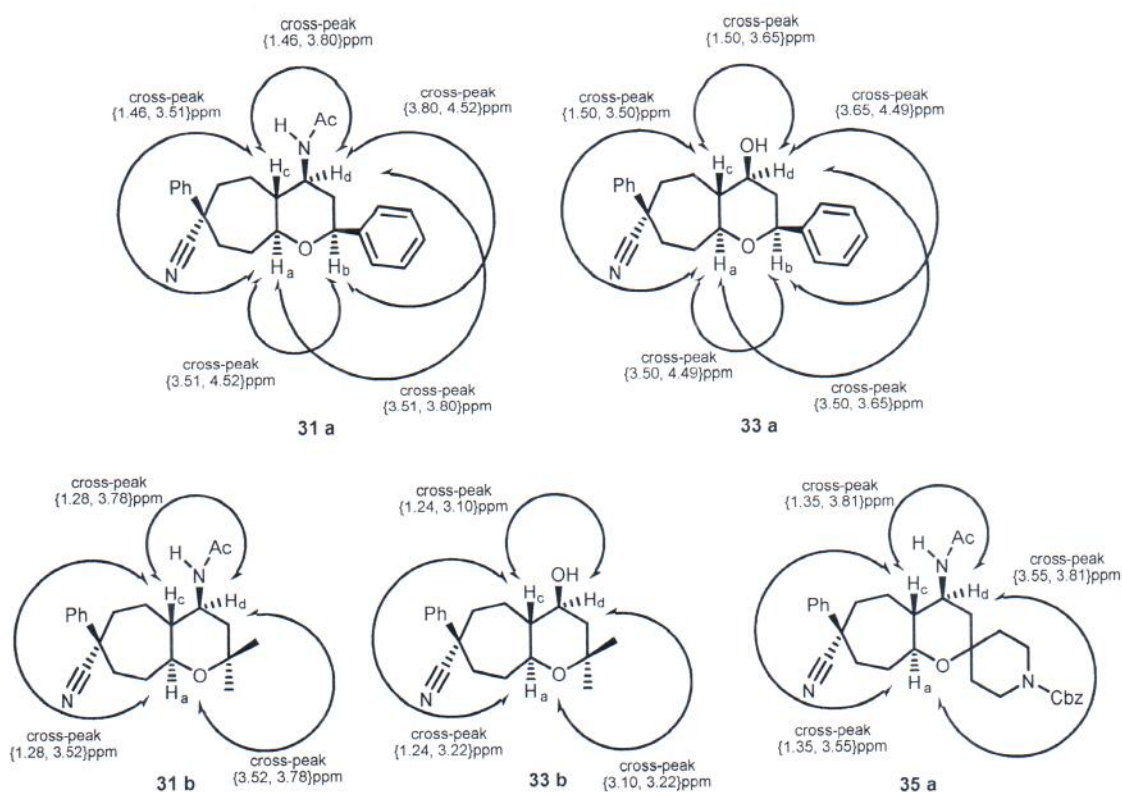
В циклизациях  $\gamma$ -гидроксиолефинов **28 a-b** и **27** по Принсу (схема 4) использование солей переходных металлов не привело к образованию продуктов циклизации **29 a-b**, **30 a-b**, **33 a-b** и **35 b** соответственно (табл. 9). Нами было показано, что соединения **33 a-b** образуются с умеренным выходом при нагревании алкена **27** с карбонильными соединениями в воде в присутствии 3÷5% (мол.) молибденфосфорной H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> или вольфрамфосфорной кислоты H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>. При нагревании реакционной массы в смеси вода – диоксан и H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (или H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) под воздействием микроволнового излучения выходы соединений **33 a-b** возрастают.

**Таблица 9.** Условия циклизации олефина **32** по реакции Принса.

Исх. соед.	Условия реакции	T, °C	Время, ч	Продукты реакции	Выход, %
27 + PhCHO	5.0÷10.0 экв. CF <sub>3</sub> COOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> или ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0÷80	5÷8	<b>33 a</b>	25
	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> или H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (3.0% mol)/ H <sub>2</sub> O	100	36÷48		25÷27
	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> или H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (3.0% mol)/ H <sub>2</sub> O-dioxane (5:2)/ MW – изл.	120	2÷3		70÷75
27 + (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO	5.0÷10.0 экв. CF <sub>3</sub> COOH/ CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> или ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0÷80	5÷8	<b>33 b</b>	12
	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> или H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (3.0% mol)/ H <sub>2</sub> O	100	36÷48		20÷22
	H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub> или H <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> (3.0% mol)/ H <sub>2</sub> O-dioxane (5:2)/ MW – изл.	120	2÷3		63÷68

\* - приведены выходы выделенных соединений.

В спектрах 2D-NOESY соединений **31 a-b**, **33 a-b** и **35 a** сильное взаимодействие (рис. 5) между протонами H(a)-H(d) и слабые взаимодействия между протонами H(a)-H(c) и H(c)-H(d) одинаковы для всех соединений.



**Рис. 5.** Строение соединений **31 a-b**, **33 a-b** и **35 a**. Кросс-пики в NOESY спектрах.

Для соединений **31 a** и **33 a** сильные взаимодействия между протонами H(a)-H(b) и H(b)-H(d) имеют одинаковый характер. Данные взаимодействия протонов подтверждают строение соединений **31 a-b**, **33 a-b** и **35 a** со всеми *син* ориентированными заместителями в тетрагидропирановых фрагментах, образующихся при циклизациях по Принсу-Риттеру и Принсу с участием алкена **27** и карбонильных соединений.

Синтез бициклических аминов с циклогептановым фрагментом **32 a-b**, **36 a** и **34 a-b** был осуществлен с помощью разработанного нами метода гидрирования соединений **31 a-b**, **35 a** и **33 a-b** на никеле Ренея (схема 4).

В ходе выполнения исследований по теме работы синтезировано 45 новых соединений, в структуре которых присутствует циклогептановый фрагмент. Строение соединений установлено современными методами физико-химического анализа.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза циклогептен-4-карбонитрилов диалкилированием ациклических соединений с активными метиленовыми группами 1-галоген-бутенами и последующей внутримолекулярной циклизацией получаемых диенов с использованием катализатора Граббса первого типа.



2. Установлено, что при эпоксидировании циклогептен-4-карбонитрилов *мета*-хлорнадбензойной кислотой нитрильная группа является сильным *анти*-ориентирующим заместителем. При эпоксидировании 1-фенил-циклогептен-4-карбонитрила в бензоле диастереомерный избыток (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила по отношению к (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрилу составляет 90÷91%. Строение диастереомерных эпоксидов было установлено методом РСА.

3. Установлено, что при взаимодействии (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила и (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нуклеофилами под действием микроволнового излучения образуются продукты раскрытия даже в случае слабых нуклеофилов. Путем раскрытия эпоксидного цикла (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло-[5.1.0]октан-4-карбонитрила тиминном и аденином синтезированы новые аналоги нуклеозидов на основе циклогептана, строение которых установлено методами двумерной спектроскопии ЯМР.

4. Разработан метод синтеза (1S,5S)-5-гидрокси-1-фенилциклогепт-3-енкарбонитрила из (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила через стадии получения йодогидрина и последующего элиминирования HI в сильнополярной ненуклеофильной среде. При эпоксидировании (1S,5S)-5-гидрокси-1-фенилциклогепт-3-енкарбонитрила системой «VO(асас)<sub>2</sub> - трет-бутилпероксид» при пониженной температуре образуется (1R,3S,6S,7S)-6-гидрокси-3-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-3-карбонитрил с диастереомерным избытком 98÷99%, строение которого подтверждено методом РСА.

5. Взаимодействие (1R,3S,6S,7S)-6-гидрокси-3-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-3-карбонитрила с N-метилбензиламином в присутствии Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> с высокой региоселективностью приводит к образованию (1S,3S,4R,5S)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-дигидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрила, строение которого подтверждено методами двумерной спектроскопии ЯМР.

6. Разработан метод синтеза (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила посредством раскрытия эпоксидного цикла (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила литиевыми производными ацетилена с последующим селективным восстановлением тройной связи.

7. Установлено, что циклизации (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила с карбонильными соединениями по Принсу-Риттеру при катализе сильными кислотами в среде ацетонитрила происходят с высокой степенью диастереоселективности и приводят к образованию би- и полициклических 8-оксабицикло[5.4.0]ундеканов.

8. Установлено, что молибденфосфорная и вольфрамфосфорная кислоты являются эффективными катализаторами циклизаций по Принсу (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрила и карбонильных соединений. Выход 8-оксабицикло[5.4.0]ундеканов существенно возрастает при проведении процесса под действием микроволнового излучения в присутствии данных гетерополикислот в водной среде. Особенности стереохимии 8-оксабицикло-[5.4.0]ундеканов установлены методами двумерной спектроскопии ЯМР.

9. Разработан модифицированный метод селективного гидрирования полизамещенных нитрилов, в структуре которых присутствуют функциональные группы различной реакционной способности.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:**

### **Статьи в рецензируемых журналах:**

1. A.I. Tsybin, V.P. Perevalov. New cycloheptane nucleoside analogues// *Mendeleev Communications*. **2015**. V. 25. №2. P. 121-123.
2. A.I. Tsybin, V.P. Perevalov, T.Yu. Koldaeva. Heteropoly metallophosphoric acid-catalyzed Prins-type cyclizations in the synthesis of functionalized 8-oxabicyclo[5.4.0]undecanes // *Mendeleev Communications*. **2015**. V. 25. №5. P. 380-381.

### **Тезисы конференций:**

- 1 А.И. Цыбин, В.П. Перевалов. Диастереоселективное эпоксирирование 1-фенилциклогептен-4-карбонитрила. // «Успехи синтеза и комплексообразования. Секция: Органическая химия». Ч. 1. РУДН, Москва. **2014**, с. 321.
- 2 А.И. Цыбин, В.П. Перевалов. Новые полифункциональные производные циклогептана. // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». Санкт-Петербург (пос. Репино). 27 июля – 1 июля 2016 г. – СПб.: Изд-во ВВМ, **2016**. – с. 239-240.