

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Цыбин Александр Игоревич

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

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Перевалов В.П.

Москва – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 6 |
| 1.1. Катализаторы процессов метатезиса | 7 |
| 1.2. Эпоксидирование циклических олефинов | 18 |
| 1.3. Реакции раскрытия циклических эпоксидов | 29 |
| 1.4. Реакции циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру | 42 |
| ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 56 |
| 2.1. Синтез циклогептен-4-карбонитрилов и исследование особенностей их эпоксидирования | 56 |
| 2.2. Реакции (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нулеофилами | 66 |
| 2.3. Синтез (1S,2R,3S,5S)-5-(аминометил)-3-(бензил(метил)амино)-5-фенилциклогептан-1,2-диола | 79 |
| 2.4 Реакции (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нулеофилами | 94 |
| 2.5. Реакции (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с C-нулеофилами. Циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру | 99 |
| ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 122 |
| ВЫВОДЫ | 151 |
| ЛИТЕРАТУРА | 153 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 170 |

ВВЕДЕНИЕ

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, а также являются целевыми соединениями во многих биомедицинских исследованиях.

С тех пор, как были получены металлорганические комплексы рутения и марганца, катализирующие метатезис олефинов, было опубликовано значительное число работ, в которых этот метод использовался для конструирования карбоциклов. С использованием метатезиса уже были 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 получаемых циклогептенов в условиях процессов эпоксидирования. Взаимодействие образующихся эпоксидов с N- и C-нуклеофилами позволит получить широкий спектр аминоспиртов и би(поли)циклических соединений с полезной биологической активностью, в структуре которых присутствует циклогептановый фрагмент.

Цель работы. Были сформулированы следующие цели работы:

- 1) разработка метода синтеза 1-фенил-циклогепт-4-енкарбонитрила по реакции метатезиса и исследование особенностей его эпоксидирования;
- 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 исследование особенностей его поведения в условиях циклизаций по Принсу и Принсу-Риттеру, сопровождающихся образованием 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. Изучение взаимодействия (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с C-нуклеофилами и исследование реакционной способности образующихся промежуточных продуктов привело к синтезу неизвестных ранее бициклических производных с использованием циклизаций Принса и Принса-Риттера. Полученные соединения, в структуре которых присутствует циклогептановый фрагмент, представляют несомненный интерес для получения веществ с полезной биологической активностью.

Личный вклад автора. Заключается в поиске, анализе и обобщении данных научной литературы по синтезу пяти-, шести- и семичленных карбоциклов с использованием метатезиса, по эпексидированию 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.

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, выводов, списка литературы из 162 наименований и приложений.

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. Н.С. Курнакова) за проведение рентгеноструктурного анализа, Цыбиной О.В. за поддержку и понимание, а также Арсентьевой Л.И. за неоценимую помощь на протяжении многих лет.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Разработка новых методов получения полифункциональных соединений ряда циклогептана и изучение их реакционной способности являются актуальными задачами органической химии. В основном это обусловлено тем, что такие циклы играют роль ключевых фрагментов большого числа природных биологически активных веществ, а также являются целевыми соединениями в некоторых биомедицинских исследованиях [1 а-г].

Несмотря на то, что реакции циклизации и циклоприсоединения, традиционно применяемые для получения полифункциональных пяти- и шестичленных циклических соединений, исследованы достаточно детально, образование семичленных циклических структур в подобных условиях происходит чрезвычайно редко. Известно лишь несколько препаративных методов синтеза производных циклогептана, при реализации которых так или иначе используются указанные синтетические подходы. Это связывают с тем, что переходные состояния, предшествующие формированию замещенных семичленных карбоциклов в реакциях циклизации и циклоприсоединения, в значительной степени дестабилизированы из-за влияния энтропийных факторов и трансаннулярных эффектов [1 г].

С тех пор, как были получены устойчивые металлорганические комплексы рутения и марганца, катализирующие реакции внутримолекулярного метатезиса олефинов, было опубликовано значительное число работ, в которых этот метод использовался на одной из завершающих стадий для конструирования полизамещенных карбоциклов. При внутримолекулярном варианте метатезиса образуются олефины циклического строения, в структуре которых, как правило, присутствует двойная связь *эндо* типа. Положение двойной связи в продукте определяется строением исходных субстратов, так как данные циклизации являются региоселективными [2-6].

Известно, что двойные связи *эндо* типа в производных циклопентена и циклогексена обладают значительным синтетическим потенциалом. Наличие в

таких молекулах заместителей, обладающих координирующими и трансаннулярными эффектами, позволяет проводить диастерео- и региоселективные превращения с участием двойных связей. Продукты реакций часто представляют собой ключевые полифункциональные синтетические интермедиаты или целевые биологически активные соединения [1 а-в].

Некоторые производные циклогептана к настоящему моменту уже были получены с использованием реакции метатезиса. Несмотря на это, реакционная способность двойных связей данных субстратов, а также пространственное и координационное влияние заместителей в цикле на селективность метатезиса остаются практически неизученными.

Отправной точкой данной работы является установление деталей эпоксидирования двойной связи 1-фенил-циклогепт-4-енкарбонитрила, полученного по реакции метатезиса. Основную часть исследования составляет изучение реакционной способности образующихся диастереомерно чистых эпоксидов: (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. Установлено, что в результате взаимодействия этих эпоксидов с нуклеофилами различных типов образуются интермедиаты, позволяющие в ходе дальнейших трансформаций получить широкий спектр полизамещенных и бициклических производных ряда циклогептана.

1.1. Катализаторы процессов метатезиса

Химические реакции, в ходе которых образуются связи “углерод-углерод”, играют важную роль в синтетической органической химии. Среди всего многообразия методов формирования связей “углерод-углерод” наиболее динамично развивающимися на данный момент времени являются так называемые процессы метатезиса олефинов, катализируемые карбениевыми комплексами переходных металлов.

Особенности механизма процессов *кросс*-метатезиса олефинов были установлены и подробно изучены Шовеном [2]. Результатом его работ стало широкое распространение этих процессов при каталитической переработке нефти и получении полимерных материалов. Позже Шрок и Граббс [2, 3] установили, что механизмы внутримолекулярного метатезиса диенов с терминальными двойными связями и *кросс*-метатезиса ациклических олефинов практически идентичны. Наибольшее значение для органического синтеза имеют внутримолекулярный вариант реакции метатезиса. Механизм подобных циклизаций может быть представлен следующим образом (схема 1):

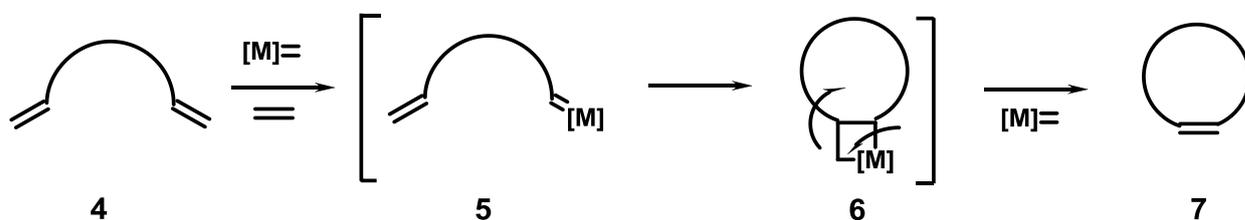


Схема 1. Общий механизм циклизации диенов по реакции метатезиса.

Сначала одна из терминальных двойных связей диена **4** взаимодействует с катализатором $[M]=CH_2$, в результате образуется алкилиденовый карбен **5**. Неустойчивый карбен **5** исключительно легко претерпевает $[2+2]$ -циклизацию с образованием аннелированного бициклического интермедиата **6**, содержащего циклобутаметаллорганический фрагмент. Последующее отщепление молекулы катализатора от бицикла **6**, наряду с выделением этилена, по-видимому, представляет собой основную движущую силу ретро $[2+2]$ -циклизации, продуктом которой является олефин **7**.

В работах по установлению особенностей механизма метатезиса, так и его синтетических применений, в качестве катализаторов активно использовались металлорганические комплексы вольфрама и титана, а также их различные комбинации [4,5]. Крайне высокая чувствительность катализаторов к влаге воз-

духа и кислороду, низкая селективность и взаимодействие с подавляющим большинством функциональных групп исходных субстратов стали основными причинами того, что данные соединения не получили широкого распространения. В качестве наглядной демонстрации возможностей метода (схема 2) стоит отметить наиболее успешные с препаративной точки зрения процессы, которые удалось осуществить с помощью катализаторов на основе комплексов вольфрама и титана. Так, в условиях реакции *кросс*-метатезиса из соединения **8** были получены олефины **9** и **10**. Использование смешанного вольфрамово-титанового катализатора позволило впервые провести, хотя и с низким выходом, внутримолекулярную циклизацию диена **11** в макроциклический олефин **12**.

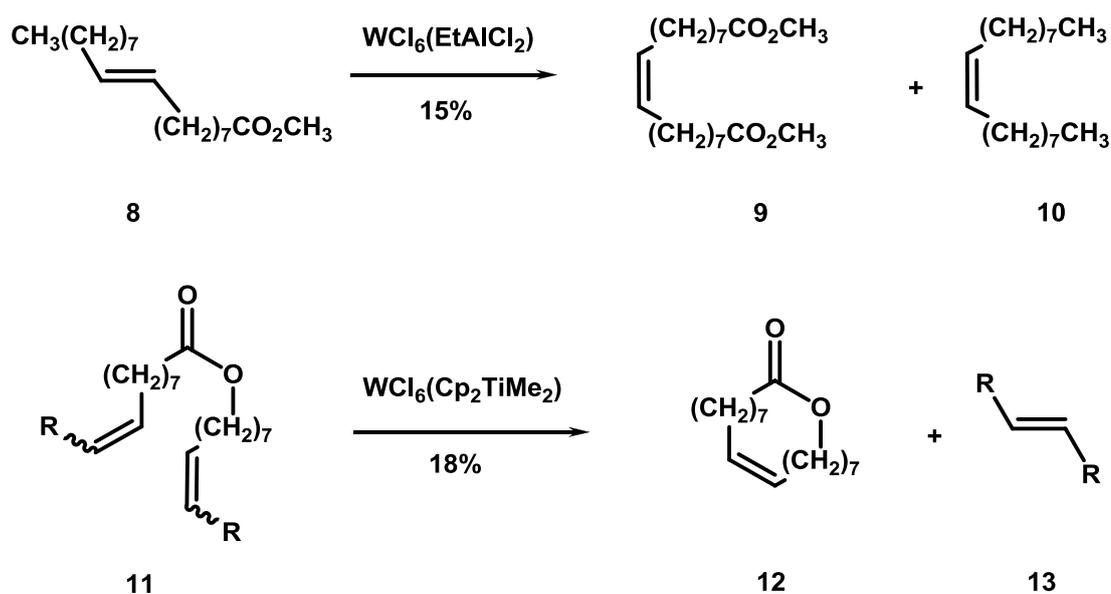


Схема 2. Метатезис на вольфрамовых и титановых катализаторах.

В ходе исследований и поисков монокомпонентной каталитической системы для метатезиса было установлено [6], что внутримолекулярные циклизации терминальных олефинов наиболее эффективно происходят в присутствии

металлорганических карбениевых комплексов молибдена **14** [7] и рутения **15-17** [8] (см. рис. 1).

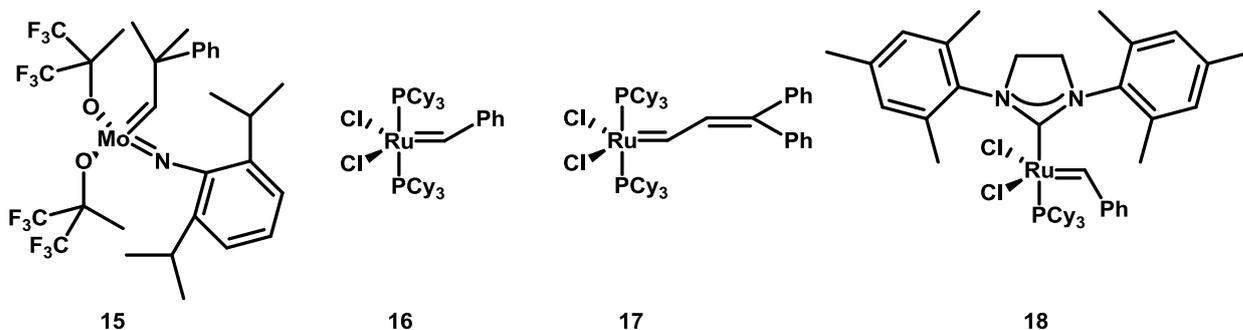


Рис. 1. Катализаторы Широка (**15**), Граббса первого (**16-17**) и второго типа (**18**).

Катализаторы **15-18** относительно легко могут быть получены, устойчивы к влаге и кислороду воздуха. Неоднократно было показано, что наличие в исходных субстратах гидрокси-, amino-, сложноэфирных, амидных, силильных и ацетальных групп практически не влияет на активность катализаторов в процессах циклизации. Все эти катализаторы являются доступными, что обуславливает их широкое применение при конструировании карбо- и гетероциклов различного размера. Очень часто реакции метатезиса олефинов используют на ключевых стадиях полных синтезов природных биологически активных веществ. Ниже приведены примеры наиболее полезных применений катализаторов **15-18** для поведения циклизаций различных классов субстратов и некоторые стадии получения природных соединений.

Впервые катализаторы **16** и **17** были применены для получения восьми-членных карбоциклов [9], синтез которых другими способами представляет собой весьма нетривиальную задачу. Было обнаружено, что при наличии в структуре исходных ациклических диенов фрагментов, ограничивающих конформационные вращения в молекуле, соответствующие карбоциклы образуются с хорошими выходами (схема 3).

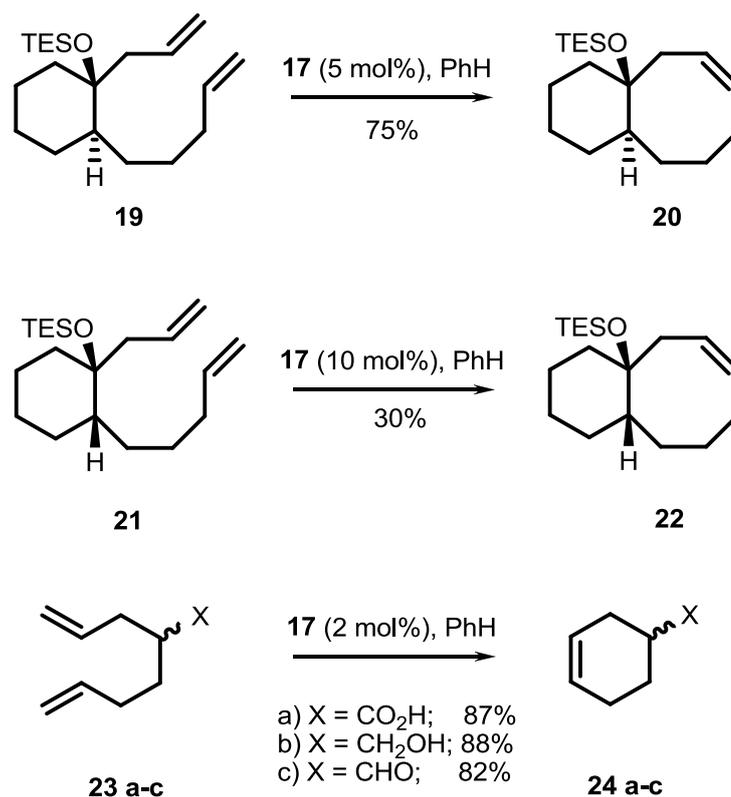


Схема 3. Получение бициклических систем по метатезису.

Установлено, что существенное значение для успешного протекания внутримолекулярной циклизации имеет пространственное расположение двойных связей друг относительно друга в исходных диенах. Важно отметить, что из *транс*-диена **19** бициклический *транс*-олефин **20** образуется с более высоким выходом, чем бициклический *цис*-олефин **22** из *цис*-субстрата **21**. Также циклизацией диенов **23 a-c** в присутствии катализатора **17** были получены производные циклогексена **24 a-c** [10].

Циклизации по метатезису приобрели огромное значение при конструировании семичленных карбоциклических систем различных химических классов. Например, были получены с очень высокими выходами [11] недоступные до тех пор полифункциональные гидроазулены **26** и **28** (см. схема 4). В качестве исходных интермедиатов выступали циклопентаноны **25** и **27**, в структурах ко-

торых присутствовали достаточно лабильные двойная связь или эпоксидная группа, оставшиеся незатронутыми после завершения процессов циклизации.

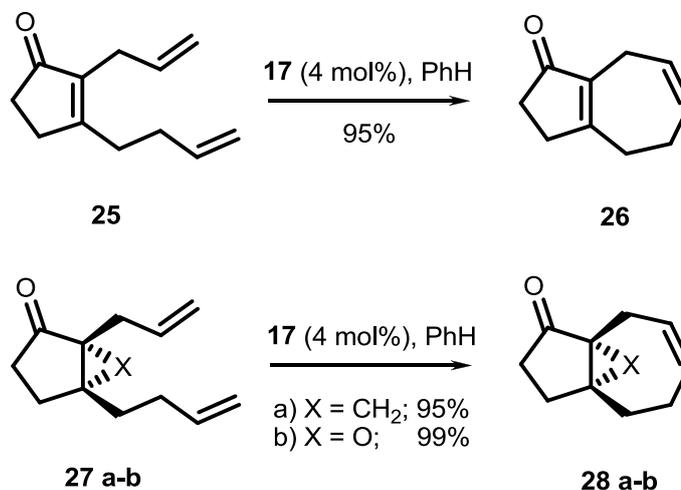


Схема 4. Получение полифункциональных гидроазуленов.

Влияние *цис*-расположения заместителей в кольце циклогексана и цикlopентана на полноту протекания внутримолекулярных циклизаций по метатезису особенно заметно, если сопоставить превращения диена **21** в бицикл **22** и диенов **27 a-b** в бициклы **28 a-b**. В кольце циклогексана диена **21** заместители, несущие терминальные двойные связи, сильно удалены друг от друга в пространстве, что согласуется с топологическими различиями экваториального и аксиального положений циклогексана. В конечном итоге, по-видимому, эта разница приводит к тому, что интермедиат типа **6** в ходе циклизации образуется со значительными затруднениями, и выход продукта **22** оказывается низким. В *цис*-диенах **27 a-b** заместители топологически эквивалентны, так как лежат в одной плоскости. Следовательно, затруднения, которые бы могли критически влиять на образование интермедиата типа **6** в ходе циклизации, минимальны. Это предположение хорошо согласуется с практически количественным выходом бициклических продуктов **28 a-b**.

Был проведен ряд исследований (см. схема 5), которые наглядно демонстрируют влияние электронных и пространственных эффектов заместителей в

исходных ациклических диенах на глубину протекания реакции внутримолекулярной циклизации по метатезису [12]. Детально были исследованы реакции терминальных олефинов с различной степенью замещения двойных связей. Показано, что в результате циклизации полизамещенных диенов легко образуются полифункциональные карбоциклы размеров от пяти до семи атомов углерода.

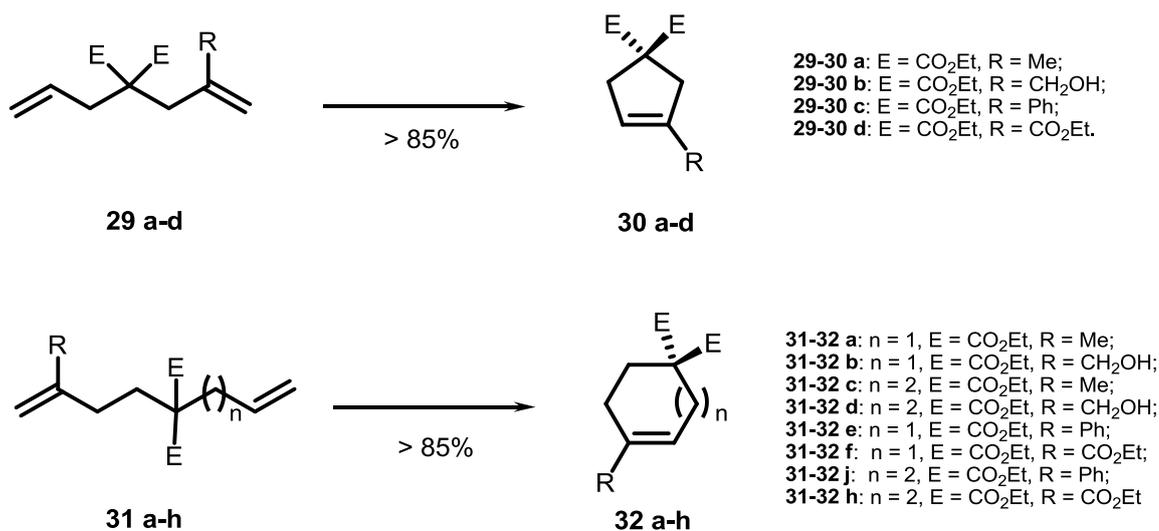


Схема 5. Получение циклических олефинов (количество катализаторов **16** и **15** не более 5 mol%).

Циклизация диенов **29 a-b** и **31 a-d** с образованием олефинов **30 a-b** и **32 a-d** соответственно происходит в присутствии катализатора **16** и (или) **17**, но завершается только в течение 72-96 часов. В то же время превращение **29 c-d** и **31 e-f** в циклические олефины **30 c-d** и **32 e-f** соответственно в присутствии катализатора **15** происходит за 12-24 часов. Это связано с тем, что активность катализатора **15** на основе молибдена значительно превышает таковую для катализаторов Граббса первого типа **16** и **17** на основе рутения. Однако катализаторы **16** и **17** имеют явное преимущество перед катализатором **15**, так как позволяют проводить циклизации субстратов с незащищенными гидроксильными и альдегидными группами, с которыми катализатор **15** вступает во взаимодей-

ствие. Кроме того, катализатор **15** очень чувствителен к влаге и кислороду воздуха [13], поэтому его применение в органическом синтезе по сравнению с катализаторами **16** и **17** весьма ограничено.

В том случае, если требуется провести внутримолекулярную циклизацию исходных субстратов типа **33 a-b** и **35 a-b** (см. схема 6), в которых одна или обе двойные связи содержат заместители, обладающие различными электронными эффектами, хорошие результаты достигаются при использовании соединения **18** - катализатора Граббса второго типа [14], который нередко называют катализатором Нолана-Граббса.

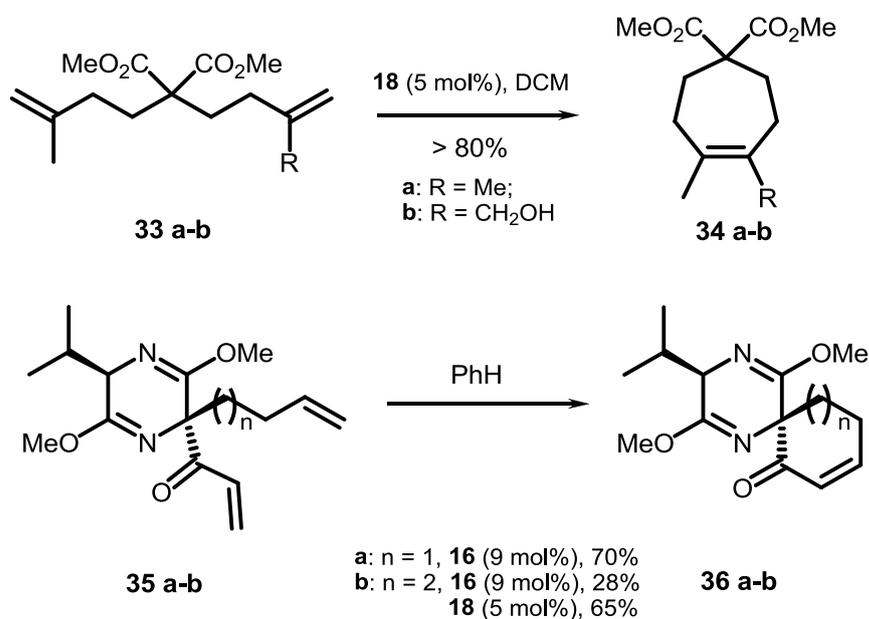


Схема 6. Активность катализатора Граббса второго типа.

Катализатор **18** часто применяется вместо катализатора Шрока **15**, что в первую очередь связано с его сравнительно простым синтезом, повышенной химической устойчивостью к влаге и кислороду воздуха, а также сопоставимой активностью обоих катализаторов. Кроме того, получение циклических тетразамещенных олефинов типа **34 a-b** и пространственно затрудненных спиросо-

единений типа **36 a-b** с выходами, имеющими препаративное значение, возможно только в присутствии катализатора **18** [15,16].

Из всего многообразия субстратов и полупродуктов, которые были получены с помощью внутримолекулярной циклизации по метатезису, особо можно выделить несколько. Так, например, в присутствии катализатора **16** из диена **37** был получен α -метилена- Δ -лактон **38** (см. схема 7), являющийся достаточно распространенным структурным фрагментом в важных биологически активных природных соединениях [17].

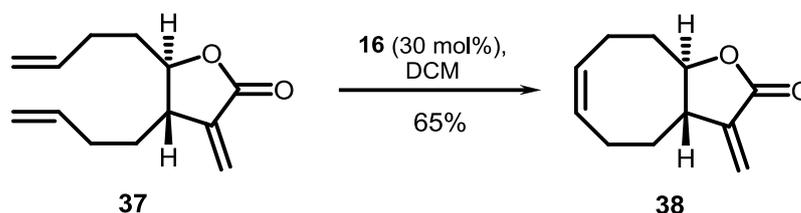


Схема 7. Синтез α -метилена- Δ -лактона **38**.

Применение циклизации по метатезису позволило получить энантиомерно чистый фрагмент А/В-системы сопряженных циклов таксола **40** (см. схема 8), производные которого до сих пор являются интересным объектом для исследований при поиске противоопухолевых препаратов [18].

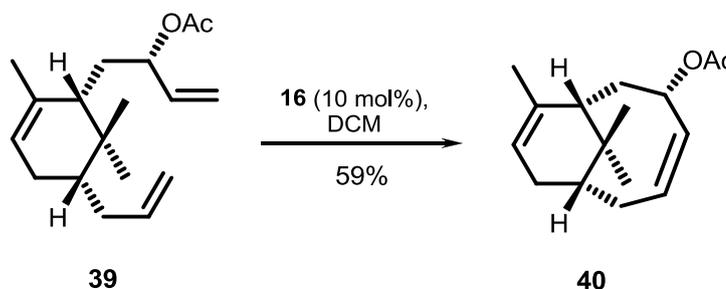


Схема 8. Получение фрагмента молекулы таксола.

Циклизация исходного триена **39** в бицикл **40** выявляет различия реакционной способности незамещенных терминальных и тризамещенных *эндо*-циклических двойных связей в реакциях метатезиса – последние не вступают во взаимодействие с катализатором Граббса первого типа **16**.

Несмотря на описанную выше инертность *эндо*-циклических двойных связей к катализатору **16**, все же несколько процессов метатезиса, в которых связи такого типа оказываются непосредственно задействованными, были детально изучены (см. схема 9). Это так называемые каскадные реакции раскрытия-замыкания цикла по метатезису [19,20]. Они наглядно демонстрируют огромный синтетический потенциал метода для конструирования полициклических биологически активных соединений.

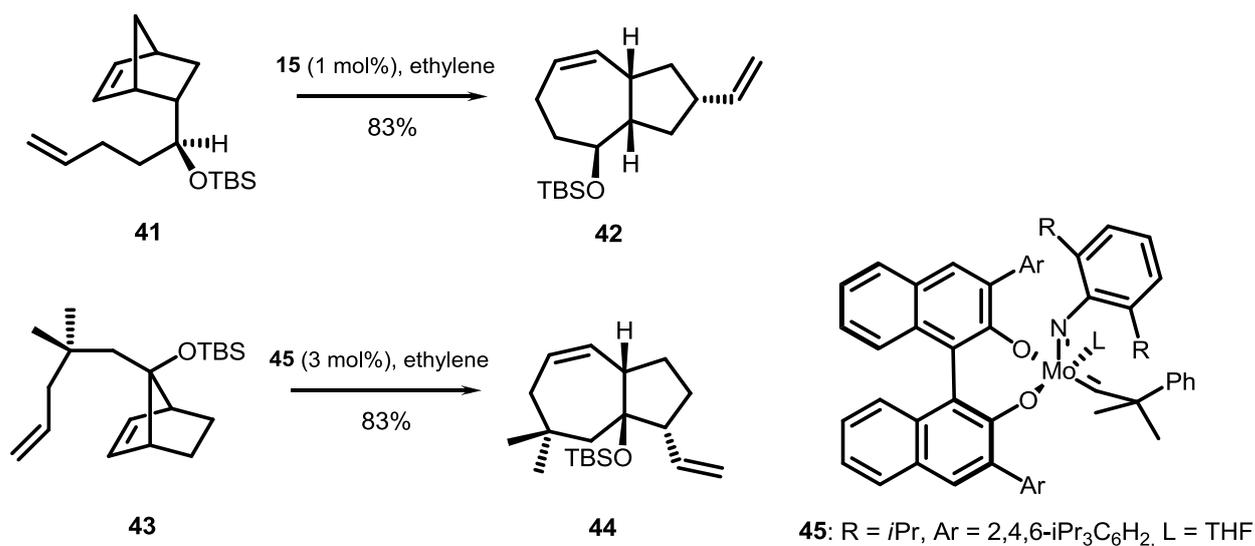


Схема 9. Каскадные процессы раскрытия-замыкания циклов по метатезису.

Для успешного завершения циклизаций диенов **41** и **43** в реакционной смеси необходимо присутствие этилена, который расходуется на первоначальной стадии раскрытия кольца. Бициклы **42** и **44** образуются с высокой степенью энантиомерной чистоты. Интересно, что для получения соединения **44** был применен катализатор Шрока нового поколения **45**, специально разработанный

для энантиоселективных циклизаций по метатезису. Однако следует отметить, что его применение сильно ограничено из-за чрезвычайно высокой сложности синтеза [20].

Полигидроксилсодержащие соединения с размером карбоцикла от шести до восьми атомов углерода широко распространены в живой природе. Очень часто они выполняют важную биологическую функцию, вследствие чего являются объектом для поиска новых терапевтических препаратов. Внутримолекулярный метатезис позволяет существенно сократить количество стадий синтеза при получении структур данного типа (см. схема 10) [21,22].

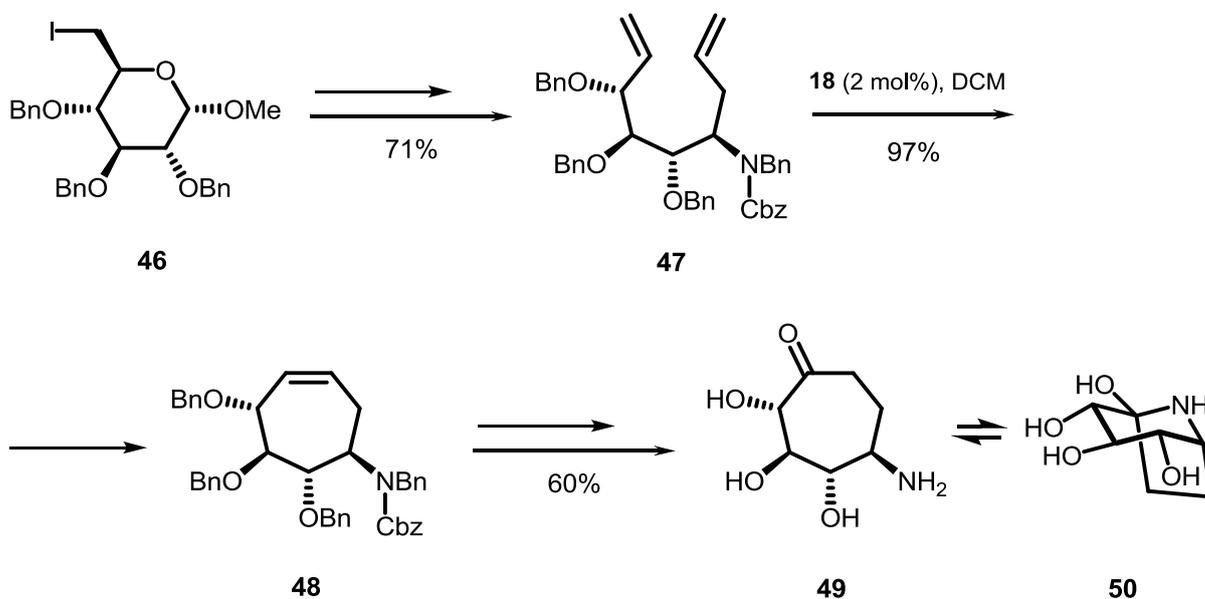


Схема 10. Применение реакции метатезиса при синтезе калистегина **50**.

При циклизации энантиомерно чистого полизамещенного диена **47** в присутствии катализатора Граббса **18** происходит образование полизамещенного циклогептена **48** с сохранением абсолютной конфигурации всех стереоцентров. Соединение **48** является важным интермедиатом для последующего получения биологически активного калистегина **50** (**49**). Особое внимание стоит обратить на тот факт, что исходный энантиомерно чистый полизамещенный диен **47** был

получен из легко доступного исходного энантиомерно чистого соединения **46**. Исследования, в которых бы приводились методы получения дистереомерно или энантиомерно чистых полизамещенных циклогептанов из нехиральных исходных соединений, практически не встречаются на данный момент.

1.2. Эпоксидирование циклических олефинов

Двойные связи циклических олефинов являются достаточно реакционно-способными фрагментами, поэтому, как правило, могут подвергаться самым разнообразным химическим превращениям, которые вряд ли возможно охватить в рамках формата литературного обзора. Принимая во внимание этот факт, мы остановимся на важнейших в химии циклических олефинов реакциях, которые имеют прямое отношение к теме данной работы.

Эпоксиды, образующиеся при взаимодействии олефинов с эпоксидирующими агентами, зачастую являются важными синтетическими интермедиатами. Например, в синтезе многих простагландинов получение эпоксидсодержащих интермедиатов является одной из ключевых стадий [23]. В значительно более редких случаях эпоксиды являются целевыми продуктами синтеза.

Известно достаточно большое число методов, при использовании которых эпоксидирование двойных связей происходит гладко и с хорошими выходами [24]. Критическими ограничениями при выборе метода в основном являются либо неустойчивость исходного олефина в условиях проведения процесса, либо недостаточная активность применяемого эпоксидирующего агента по отношению к двойной связи субстрата. Эпоксидирующий агент, температурный режим процесса и растворитель обычно подбирают с учетом указанных выше разнонаправлено действующих факторов. Ниже будут рассмотрены несколько наиболее универсальных вариантов проведения эпоксидирования, которые получили широкое применение.

Достаточно большое число пероксикарбоновых кислот с общей формулой **51** (см. схема 11) используют [25] для проведения эпоксидирования олефинов

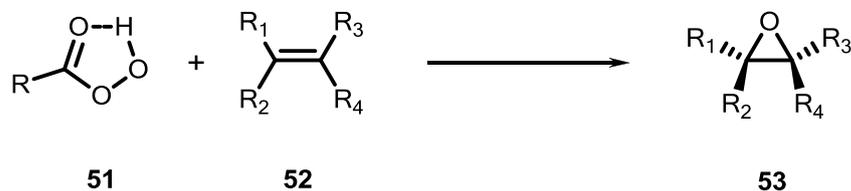


Схема 11. Эпоксидирование олефинов пероксикислотами.

Как правило, относительное пространственное расположение заместителей в углеродном скелете исходного алкена **52** и эпоксида **53** сохраняется в ходе реакции. Предполагают [26], что процесс протекает синхронно с образованием семицентрового переходного состояния-“бабочки” **54** (см. рис 2)

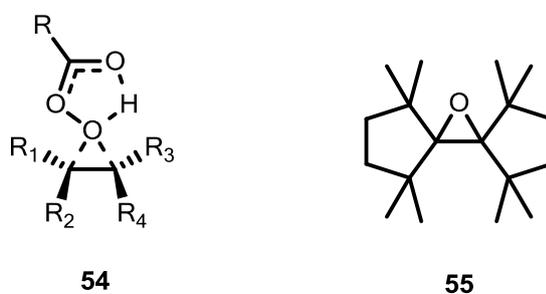


Рис 2. Переходное состояние при эпоксидировании пероксикислотами.

Ключевой стадией является взаимодействие "О-О"-связи пероксикислоты **51** с π -электронами двойной связи олефина **52**. Данный механизм согласуется с тем, что эпоксидировании пероксикислотами не происходит в растворителях, которые способны препятствовать образованию водородных связей.

Предполагают, что переходное состояние **54** не может реализоваться в подобных случаях. Как правило, скорость образования эпоксида увеличивается, если заместители R_{1-4} в субстрате **52** являются электронодонорными, а заместитель R в пероксикислоте **51** является электроноакцепторным [26]. При наличии в эпоксилируемом субстрате двух и более двойных связей, различающихся степенью замещения, региоселективность процесса легко предсказать. Как правило, образование эпоксидного цикла будет происходить с участием наиболее замещенной двойной связи. Также было показано (см. рис 2), что экранирование двойной связи и пространственные затруднения в исходном олефине не оказывают воздействия на глубину протекания эпоксирирования. Так, соединение **55** было получено с выходом 59% при эпоксирировании соответствующего олефина [27].

Однако если разные стороны двойной связи являются неэквивалентными в силу неравномерного экранирования каждой из ее сторон объемными заместителями, наблюдается образование смесей, состоящих из двух возможных диастереомерных эпоксидов (см. схема 12)

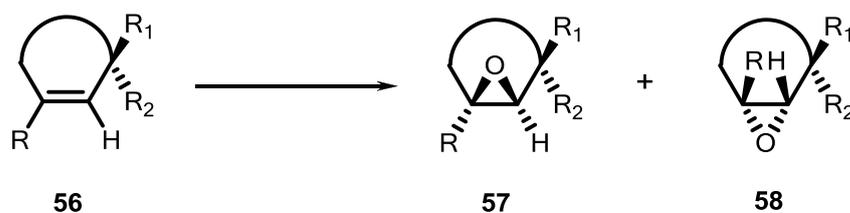


Схема 12. Эпоксирирование несимметричных циклических олефинов.

В условиях эпоксирирования из олефинов **56** получают смеси диастереомеры **57** и **58**. Их соотношение чаще всего коррелирует с объемами заместителей R_1 и R_2 , а также со степенью экранирования заместителем двойной связи. При взаимодействии олефинов с пероксикислотами эпоксидный цикл образуется с наименее экранированной стороны двойной связи, так как в этом случае

стерические препятствия при формировании переходного состояния сведены к минимуму [26].

Мета-хлорнадбензойная кислота (m-CPBA) наиболее часто используется в препаративной органической химии в качестве эпоксилирующего агента, так как является доступной и устойчивой к деструкции при длительном хранении. Она растворима во многих органических растворителях, но наиболее часто для проведения реакций используют дихлорметан и хлороформ в интервале от 0°C до 40°C. В данных условиях из значительного числа олефинов легко образуются эпоксиды. Однако в тех случаях, когда эпоксирирование происходит с трудом, с успехом применяют дихлорэтан, бензол и толуол при температурах от 80°C до 100°C с добавлением ингибиторов радикальных процессов, которые всегда возможны в присутствии пероксисоединений. Кроме того, при эпоксирировании лабильных олефинов для контроля уровня pH нередко используют NaHCO_3 , Na_2HPO_4 или KF [28].

Как указано выше, реакционная способность алкена зависит от степени замещения двойной связи, поэтому труднее всего m-CPBA окисляет терминальные олефины. Так, например, ароматические диены **59 a-b** легко эпоксирируются (см. схема 13) по наиболее замещенной двойной связи с образованием эпоксидов **60 a-b** [29]

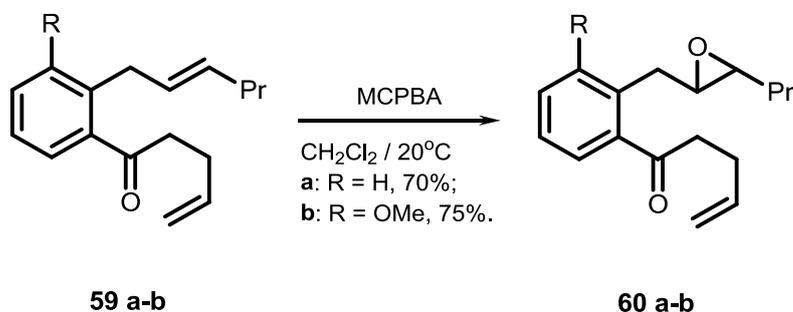


Схема 13. Влияние степени замещения алкена на процесс эпоксирирования.

Однако при наличии в исходном субстрате двух двойных связей, одна из которых дезактивирована за счет влияния электроноакцепторного заместителя, при реакции с *m*-CPBA она не затрагивается (см. схема 14). Например, из соединений **61 a-b** образуются с хорошими выходами исключительно эпоксиды **62 a-b** [30, 31]

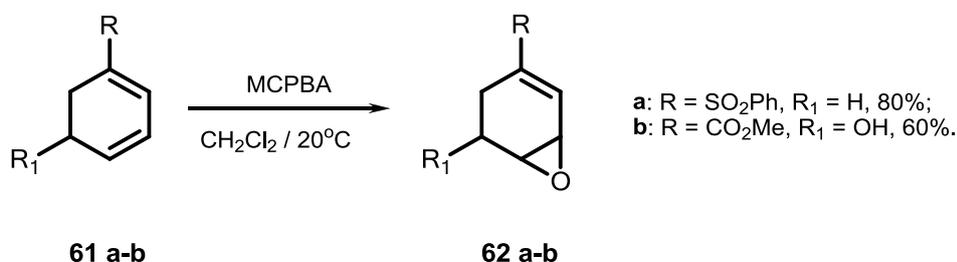


Схема 14. Эпоксидирование диенов с дезактивированной двойной связью.

Диастереоселективность эпоксидирования замещенных олефинов *m*CPBA являлась предметом многочисленных исследований. Было установлено (см. схема 15), что при взаимодействии *m*-CPBA с производными циклогексена заместитель препятствует атаке эпоксидирующего реагента более эффективно, если он находится в псевдоаксиальном аллильном или аксиальном гомоаллильном положениях. Однако заместитель практически не влияет на соотношение образующихся изомеров, если находится в псевдоэкваториальном аллильном и экваториальном гомоаллильном положениях [32]

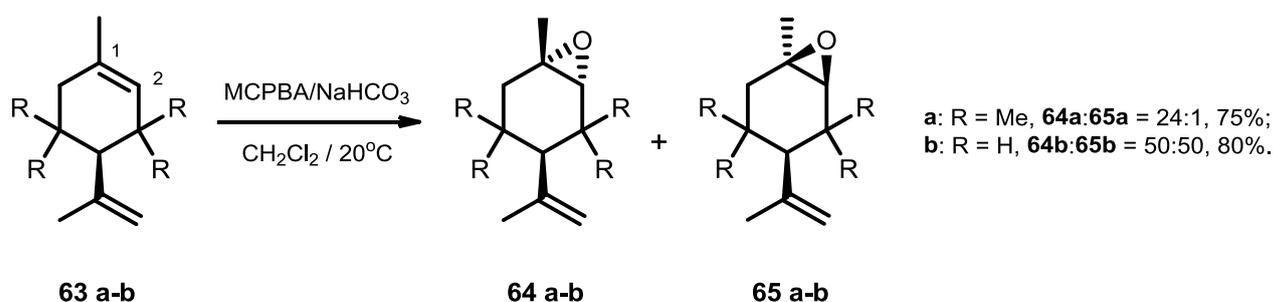


Схема 15. Эпоксидирование лимонена и тетраметиллимонена.

Эпокси́дирование тетраметиллимонена **63 a** является регио- и стереоселективным. Псевдоаксиальная метильная группа при атоме С3 и аксиальная метильная группа при атоме С5 цикла сближены с одной из сторон двойной связи и препятствуют формированию переходного состояния в ходе реакции. Поэтому количество изомера **64 a** существенно преобладает над количеством изомера **65 a** в продуктах реакции. В аналогичных условиях лимонен **63 b** образует эквимолярную смесь изомерных эпоксидов **64 b** и **65 b**, так как экваториальная метилэтенильная группа при атоме С4 практически не затрудняет образование переходного состояния при атаке двойной связи субстрата с обеих сторон относительно плоскости молекулы.

Часто диастереоселективность процессов эпокси́дирования зависит не только от ориентации заместителя в циклическом олефине, но и от его объема (см. схема 16)

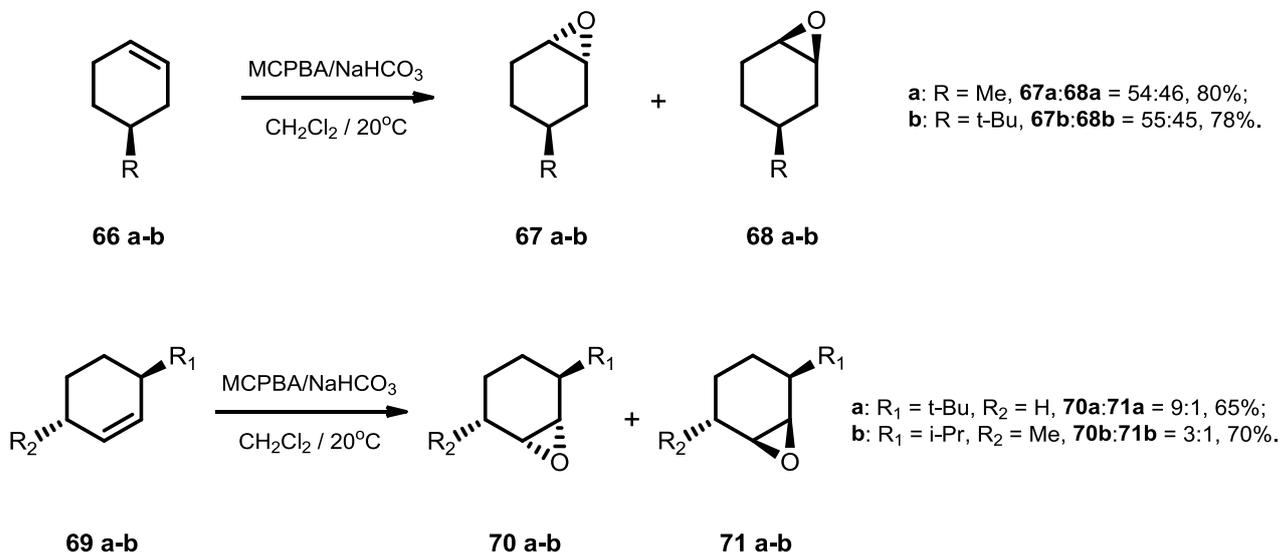
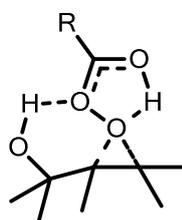


Схема 16. Влияние положения и объема заместителей в циклогексеновом кольце на диастереоселективность эпокси́дирования с *m*-CPBA.

Например, в случае соединений **66 a-b** различия в стерических затруднениях, обусловленных влиянием экваториальных метильного и трет-бутильного заместителей, оказываются сопоставимыми. Как следствие, при взаимодей-

ствии этих субстратов с *m*-CPBA соотношение образующихся в результате диастереомерных эпоксидов **67 a-b** и **68 a-b** [33] практически одинаково в обоих случаях. В соединении **69 a** перекрывания одной из сторон двойной связи псевдоэкваториальным трет-бутильным заместителем уже достаточно, чтобы существенно влиять на соотношение цис-изомера **70 a** и транс-изомера **71 a** [34]. Эпоксидирование олефина **69 b** наглядно демонстрирует конкурентное влияние заместителей различного объема на диастереоселективность процесса. Изопропильный заместитель в исходном субстрате создает пространственные затруднения большие, чем метильный заместитель, поэтому образование диастереомера **70b** более предпочтительно по сравнению с образованием диастереомера **71b** [35].

Было показано [36], что заместители, способные к образованию водородных связей, а также к делокализации заряда, оказывают ориентирующее влияние на процессы эпоксидирования с *m*-CPBA, приводя к преобладанию одного из изомерных эпоксидов. Наиболее ярким примером является эпоксидирование циклических олефинов, содержащих гидроксильную группу в аллильном положении по отношению к двойной связи. Установлено, что стереоселективность таких процессов является следствием образования переходного состояния типа **72** с водородной связью между протоном гидроксила исходного гидроксиолефина и карбонильным фрагментом пероксикислоты (см. рис 3)



72

Рис 3. Предполагаемое образование водородной связи в переходном состоянии при эпоксидировании гидроксиолефинов пероксикислотами.

Наличие свободной гидроксильной группы в молекуле олефина является критически важным (см. схема 17) в том случае, если необходимо провести стереоселективное эпексидирование двойной связи субстрата

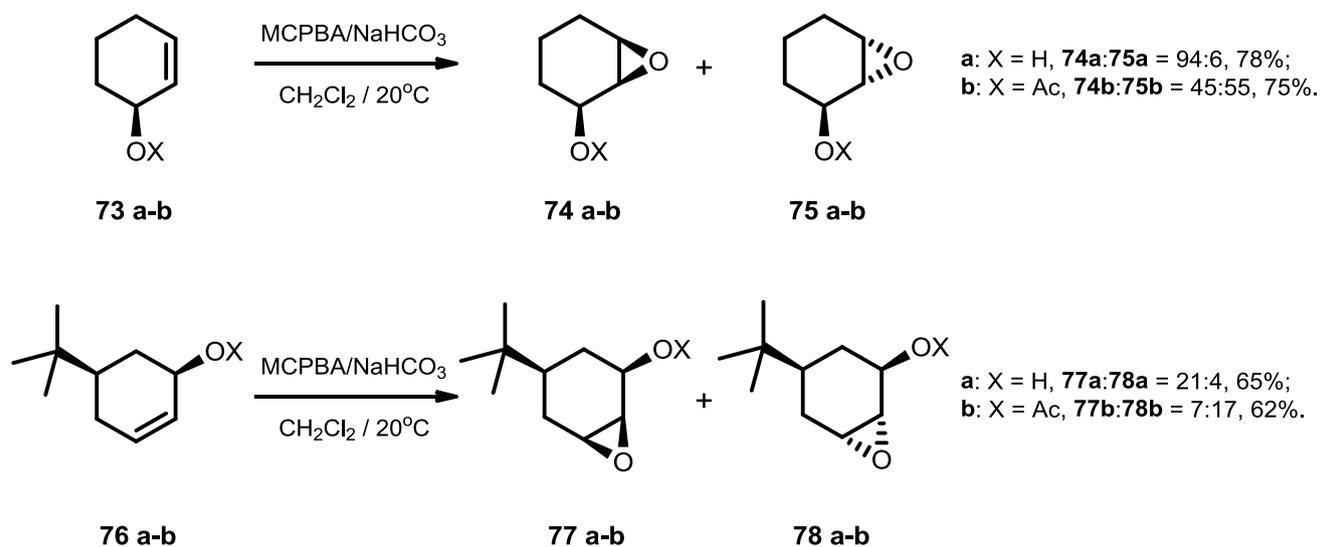


Схема 17. Влияние свободной и защищенной гидроксильной группы в аллильном положении на эпексидирование двойной связи в циклогексенах.

При эпексидировании соединения **73 a** с *m*-CPBA возможно формирование переходного состояния типа **72**, поэтому в результате образуется цис-изомер **74 a** с незначительной примесью транс-изомера **75 a**. Из ацетилированного субстрата **73 b** была получена практически эквимолярная смесь изомеров **74 b** и **75 b**, так как отсутствует протон, благодаря которому происходит образование переходного состояния типа **72** с водородной связью [37]. В данном случае ацетилированная гидроксильная группа, находящаяся в псевдоэкваториальном аллильном положении по отношению к двойной связи, выступает в роли заместителя со слабым ориентирующим эффектом. Аналогичные закономерности наблюдаются при эпексидировании соединений **76 a-b**. В субстрате **76 a** свободная гидроксигруппа позволяет провести реакцию стереоселективно с образованием цис-изомера **77 a** даже в присутствии объемной трет-бутильной

группы. В случае ацелированного исходного соединения **76 b** трет-бутильная и гидроксиацетильная группы действуют однонаправлено, поэтому получается смесь изомеров **77 b** и **78 b** с преобладанием транс-изомера **78 b** [37].

“Син” стереоселективность является характерной эпоксицирования пятичленных гидроксиолефинов (см. схема 18) с участием *m*-CPBA

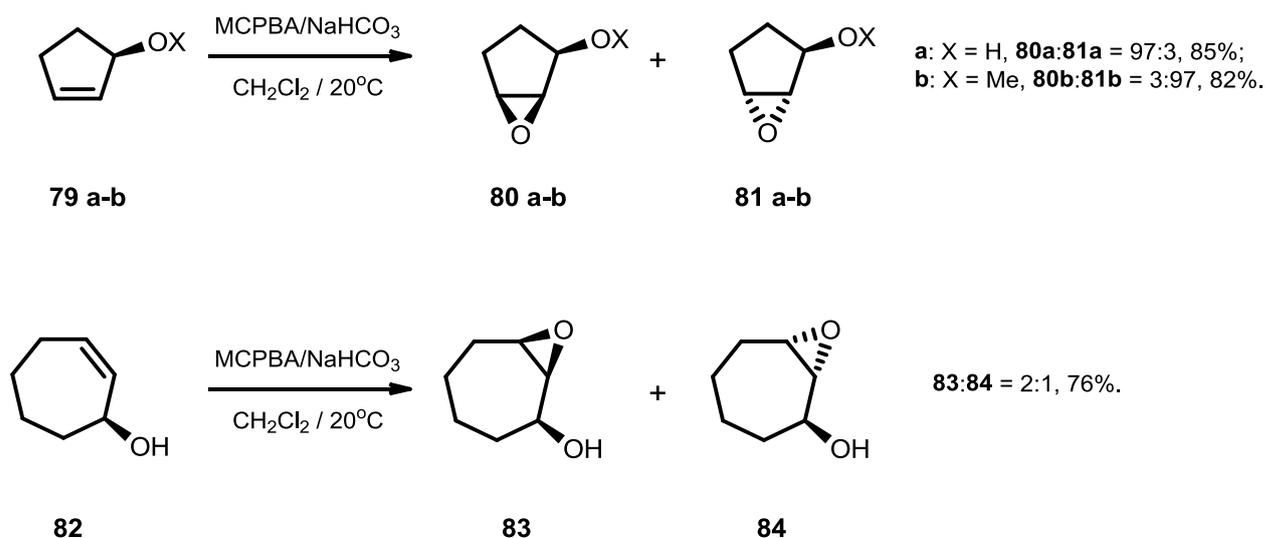


Схема 18. Эпоксицирование α -гидроксициклопентенов и α -гидроксициклогептенов с *m*-CPBA.

Так как в циклопентене не могут реализоваться, в силу чисто геометрических причин, конформации “псевдо-кресло” и “псевдо-ванна”, все заместители у четвертичных атомов углерода в таком кольце будут находиться в псевдо-аксиальном положении. Поэтому при эпоксицировании с *m*-CPBA из соединения **79 a** образуется цис-изомер **80 a** с очень незначительной примесью транс-изомера **81 a** [38]. Эпоксицированием соединения **79 b** возможно получить практически чистый транс-изомер **81 b** [39], так как метоксильная группа в аллильном псевдо-аксиальном положении эффективно блокирует образование цис-изомера **80 b**. Чрезвычайно низкое содержание минорных изомеров в обоих случаях можно объяснить геометрией пятичленного цикла, в котором, помимо упомянутого выше псевдо-аксиального положения, заместители сильно сбли-

жены с двойной связью. В случае **79 a** это приводит к дополнительной стабилизации переходного состояния типа **72**, а в случае **79 b** – к увеличению степени блокирования двойной связи при образовании переходного состояния типа **54** со стороны метоксизаместителя. Эпоксидирование соединения **82** представляет собой один из немногих случаев изучения [40] влияния заместителей на диастереоселективность процесса в ряду циклогептена. По-видимому, большая, по сравнению с циклогексеном, конформационная лабильность молекулы препятствует стабилизации переходного состояния типа **72**, так как в результате реакции образуются изомеры **83** и **84** в сопоставимых количествах.

Одним из самых интересных заместителей при эпоксидировании является циангруппа (см. схема 19). Несмотря на свой относительно малый объем, она обладает эффектом транс-ориентирования в случае использования *m*-CPBA

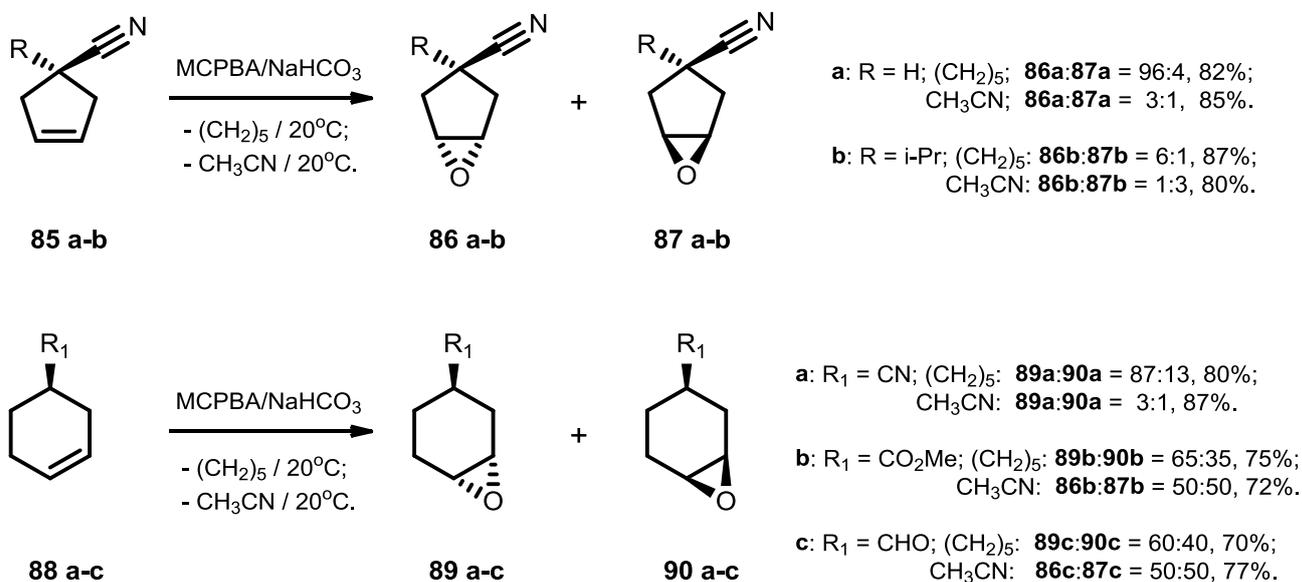


Схема 19. Влияние электроноакцепторных заместителей на эпоксидирование с участием *m*-CPBA. Эффекты полярности растворителя.

По-видимому, основной причиной того, что циангруппа обладает выраженным эффектом транс-ориентирования в реакциях эпоксицирования, является минимизация диполь-дипольного взаимодействия пероксикислоты и циангруппы в переходном состоянии типа **54** в случае, если атака эпоксицирующего агента происходит с наиболее удаленной от полярного заместителя стороны двойной связи исходного олефина [41]. Зависимость ориентирующего эффекта циангруппы от полярности растворителя представляет убедительное доказательство электростатической природы этого явления. Так, обработка *m*-CPBA субстратов **85 a** и **88 a** в циклопентане (или бензоле) приводит к образованию практически чистых изомеров **86 a** [41] и **89 a** [42]. Однако использование более полярного ацетонитрила, способного к сольватации циангруппы и, как следствие, к снижению ее электростатического влияния на переходное состояние типа **54**, приводит к возрастанию доли *cis*-изомеров **87 a** и **90 a** в продуктах реакции [41,42].

Эпоксицирование олефина **85 b** является прекрасным примером конкурентного влияния электростатических эффектов и пространственных затруднений на диастереоселективность процесса [41]. В среде неполярного циклопентана преобладает электростатический ориентирующий эффект несольватированной циангруппы, поэтому в продуктах реакции основным является транс-изомер **86 b**. При применении ацетонитрила, сольватирующего циангруппу, электростатический эффект невелик, и определяющим становится фактор пространственного перекрывания. Поэтому в данном случае диастереоселективность зависит от влияния объемного изопропильного заместителя, и образуется преимущественно *cis*-изомер **87 b**.

Интересно отметить, что сложноэфирная [43] и карбонильная [44] группы в соединениях **88 b** и **88 c** проявляют лишь незначительный эффект транс-ориентирования в реакциях эпоксицирования с *m*-CPBA. В циклопентане с незначительным избытком образуются транс-изомеры **89 b** и **89 c**, а при проведении процессов в ацетонитриле соотношения изомеров **89 b:90 b** и **89 c:90 c** соответственно близки к эквимолярным.

1.3. Реакции раскрытия циклических эпоксидов

Эпоксиды являются одними из самых распространенных полупродуктов в препаративной органической химии. Для них характерны смещение электронной плотности от атомов углерода к атому кислорода и высокая степень напряженности трехчленного цикла. Эти два фактора во многом определяют их реакционную способность. Как правило, эпоксиды вступают в реакции раскрытия с нуклеофилами, электрофилами, восстановителями, а также с некоторыми окислителями. В данном обзоре основное внимание будет сконцентрировано на методах, которые нашли широкое применение в органическом синтезе и непосредственно относятся к теме данной работы.

Никакие другие взаимодействия с участием эпоксидов не были изучены настолько детально, как реакции раскрытия эпоксидного цикла нуклеофилами. При проведении реакций раскрытия цикла используют кислородсодержащие (вода, спирты, фенолы), азотсодержащие (амины, производные аминов, амиды и нуклеотиды) и углеродсодержащие (производные ацетилена) нуклеофилы.

Реакции раскрытия эпоксидов могут проходить в основных, нейтральных и кислых средах. В основной или нейтральной средах нуклеофил, как правило, атакует электронейтральный эпоксид по атомам углерода, несущим слабый положительный заряд. В большинстве случаев в кислой среде атом кислорода в цикле протонируется и, как следствие, сильнее оттягивает на себя электронную плотность. В результате на атомах углерода локализуется больший положительный заряд, что облегчает атаку нуклеофила, приводя к увеличению скорости реакции [45].

Предполагают, что раскрытие эпоксидов протекает по S_N2 -механизму. Однако в кислых средах при наличии около атомов углерода в эпоксидном цикле фенильных или винильных заместителей, способных к делокализации положительного заряда, возможно протекание реакции раскрытия по S_N1 -подобному механизму [46]. Как правило, атака нуклеофила по атому углерода происходит со стороны, противоположной циклу, что приводит к вальденов-

скому обращению конфигурации на этом атоме углерода. В 1,2-дизащеченных продуктах реакции нуклеофил и уходящая гидроксильная группа находятся в *транс*-расположении друг относительно друга. Сохранение конфигурации, соответствующее *цис*-расположению указанных групп в продуктах реакции, встречается гораздо реже и является одним из доводов в пользу S_N1 -механизма [45, 47].

При раскрытии несимметричных эпоксидов (см. схема 20) место атаки нуклеофила зависит не только от структуры исходного субстрата, но и от конкретных условий проведения процесса

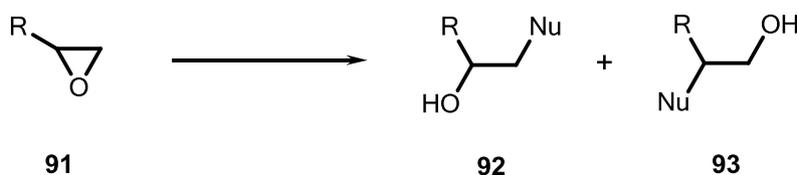


Схема 20. Раскрытие несимметричных эпоксидов.

В нейтральных и (или) основных средах реализуется кинетический контроль, и атака нуклеофила происходит по стерически наименее затрудненному атому углерода субстратов **91**, в результате чего образуются продукты **92**. В кислых средах в переходном состоянии реакций раскрытия эпоксидного цикла наблюдается существенное перераспределение электронной плотности. Поэтому нуклеофил взаимодействует с субстратами **91** по наиболее замещенному атому углерода, где локализуется большая часть положительного заряда. Таким образом, в кислых средах продуктами раскрытия эпоксидов являются соединения **93**, так как для этих условий характерно влияние термодинамического контроля на направление процессов [45].

Раскрытие эпоксидов азотсодержащими нуклеофилами является наиболее универсальным способом получения 1,2-аминоспиртов самого разнообразного строения, многие из которых представляют важные полупродукты в синтезах

биологически активных веществ [48]. Вариантов осуществления данных превращений чрезвычайно много, поэтому ниже приведены наиболее распространенные.

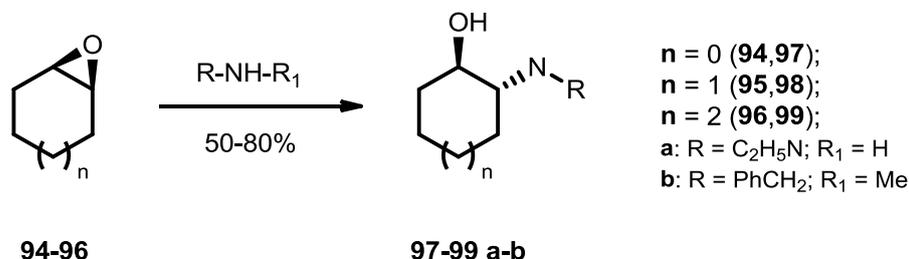


Схема 21. Раскрытие эпоксидов алифатическими аминами.

Если рассматривать реакции раскрытия циклопентеноксида **94**, циклогексеноксида **95** и циклогептеноксида **96** (см. схема 21), то в классическом варианте их проведения эпоксид взаимодействует с избытком амина, который выполняет также роль растворителя [49]. Для таких процессов характерны длительное время проведения, умеренные выходы целевых соединений **97-99 a-b** и образование большого количества побочных продуктов.

Было показано, что реакции между эпоксидами и алифатическими аминами достаточно гладко и с хорошими выходами проходят в присутствии широкого спектра кислот Льюиса. На данный момент в качестве каталитических систем наиболее часто используют перхлораты и хлориды металлов в водно-спиртовых смесях [50] и в ацетонитриле [48]; трифлаты металлов в дихлорэтаноле или в толуоле [51-53]; соли лантаноидов в безводном ацетонитриле [53] или в дихлорэтаноле [54]; активированный оксид алюминия в дихлорэтаноле [55], а также гетерополикислоты в смесях вода-ацетонитрил [56].

У каждого из перечисленных катализаторов есть как достоинства, так и недостатки. Основным преимуществом их использования является полная конверсия исходных субстратов в продукты **97-99 a-b** при минимальных количе-

ствах образующихся примесей. Однако перхлораты и соли металлов практически не работают в случае слабоосновных или стерически затрудненных аминов, а трифлаты металлов, соли лантаноидов и оксид алюминия чрезвычайно чувствительны к влаге воздуха и требуют специальных условий при проведении процессов раскрытия. Кроме того, указанные катализаторы редко обеспечивают требуемую селективность реакций эпоксидного цикла в субстратах, содержащих дополнительные заместители.

Эпоксиды с большим трудом вступают во взаимодействие со слабоосновными нуклеофилами. К таковым относятся анилин и его производные, а также большинство гетероароматических аминов ряда пиридина и пиримидина. Для осуществления таких превращений, как правило, необходимо предварительно генерировать N-металлорганические производные аминов в сильноосновных средах (см. схема 22)

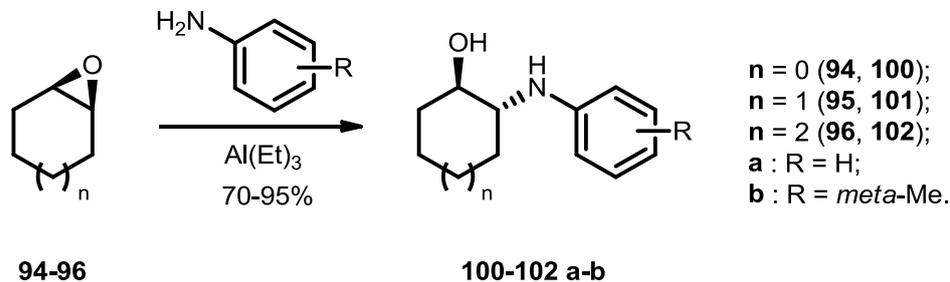


Схема 22. Раскрытие эпоксидов ароматическими аминами.

Алюминаты, образующиеся в результате обработки слабоосновных аминов триэтилалюминием в тетрагидрофуране или дихлорметане при низких температурах в инертной атмосфере, представляют собой достаточно реакционно-способные интермедиаты, которые легко вступают в реакции раскрытия с эпоксидами [57]. Например, из циклопентеноксида **94**, циклогексеноксида **95** и циклогептеноксида **96** в подобных условиях с хорошими выходами образуются β-ариламиноспирты **100 a-b**, **101 a-b** и **102 a-b** соответственно. Так как указанный

метод, несмотря на широкое распространение, применим к достаточно ограниченному классу аминов и эпоксидов, ведутся также поиски перспективных путей реализации взаимодействия эпоксидных соединений со слабоосновными нуклеофилами. Например, аналогичные превращения относительно легко происходят в присутствии ультрадисперсного оксида кремния, поверхность которого модифицирована S-сульфониевой кислотой [58]. Преимуществами данного метода являются мягкие условия проведения процесса – комнатная температура, отсутствие растворителя и возможность многократного использования модифицированного силикагеля. Однако метод применим к ограниченному спектру исходных субстратов.

Отдельного упоминания заслуживают процессы раскрытия эпоксидов пуриновыми и пиримидиновыми основаниями (см. схема 23). Данные реакции весьма интенсивно исследуются, потому что основными продуктами являются так называемые карбонуклеозиды, многие из которых обладают противовирусной и противоопухолевой активностью [59,60]

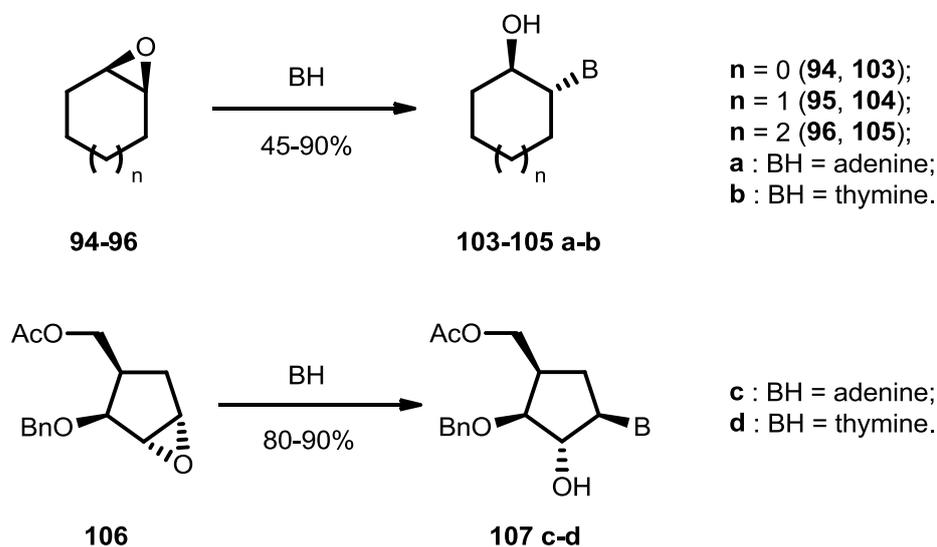


Схема 23. Взаимодействие эпоксидов с нуклеиновыми основаниями.

Циклопентенноксид **94**, циклогексенноксид **95** [61] и циклогептенноксид **96** [62] вступают в реакцию только с натриевыми или калиевыми N-производными

нуклеиновых оснований, причем в достаточно жестких условиях. Классическим вариантом синтеза β -аминопроизводных **103 a-b**, **104 a-b** и **105 a-b** является предварительное N-депротонирования аденина и тимина гидридами натрия или калия в диметилформамиде с последующим кипячением эпоксида с образующейся N-солью соответствующего нуклеинового основания в инертной атмосфере. Соединения **103 a-b**, **104 a-b** и **105 a-b** образуются с умеренными выходами, а их очистка от примесей весьма затруднительна. Более реакционноспособный эпоксид **106** реагирует с нуклеиновыми основаниями в присутствии карбонатов цезия или калия при кипячении в диметилформамиде. В результате с хорошими выходами образуются интермедиаты **107 c-d**, из которых в дальнейшем синтезируется ряд противовирусных препаратов [63].

Длительное время процесса, необходимость его проведения в инертной атмосфере в отсутствие влаги воздуха и относительно невысокие выходы не позволяют использовать приведенный метод в тех случаях, если исходный эпоксид содержит лабильные функциональные группы. Методы микроволновой инициации и ускорения химических реакций [64] позволяют осуществлять взаимодействие исходных эпоксидов, в том числе, содержащих лабильные группы, с нуклеиновыми основаниями за относительно короткое время и с высокими выходами целевых продуктов. Например, реакции, приведенные на схеме 23, легко и с количественными выходами происходят при $100\div 120^\circ\text{C}$ в безводном ацетонитриле или этаноле при воздействии микроволнового излучения в присутствии диизопропилэтиламина [65].

Взаимодействие эпоксида **106** нуклеиновыми основаниями представляет собой один из самых интересных примеров региоселективного раскрытия эпоксидного цикла в соединениях, в которых присутствуют ориентирующие функциональные группы. Самыми изученными на данный момент времени являются реакции раскрытия ациклических и циклических α -гидроксиэпоксидов (см. схема 24), так как в результате образуются дигидроксиаминопроизводные с полезной биологической активностью

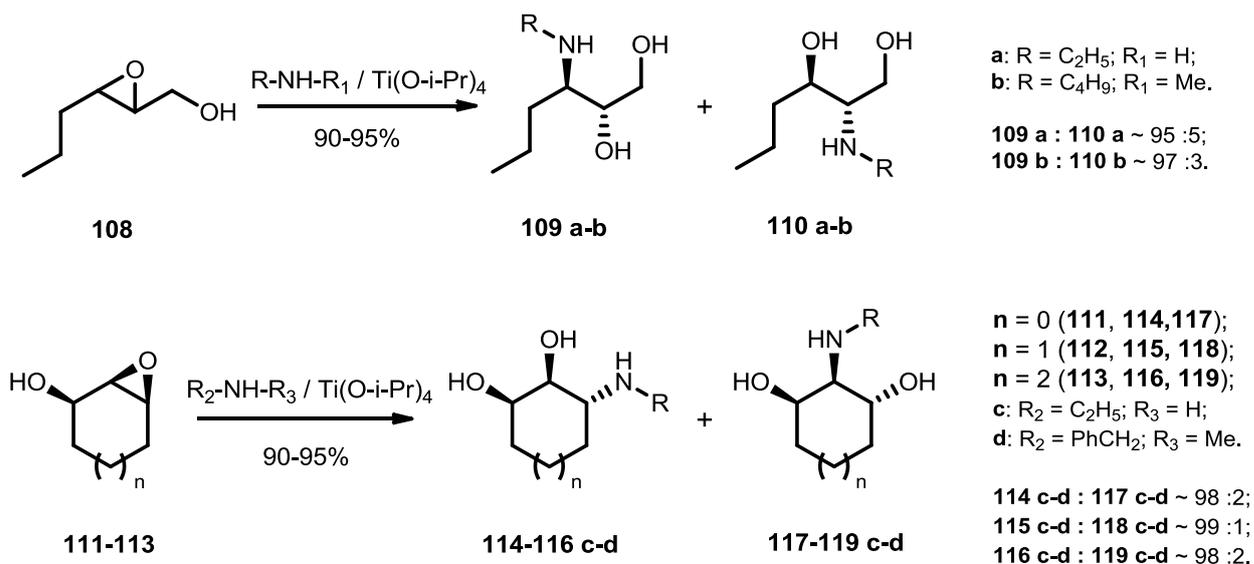


Схема 24. Региоселективное раскрытие 1-гидрокси-2,3-эпоксидов аминами.

2,3-эпоксиспирт **108** является одним из первых субстратов, для которого удалось провести региоселективное раскрытие эпоксидного цикла аминами в присутствии эквимольного количества диизопропилата титана (IV) [66]. Процессы происходят при высоких температурах, амины выступают как в роли нуклеофилов, так и растворителей. Атака эпоксидного цикла происходит по положению 3, поэтому основными продуктами реакций являются региоизомеры **109 a-b**. Аминодиолы **110 a-b** в результате реакции не образуются, либо образуются в следовых количествах. В аналогичных условиях при взаимодействии с аминами из 2,3-эпокси-циклопентан-1-ола **111**, 2,3-эпоксициклогексан-1-ола **112** и 2,3-эпоксицикло-гексан-1-ола **113** получены аминодиолы **114 c-d**, **115 c-d** и **116 c-d** соответственно. Минорные изомеры **117 c-d**, **118 c-d** и **119 c-d** образуются в незначительных количествах (отношение составляет ~ 44:1 и более) и легко отделяются от основных продуктов при хроматографической очистке [67]. Следует отметить, что в отсутствие диизопропилата титана (IV) 2,3-эпоксиспирты реагируют с аминами нерегиоселективно, что не позволяет установить какие-либо закономерности протекания процессов [68].

К ограничениям приведенного метода относятся достаточно жесткие условия реакции и щелочная нейтрализация диизопропилата титана (IV). Это не позволяет провести их с участием относительно лабильных эпоксидов [67].

Ввиду важности описанных выше процессов в синтезах природных веществ и новых лекарственных препаратов, были разработаны и успешно применяются другие катализаторы раскрытия эпоксидного цикла 2,3-эпоксиспиртов. Аналогичные приведенным на схеме 24 превращения легко происходят в присутствии незначительных количеств органических комплексов вольфрама в тетрагидрофуране при 60°C [69]. Хлорид церия(III) [70] или трифлат европия(III) [71] в тетрагидрофуране при комнатной температуре эффективно катализируют раскрытие 2,3-эпоксиспиртов, позволяя получать разнообразные 3-аминопроизводные 1,2-диолов, содержащие лабильные группы. Следует отметить, что соотношение “исходный эпоксид – амин” в этих методах близко к эквимолярному, а соотношение 1,3-региоизомеров к 1,2-региоизомерам составляет около 100 : 1. Однако соединения церия и европия достаточно дороги, поэтому метод применяется только в исключительных случаях, когда традиционный вариант проведения реакции с диизопропилатом титана(IV) не приводит к удовлетворительным результатам.

В синтетической практике находят широкое применение реакции раскрытия эпоксидных циклов, в результате которых образуются 1,2-галогеногидрины [72]. Атомы галогенов представляют собой хорошие уходящие группы и могут быть замещены на аминогруппу при непосредственном взаимодействии 1,2-галогеногидрина с аминами или азидом натрия с последующим восстановлением азидогруппы (см. схема 25). Также весьма важной является принципиальная возможность дегидрогалогенирования 1,2-галогенгидринов после защиты гидроксигруппы. Эта последовательность реакций позволяет синтезировать циклические α -гидроксиэпоксиды, содержащие фрагменты аллильных спиртов, о реакциях которых сказано выше (см. схема 24).

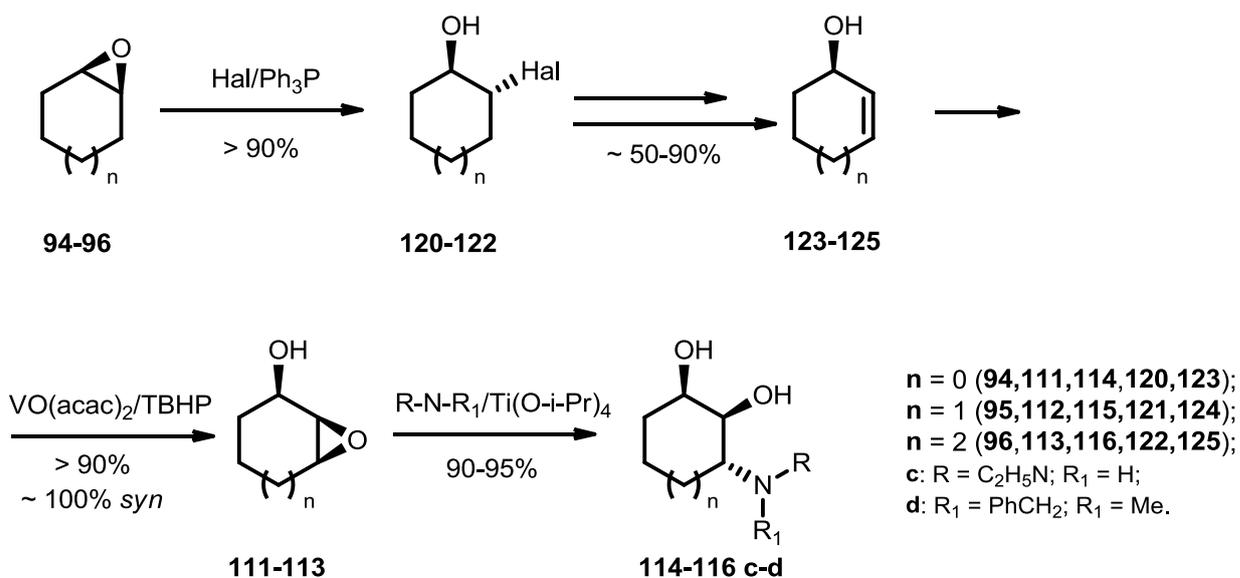


Схема 25. Получение 1,2-галогидринов раскрытием эпоксидов. Использование 1,2-галогидринов в синтезе 3-амино-1,2-диолов (см. схема 24).

Способов получения 1,2-галогидринов чрезвычайно много, но не все они получили широкое распространение. Ниже будут описаны методы получения хлоро-, бромо- и иодогидринов, так как химия фторогидринов выходит за рамки данного обзора. Пожалуй, наиболее универсальным синтетическим подходом для синтеза 1,2-галогеногидринов является взаимодействие эпоксида со смесью галоген-трифенилфосфин в дихлорметане или в толуоле при комнатной температуре [73]. В этих условиях из эпоксидов **94**, **95** и **96** с выходами, близкими к количественным, образуются 1,2-галогеногидрины **120**, **121** и **122** соответственно. Аналогичные результаты могут быть получены в реакции эпоксида со смесью перхлората лития и хлористого, бромистого или йодистого аммония соответственно в сухом ацетонитриле [74]. Особенностью последнего метода является его применимость к исходным субстратам, в структуре которых присутствуют лабильные и (или) сверхчувствительные к изменениям уровня кислотности среды функциональные группы.

Важным применением циклических 1,2-галогидринов является их трансформация в циклоалифатические α -гидроксиалкены, включающая три стадии. Как правило, для осуществления такого превращения гидроксильную группу

1,2-галогидрина ацилируют. После чего действием сильного органического основания – 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), – часто в присутствии соединений серебра при повышенной температуре проводят дегидрогалогенирование ацилированного интермедиата. Затем снимают ацильную защиту с гидроксигруппы, получая целевой α -гидроксиалкен [75]. Именно такая последовательность реакций позволяла из эпоксидов **94-96** с хорошими выходами получить α -гидроксиалкены **123-125**.

Селективное эпоксидирование α -гидроксиалкенов представляет собой пример одного из самых изученных и важных процессов в препаративной органической химии. Как упоминалось, эпоксидирование с участием пероксикислот находит лишь ограниченное применение в диастереоселективном синтезе гидроксиэпоксидов. Было показано, что эпоксидирующая система ацетоацетонат ванадила – трет-бутилгидропероксид позволяет проводить диастереоселективное *син*-эпоксидирование широкого спектра α -гидроксиалкенов в дихлорметане или толуоле [76]. В этих условиях из алкенов **123-125** с практически количественными выходами и с близкой к 100% *син*-диастереоселективностью образуются 2,3-эпоксиспирты **111-113** [77]. Процессы диастереоселективного эпоксидирования осуществлялись в присутствии большого числа комплексных соединений ванадия различной валентности, но явных преимуществ их использования по сравнению с ацетоацетонатом ванадила установлено не было [78,79]. Реакции эпоксидирования α -гидроксиалкенов можно проводить не только диастереоселективно, но и энантиоселективно. Такие превращения, в зависимости от *син*- или *анти*-конфигурации требуемого 2,3-эпоксиспирта, проводят в присутствии диизопропилата титана(IV) и трет-бутилгидропероксида в присутствии (S,S')- или (R,R')-диэтилтарتراتов [80].

Реакции раскрытия с участием C-нуклеофилов различных типов представляют огромное значение в химии 1,2-эпоксидов (см. схема 26) и широко используются в полных синтезах природных биологически активных веществ и новых лекарственных средств. Так как механизмы взаимодействия эпоксидов с

C- и N-нуклеофилами идентичны, то ниже будут рассмотрены методы, которые наиболее часто используются в препаративной органической химии

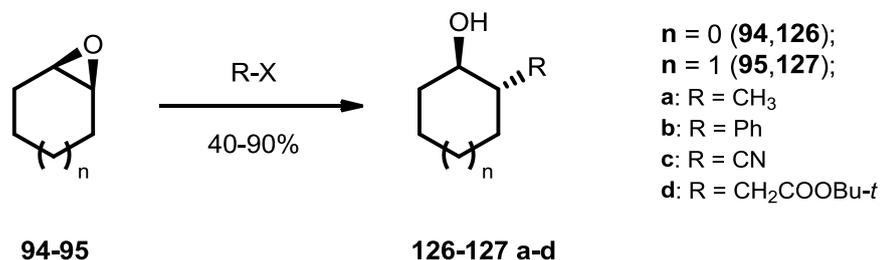


Схема 26. Раскрытие эпоксидов с C-нуклеофилами.

Раскрытие эпоксидов **94** и **95** алкилмагниихалогенидами в тетрагидрофуране в инертной атмосфере известно давно и широко используется. В результате реакции, например, с метилмагниийодидом образуются продукты **126 a** и **127 a** [81], выходы которых увеличиваются в присутствии йодида меди(II).

Литийорганические соединения существенно реже, чем магниорганические, применяются при раскрытии эпоксидов, так как в их присутствии происходят изомеризация и осмоление исходного субстрата [82]. Единственным синтетически значимым методом для эпоксидов **94** и **95** является их взаимодействие с фениллитием в тетрагидрофуране [83], в ходе которого образуются α -фенилспирты **126 b** и **127 b**. Стоит отметить, что литийкупратные реагенты нашли широкое применение в органическом синтезе при получении металлированных эпоксидсодержащих соединений, но химия таких соединений выходит далеко за рамки данного обзора [81].

Цианид-анионы, образующиеся из цианидов щелочных металлов, являются одними из самых активных C-нуклеофилов, применение которых не ограничивается реакциями раскрытия эпоксидов. Так, превращения эпоксидов **94** и **95** в β -гидроксинитрилы **126 c** и **127 c** с хорошими выходами происходят в ДМФА с цианидом натрия [84], цианидом калия [85] или цианидом лития [86]. Также с количественными выходами и в стереоселективных вариантах процессы протекают с цианидом натрия в ДМФА в присутствии трифлата церия(IV) [87] или с триметилсилилцианидом и тетрабутиламмонийфторидом в [88].

Эфиры γ -гидроксикарбоновых кислот, являющиеся важными интермедиатами в синтезах бициклических биологически активных соединений, также могут быть получены при раскрытии эпоксидов. Из циклопентеноксида **94** и циклогексеноксида **95** при взаимодействии с *tert*-бутиловым эфиром диизопропилалюминилуксусной кислоты в тетрагидрофуране образуются с умеренными выходами *tert*-бутиловые эфиры γ -гидроксикарбоновых кислот **126 d** и **127 d** соответственно [89].

Помимо C-нуклеофилов, содержащих насыщенные C-C-связи, эпоксиды взаимодействуют с некоторыми C-нуклеофилами, в которых присутствуют двойные и тройные C-C-связи.

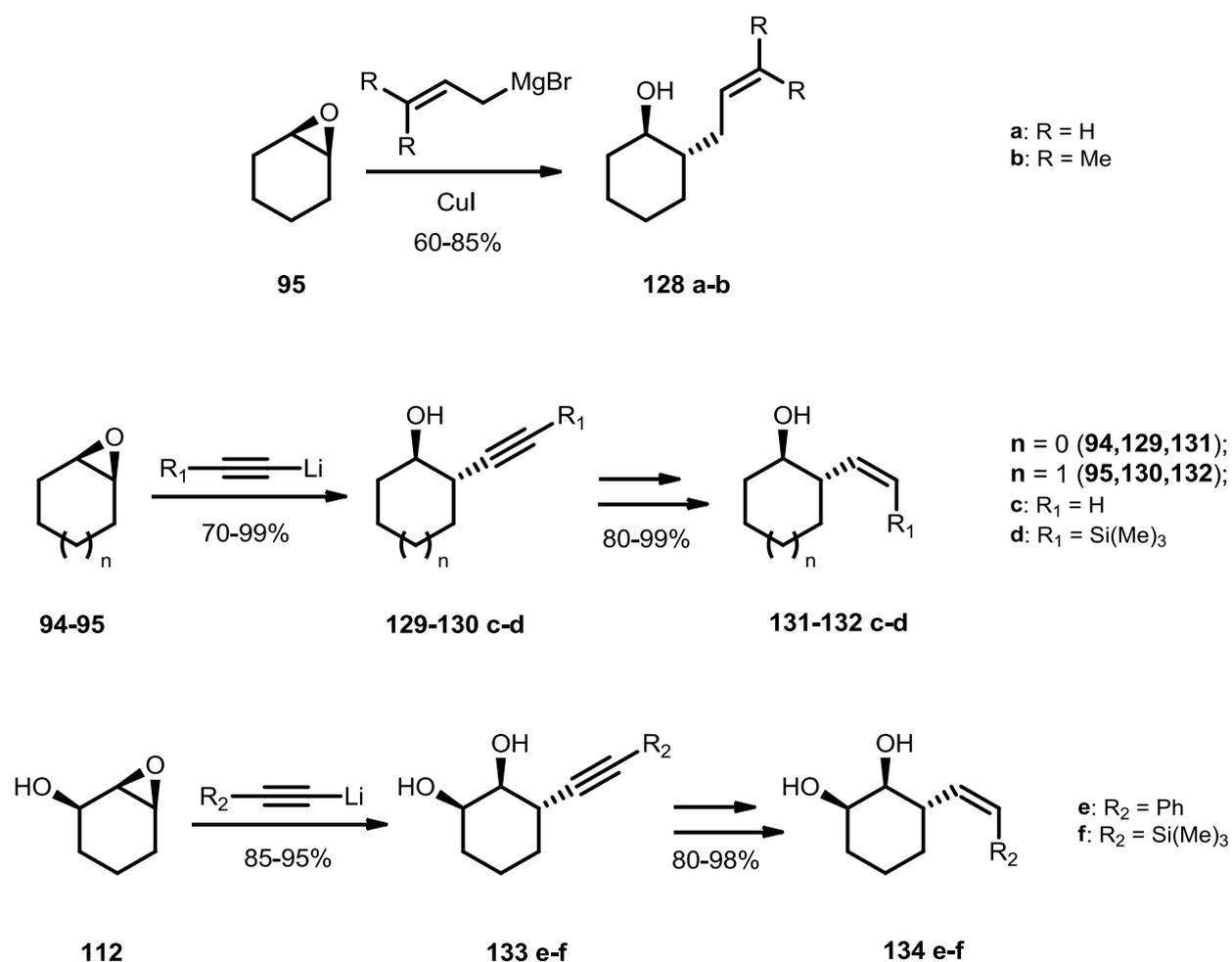


Схема 27. Раскрытие эпоксидов C-нуклеофилами с кратными C-C-связями.

Наиболее важные интермедиаты образуются при реакциях эпоксидов с магнийорганическими производными 1-бромпропена и литиевыми солями про-

изводных ацетилена (см. схема 27). Продукты раскрытия зачастую подвергаются внутримолекулярным циклизациям, позволяя получать природные и синтетические биологически активные вещества.

Из циклогексеноксида **95** при обработке магниорганическими производными 1-бромпропена в присутствии йодида меди(I) в тетрагидрофуране при пониженных температурах гладко и с хорошими выходами образуются циклические производные 1-пентен-4-ола **128 a** и **128 b** [90]. Если в процесс проводить без йодида меди(I), то происходит сильное осмоление реакционной массы и выход продуктов значительно падает [91].

На данный момент не существует универсального метода проведения взаимодействия эпоксидов с производными ацетилена (см. схема 27), поэтому ниже будут приведены наиболее синтетически значимые способы [92].

Широко используемым методом раскрытия эпоксидов производными ацетилена является реакция с литиевой солью триметилсилилацетилена в присутствии эквимолярного количества комплекса трехфтористого бора с диэтиловым эфиром в тетрагидрофуране при -78°C . Гомопропаргиловые спирты **129 d** и **130 d** синтезируют из эпоксидов **94** и **95** с практически количественными выходами [93-95]. С литиевой солью незамещенного ацетилена в диметилсульфоксиде в присутствии гексаметилфосфортриамида из эпоксидов **94** и **95** также образуются спирты **129 c** и **130 c**, но такие условия проведения процесса не подходят для субстратов с лабильными функциональными группами [96]. Из силильных производных **129 d** и **130 d** при обработке спиртовыми растворами щелочей образуются с количественными выходами производные **129 c** и **130 c**.

Региоселективные взаимодействия 2,3-эпоксиспиртов с производными ацетилена также являются предметом многочисленных исследований [97]. Установлено, что реакции протекают селективно по положению 3, но для этого необходимо предварительно провести переметаллирование литиевых производных ацетилена диэтилалюминийхлоридом в гексане или в толуоле [98]. Образующиеся алюминийорганические соединения ацетилена (аланы) эффективно раскрывают 2,3-эпоксиспирты по положению 3. Например, из соединения **112**

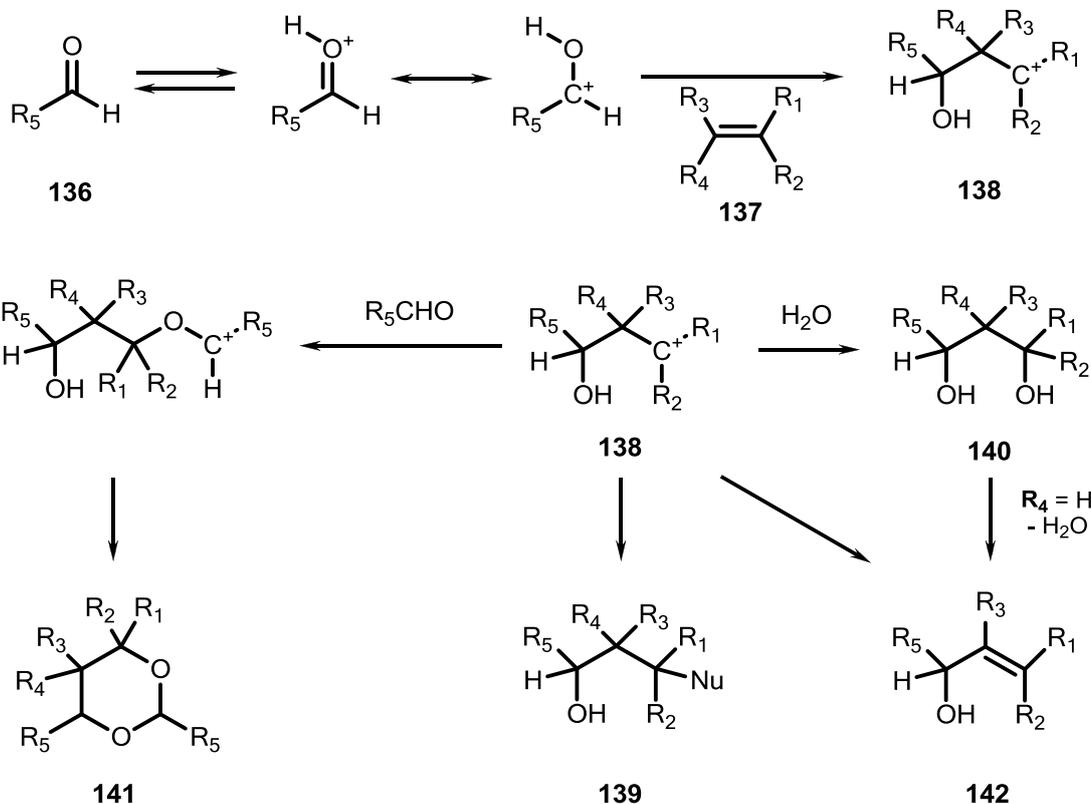
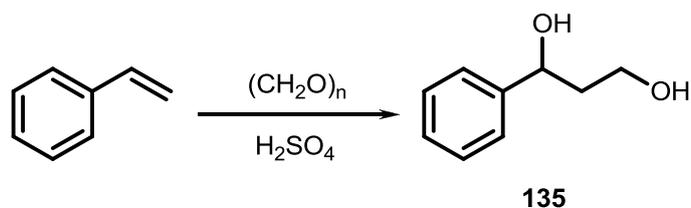
при реакции с аланами с хорошими выходами образуются продукты **133 e-f** [99]. Однако данные реакции весьма чувствительны к четкому соблюдению условий, к влаге воздуха и чистоте растворителей, поэтому нередко при их проведении не получают требуемых продуктов.

Тройная связь как в незамещенных ацетиленовых **129 c** и **130 c**, так и триметилсилильных производных **129 d**, **130 d** и **133 f** легко подвергается восстановлению водородом до двойной связи в присутствии катализатора Линдлара в гексане [100], спирте или этилацетате [101]. Так как для процесса восстановления характерна *син*-селективность более 90%, то помимо соединений **131 c**, **132 c** образуются также *цис*-производные 1-бутен-4-ола **131 d**, **132 d** и **134 f**. Все они имеют важнейшее значение для последующего получения бициклических систем, содержащих тетрагидропирановые циклы.

1.4. Реакции циклизации по Принсу и Принсу-Риттеру

Классический вариант взаимодействия олефинов с карбонильными соединениями в присутствии сильных кислот, детально исследованный Принсом [102], не представляет интереса для препаративной органической химии (см. схема 27). Реакция является многостадийной и плохо контролируемой, поэтому приводит к образованию смесей разнообразных продуктов

Впервые данная реакция была исследована на примере взаимодействия стирола с параформом в присутствии концентрированной серной кислоты, в результате чего с умеренным выходом образовывался 1,3-диол **135**. Реакция Принса нашла широкое применение в промышленном органическом синтезе и ее механизм в классическом варианте был исследован достаточно детально.



$\text{R}_{1-5} = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}$

Схема 27. Механизм “классической” реакции Принса.

Первой стадией является взаимодействие протонированной формы исходных альдегидов **136** с непредельными соединениями **137**. Получающиеся карбокатионы **138** представляют собой ключевые интермедиаты, способные претерпевать различные превращения. Например, в результате взаимодействия карбокатионов **138** с исходными альдегидами **136** могут быть получены производные 1,3-диоксана **141**. При наличии в реакционной массе нуклеофилов карбокатионы **138** реагирует в первую очередь с ними, образуя продукты присоединения, которые соответствуют общей формуле **139**. Когда в роли нуклеофила

выступает вода, продуктами реакции являются 1,3-диола **140**, из которых в некоторых случаях при последующем элиминировании образуются гомоаллиловые спирты **142**. Спирты **142** также напрямую могут быть получены при отщеплении протона от карбокатионов **138**, когда нуклеофил является одновременно и сильным основанием, склонным к элиминированию [103].

В середине прошлого столетия было предложено несколько вариантов проведения процесса [104, 105], благоприятствующих образованию дизамещенных циклических продуктов (см. схема 28) тетрагидропиранового ряда

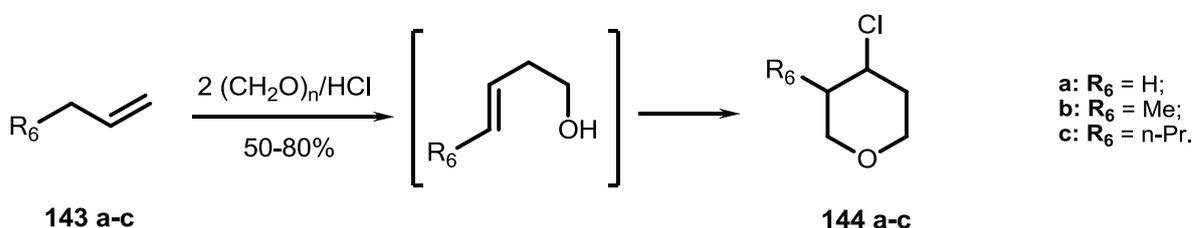


Схема 28. “Классическая” циклизация по реакции Принса.

Данная реакция оказалась мощным синтетическим методом для селективного формирования тетрагидропирановых циклов, которые являются структурными субъединицами огромного числа природных биологически активных веществ [106]. Поэтому с момента публикации пионерских работ по циклизации Принса количество исследований на эту тему продолжает расти. В дальнейшем будут рассмотрены примеры реакций, нашедших широкое применение в препаративной органической химии.

В самом распространенном варианте циклизация протекает с участием гомоаллилового спирта, альдегида и кислот Льюиса, которые выступают как катализатор, так и источник нуклеофильного аниона.

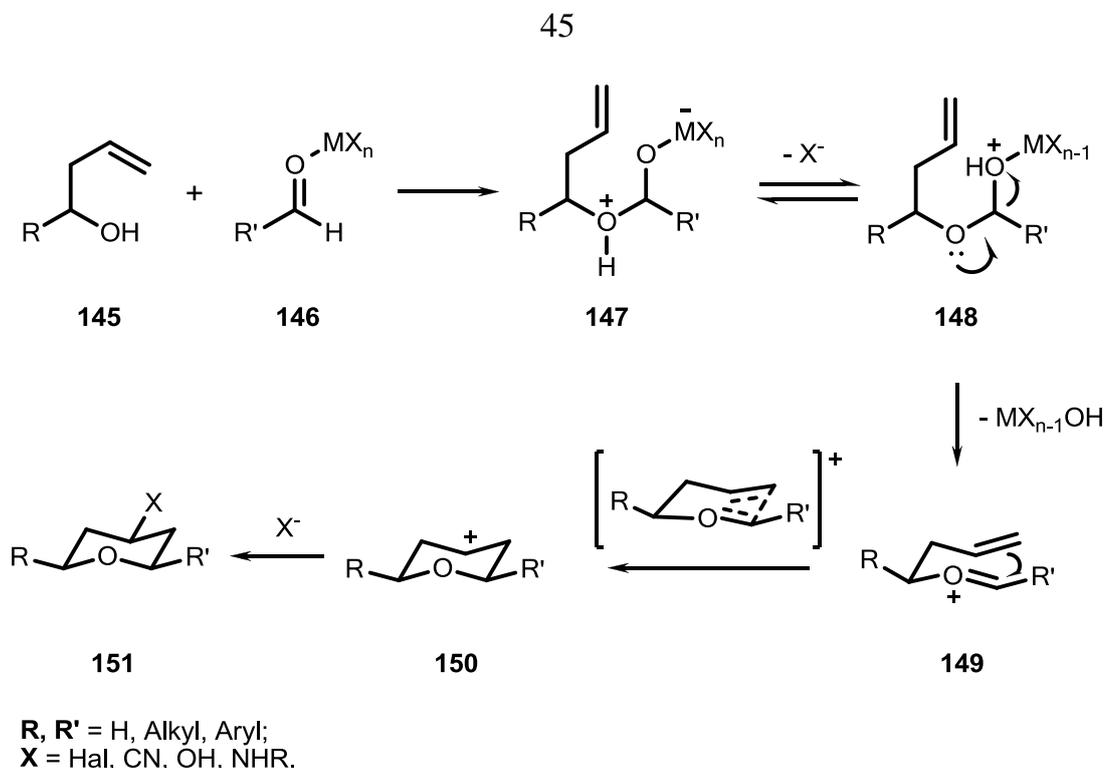


Схема 29. Механизм образования тетрагидропиранов по реакции Принса.

Согласно общепринятому механизму (см. схема 29) координационный комплекс **146** кислоты Льюиса, чаще всего неорганической соли металла, и исходного альдегида легко вступает во взаимодействие в гомоаллиловым спиртом **145**, образуя цвиттерионный *гем*-ацеталь **147**. В ходе последовательного отщепления аниона X^- и 1,3-протонного сдвига из **147** формируется положительно заряженный интермедиат **148**. Затем происходит отрыв кислой соли металла (MX_{n-1}OH) от интермедиата **148** с образованием оксокарбениевого иона **149**. Оксокарбениевый ион **149** претерпевает *б-эндо* циклизацию, продуктом которой является тетрагидропиранильный карбкатион **150**, легко захватываемый широким спектром нуклеофилов. Так как при циклизации по Принсу чаще всего реализуется термодинамический контроль, в результате образуются “2-*цис*, 4-*цис*, 6-*цис*”-производные тетрагидропирана **151**. Количества других стереоизомеров, как правило, исчезающе малы [107].

Характер заместителей в гомоаллиловых спиртах и в альдегидах оказывает существенное влияние на распределение электронной плотности в оксокар-

бениевом интермедиате **149**, замедляя или ускоряя процесс, что влияет на количества образующихся продуктов (см. схема 30). В достаточно явной форме эффекты заместителей прослеживаются при сравнении вступающих в циклизацию по Принсу спиртов и альдегидов с арильными заместителями электронодонорной и электроноакцепторной природы.

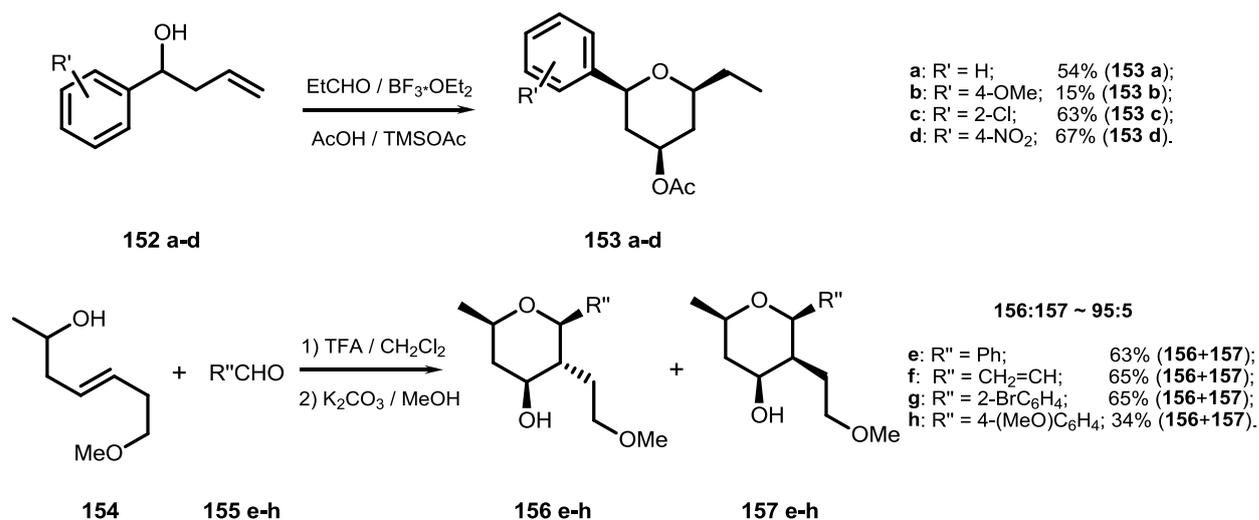


Схема 30. Влияние заместителей в олефинах и в альдегидах на процесс циклизации по Принсу.

Например, при взаимодействии гомоаллильных спиртов **152 a-d** с пропаналью в присутствии эфира трехфтористого бора, уксусной кислоты и триметилсилилацетата [108] при 0°C выход тетрагидропирана **153 b** с *para*-метоксифенильным заместителем существенно ниже, чем выход производных **153 a**, **153 c** и **153 d**. Следует отметить, что наличие в исходных спиртах **152 c** и **152 d** *ortho*-хлор и *para*-нитрогрупп соответственно, обладающих электроноакцепторными свойствами, приводит к увеличению количеств образующихся тетрагидропиранов по сравнению с незамещенным спиртом **152 a**. Эти результаты объясняют тем, что электронодонорные заместители в молекуле исходного спирта, по-видимому, дестабилизируют оксокарбениевый ион **149**, а электроноакцепторные позволяют его дополнительно стабилизировать, облегчая протекание последующей циклизации.

Схожие закономерности были обнаружены при изучении процессов циклизации субстрата **154** с замещенными альдегидами **155 e-h** в присутствии избытка трифторуксусной кислоты в дихлорметане [109]. В случае альдегидов **155 e-g** с фенильным, *орто*-бромфенильным и *пара*-нитрофенильным заместителями выходы продуктов **156 e-g**, соответственно, относительно высоки. Однако для альдегида **155 f** с *пара*-метокси-фенильным заместителем выход целевого тетрагидропирана **156 f** снижается практически вдвое. Интересно, что обращение конфигурации при атоме углерода С-3 тетрагидропиранового цикла не зависит от строения исходных альдегидов, их молекулярного объема и характера заместителей в них, что выражается в постоянном соотношении изомеров **156** и **157**. Это является дополнительным подтверждением, что циклизации Принса (см. схема 29) не реализуются по синхронному механизму.

Образование производных 4-галогентetraгидропиранов (см. схема 31) происходит, как правило, в присутствии галогенидов металлов, которые являются кислотами Льюиса и источником нуклеофила. Производные 4-галогентetraгидропиранов **159 a-b**, не содержащие объемных групп, гладко и с высокими выходами могут быть получены из гомоаллилового спирта **158** и альдегидов в присутствии хлорида [110] и бромида [111] индия (III). Также было установлено, что галогениды железа (III) [112], висмута (III) и ниобия (V) [113] катализируют реакции, аналогичные превращениям **158** в **159 a-b**. В случаях использования любых из перечисленных катализаторов образование изомеров с *анти*-конфигурацией при атоме С-4 цикла зафиксировано не было.

Нередко требуется получить с высокой степенью селективности 4-галогенпроизводные тетрагидропиранов с незамещенным атомом углерода около атома кислорода в цикле. Наилучшим вариантом для осуществления таких превращений является использование в качестве исходных субстратов гомоаллильных ацеталей соответствующих спиртов (см. схема 31). Так, из ацетали **160** с хорошими выходами образуются фтор-, хлор- и йодпроизводные тетрагидропиранов **161 c-e** в присутствии эфирата трехфтористого бора [114], хло-

рида титана(IV) и бромида олова(IV) [115]. Реакции протекают с образованием 2,4-*син*-производных тетрагидропиранов.

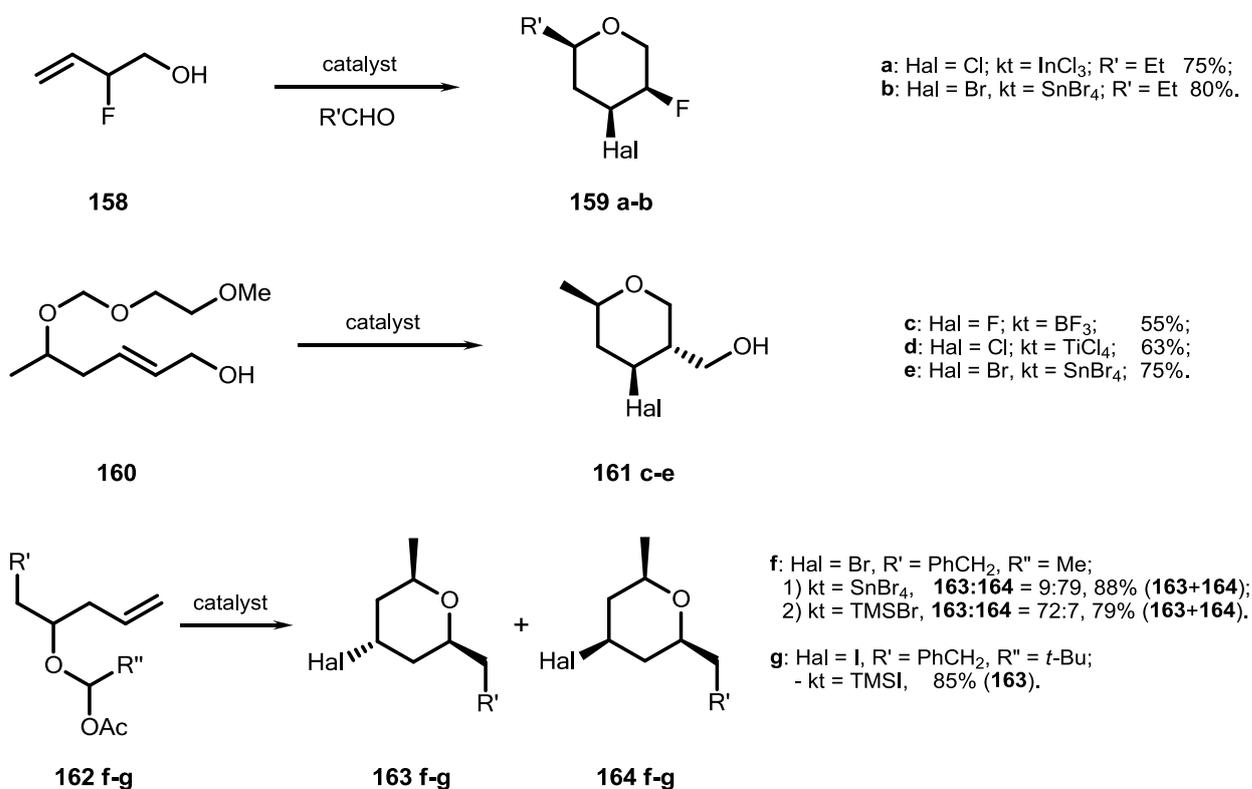


Схема 31. Получение 4-галогентетрагидропиранов. Обращение конфигурации атома С-4 цикла при использовании триметилсилилгалогенидов.

Интересно, что продукты циклизации **163 f-g** с “2,6-*син*,4-*анти*”-конфигурацией, соответствующей обращению при атоме С-4 цикла, могут быть легко получены с высокими выходами при циклизации ацеталей **162 f-g** и их аналогов в присутствии триметилсилилбромида или триметилсилилйодида [116]. В то же время циклизация субстрата 162 f, катализируемая бромидом олова(IV), приводит к образованию тетрагидропирана 164 f с “обычной” конфигурацией. Механизм формирования переходного состояния, предшествующего продуктам **163 f-g**, является предметом дискуссий, так как он не вполне соответствует квантово-химическому расчету [117]. Согласно одной гипотез селективность реакции обусловлена образованием тесной ионной пары [116].

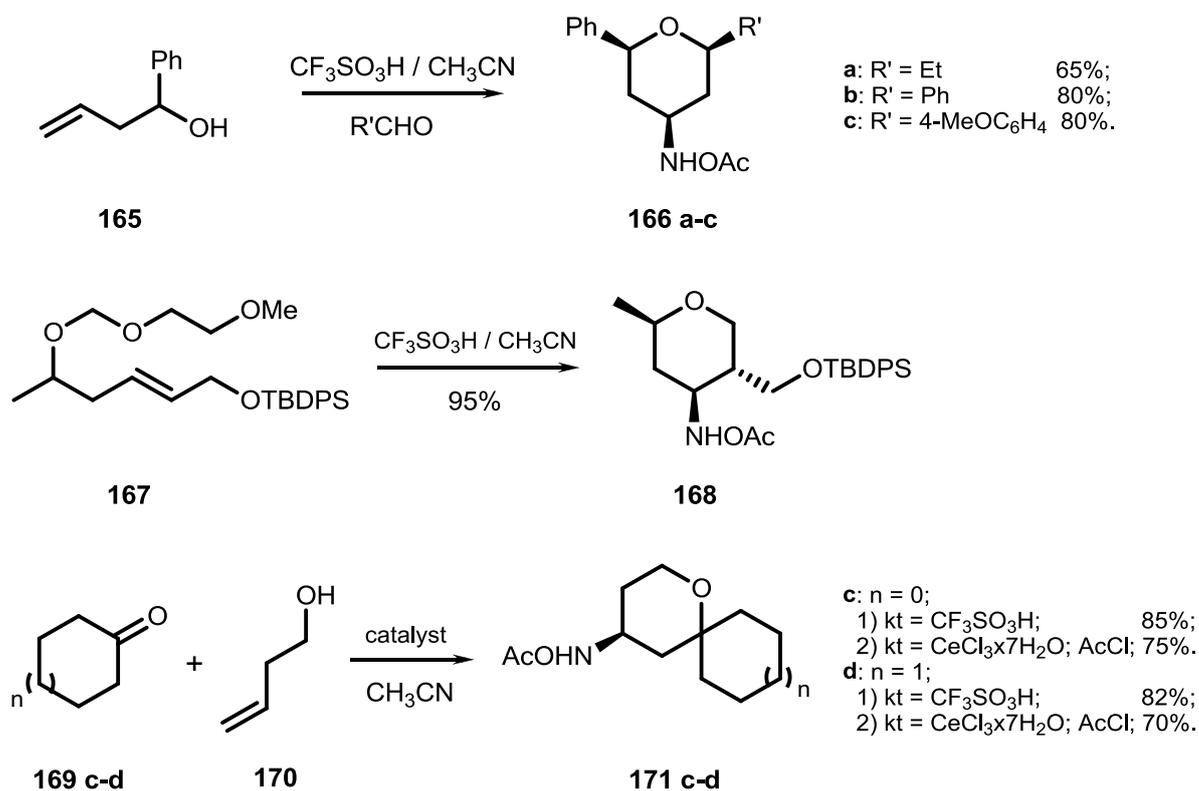


Схема 32. Получение 4-ациламинотетрагидропиранов по реакции Принса-Риттера. Образование спиросоединений с кетонами.

Одной из важнейших модификаций циклизации по Принсу является так называемая тандемная циклизация Принса-Риттера, в которой нуклеофилом выступает нитрил (чаще всего, ацетонитрил). Как правило, реакция гладко протекает в присутствии эквимольных количеств сильных кислот – трифторметансульфоновой и метансульфоновой. Несмотря на то, что условия циклизаций Принса-Риттера могут варьироваться от субстрата к субстрату, универсальность данного синтетического подхода позволяет утверждать, что он представляет собой один из самых простых и эффективных способов получения 2,6-дизамещенных производных 4-ацил-аминотетрагидропирана.

Производные 4-аминотетрагидропиранов **166 a-c** и их аналоги гладко и с хорошими выходами образуются при взаимодействии непердельного спирта **165** с альдегидами в присутствии трифторметансульфоновой кислоты в ацетонитриле при пониженных температурах [118]. В аналогичных условиях с прак-

тически количественным выходом из ацетали **167** был получен 4-аминамотетрагидропиран **168** [115].

Самым существенным недостатком реакции Принса-Риттера является невозможность ее осуществления в тех случаях, когда в субстратах содержатся чувствительные к кислотам функциональные группы. Гептагидрат хлорида церия(III) в присутствии ацетилхлорида [119], церийаммонийнитрат [120] или трифлат висмута(III) [121] в ацетонитриле позволяют проводить реакцию кетон **169 c-d** с непредельным спиртом **170** с образованием 4-аминотетрагидропиранов **171 c-d** в более мягких условиях, однако во многих случаях такие каталитические системы неэффективны [122].

Оксокарбениевый ион **150** представляет собой весьма реакционноспособный интермедиат.

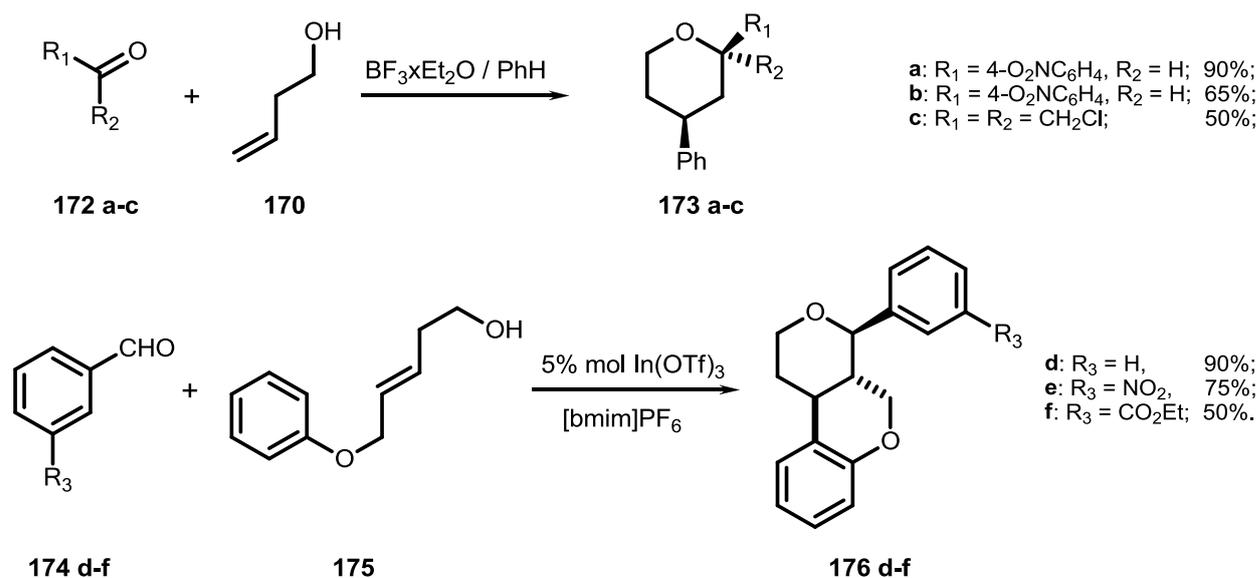


Схема 33. Получение 4-арилтетрагидропиранов при циклизации по Принсу-Фриделю-Крафтсу.

Поэтому он может легко вступать во взаимодействие с С-нуклеофилами (см. схема 33), чаще всего с растворителями ароматической природы, в так называемые тандемные реакции Принса-Фриделя-Крафтса. Так, из альдегидов **172 a** и **172 b** и кетона **173 c** при взаимодействии с гомоаллиловым спиртом **170** в присутствии эфирата трехфтористого бора в бензоле образуются 4-

фенилтетрагидропираны **173 a-c** [114, 123]. Стереоселективность реакции, а также влияние заместителей в карбонильном соединении на выход целевых продуктов не отличаются от таковых для приведенных ранее циклизаций по Принсу. Проведение реакции в ионных жидкостях с каталитическими количествами трифлата индия(III) позволяет получить из альдегидов **174 d-e** и непредельного спирта **175** соответствующие полициклические гомологи **176 d-e**, содержащие структурный фрагмент каликсина I [124].

Циклизация винилсиланов в присутствии кислот Льюиса по реакции Принса (см. схема 34) является одним из наиболее простых методов получения широкого спектра производных дигидропиранов

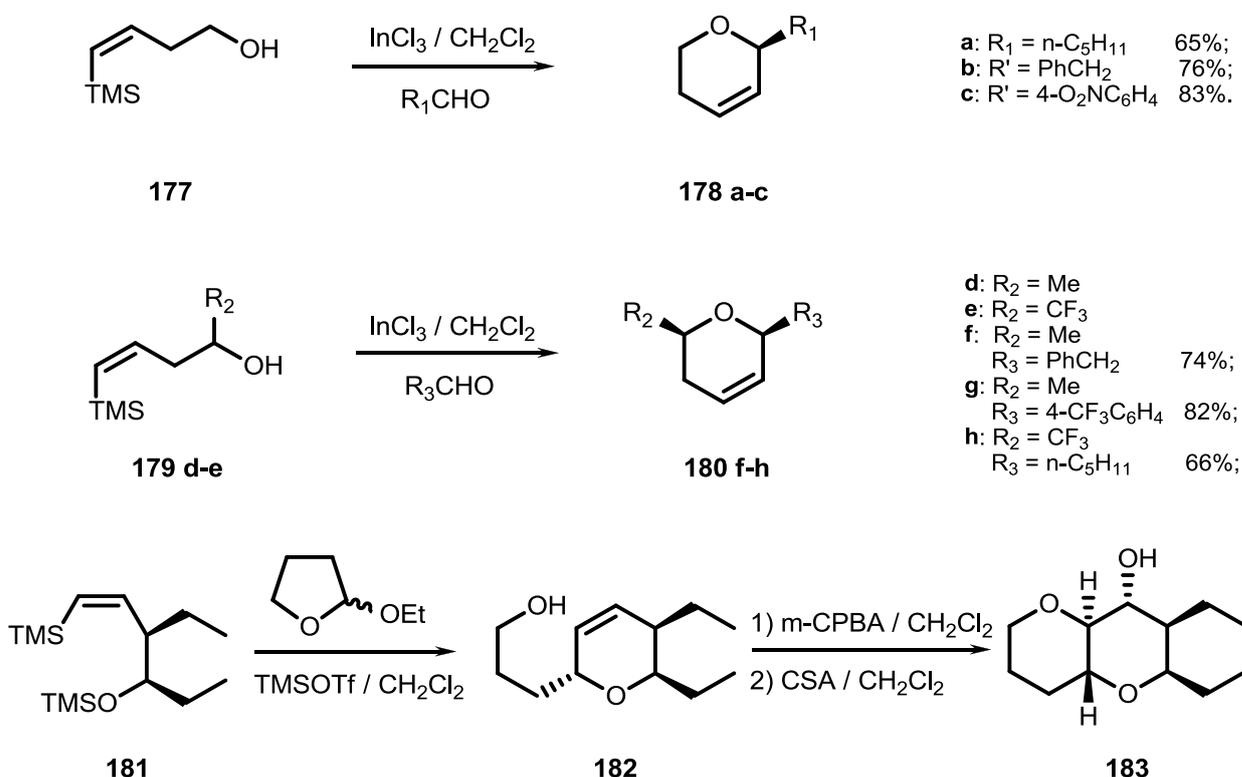


Схема 34. Получение 3,4-дигидропиранов при циклизации по Принсу.

Винилсиланы **177** и **179 d-e** гладко образуются при восстановлении на катализаторе Линдлара соответствующих С-силильных производных гомопропаргиловых спиртов (см. схема 27). Реакция соединения **177** с альдегидами в присутствии хлорида индия(III) приводит к монозамещенным 3,4-дигидропиранам **178 a-c** с хорошими выходами. В аналогичных условиях ви-

нилсиланы **179 d-e** с карбонильными соединениями дают дизамещенные тетрагидропираны **180 f-g** [125-126]. Циклизации указанного типа также происходят в присутствии триметилсилилтрифлата, но эта кислота Льюиса применяется лишь при низких температурах и в тех случаях, когда исходные соединения содержат лабильные функциональные группы. Так, например, при реакции винилсилана **181** с циклической ацеталью образуется 3,4-дигидропиран **182**, из которого синтезируют аналоги природных морских алкалоидов **183** с умеренными выходами. Обращение конфигурации атома углерода С-2 3,4-дигидропирана **182**, по сравнению с “обычной” реакцией Принса, связано, по видимому, с влиянием триметилсилильной защитной группы у гидроксила исходного винилсилана **181** [127].

Циклоалифатические субстраты, содержащие фрагменты 1-бутен-4-ола в цикле, как в виде индивидуальных веществ, так и в составе сложных молекул, образуются из эпоксидов (см. схема 27). Как правило, затем они используются для проведения различных вариантов циклизации по Принсу

подавляющая доля информации в научной литературе приходится на применение циклизации по Принсу в молекулах с чрезвычайно сложным строением, которые являются промежуточными интермедиатами в полных синтезах природных биологически активных веществ [106, 122]. Однако на более простых субстратах были установлены некоторые стереохимические особенности процессов формирования бициклических систем.

Было показано [117], что энергетически наиболее выгодный для последующей циклизации оксокарбениевый ион **184** образуется, когда гидроксильный и винильный заместители в ядре циклогексана находятся в экваториальных положениях. Бициклические структуры в таком случае формируются легко и с хорошими выходами. Если же гидроксильная группа находится в экваториальном положении цикла, а винильный заместитель в аксиальном положении, оксокарбениевый ион **185** характеризуется большей энергией образования по сравнению с ионом **184**.

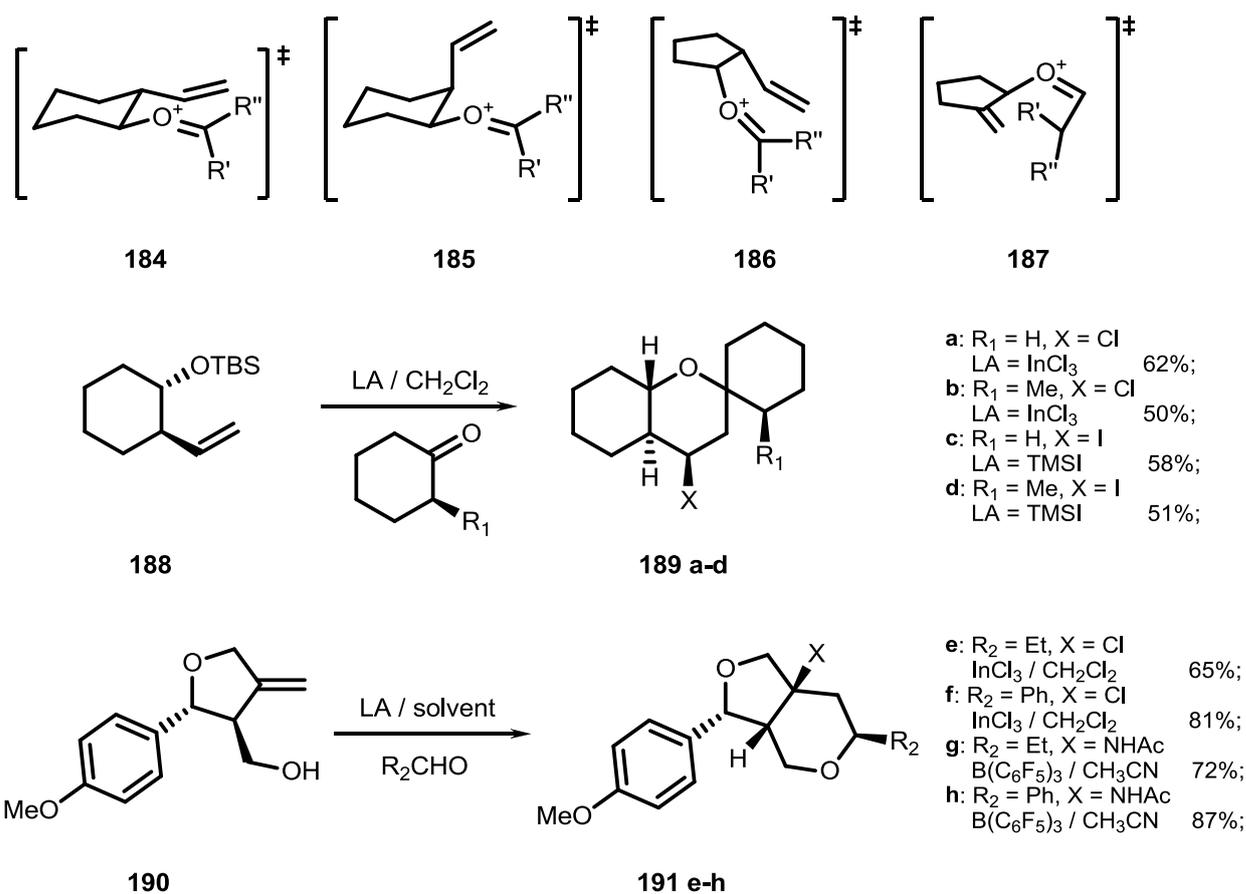


Схема 35. Получение бициклических тетрагидропиранов при циклизации по Принсу.

Поэтому из иона **185** бициклические структуры образуются в более жестких условиях с существенно меньшими выходами. Взаимное аксиальное расположение гидроксильной и винильной групп в ядре циклогексана не благоприятствует протеканию дальнейшей циклизации по Принсу в силу геометрических ограничений.

Общеизвестно, что для циклопентана характерно практически плоское строение цикла. Поэтому наиболее энергетически выгодными оксокарбениевыми ионами [117] для протекания циклизации являются ион **186**, образующийся из исходного субстрата с взаимным *син* расположением гидроксильной и винильной групп, а также ион **187** с двойной связью *экзо* типа. Однако из-за пространственных затруднений процессы циклизации производных циклопентана,

при наличии в их структуре фрагмента 1-бутен-4-ола, происходят в более жестких условиях и с меньшими выходами по сравнению с соответствующими циклогексановыми производными.

Показано (см. схема 35), что из *транс*-2-винилциклогексан-1-ола **188** при взаимодействии с кетонами и альдегидами в присутствии хлорида индия(III) в дихлорметане могут быть получены с умеренными выходами 4-хлортетрагидропираны **189 a** и **189 b**, а при использовании триметилсилилийодида происходит образование йодпроизводных **189 c-d** [128]. Несмотря на указанную выше низкую реакционную способность циклопентановых производных, были детально исследованы циклизации по Принсу тризамещенного исходного субстрата **190** с *экзо* двойной связью. В присутствии хлорида индия(III) продуктами взаимодействия непердельного спирта **190** с альдегидами и кетонами являются соединения **191 e-f** [129]. С пентафтортрифенил боратом из исходного субстрата **190** при циклизации по Принсу с умеренным выходом получают бициклические производные **191 f-g**. Стереохимия образующихся продуктов **191 e-f** стандартна для подобного типа циклизаций [130].

В ходе проведенного обзора научной литературы было установлено, что замещенные пяти- и шестичленные циклоолефины представляют собой соединения, для которых достаточно подробно исследованы как методы получения, так и возможные пути их последующего синтетического применения.

Особо стоит выделить большое число работ, целью которых являлось установление влияния заместителей в циклических алкенах на протекание процессов эпексидирования, а также на стереоконфигурацию получаемых продуктов. Эпоксиды на основе циклических алкенов представляют собой ценные синтетические интермедиаты, которые, как правило, используют при осуществлении реакций раскрытия эпексидного цикла N- и C-нуклеофилами. Образующиеся продукты раскрытия, в случае 1,2-аминоспиртов, представляют собой либо биологически активные вещества широкого спектра действия, либо в случае циклических производных пропаргилового спирта позволяют получать би-

и полициклические соединения, которые обладают полезной биологической активностью.

В связи с этим мы считаем, что исследование возможности синтеза замещенных семичленных циклических алкенов, их эпоксицирования, а также исследование реакционной способности образующихся эпоксидов, которые практически не изучены, позволит в перспективе получить новые классы веществ, обладающих биологической активностью.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

2.1. Синтез циклогептен-4-карбонитрилов и исследование особенностей их эпоксидирования

Среди множества методов синтеза карбоциклических C-7 алкенов нами был выбран внутримолекулярный метатезис терминальных олефинов по Граббсу, катализируемый комплексами рутения [3 – 6, 131]. Отличительной чертой процессов данного типа является то, что в подавляющем большинстве случаев положение двойной связи в продукте циклизации строго определено строением исходного бис-олефина и механизмом реакции [131]. Также использование в качестве ключевой стадии синтеза C-7 карбоциклов реакции метатезиса терминальных олефинов позволяет в значительной степени ограничить спектр исходных соединений и методы их синтеза [16].

Известно, что СН кислоты с активной метиленовой группой способны вступать в реакции моно- и диалкилирования в присутствии сильных депротонирующих агентов в среде апротонного растворителя. Наиболее часто подобные реакции осуществляют с этиловым эфиром циануксусной кислоты, фенилацетонитрилом, ацетоуксусным и малоновым эфирами [132]. В качестве алкилирующих агентов, содержащих двойные связи, используются производные аллилгалогенидов. Аллилгалогениды образуют при взаимодействии СН кислотами диалкилированные производные, которые при последующей циклизации по реакции метатезиса дают симметричные C-5 циклоолефины [133]. Аналогично при реакции СН кислот с гомоаллилгалогенидами могут быть синтезированы диалкилированные интермедиаты, позволяющие получить в ходе последующей циклизации симметричные C-7 циклоолефины. В литературе примеры подобных превращений практически не встречаются, однако опубликован патент, в котором описывается диалкилирование соединений **1 a-b** в жестких условиях [134].

¹ В обсуждении результатов в схемах введена собственная нумерация соединений

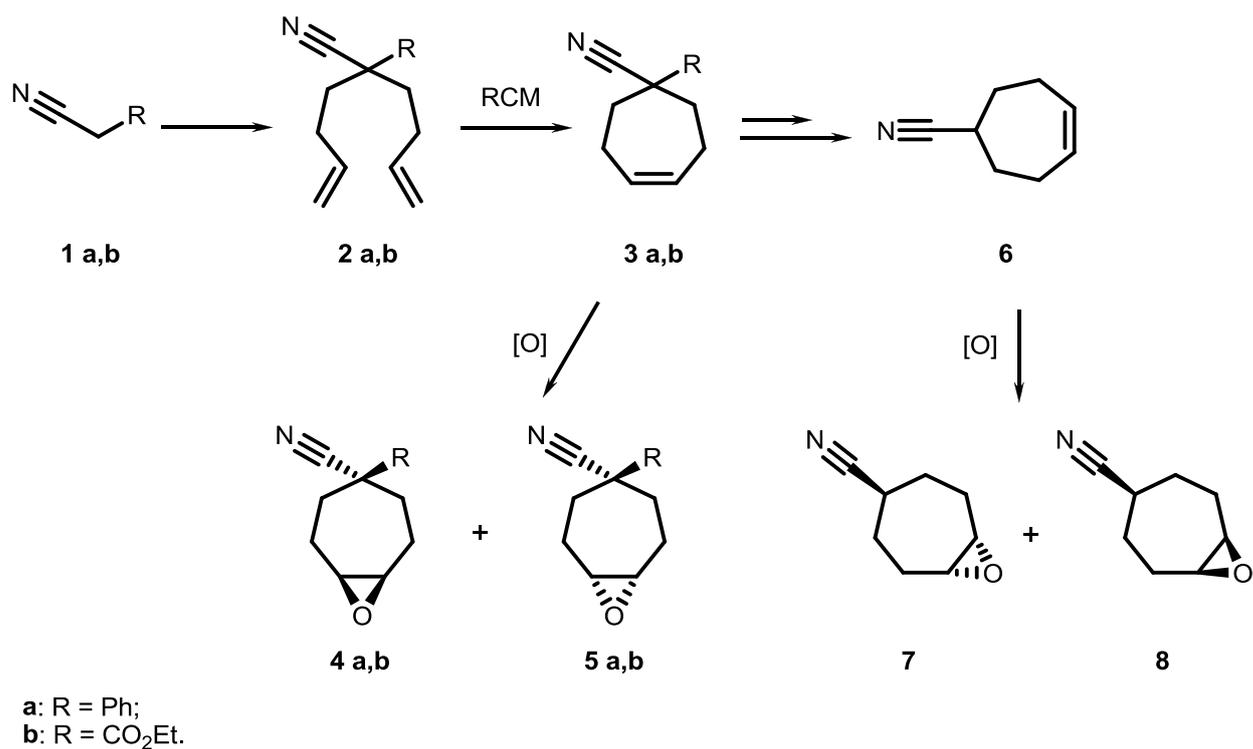


Схема 36. Общая схема получения и последующего эпоксидирования циклических C-7 симметричных олефинов.

В качестве исходных соединений для синтеза замещенных карбоциклических C-7 эпоксидов (схема 36) нами были выбраны фенилацетонитрил **1 a** и этиловый эфир циануксусной кислоты **1 b**, а в качестве алкилирующих агентов использованы 4-хлорбутен-1 и 4-бромбутен-1 (схема 37)

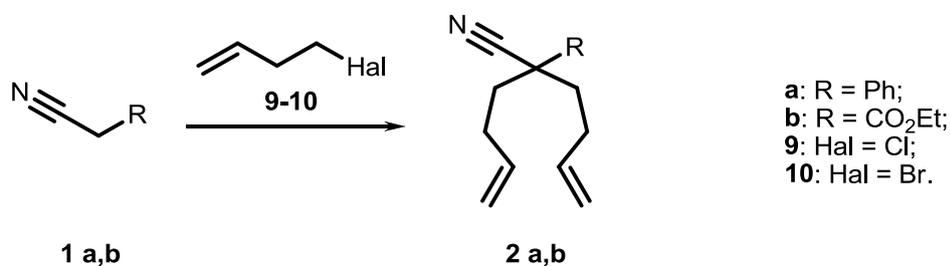


Схема 37. Получение диалкилированных производных фенилацетонитрила.

При взаимодействии **1 а** и **1 б** с 4-хлорбутеном-1 получить соединения **2 а** и **2 б** не удалось при различных вариантах проведения процесса [132, 134], так как атом хлора не является, по-видимому, в данном случае достаточно легко уходящей группой. Процесс не удалось осуществить даже при использовании *n*-бутиллития в качестве депротонирующего агента [134]. Было установлено, что диалкилирование фенилацетонитрила **1 а** 4-бромбутеном-1 **10** протекает гладко с высоким выходом при использовании гидрида натрия в ДМФА при комнатной температуре. При проведении реакции в ТГФ выход целевого продукта **2 а** оказался существенно ниже. Также в присутствии гидрида натрия легко происходит взаимодействие бромида **10** с нитрилом **1 б**. Было установлено, что соединение **2 б** с большим выходом образуется при кипячении **10** и **1 б** с избытком мелкодисперсного карбоната калия в тетрагидрофуране (табл. 1)

Таблица 1. Диалкилирование **1 а** и **1 б** 4-бромбутеном-1 **10**.

| Исходные соединения | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 1а + 10 | 2.2 экв. NaH / ТГФ | 20 | 8÷12 | 2а | < 10 |
| | 2.2 экв. NaH / ТГФ | 50 | 6÷8 | | ~ 25 |
| | 2.2 экв. NaH / ДМФА | 20 | 6÷8 | | ~ 80 |
| 1б + 10 | 2.1 экв. NaH / ТГФ | 50 | 6÷8 | 2б | ~ 40 |
| | 2.1 экв. NaH / ДМФА | 20 | 6÷8 | | ~ 82 |
| | ~ 20 экв. K ₂ CO ₃ / ТГФ | 60 | 8÷12 | | ~ 95 |

Строение соединений **2 а** и **2 б** было установлено методами ¹H ЯМР спектроскопии. Однако в масс-спектрах, полученных методом химической ионизации, пики молекулярных ионов зафиксированы не были, что связано, по-видимому, с отсутствием в структуре соединений **2 а** и **2 б** легко ионизирующихся групп.

Внутримолекулярную циклизацию (схема 38) терминальных диенов **2 а** и **2 б** проводили в присутствии катализатора Граббса первого типа [133]

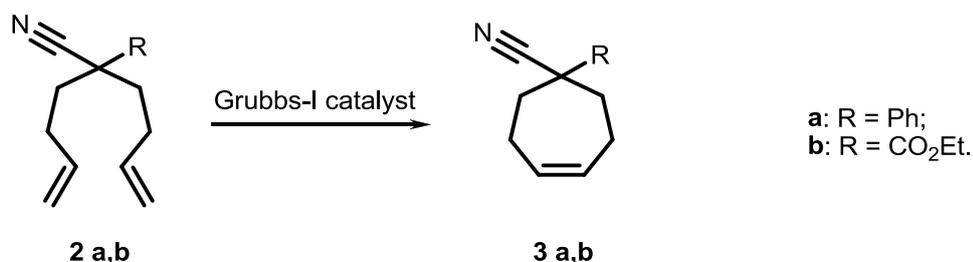


Схема 38. Внутримолекулярная циклизация терминальных диенов **2 a** и **2 b** по реакции метатезиса.

Было показано, что оптимальными растворителями для осуществления циклизации являются дихлорметан и дихлорэтан. Проведение циклизаций в толуоле приводит к образованию примесей неустановленного состава. При этом увеличение концентрации диенов **2 a** и **2 b** в растворителе до 0.1 М, вместо рекомендуемого [133] значения 0.05 М, не приводит к образованию побочных продуктов и к снижению выхода целевых соединений **3 a** и **3 b**. Количества катализатора Граббса, позволяющие провести циклизации с практически количественными выходами, оказались существенно ниже указанных в литературе и составили 0.25% (мол.) для превращения **2 a** в **3 a** и 0.10% (мол.) для получения **3b** из **2 b** (табл. 2)

Таблица 2. Метатезис диенов **2 a** и **2 b**.

| Исходные соединения | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|--------------------------------|--------|----------|------------------|----------|
| 2 a | 1.0% мол. G-I / ДХМ (0.05M) | 40 | 2÷3 | 3 a | ~ 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 |
| 2 b | 1.0% мол. G-I / ДХМ (0.05M) | 40 | 2÷3 | 3 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 |

Строение соединений **3a** и **3b** было установлено методом ^1H ЯМР спектроскопии. В масс-спектрах химической ионизации молекулярные пики ионов не детектировались.

Далее нами была исследована возможность (схема 39) получения C-7 карбоциклического олефина **6**, наличие нитрильной группы в котором, наряду с незначительной молекулярной массой, представляет несомненный интерес для последующих превращений в области медицинской химии [135]

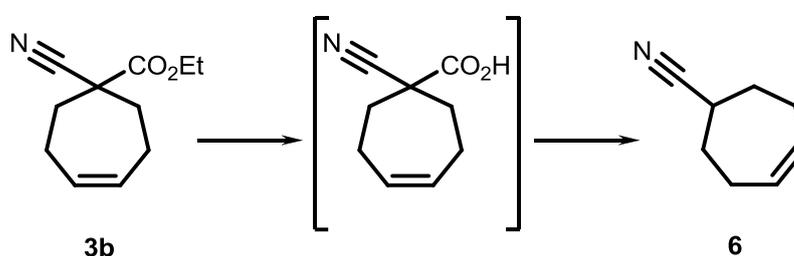


Схема 39. Гидролиз **3b** с последующим декарбоксилированием.

Несколько методов, традиционно применяемых для реализации последовательности “гидролиз-декарбоксилирование” [136], не позволили превратить соединение **3b** в нитрил **6** (табл. 3). Так, нагревание **3b** в ДМСО с добавлением хлоридов лития или натрия и без них, а также кипячение в ДМСО в присутствии каталитических количеств хинолина не привели к полной конверсии исходного соединения в целевой продукт. Было установлено, что с количественным выходом нитрил **6** образуется при кипячении C-7 олефина **3b** в водном ДМСО в присутствии гидроксида лития (4-5 экв) и хинолина.

Строение нитрила **6** было установлено методом ^1H ЯМР спектроскопии. В масс-спектре химической ионизации не детектировался пик молекулярного иона.

Как правило, диастереселективное эпокси́дирование осуществляется с использованием катализаторов - комплексов переходных металлов [59]. Нами были опробованы как классические, так и современные методы, позволяющие провести данный процесс (табл. 4). Следует отметить, что получить из олефина **3 b** эпоксиды **4 b** и **5 b** не позволил ни один из использованных методов. Вероятно, это связано с тем, что в условиях процессов происходит гидролиз сложноэфирной группы соединения **3 b**, приводящий к трудноразделимым смесям веществ неуставленного строения. Поэтому основными объектами исследований стали олефины **3 a** и **6**.

Эпокси́дирование олефина **3 a** избытком перокси́да водорода [137] в присутствии сульфата марганца (II) приводило к смеси диастереомеров **4 a** и **5 a** в соотношении 3:1 с невысоким выходом. Проведение процесса в аналогичных условиях с добавлением салициловой кислоты в качестве комплексообразователя [137], как правило, увеличивающее доли одного из эпоксидов, не повлияло на итоговое соотношение соединений **4 a** и **5 a**, но позволило увеличить общий выход продуктов. При взаимодействии олефина **3 a** с оксоном в смеси вода-ДХМ в условиях диастереоселективного эпокси́дирования по Ши также были получены смеси диастереомеров **4 a** и **5 a** в соотношениях 3:1 как в присутствии 18-краун-6, так и тетрабутиламмонийгидросульфата [138]. Другими словами, кардинального улучшения диастереоселективности окисления по Ши соединения **3 a** достичь не удалось при общем умеренном выходе продуктов **4 a** и **5 a** (табл. 4).

В то же самое время к неожиданным результатам привело эпокси́дирование олефина **3 a** мета-хлорнадбензойной кислотой в присутствии фосфатного буфера [139]. При реакции в ДХМ соотношение диастереомеров **4 a** и **5 a** составило 7:1, а в бензоле изменилось до 21:1. Также использование мета-хлорнадбензойной кислоты привело к увеличению суммарного выхода диастереомеров **4 a** и **5 a** до 85÷90%. Соотношения соединений **4 a** и **5 a** были установлены после выделения флэш-хроматографией.

Таблица 4. Эпоксидирование олефинов **3а** и **6**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Соотн. изомеров* | Выход, % |
|------------|---|-------|----------|---------------|------------------|----------|
| 3а | 10 экв. H ₂ O ₂ / ДМФА/ 0,2 М NaHCO ₃ буфер/ 1% мол. MnSO ₄ | 20 | 5 | 4а, 5а | 3:1 | 25 |
| | 5 экв. H ₂ O ₂ / ДМФА/ 0,2 М NaHCO ₃ буфер/ 1% мол. MnSO ₄ / 4% мол. салициловая к-та | 20 | 5 | | 3:1 | 57 |
| | 3 экв. Охоне/ ДХМ-Н ₂ O/ ацетон/ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер/ 18-краун-6 | 5÷20 | 5 | | 5:2 | 35 |
| | 3 экв. Охоне/ ДХМ-Н ₂ O/ ацетон/ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер/ [Bu ₄ N]HSO ₄ | 5÷20 | 5 | | 3:1 | 50 |
| | 1.1 экв. m-CPBA/ ДХМ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 20 | 5 | | 7:1 | 85 |
| | 1.1 экв. m-CPBA/ бензол 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 20 | 5 | | 21:1 | 90 |
| 6 | 10 экв. H ₂ O ₂ / ДМФА/ 0,2 М NaHCO ₃ буфер/ 1% мол. MnSO ₄ | 20 | 5 | 7, 8 | 2:1 | 22 |
| | 5 экв. H ₂ O ₂ / ДМФА/ 0,2 М NaHCO ₃ буфер/ 1% мол. MnSO ₄ / 4% мол. салициловая к-та | 20 | 5 | | 2:1 | 50 |
| | 3 экв. Охоне/ ДХМ-Н ₂ O/ ацетон/ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер/ 18-краун-6 | 5÷20 | 5 | | 2:1 | 37 |
| | 3 экв. Охоне/ ДХМ-Н ₂ O/ ацетон/ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер/ [Bu ₄ N]HSO ₄ | 5÷20 | 5 | | 2:1 | 53 |
| | 1.1 экв. m-CPBA/ ДХМ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 20 | 5 | | 3:1 | 80 |
| | 1.1 экв. m-CPBA/ бензол 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 20 | 5 | | 5:1 | 89 |

* - соотношение изомеров **7** и **8** было определено методом LC/MS спектрометрии

Аналогичные результаты были получены при эпоксидировании олефина **6** (табл. 4). При использовании пероксида водорода в присутствии солей марганца (II) и при эпоксидировании по Ши суммарный выход эпоксисоединений составлял от 22 до 53%, а соотношение 2:1 диастереомеров **7** и **8** в разных условиях проведения процессов практически не изменялось. При взаимодействии

олефина **6** с мета-хлорнадбензойной кислотой в ДХМ соотношение соединений **7** и **8** составило 3:1 при увеличении общего выхода до 80%, а при использовании бензола оно достигло 5:1. Однако выделить диастереомеры **7** и **8** в индивидуальном виде, к сожалению, не удалось, поэтому приведенные в таблице 4 результаты основаны на данных LC/MS спектрометрии полученных смесей диастереомеров.

Чистота диастереомеров **4 а** и **5 а** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектрах химической ионизации каждого из эпоксидов зарегистрированы пики, соответствующие молекулярным ионам. Строение соединений **4 а** и **5 а** было однозначно определено методом рентгеноструктурного анализа (РСА) (см. рис. 1 и 2) [140-142]. Характеристики расшифровки и уточнения структур приведены в табл. 5 (см. также Приложение 1 и Приложение 2).

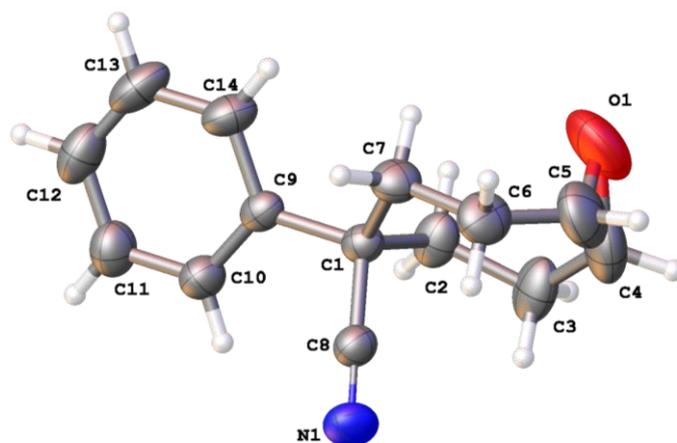


Рис. 1. Строение молекулы основного диастереомера **4 а**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.

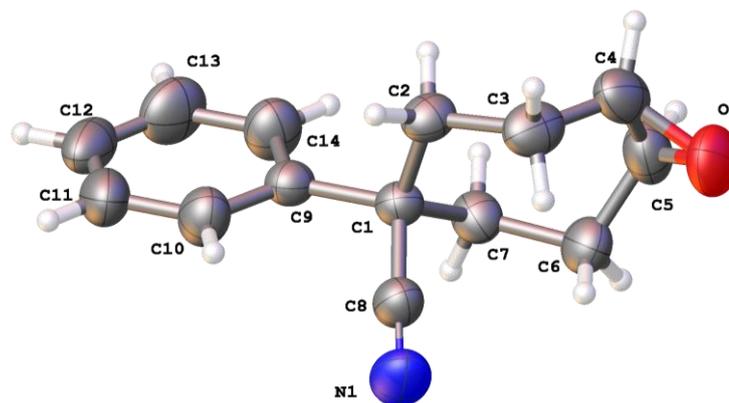


Рис. 2. Строение молекулы минорного диастереомера **5 а**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.

Таблица 5. Длины связей* (d, Å) в молекулах **4 а** и **5 а**.

| Связь | d (4 а) / d (5 а) | Связь | d (4 а) / d (5 а) |
|-------|---------------------|---------|---------------------|
| O1–C4 | 1.429(3) / 1.50(1) | C7–C1 | 1.546(1) / 1.546(1) |
| O1–C5 | 1.438(2) / 1.444(2) | C1–C8 | 1.473(1) / 1.485(2) |
| N1–C8 | 1.133(1) / 1.138(2) | C1–C9 | 1.533(1) / 1.536(1) |
| C1–C2 | 1.554(1) / 1.555(1) | C9–C10 | 1.383(2) / 1.380(2) |
| C2–C3 | 1.519(2) / 1.535(2) | C10–C11 | 1.387(2) / 1.389(2) |
| C3–C4 | 1.482(2) / 1.495(2) | C11–C12 | 1.373(2) / 1.349(2) |
| C4–C5 | 1.465(3) / 1.455(2) | C12–C13 | 1.363(2) / 1.366(2) |
| C5–C6 | 1.594(2) / 1.487(2) | C13–C14 | 1.390(2) / 1.392(6) |
| C6–C7 | 1.522(2) / 1.523(2) | C14–C9 | 1.387(1) / 1.380(2) |

* - Валентные и торсионные углы в молекуле приведены в таблице в Приложении.

Ранее в литературном обзоре было рассмотрено влияние нитрильной группы на диастереоселективность процессов эпоксидирования циклических C-5 и C-6 олефинов мета-хлорнадбензойной кислотой (m-CPBA). Наличие двой-

ной связи в цикле ограничивает конформационное вращение, поэтому нитрильная группа, являющаяся *анти*-ориентантом, при эпоксидировании соединений С-5 и С-6 в значительной степени препятствует формированию переходного состояния “бабочка” независимо от полярности среды. В результате в продуктах реакции существенно преобладают соединения с взаимным “*анти*” расположением нитрильной группы и эпоксидного цикла. В С-7 карбоциклах двойная связь, по-видимому, в меньшей степени препятствует конформационному вращению. Поэтому в реакционных средах с высокой полярностью (ДМФА, вода) эффект электростатического 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 эпоксидирования соединения **3 а** наблюдается лишь относительно небольшое преобладание “*анти*”-эпоксида **4 а** (табл. 4). При уменьшении полярности среды роль электростатических взаимодействий и эффектов сольватации серьезно нивелируется, поэтому при проведении эпоксидирования **3 а** в хлористом метиле и бензоле основным продуктом становится эпоксид **4 а**, а доля эпоксида **5 а** снижается до уровня следовых количеств.

2.2. Реакции (1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нулеофилами

Одним из главных этапов работы стало исследование закономерностей реакций раскрытия эпоксидного цикла в основном диастереомере **4 а** при его взаимодействии с нуклеофилами различных типов.

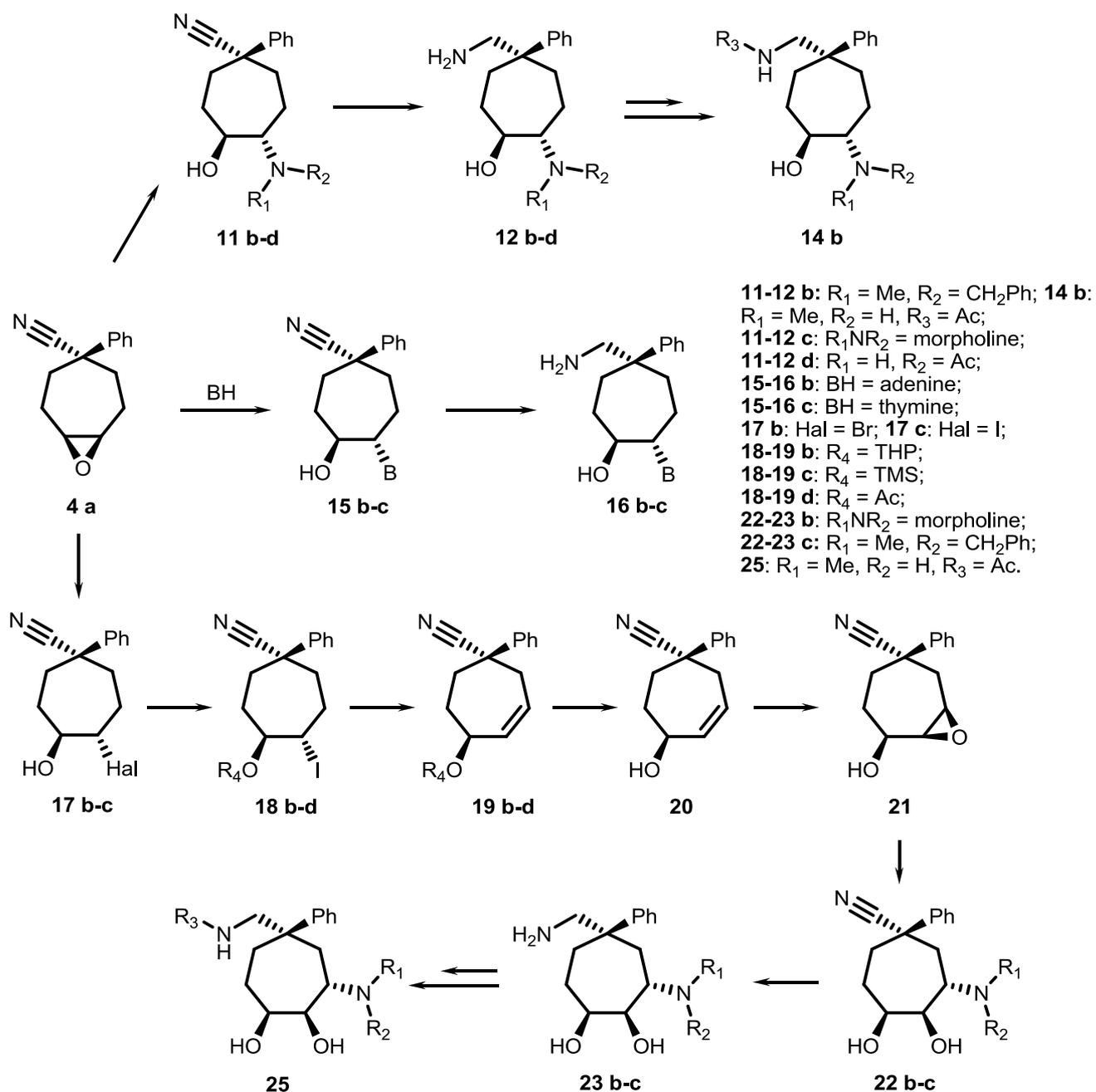


Схема 41. Реакции эпоксида **4 a** N-нуклеофилами и йодом.

Взаимодействие эпоксидов на основе замещенных С-5 и С-6 циклических олефинов с N-нуклеофилами открывает доступ к 1,2-аминоспиртам, которые нередко обладают полезной биологической активностью. Стереохимия раскрытия эпоксидного кольца в подавляющем большинстве случаев обуславливает взаимное *анти* расположение заместителей в продуктах реакции. Поэтому с

целью получения C-7 циклических 1,2-аминоспиртов, были достаточно детально исследованы процессы раскрытия эпоксида **4 a** с N-нуклеофилами.

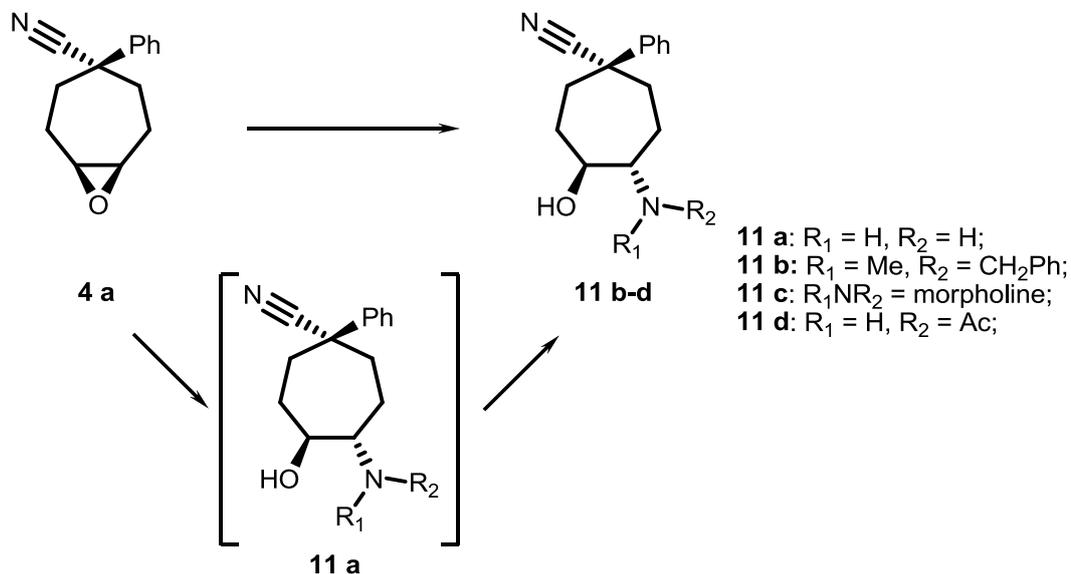


Схема 42. Взаимодействие эпоксида **4 a** с сильноосновными N-нуклеофилами.

Исследования показали, что раскрытие эпоксидного цикла N-нуклеофилами (схема 42) в диастереомере **4 a** происходят с трудом при катализе некоторыми традиционно применяемыми для этих целей кислотами Льюиса. Например, в присутствии перхлората цинка [48, 50] или перхлората лития [48, 50] (табл. 6) процессы протекают медленно и с низкими выходами в тетрагидрофуране, диоксане и *трет*-бутиловом спирте при различных температурах. Проведение взаимодействия диастереомера **4 a** с аминами без растворителя [49] при повышенных температурах также не позволяет получить продукты **11 b-d** в чистом виде. Образование соединений **11 b-d** наблюдается лишь при нагревании раствора эпоксида **4 a**, соответствующего амина и эквимольного количества перхлората лития в ТГФ в автоклаве [50]. Но даже в этом случае реакции протекают в течение нескольких суток и с умеренными выходами. Данный метод оказался оптимальным только для получения соединения **11 d**, которое бы-

ло получено с выходом 55%. Промежуточный продукт **11 а** ацилировали без выделения, так как получить его в чистом виде не удалось.

Таблица 6. Условия реакций эпоксида **4 а** с N-нуклеофилами.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход*, % |
|------------|---|-----------|----------|-------------|-------------|
| 4 а | 1.2 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 11 б | 27 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / диоксан/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 3 экв.) | 100 | 72 | | 30 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 12 экв.) | 120 | 8 | | 45 |
| | ДМФА/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 1.5 экв.)/ MW-излучение | 140 | 2 | | 83 |
| | 1.5 экв. Al(CH ₃) ₃ / 1.5 экв. BuLi/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 1.1 экв.) | - 20÷0 | 3 | | ~ 99 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ морфолин (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 11 с | 25 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / диоксан/ морфолин (~ 3 экв.) | 100 | 72 | | 30 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / морфолин (~ 12 экв.) | 120 | 8 | | 52 |
| | 1.5 экв. Al(CH ₃) ₃ / 1.5 экв. BuLi/ морфолин (~ 1.1 экв.) | - 20÷0 | 3 | | 30 |
| | ДМФА/ морфолин (~ 3 экв.) | 140 | 8 | | 55 |
| | ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-излучение | 140 | 1 | | 95 |
| | а) 1.2 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ NH ₃ (~ 5 экв.) б) (Ac) ₂ O / ДХМ | 60 20 | 72 1 | | 11 d |
| | а) 1.2 экв. LiClO ₄ / диоксан/ NH ₃ (~ 5 экв.) б) (Ac) ₂ O / ДХМ | 100 20 | 72 1 | 20 | |
| | а) 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / ТГФ/ NH ₃ (~ 5 экв.) б) (Ac) ₂ O / ДХМ | 60 20 | 72 1 | 25 | |
| | а) 1.1 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ NH ₃ (~ 5 экв.) б) (Ac) ₂ O / ДХМ | 130 20 | 72 1 | 65 | |

(*) - в случае соединения **11d** приведены выходы по двум стадиям «раскрытие эпоксида **4 а** аммиаком - ацилирование».

Было обнаружено (табл. 6), что раскрытие эпоксида **4 а** N-метилбензиламином в присутствии незначительного избытка бутиллития и триметилалюминия [57] при пониженной температуре приводит к образованию

продукта **11 b** с практически количественным выходом. В тех же условиях образования продуктов раскрытия **4 a** морфолином зафиксировано не было. Однако соединение **11 c** было выделено с умеренным выходом при взаимодействии диастереомера **4 a** с морфолином в ДМФА при 150°C. Стоит отметить, что проведение процесса (табл. 6) при воздействии микроволнового излучения [143] при 140°C позволило увеличить выход **11 c** до 95% и существенно сократить время реакции. Чистота соединений **11 b-d** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектрах химической ионизации каждого из эпоксидов наблюдали пики, соответствующие пикам их молекулярных ионов.

Важным является селективное восстановление нитрильной группы (схема 43) в соединениях **11 b-d**, так как позволяет получить соответствующие амины **12 b-d**. Согласно общей концепции синтеза ключевых структурных фрагментов [60], данные вещества в дальнейшем могут быть использованы в качестве билдинг-блоков для синтеза соединений с полезной биологической активностью

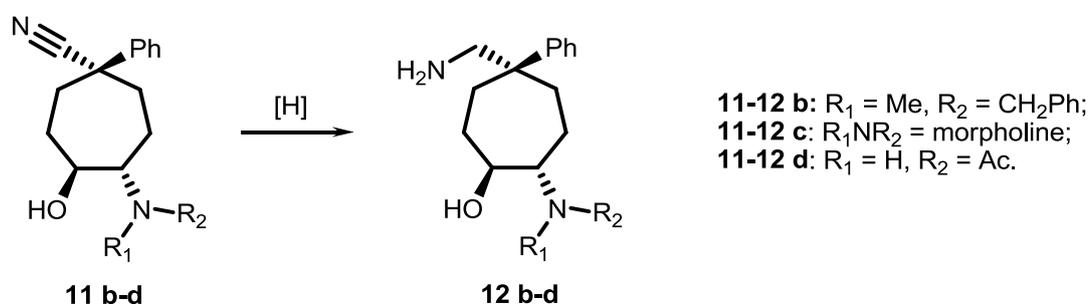


Схема 43. Селективное восстановление нитрильной группы.

Наличие в структурах нитрилов **11 b-d** аминоспиртового фрагмента накладывает ограничения на применение способов селективного восстановления нитрильной группы. Так, в случае соединений **11 b** и **11 c** восстановление (табл. 7) избытком литийалюмогидрида в ТГФ и в трет-бутилметилом эфире [144] привело к образованию соответствующих аминов **12 b** и **12 c** с низким выходом, которые не удалось выделить в чистом виде. При обработке нитрилов **11**

b-d боргидридом натрия в метаноле [145] выход аминов **12 b-d** оказался низким, а сами они не были получены в индивидуальном состоянии.

Таблица 7. Селективное восстановление нитрилов **11 b-d** до аминов **12 b-d**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|-------------|--|-------|----------|-------------|----------|
| 11 b | 2.1 экв. LiAlH ₄ / ТГФ | 0÷20 | 3 | 12 b | 27* |
| | 5 экв. NaBH ₄ / MeOH | 20÷50 | 5 | | ~ 32* |
| | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | 90 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | ~ 100 |
| 11 c | 2.1 экв. LiAlH ₄ / ТГФ | 0÷20 | 3 | 12 c | 22* |
| | 5 экв. NaBH ₄ / MeOH | 20÷50 | 5 | | ~ 30* |
| | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | 93 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | ~ 100 |
| 11 d | 5 экв. NaBH ₄ / MeOH | 20÷50 | 5 | 12 d | ~ 15* |
| | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | 94 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 12 | | ~ 100 |

(*) - выходы приведены согласно данным LC/MS-спектрометрии.

Однако восстановление нитрилов **11 b-d** удалось осуществить гидрированием водородом на никеле Ренея в спиртовых растворах аммиака [146]. Было установлено, что с практически количественным выходом восстановление происходит в растворе аммиака в метаноле, а в растворе аммиака в этаноле выходы продукта снижаются (табл. 7). Восстановление нитрилов данного класса водородом на никеле Ренея оказалось очень удачным, что позволило получить большое количество C7 циклоалифатических аминов (см. далее). Чистота соединений **12 b-d** подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектрах химической ионизации каждого из аминов наблюдали пики, соответствующие молекулярным ионам.

Наличие в органических соединениях нитрильных групп, как правило, позволяет получать [147] не только аминотетильные производные при гидри-

ровании, но и производные карбоновых кислот (схема 44), представляющие интерес при поиске биологически активных соединений.

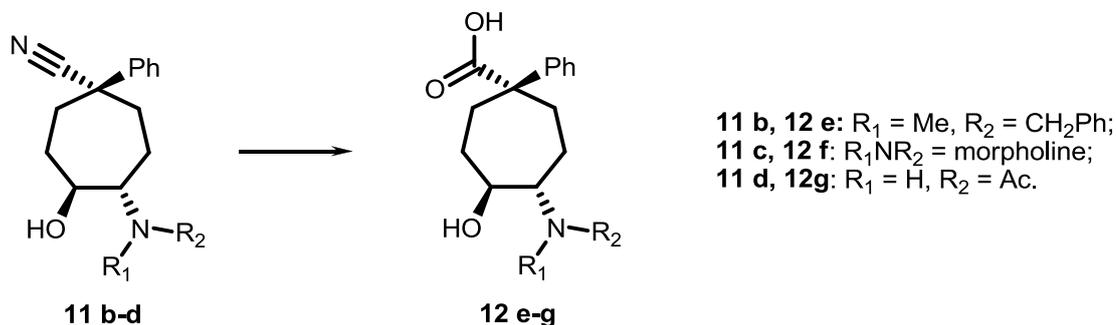


Схема 44. Гидролиз нитрилов **11 b-d**.

Гидролиз нитрилов **11 b-d** в присутствии серной кислоты различных концентрациях и температурах приводил к образованию смесей продуктов неустановленного строения.

Таблица 8. Гидролиз нитрилов **11 b-d** и получение кислот **12 e-f**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|------------|--|--------|----------|------------|-------------------|
| 11b | 1.0÷10.0 экв. H ₂ SO ₄ / H ₂ O | 50÷100 | 5 | 12e | - |
| | 1.0÷10.0 экв HCl / H ₂ O | 50÷100 | 5 | | - |
| | 1.0÷10.0 экв MOH / H ₂ O / EtOH | 50÷100 | 24 | | < 5 ^{**} |
| | 1.0÷10.0 экв MOH / H ₂ O / EtOH / H ₂ O ₂ | 50÷100 | 24 | | <10 ^{**} |
| 11c | 1.0÷10.0 экв. H ₂ SO ₄ / H ₂ O | 50÷100 | 5 | 12f | - |
| | 1.0÷10.0 экв HCl / H ₂ O | 50÷100 | 5 | | - |
| | 1.0÷10.0 экв MOH* / H ₂ O / EtOH | 50÷100 | 24 | | < 5 ^{**} |
| | 1.0÷10.0 экв MOH / H ₂ O / EtOH / H ₂ O ₂ | 50÷100 | 24 | | <10 ^{**} |
| 11d | 1.0÷10.0 экв. H ₂ SO ₄ / H ₂ O | 50÷100 | 5 | 12g | - |
| | 1.0÷10.0 экв HCl / H ₂ O | 50÷100 | 5 | | - |
| | 1.0÷10.0 экв MOH / H ₂ O / EtOH | 50÷100 | 24 | | < 5 ^{**} |
| | 1.0÷10.0 экв MOH / H ₂ O / EtOH / H ₂ O ₂ | 50÷100 | 24 | | <10 ^{**} |

(*)- MOH = KOH, NaOH, LiOH; (**)- выходы приведены согласно данным LC/MS-спектрометрии.

В присутствии соляной кислоты при различных температурах гидролиз нитрилов **11 b-d** не происходил и из реакционных смесей были выделены исходные соединения. Проведение процесса в щелочных средах также не позволило получить карбоновые кислоты **12 e-g**. После кипячения нитрилов **11 b-d** в концентрированных водноспиртовых растворах щелочей без и в присутствии пероксида водорода продукты гидролиза **12 e-g** детектировали только в масс-спектрах реакционных смесей. Таким образом, карбоновые кислоты **12 e-f** получить не удалось (табл. 8).

Несмотря на это, наличие в соединении **12 b** первичной и вторичной аминогрупп позволяет провести ацилирование и дебензилирование, в результате чего образуется амин **14 b**, в котором наиболее реакционноспособной оказывается N-метиламиногруппа (схема 45).

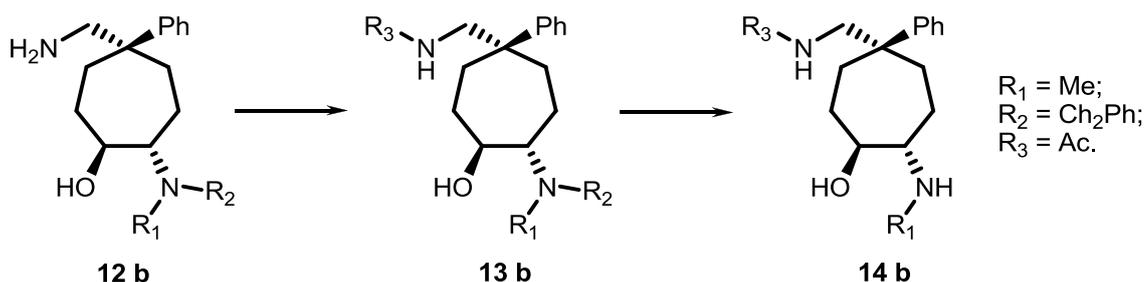


Схема 45. Синтез соединения **14 b**.

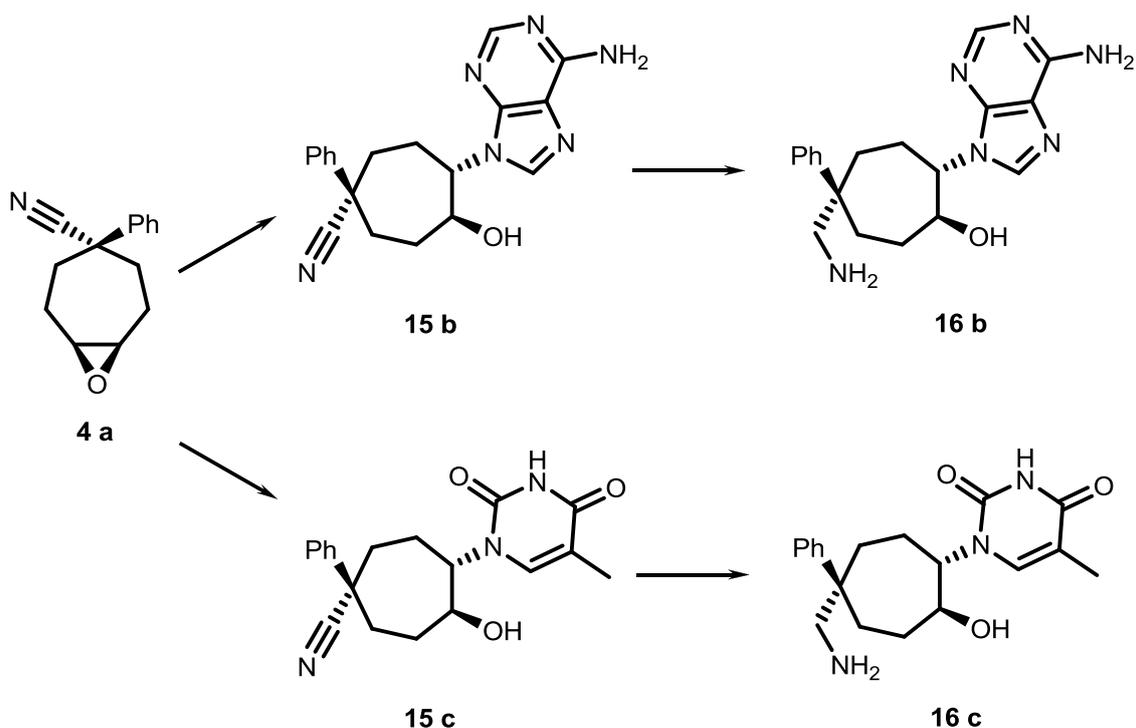
Первичный амин **12 b** ацилировали уксусным ангидридом в ацетонитриле при комнатной температуре [148] и с количественным выходом получали соединение **13 b**. Гидрогенолизом бензильной группы соединения **13 b** на палладии в этиловом спирте [149] синтезирован амин **14 b** (табл. 9).

Таблица 9. Ацилирование **12 b** и гидрирование **13 b**.

| Исходные соединения | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 12b | 1.05 экв. (Ac) ₂ O / CH ₃ CN | 20 | 1÷2 | 13b | ~ 95 |
| 13b | Pd (C) / EtOH / H ₂ 2 ати | 20 | 8÷12 | 14b | ~ 100 |

Чистота соединений **13 b** и **14 b** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Одним из основных этапов работы (схема 46) стало исследование получения на основе эпоксида **4 a** производных циклогептана – синтетических аналогов нуклеозидов **16 b** и **16 c**.

Схема 46. Синтез циклогептансодержащих аналогов нуклеозидов **16 b** и **16 c**.

Синтез аналогов нуклеозидов с размером углеродного цикла от пяти до семи атомов углерода является исключительно интересной синтетической задачей, так как соединения со структурой такого типа [60,61] обладают противовирусной и противомикробной активностью. Кроме того, согласно концепции синтеза новых аналогов нуклеозидов в их молекулах желательно наличие высо-

кореакционноспособной функциональной группы для последующего варьирования свойств биологически активных соединений. Раскрытие эпоксидов на основе циклических C5-C6 олефинов представляет собой эффективный и относительно простой способ получения структур указанного типа. В то же время взаимодействие эпоксидов на основе C7 олефинов с нуклеиновыми основаниями исследовано недостаточно [61], поэтому отсутствуют закономерности осуществления раскрытия эпоксидов такого типа.

В качестве нуклеиновых оснований нами выбраны аденин и тимин (схема 46), так как аналоги нуклеозидов на их основе обладают полезной биологической активностью. Нуклеофильность атомов азота аденина и тимина относительно невысока, поэтому часто реакции раскрытия эпоксидов с их участием протекают только в случае депротонирования атомов азота при действии оснований [61].

Было установлено, что нагревание эпоксида **4 a** с аденином или тиминном в ДМФА в присутствии карбоната калия при температуре до 140°C не приводит к образованию продуктов раскрытия эпоксидного цикла **15 b** и **15 c** (табл. 10). Предварительное генерирование N-аниона аденина и тимина в ТГФ или ДМФА при пониженной температуре воздействием гидрида натрия [64] и последующее введение в реакционную массу эпоксида **4 a** при различных температурах в инертной атмосфере приводили к образованию соединений **15 b** и **15 c** с очень низкими выходами. Никаких преимуществ по сравнению с гидридом натрия не принесло и использование бис-(триметилсилил)амидов натрия и калия [64] в ТГФ.

В качестве депротонирующих агентов для нуклеиновых оснований успешно применяют органические ненуклеофильные основания, например, 1,8-дизабициклоундец-7-ен (ДБУ) [64]. При проведении взаимодействия (табл. 10) эпоксида **4 a** с аденином и тиминном в присутствии ДБУ как в безводном диметилформамиде при 100÷140°C, так и в абсолютном этаноле при 78°C образовывались соединения **15 b** и **15 c** соответственно, но, по-прежнему, с низким выходом. Было установлено, что реакции эпоксида **4a** с нуклеиновыми основани-

ями в присутствии ДБУ под воздействием микроволнового излучения [65, 150] при 140°C позволяет увеличить выходы целевых продуктов **15 b** и **15 c** от умеренных (в ДМФА) до высоких (в этаноле).

Таблица 10. Условия реакций эпоксида **4 a** с нуклеиновыми основаниями.

| Исходные соединения | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|---|---------|----------|------------------|----------|
| 4a + аденин | ~ 10.0 экв. K ₂ CO ₃ / ДМФА | 100÷140 | 8÷12 | 15b | - |
| | 1.1÷2.5 экв. NaN / ТГФ | 20÷58 | 3÷8 | | - |
| | 1.1÷2.5 экв. NaN / ДМФА | 20÷140 | 3÷8 | | ~ 10 |
| | 1.1÷1.3 экв. NaNMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 14 |
| | 1.1÷1.3 экв. KHMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 12 |
| | 1.1÷2.0 экв. ДБУ / ДМФА | 100÷140 | 3÷8 | | ~ 25 |
| | 1.1÷2.0 экв. ДБУ / EtOH | 78 | 3÷8 | | ~ 32 |
| | 1.5 экв. ДБУ/ ДМФА / MW-изл. | 140 | 1 | | 45 |
| | 1.5 экв. ДБУ / EtOH / MW-изл. | 140 | 1 | | 87 |
| 4a + тимин | ~ 10.0 экв. K ₂ CO ₃ / ДМФА | 100÷140 | 8÷12 | 15c | - |
| | 1.1÷2.5 экв. NaN / ТГФ | 20÷58 | 3÷8 | | - |
| | 1.1÷2.5 экв. NaN / ДМФА | 20÷140 | 3÷8 | | ~ 16 |
| | 1.1÷1.3 экв. NaNMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 14 |
| | 1.1÷1.3 экв. KHMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 20 |
| | 1.1÷2.0 экв. ДБУ / ДМФА | 100÷140 | 3÷8 | | ~ 22 |
| | 1.1÷2.0 экв. ДБУ / EtOH | 78 | 3÷8 | | ~ 28 |
| | 1.5 экв. ДБУ/ ДМФА / MW-изл. | 140 | 1 | | 40 |
| | 1.5 экв. ДБУ / EtOH / MW-изл. | 140 | 1 | | 80 |

Чистота соединений **15 b** и **15 c** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Также было проведено исследование строения соединений **15 b** и **15 c** методами двумерной ЯМР-спектроскопии

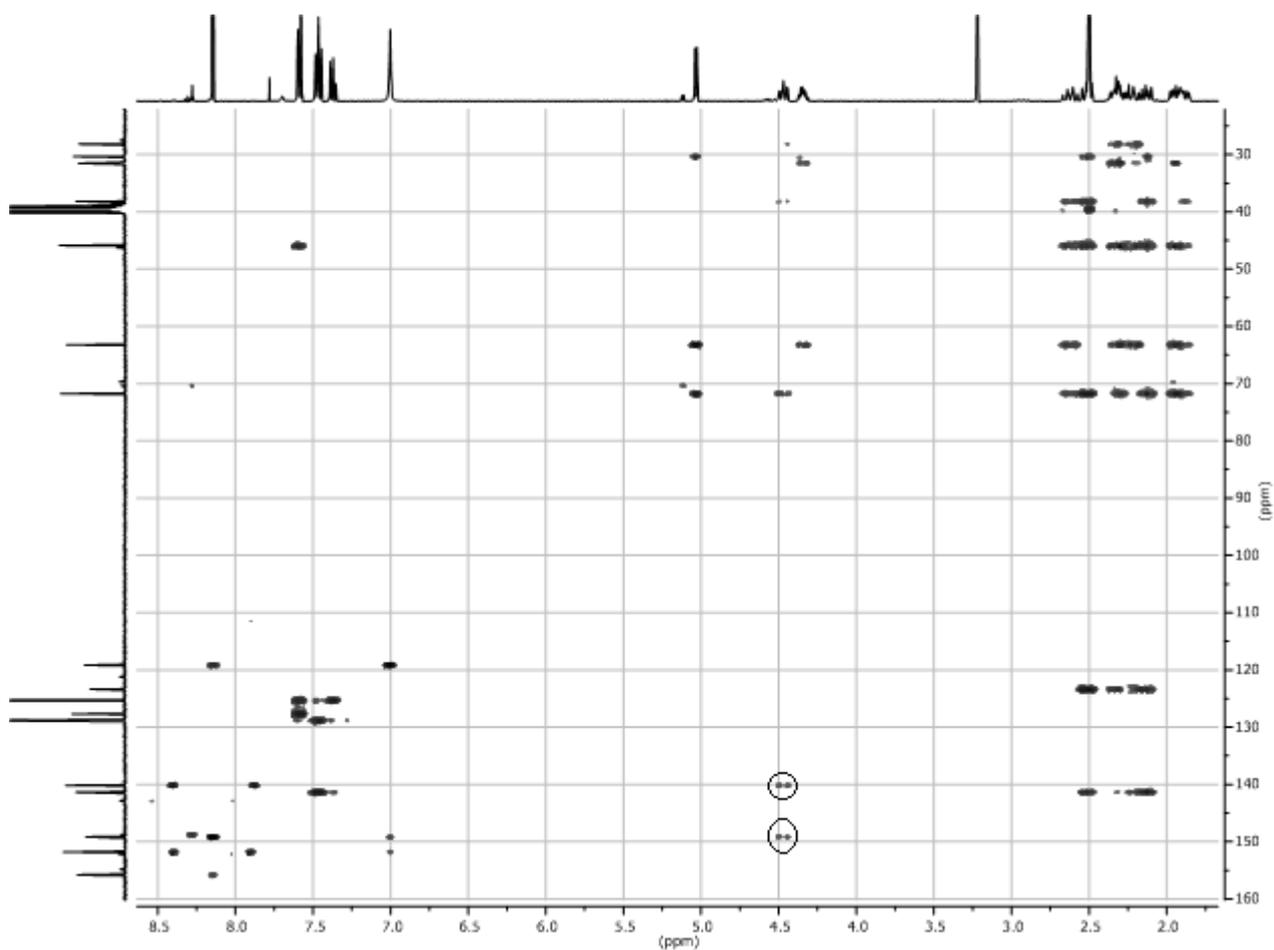
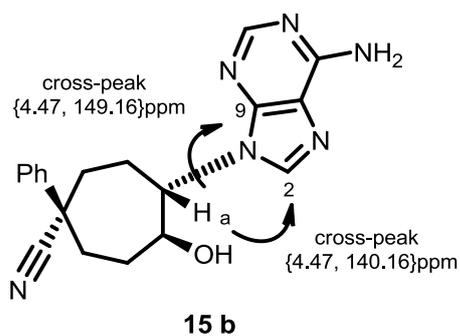


Рис. 3. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения **15 b**.

Наличие в спектре ^1H - ^{13}C НМВС соединения **15 b** (рис. 3) кросс-пика $\{4.47 \leftrightarrow 140.16\}$ ppm сигналов протона Н(а) и атома углерода С(2), а также кросс-пика $\{4.47 \leftrightarrow 149.16\}$ ppm сигналов протона Н(а) и атома углерода С(9) однозначно свидетельствует, что раскрытие эпиксидного цикла в диастереомере **4 a** произошло за счет взаимодействия с атомом N(1) аденина.

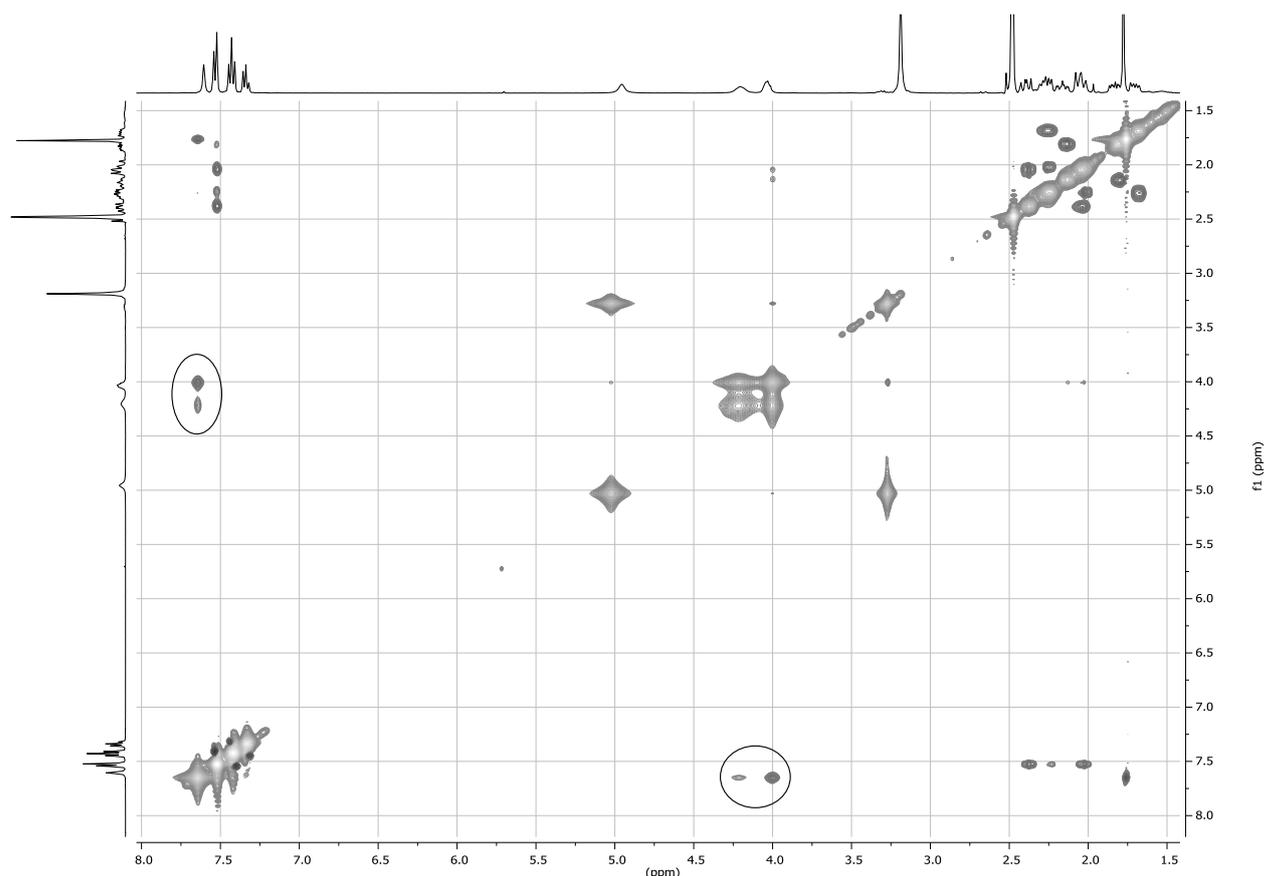
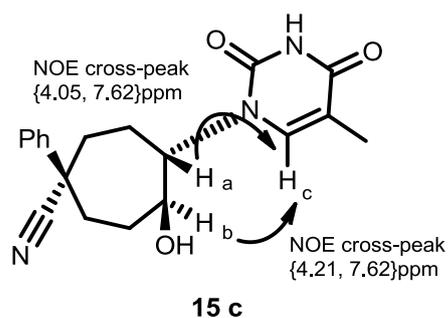


Рис. 4. Спектр 2D-NOESY соединения **15 c**.

В спектре 2D-NOESY соединения **15 c** (рис. 4) присутствуют кросс-пик {4.05↔7.62}ppm сигналов протона H(a) и протона H(c), а также кросс-пик {4.21↔7.62}ppm сигналов протона H(a) и протона H(c). Это однозначно подтверждает, что раскрытие эпоксидного цикла в диастереомере **4 a** произошло за счет взаимодействия с атомом N(1) тимины.

Восстановление нитрилов **15 b** и **15 c** (схема 46) до аминов **16 b** и **16 c** было осуществлено [146] в соответствии с разработанным нами методом (схема

43; табл. 7). Единственной модификацией в случае соединений **15 b** и **15 c** стало гидрирование при повышенной температуре, так как исходные нитрилы недостаточно растворимы при комнатной температуре (табл. 11)

Таблица 11. Гидрирование нитрилов **15 b** и **15 c**.

| Исходные соедин. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|------------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 15b | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 72 | 16b | ~ 95 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 60 | 12 | | ~ 100 |
| 15c | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 72 | 16c | ~ 93 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 60 | 12 | | ~ 100 |

Чистота соединений **16 b** и **16 c** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

2.3. Синтез (1S,2R,3S,5S)-5-(аминометил)-3-(бензил(метил)амино)-5-фенилциклогептан-1,2-диола

Как отмечалось в обзоре литературы, синтез полизамещенных производных C5-C7 карбоциклов представляет интерес для последующего получения на их основе разнообразных соединений с биологической активностью [60, 61, 64]. Полизамещенные C5-C6 карбоциклические структуры синтезируют в несколько стадий [64]. Во многих вариантах таких превращений в качестве исходных соединений выступают C5-C6 эпоксиды [61], из которых относительно несложно получают α -гидроксициклоолефины. Последние, в свою очередь, вступают в реакции эпексидирования по Шарплессу с образованием пяти- и шестичленных α -гидроксиэпоксидов [66, 67, 69]. Раскрытие циклических α -гидроксиэпоксидов также можно провести селективно [68, 69], что открывает прямой доступ к полизамещенным C5-C6 карбоциклам.

Нами была исследована принципиальная возможность реализации описанного выше подхода для диастереоселективного и региоселективного синтеза аминодиолов циклогептанового ряда (схема 41).

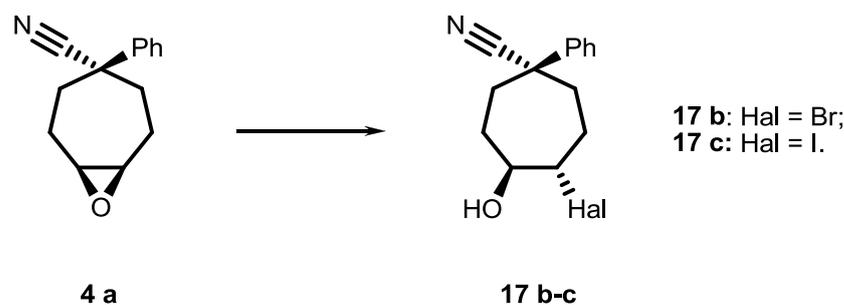


Схема 47. Получение галогенгидринов **17 b-c** на основе эпоксида **4 a**.

Галогеногидрины (схема 47) являются наиболее универсальными интермедиатами для последующего получения α -гидроксиэпоксидов (схема 41). Было установлено (табл. 12), что взаимодействие эпоксида **4 a** с бромидом или йодидом лития в присутствии перхлората лития в ацетонитриле [72, 73] происходило с неполной конверсией, поэтому соответствующие бромогидрин **17 b** и йодогидрин **17 c** в индивидуальном виде получены не были.

Таблица 12. Условия синтеза галогеногидринов **17 b** и **17 c**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 4a | NaBr / 1.0-2.0 экв LiClO ₄ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | 17b | ~ 25* |
| | NaBr / 0.5-1.5 экв CeCl ₃ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 25* |
| | NaBr / 0.5-1.5 экв Zn(ClO ₄) ₂ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 30* |
| | NH ₄ Br / 0.5-1.5 экв CeCl ₃ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 30* |
| | NH ₄ Br / 0.5-1.5 экв Zn(ClO ₄) ₂ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 30* |
| | Br ₂ / 1.1 экв P(Ph) ₃ / CH ₂ Cl ₂ | 20 | 1÷2 | | ~ 40* |
| | NaI / 1.0-2.0 экв LiClO ₄ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | 17c | ~ 30* |
| | NaI / 0.5-1.5 экв CeCl ₃ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 45 |
| | NaI / 0.5-1.5 экв Zn(ClO ₄) ₂ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 50 |
| | NH ₄ I / 0.5-1.5 экв CeCl ₃ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 65 |
| | NH ₄ I / 0.5-1.5 экв Zn(ClO ₄) ₂ / CH ₃ CN | 20÷85 | 2÷4 | | ~ 70 |
| | I ₂ / 1.1 экв P(Ph) ₃ / CH ₂ Cl ₂ | 20 | 1÷2 | | ~ 100 |

(*) - выходы приведены согласно данным LC/MS-спектрометрии.

Раскрытие эпоксида **4 a** в присутствии смесей бромида натрия с хлоридом церия(III) или перхлоратом цинка [72, 74] в ацетонитриле также происходило с образованием значительного количества побочных соединений. В результате соединения **17 b** в чистом виде выделить не удалось. В аналогичных условиях при использовании смесей йодида натрия с хлоридом церия(III) или перхлоратом цинка из эпоксида **4 a** гладко образуется йодогидрин **17 c** с умеренными выходами. Раскрытие эпоксида **4 a** бромидом или йодидом аммония в присутствии перхлората лития или хлорида церия(III) в ацетонитриле также не происходило с полной конверсией и характеризовалось низкими выходами. Успешным оказалось проведение раскрытия эпоксидного цикла бромом или йодом в присутствии трифенилфосфина в ДХМ [73]. Однако бромогидрин **17 b** выделить не удалось, но с количественным выходом образовывался йодогидрин **17 c** (табл. 12). Чистота соединения **17 c** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Йодогидрин **17 c** оказался реакционноспособным соединением, поэтому из него не удалось напрямую получить C7 циклический гидроксифенин **20**, в условиях элиминирования HI из **17 c** образовывался в основном исходный эпоксид **4 a**, а не соединение **20**. Осуществить данное превращение нам удалось в несколько стадий с предварительным получением O-защищенных производных йодогидрина **17 c**. В качестве легко удаляемых защитных групп для гидроксила были выбраны тетрагидропирановая, триметилсилильная и ацетильная группы (схема 48) [151]. Предполагалось, что основной функцией этих групп станет блокирование нежелательного образования исходного эпоксида **4 a** из йодогидрина **17 c** в условиях реакции элиминирования HI при формировании эндоциклической двойной связи

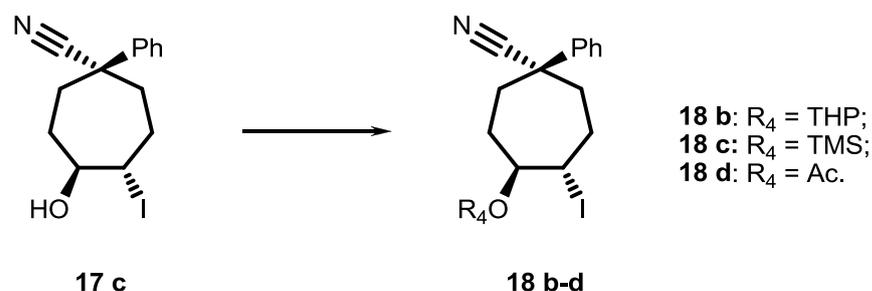


Схема 48. Получение O-защищенных производных **18 b-d**.

Взаимодействие йодогидрина **17 c** с 2,3-дигидропираном как в диоксане, так и в дихлорметане (табл. 13) в присутствии толуолсульфокислоты не позволило получить соединение **18 b** в чистом виде.

Таблица 13. Условия синтеза производных **18 b-d**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|-------------|---|--------|----------|------------------|----------|
| 17 c | 1.0-1.2 экв дигидропиран/ TsOH (кат.) / ДХМ | 20÷40 | 2÷8 | 18 b | ~ 10* |
| | 1.0-1.2 экв дигидропиран/ TsOH (кат.) / диоксан | 20÷100 | 2÷12 | | ~ 12* |
| | 1.0-1.2 экв дигидропиран/ CF ₃ COOH (кат.) / ДХМ | 20÷40 | 2÷8 | | ~ 10* |
| | 1.0-1.2 экв дигидропиран/ CF ₃ COOH (кат.) / диоксан | 20÷100 | 2÷12 | | ~ 10* |
| | 1.1 экв TMSCl / 1.0 экв Et ₃ N / TsOH (кат.) / ДХМ | 20 | 1 | 18 c | ~ 92 |
| | 1.1 экв TMSCl / 1.0 экв имидазол / TsOH (кат.) / ДХМ | 20 | 1 | | ~ 100 |
| | 1.1 экв Ac ₂ O / 1.0 экв Et ₃ N / TsOH (кат.) / ДХМ | 20 | 1 | 18 d | ~ 89 |
| | 1.1 экв Ac ₂ O / 1.0 экв Et ₃ N / TsOH (кат.) / CH ₃ CN | 20 | 1 | | ~ 100 |

(*) - выходы приведены согласно данным LC/MS-спектрометрии.

Также не привело к успеху проведение процесса с использованием как кислотного катализатора трифторуксусной кислоты. По-видимому, это связано со значительными пространственными затруднениями между объемной фе-

нитрильной группой в исходном субстрате **17 c** и тетрагидропирановым циклом вводимой защитной группы. В то же время было установлено, что образование продукта **18 c** из соединения **17 c** происходит гладко и с высоким выходом при проведении реакции **17 c** с триметилсилилхлоридом в присутствии эквимолярного количества триэтиламина в дихлорметане. При использовании имидазола (табл. 13) вместо триэтиламина выход соединения **18 c** оказывался практически количественным. Соединение **18 d** образуется гладко при взаимодействии **17 c** с уксусным ангидридом в дихлорметане или ацетонитриле. Чистота соединений **18 c** и **18 d** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Следующим этапом (схема 49) стало изучение возможности элиминирования HI [152] в субстратах **18 c** и **18 d** с сохранением нитрильной группы.

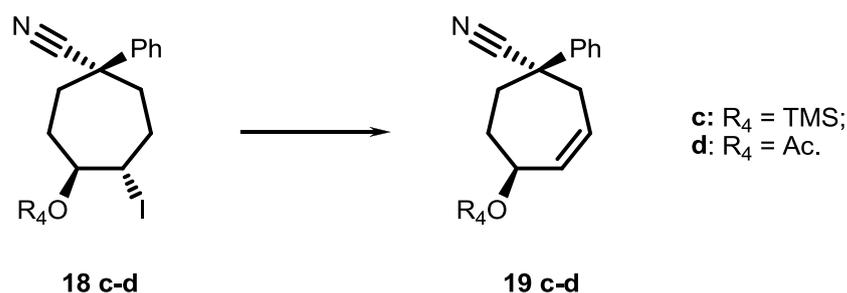


Схема 49. Получение **19 c-d** при элиминировании производных **18 c-d**.

Взаимодействие йодогидрина **18 c** с *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране или в толуоле приводило к образованию трудноразделимой смеси продукта **19 c** и эпоксида **4 a**. Замена *трет*-бутилата калия на бис-(триметилсилил)амид калия не привела к желаемому результату, и образование целевого продукта **19 c** в этом случае удалось зафиксировать только в масс-спектрах реакционных смесей. При использовании ДБУ в качестве элиминирующего агента из соединения **18 c** (табл. 14) образовывались смеси веществ не установленного строения. Такое поведение йодогидрина **18 c** обусловлено легким удалением защитной группы у атома кислорода.

Было установлено (табл. 14), что О-ацетильная группа йодогидрина **18 d** более устойчива к действию сильных оснований, способствующих элиминированию HI. Так, при взаимодействии йодогидрина **18 d** с *трет*-бутилатом калия в тетрагидрофуране или в толуоле было получено с достаточно умеренным выходом соединение **19 d**, образования эпоксида **4 a** при этом не наблюдалось. При применении бис-(триметилсилил)амида калия выход продукта **19 d** незначительно возрастал (табл. 14).

Таблица 14. Условия реакций элиминирования соединений **18 c** и **18 d**.

| Исходные соединения | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|---------------------|--|--------|----------|------------|----------|
| 18c | 1.1÷1.3 экв. <i>t</i> -BuOK / ТГФ | 20÷58 | 2÷5 | 19c | ~ 20* |
| | 1.1÷1.3 экв. <i>t</i> -BuOK / толуол | 20÷100 | 2÷5 | | ~ 20* |
| | 1.1÷1.3 экв. KNMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 25* |
| | 1.1÷1.3 экв. KNMDS / толуол | 0÷100 | 2÷5 | | ~ 25* |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ/ CH ₃ CN | 20÷85 | 3÷8 | | - |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ/ диметоксиэтан | 20÷110 | 3÷8 | | - |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ / толуол | 20÷100 | 3÷8 | | - |
| | ДБУ (чистый) | 40÷45 | 8÷12 | | - |
| 18d | 1.1÷1.3 экв. <i>t</i> -BuOK / ТГФ | 20÷58 | 2÷5 | 19d | ~ 30 |
| | 1.1÷1.3 экв. <i>t</i> -BuOK / толуол | 20÷100 | 2÷5 | | ~ 30 |
| | 1.1÷1.3 экв. KNMDS / ТГФ | 0÷58 | 2÷5 | | ~ 35 |
| | 1.1÷1.3 экв. KNMDS / толуол | 0÷100 | 2÷5 | | ~ 37 |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ/ CH ₃ CN | 20÷85 | 3÷8 | | ~ 50 |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ/ диметоксиэтан | 20÷110 | 3÷8 | | ~ 55 |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ / толуол | 20÷100 | 3÷8 | | ~ 55 |
| | 1.5÷3.0 экв. ДБУ/ AgOH/ CH ₃ CN | 85 | 3÷8 | | ~ 85 |
| | ДБУ (чистый) | 40÷45 | 12 | | ~ 97 |

(*) - выходы приведены согласно данным LC/MS-спектрометрии.

В результате нагревания йодогидрина **18 d** в ацетонитриле, толуоле или 1,2-диметоксиэтане в присутствии избытка ДБУ (табл. 14) олефин **19 d** уда-

лось выделить с умеренным выходом [75]. Следует отметить, что повышение температуры или увеличение времени приводило к увеличению количества побочных веществ. Использование смеси ДБУ с гидроксидом серебра при проведении элиминирования **18 d** в среде кипящего ацетонитрила позволило получить олефин **19 d** с высоким выходом [75]. В ходе дальнейших исследований было установлено, что нагревание соединения **18 d** в чистом ДБУ при температурах 40÷45°C (не выше!) приводит к образованию целевого субстрата **19 d** с количественным выходом. Чистота соединения **19 d** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Гидролиз (схема 50) O-ацетильной защитной группы в соединении **19 d** [151] был проведен без особых затруднений (табл. 15).

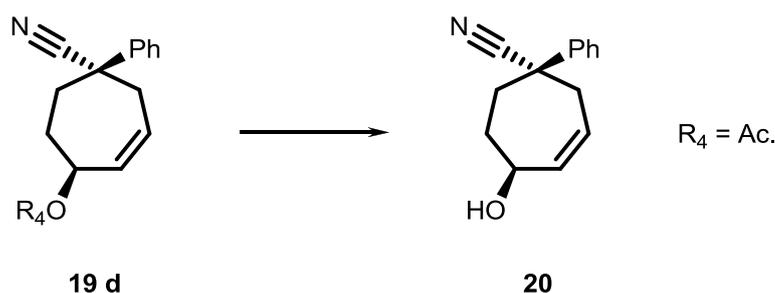


Схема 50. Синтез циклического α-гидроксиолефина **20**.

Таблица 15. Условия гидролиза ацетильного производного **19 d**.

| Исходные соединения | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|---|-------|----------|------------------|----------|
| 19 d | 1.1÷1.2 экв NaOH / EtOH/ H ₂ O | 60 | 4 | 20 | ~ 95 |
| | 1.1÷1.2 экв LiOH / EtOH/ H ₂ O | 20 | 2 | | ~ 97 |

Чистота соединения **20** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Синтез диастеремерно чистых циклических α-гидроксиэпоксидов и их замещенных из соответствующих α-гидроксиолефинов (схема 51) является актуальной задачей [76-81], так как при последующих трансформациях эпоксидов

данного класса могут быть синтезированы соединения, обладающие биологической активностью. Кроме того, для α -гидроксиолефинов с размером цикла C7 на практически отсутствует информация о наличии или отсутствии взаимного влияния гидроксильной группы и заместителей на диастереоселективность эпексидирования двойной связи в цикле

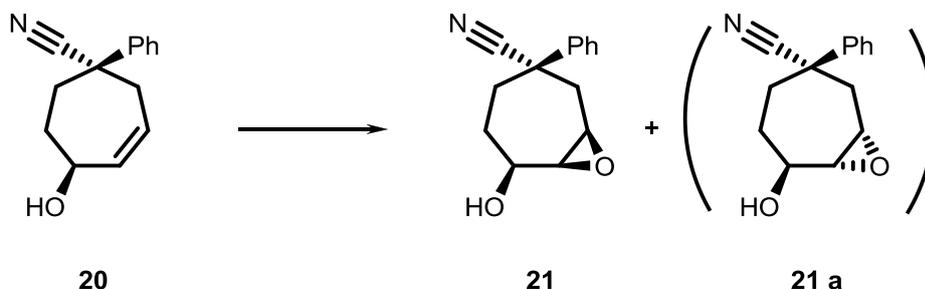


Схема 50. Диастереселективное эпексидирование α -гидроксиолефина **20**.

Взаимодействие α -гидроксиолефина **20** с *m*-CPBA в присутствии фосфатного буфера в дихлорметане (табл. 16) при пониженной температуре приводило к образованию смеси двух диастереомерных α -гидроксиэпексидов **21** и **21 a** в соотношении 2:1. При использовании бензола образовывались диастереомеры в соотношении 4:1. Интересно отметить, что проведение эпексидирования в бензоле при пониженной температуре без внесения в реакционную массу фосфатного буфера приводило к росту соотношения диастереомеров до 6:1. К сожалению, выделить оба диастереомера в индивидуальном виде (табл. 16) не удалось.

В дальнейшем было установлено, что система на основе металлокомплексного катализатора $\text{VO}(\text{асас})_2$ и *трет*-бутилпероксида является оптимальной для осуществления эпексидирования соединения **20** с высокой степенью диастереоселективности. Так, из олефина **20** при комнатной температуре в дихлорметане в присутствии 10% (мол.) $\text{VO}(\text{асас})_2$ и при значительном избытке *трет*-бутилпероксида с хорошим выходом образовывался преимущественно диастереомер **21** с незначительной примесью **21 a** (табл. 16). Проведение эпексидирования **20** в бензоле при аналогичных загрузках компонентов приводило лишь к незначительному увеличению общего выхода продуктов реакции, но не

предотвращало образование примеси минорного диастереомера **21 а**. Однако эпексидирование соединения **20** в дихлорметане в присутствии 7% (мол.) VO(асас)₂ и меньших количеств *трет*-бутилпероксида с длительной выдержкой реакционной массы при 2÷4°С позволило получить диастереомер **21** с практически количественным выходом.

Таблица 16. Условия эпексидирования α-гидроксиолефина **20**.

| Исх. соед. | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты | Соотн. изомеров 21:21а | Выход, % |
|------------|---|-------|----------|----------------|------------------------|----------|
| 20 | 1.1-1.5 экв. <i>m</i> -СРВА/ ДХМ 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 0÷20 | 5 | 21, 21а | 2:1* | - |
| | 1.1-1.5 экв. <i>m</i> -СРВА/ бензол 0,2 М Na ₂ HPO ₄ буфер | 0÷20 | 5 | | 4:1* | - |
| | 1.1-1.5 экв. <i>m</i> -СРВА/ бензол | 0÷20 | 5 | | 6:1* | 36 |
| | 10% мол. VO(асас) ₂ / 6 экв. ТВНР/ ДХМ (0.05 М) | 0÷20 | 8 | | ~ 50:1 | ~ 70 |
| | 10% мол. VO(асас) ₂ / 6 экв. ТВНР/ ДХМ (0.1 М) | 0÷20 | 5 | | ~ 50:1 | ~ 70 |
| | 10% мол. VO(асас) ₂ / 6 экв. ТВНР/ бензол (0.1 М) | 0÷20 | 5 | | ~ 50:1 | ~ 73 |
| | 7% мол. VO(асас) ₂ / 4 экв. ТВНР/ ДХМ (0.05 М) | 2÷4 | 16 | | ~ 100:1 | ~ 94÷95 |
| | 7% мол. VO(асас) ₂ / 4 экв. ТВНР/ ДХМ (0.1 М) | 2÷4 | 16 | | ~ 100:1 | ~ 94÷95 |

* - соотношение изомеров **21** и **21а** было определено методом LC/MS спектрометрии.

Также необходимо отметить, что в литературе рекомендуется проводить подобные процессы эпексидирования при разбавлении реакционной массы растворителем, обеспечивающим концентрацию исходного олефина не выше 0.05 моль/л. Нами было установлено, что увеличение концентрации олефина **20** до 0.1 моль/л не влияет на степень диастереоселективности процесса. Чистота диастереомера **21** после последовательной очистки хроматографией и перекри-

сталлизацией была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Диастереомер **21 а** выделить в чистом виде не удалось.

Соединение **21** является кристаллическим, поэтому его строение было однозначно определено методом РСА (см. рис. 5). Кристаллографические параметры и характеристики расшифровки и уточнения структур приведены в табл. 17 (см. также Приложение 3).

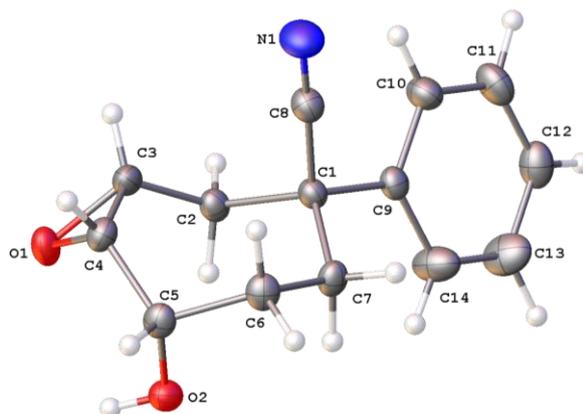


Рис. 5. Строение основного диастереомера **21**; эллипсоиды тепловых колебаний атома рассчитаны на уровне вероятности 50%.

Таблица 17. Длины связей (d , Å) в молекуле соединения **21**.

| Связь | d | Связь | d |
|-------|----------|---------|----------|
| O1–C3 | 1.450(3) | C7–C1 | 1.551(4) |
| O1–C4 | 1.448(3) | C1–C8 | 1.483(4) |
| N1–C8 | 1.137(4) | C1–C9 | 1.536(3) |
| C1–C2 | 1.558(3) | C9–C10 | 1.387(4) |
| C2–C3 | 1.558(3) | C10–C11 | 1.510(2) |
| C3–C4 | 1.459(4) | C11–C12 | 1.210(2) |
| C4–C5 | 1.517(4) | C12–C13 | 1.336(1) |
| C5–C6 | 1.527(4) | C13–C14 | 1.465(2) |
| C6–C7 | 1.533(4) | C14–C9 | 1.495(3) |

Геометрия цикла в соединении **21** (рис. 5) достаточно сильно искажена. Трансаннулярное взаимодействие фенильного заместителя с эпоксидным циклом и гидроксигруппой молекулы вызывает изменение геометрии цикла, которое, с другой стороны, компенсируется диполь-дипольным отталкиванием между нитрильной группой и кислородсодержащими фрагментами молекулы **21**. Поэтому в равновесной конформации нитрильная группа достаточно сильно экранирует атомы C3 и C4, входящие в эпоксидный цикл и являющиеся реакционноспособными центрами при взаимодействии с нуклеофилами. Таким образом, их экранирование может приводить к образованию продуктов неожиданного строения при осуществлении попыток раскрытия эпоксидного цикла в соединении **21**.

Нами была исследована реакционная способность эпоксидного цикла в соединении **21** в реакциях с вторичными аминами (схема 51).

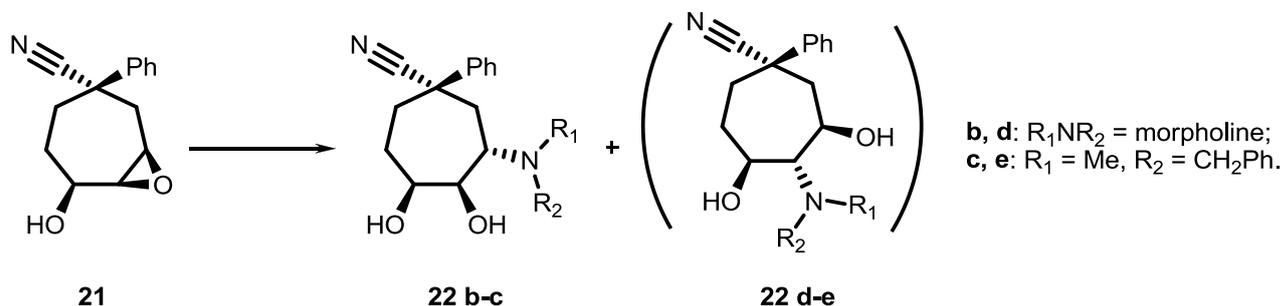


Схема 51. Региоселективное раскрытие α -гидроксиэпоксида **21**.

В некоторых случаях, как упоминалось ранее в обзоре литературы, пространственные затруднения в молекулах исходных эпоксидов и (или) электронные эффекты заместителей, располагающихся в непосредственной близости от эпоксидного цикла, могут приводить к преимущественному образованию одного из двух региоизомеров. Однако наиболее распространенным методом является раскрытие эпоксидного цикла α -гидроксиэпоксидов в присутствии алколюлятов титана (IV), в ходе которого нуклеофил атакует положение C3 цикла.

Взаимодействие соединения **21** с N-метилбензиламином и морфолином проводили в различных условиях (табл. 18). В присутствии перхлората цинка или перхлората лития в диоксане при кипении были получены смеси **22 b** и **22 d**, а также **22 c** и **22 e** в соотношениях приблизительно 2,0÷2,5 : 1. При нагревании α -гидроксиэпоксида **21** в N-метилбензиламинe и морфолине в присутствии перхлоратов также привело к образованию смесей соответствующих диастереомеров **22 b,d** и **22 c,e** в соотношении 2 : 1.

Таблица 18. Условия региоселективного раскрытия α -гидроксиэпоксида **21**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Соотн. изомеров* | Выход, % |
|------------|--|-------|----------|-------------------|------------------|----------|
| 21 | 1.2 экв. LiClO ₄ / диоксан/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 22 c, 22 e | 2:1 | 85 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / диоксан/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 3 экв.) | 100 | 72 | | 2,5:1 | 82 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 12 экв.) | 120 | 8 | | 2:1 | 85 |
| | DMFA/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 1.5 экв.)/ MW-излучение | 150 | 2 | | 2:1 | 91 |
| | 2.5 экв. Ti(O-i-Pr) ₄ / ДХМ / C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 2 экв.) | 30÷40 | 4 | | 99:1 | 92 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / диоксан/ морфолин (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 22 b, 22 d | 2:1 | 81 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / диоксан/ морфолин (~ 3 экв.) | 100 | 72 | | 2:1 | 80 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / морфолин (~ 12 экв.) | 120 | 8 | | 2:1 | 84 |
| | DMFA/ морфолин (~ 3 экв.) MW-излучение | 150 | 8 | | 2:1 | 89 |
| | 2.5 экв. Ti(O-i-Pr) ₄ / ДХМ/ морфолин (~ 2 экв.) | 30÷40 | 4 | | ~1:1 | < 10 |

* - соотношение изомеров **22 c**, **22 e** и **22 b**, **22 d** было определено методом LC/MS спектроскопии

В этиловом спирте в присутствии избытка амина под воздействием микроволнового излучения при различных температурах образовывались смеси диастереомеров **22 b,d** и **22 c,e** в соотношении 2 : 1. Таким образом, было установлено, что пространственные затруднения и трансаннуляные взаимодействия в структуре **21** не вносят решающий вклад при раскрытии эпоксидного цикла.

Взаимодействие α -гидроксиэпоксида **21** с морфолином в дихлорметане в присутствии избытка изопропилата титана (IV) не приводит к образованию продуктов раскрытия **22 b,d**. В ходе кипячения реакционной массы был выделен исходный эпоксид **21**. Однако при нагревании α -гидроксиэпоксида **21** с избытком N-метилбензиламина и изопропилата титана (IV) в дихлорметане с очень высоким выходом образуется только один региоизомер **22 c**. Региоизомеры **22 b**, **22 d** и **22 e** выделить в чистом виде не удалось.

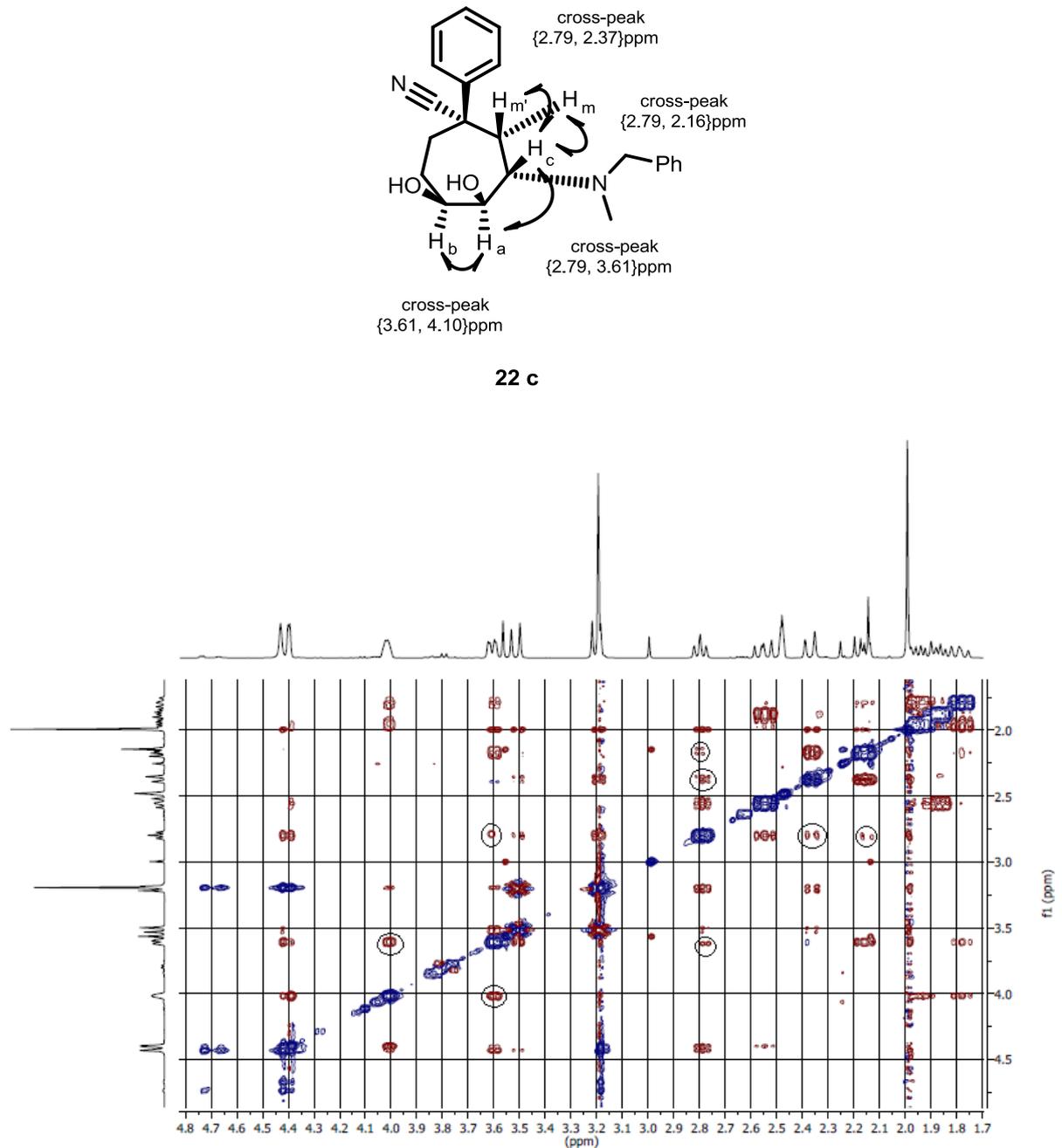


Рис. 6. Спектр 2D-NOESY соединения **22 c**.

Строение **22 с** было подтверждено методом 2D-NOESY. В спектре присутствует (рис. 6) кросс-пик слабой интенсивности {2.79↔2.16} ppm сигналов *1,2-анти* протона Н(с) и протона соседней метиленовой группы Н(м). Также присутствует кросс-пик высокой интенсивности {2.79↔2.37} ppm сигналов *1,2-син* того же самого протона Н(с) и второго протона Н(м') соседней метиленовой группы. Кроме того, в спектре 2D-NOESY соединения **22 с** представлены кросс-пик высокой интенсивности {3.61↔4.10} ppm сигналов *1,2-син* протонов Н(а) и Н(б) и кросс-пик низкой интенсивности {2.79↔3.61} ppm сигналов *1,2-анти* протонов Н(с) и Н(а). Целесообразно отметить, что в спектре отсутствует кросс-пик сигналов протона Н(с) и протона Н(б). Это однозначно свидетельствует о том, что взаимодействие N-метилбензиламина с соединением **21** произошло по положению С3 с образованием диастереоизомера **22 с**, а также подтверждает взаимное *син* расположение протонов Н(а) и Н(б) и *анти* расположение по отношению к этим протонам протона Н(с).

Присутствие такой совокупности кросс-пиков в спектре NOESY региоизомера **22 е** исключено, так как в соединении **22 е** протон Н(с) находится между двух протонов Н(с) и Н(б) и в *анти* положении по отношению к ним. Поэтому в спектре NOESY соединения **22 е** должны были бы присутствовать кросс-пик высокой интенсивности сигналов *1,3-син* протонов Н(а)↔Н(б) и два кросс-пика низкой интенсивности *1,2-анти* протонов Н(с)↔Н(б) и Н(с)↔Н(а). В “ароматической” части спектра 2D-NOESY соединения **22 с** присутствуют кросс-пик средней интенсивности сигналов протона Н(с) и протонов ароматического кольца {2.79↔7.51} ppm и кросс-пик высокой интенсивности сигналов протона Н(м') и протонов ароматического кольца {2.37↔7.51} ppm, что указывает на их взаимное *син* расположение. Отсутствие в спектре кросс-пика протонов ароматического кольца при 7.51 ppm и сигнала протонов при 1,98 ppm метильной группы N-метилбензиламинного фрагмента соединения **22 с** подтверждает, что сигнал протонов при 7.51 ppm принадлежит протонам фенильного заместителя в цикле С7 соединения **22 с** (см. также Приложение, рис.1).

Согласно общей концепции синтеза ключевых структурных фрагментов [60] первичные амины типа **23 с** могут быть использованы в качестве билдинг-блоков для получения соединений с биологической активностью

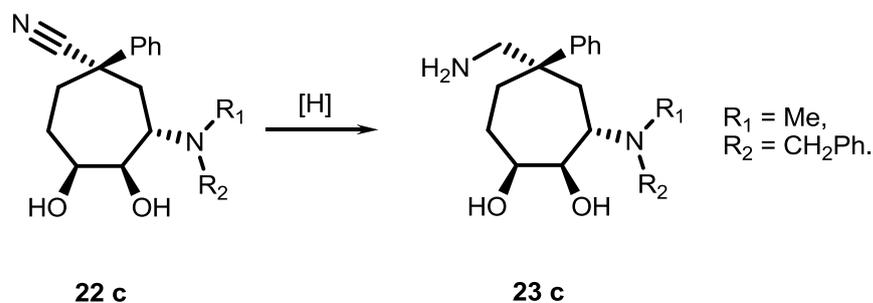


Схема 52. Селективное восстановление нитрильной группы соединения **22 с**.

Наличие в структуре нитрила **22 с** аминспиртового фрагмента накладывает ограничения на селективное восстановление нитрильной группы (схема 52, табл. 19). Поэтому мы использовали разработанный ранее нами способ для гидрирования нитрила **22 с** водородом на никеле Ренея в растворе аммиака в метаноле [146] и получили с высоким выходом соединение **23 с**.

Таблица 19. Селективное восстановление нитрила **22 с** до амина **23 с**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|------------|--|-------|----------|------------|----------|
| 22с | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 23с | 96 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |

Последовательным N-ацетилированием и дебензилированием из соединения **23 с** был синтезирован амин **25**, в котором наиболее реакционноспособной является N-метиламиногруппа (схема 53).

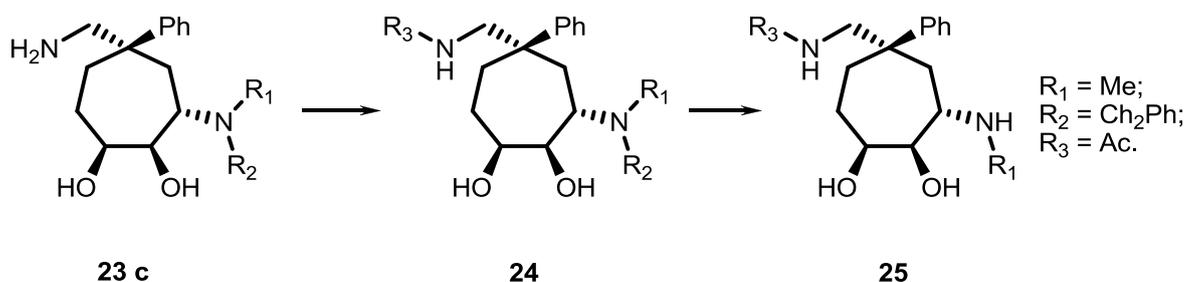


Схема 53. «Ацилирование-дебензилирование» **23 c** и синтез соединения **25**.

Ацилировали амин **23 c** уксусным ангидридом в ацетонитриле при комнатной температуре [148], с количественным выходом получали соединение **24**, в котором гидрогенолиз бензильной группы [148] проводили в этаноле на палладии в присутствии водорода и получали вторичный амин **25** с количественным выходом (табл. 20).

Таблица 20. Ацилирование амина **23 c** и гидрирование соединения **24**.

| Исходные соединения | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|---------------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 23 c | 1.05 экв. (Ac) ₂ O / CH ₃ CN | 20 | 1÷2 | 24 | ~ 97 |
| 24 | Pd (C) / EtOH / H ₂ 2 ати | 20 | 8÷12 | 25 | ~ 100 |

Чистота соединений **24** и **25** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. В результате нами был синтезирован новый класс диастереомерно чистых соединений с циклом C₇, в котором присутствуют несколько функциональных заместителей.

2.4 Реакции (1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрила с N-нулеофилами

Также мы исследовали процессы раскрытия эпоксидного цикла в минорном диастереомере **5 a** (схема 54).

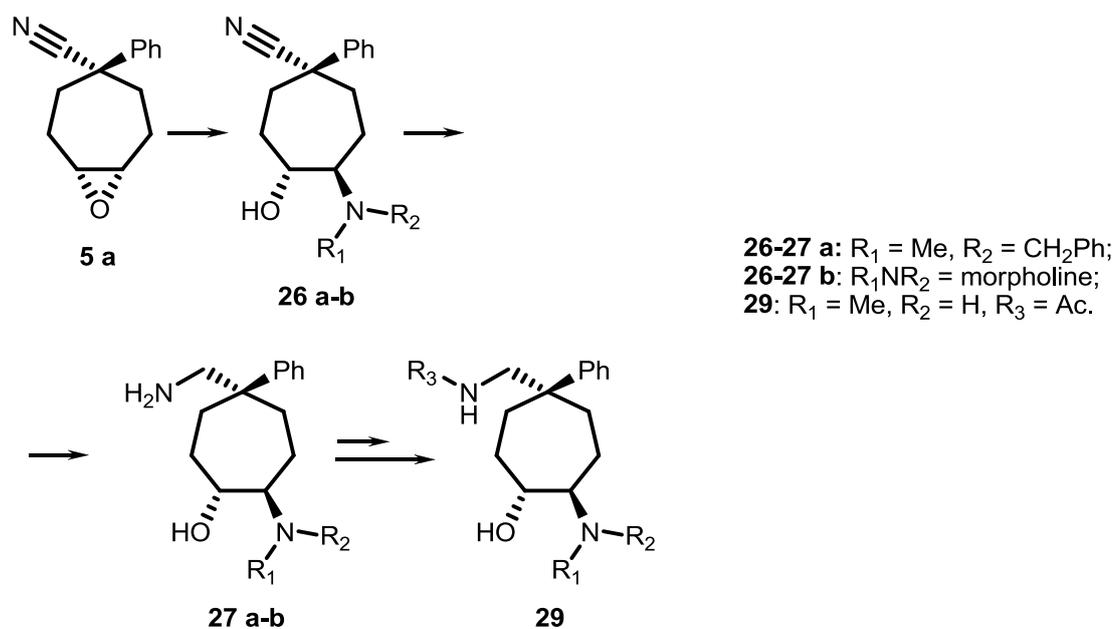


Схема 54. Синтез полифункциональных циклогептанов **27 a-b** и **29**.

Поскольку данный диастереомер был получен в незначительных количествах, удалось подробно исследовать его взаимодействие только с N-нуклеофилами с целью синтеза C-7 циклических 1,2-аминоспиртов.

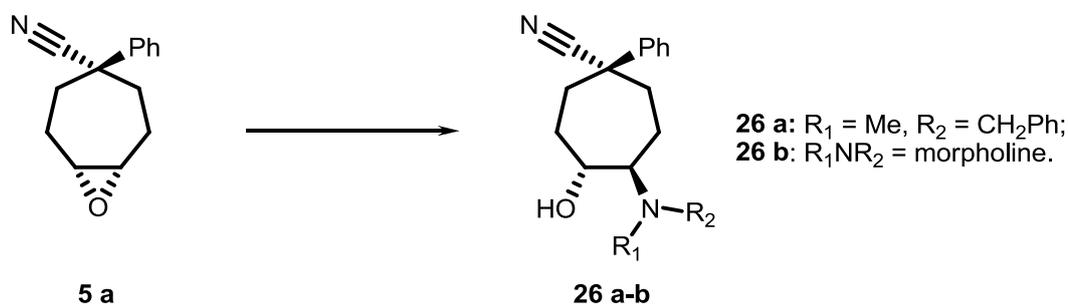


Схема 55. Взаимодействие эпоксида **5 a** с N-нуклеофилами.

Было установлено, что реакции раскрытия эпоксидного цикла N-нуклеофилами (схема 55) в диастереомере **5 a** происходят в более жестких условиях, чем аналогичные процессы для основного диастереомера **4 a**.

Реакции проходят медленно и с невысокими выходами в присутствии перхлората цинка или перхлората лития (табл. 21) в тетрагидрофуране, диоксане и *трет*-бутиловом спирте при различных температурах. В то же время раскрытие эпоксида **5a** N-метилбензиламином в присутствии избытка бутиллития и триметилалюминия (см. таблица 24) при пониженной температуре приво-

дит к образованию продукта **26 a** с высоким выходом. В тех же условиях соединение **5 a** с морфолином не реагирует, а соединение **26 b** было получено с умеренным выходом при взаимодействии диастереомера **5 a** с морфолином в ДМФА при 150°C и воздействии микроволнового излучения. Изменение полярности растворителя добавлением небольших количеств воды позволило существенно поднять выход целевого продукта **26 b** при проведении процесса в микроволновой ячейке.

Таблица 21. Условия взаимодействия эпоксида **5 a** с N-нуклеофилами.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|--|---|--------|----------|-------------|----------|
| 5 a | 1.2 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 26 a | 20 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 12 экв.) | 120 | 12 | | 41 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 12 экв.) | 120 | 12 | | 42 |
| | ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-излучение | 150 | 2 | | 55 |
| | ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ H ₂ O (2 экв.) MW-излучение | 150 | 2 | | 73 |
| | 1.5 экв. Al(CH ₃) ₃ / 1.5 экв. BuLi/ C ₆ H ₅ CH ₂ NHCH ₃ (~ 1.1 экв.) | - 20÷0 | 3 | | ~ 88 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / ТГФ/ морфолин (~ 3 экв.) | 60 | 72 | 26 b | 22 |
| | 1.2 экв. Zn(ClO ₄) ₂ / диоксан/ морфолин (~ 3 экв.) | 100 | 12 | | 30 |
| | 1.2 экв. LiClO ₄ / морфолин (~ 12 экв.) | 120 | 12 | | 33 |
| | 1.5 экв. Al(CH ₃) ₃ / 1.5 экв. BuLi/ морфолин (~ 1.1 экв.) | - 20÷0 | 3 | | 15 |
| ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ MW-излучение | 150 | 2 | 45 | | |
| ДМФА/ морфолин (~ 1.5 экв.)/ H ₂ O (2 экв.) MW-излучение | 150 | 2 | 80 | | |

Резюмируя экспериментальные данные можно утверждать, что во всех перечисленных случаях реакции раскрытия **5 a** проходят медленнее в более жестких условиях, сопровождаются образованием больших количеств приме-

сей по сравнению с реакциями раскрытия диастереомера **4 а**. Это связано, по-видимому, с тем, что в переходном состоянии при раскрытии эпоксидного цикла в диастереомере **5 а** имеет место значительное диполь-дипольное отталкивание между образующейся гидроксигруппой и нитрильной группой, которые оказываются расположенными с одной стороны плоскости цикла. Чистота соединений **26 а-б** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Селективное восстановление нитрильной группы (схема 56) в соединениях **26 а-б** представляет интерес с точки зрения общей концепции синтеза ключевых структурных фрагментов [60, 135], так как позволяет получить амины **27 а-б**

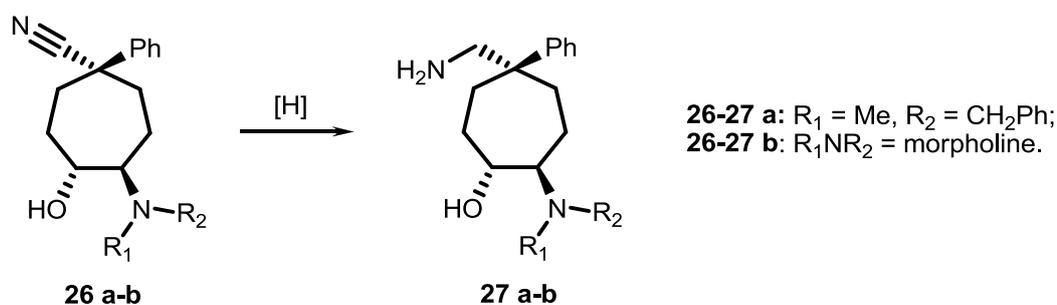


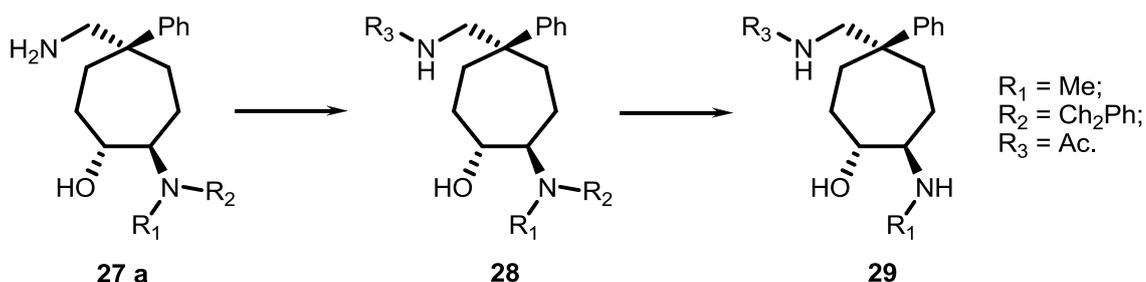
Схема 56. Селективное восстановление соединений **26 а-б**.

Восстановление нитрилов **26 а-б** удалось провести с высоким выходом методом гидрирования водородом на никеле Ренея в спиртовых растворах аммиака [146] в условиях аналогичных восстановлению нитрильной группы соединений **11 б-д** (табл. 22). Существенным отличием восстановления нитрилов **26 а-б** от нитрилов **11 б-д** стало лишь увеличение времени процесса при 20°C , которое удалось уменьшить вдвое при 40°C . Чистота соединений **27 а-б** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таблица 22. Селективное восстановление нитрилов **26 a-b** до аминов **27 a-b**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|-------------|---|-------|----------|-------------|----------|
| 26 a | Ni-Ренея/ MeOH / NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 24 | 27 a | 95 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 40 | 12 | | ~ 100 |
| 26 b | Ni-Ренея/ MeOH / NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 24 | 27 b | 93 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 40 | 12 | | ~ 100 |

В соответствии с подходами, изложенными выше, осуществлено превращение соединения **27 a** сначала в интермедиат **28**, из которого был получен целевой продукт **29** (схема 57, табл. 23), являющийся диастереомерным по отношению к амину **14 b** (схема 45).

**Схема 57.** Синтез полизамещенного диамина **29**.**Таблица 23.** Ацилирование соединения **27 a** и гидрирование соединения **28**.

| Исходные соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|----------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 27 a | 1.05 экв. (Ac) ₂ O / CH ₃ CN | 20 | 1÷2 | 28 | ~ 94 |
| 28 | Pd (C) / EtOH / H ₂ 2 ати | 20 | 8÷12 | 29 | ~ 100 |

Чистота соединений **28** и **29** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Соединения **27 a-b** и **29** являются диастереомерами соединений **12 b-c** и **14 b**, что представляет несомненный интерес для последующего сравнения их биологической активности, которая может отличаться при взаимодействии данных веществ с различными биохимическими мишенями.

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

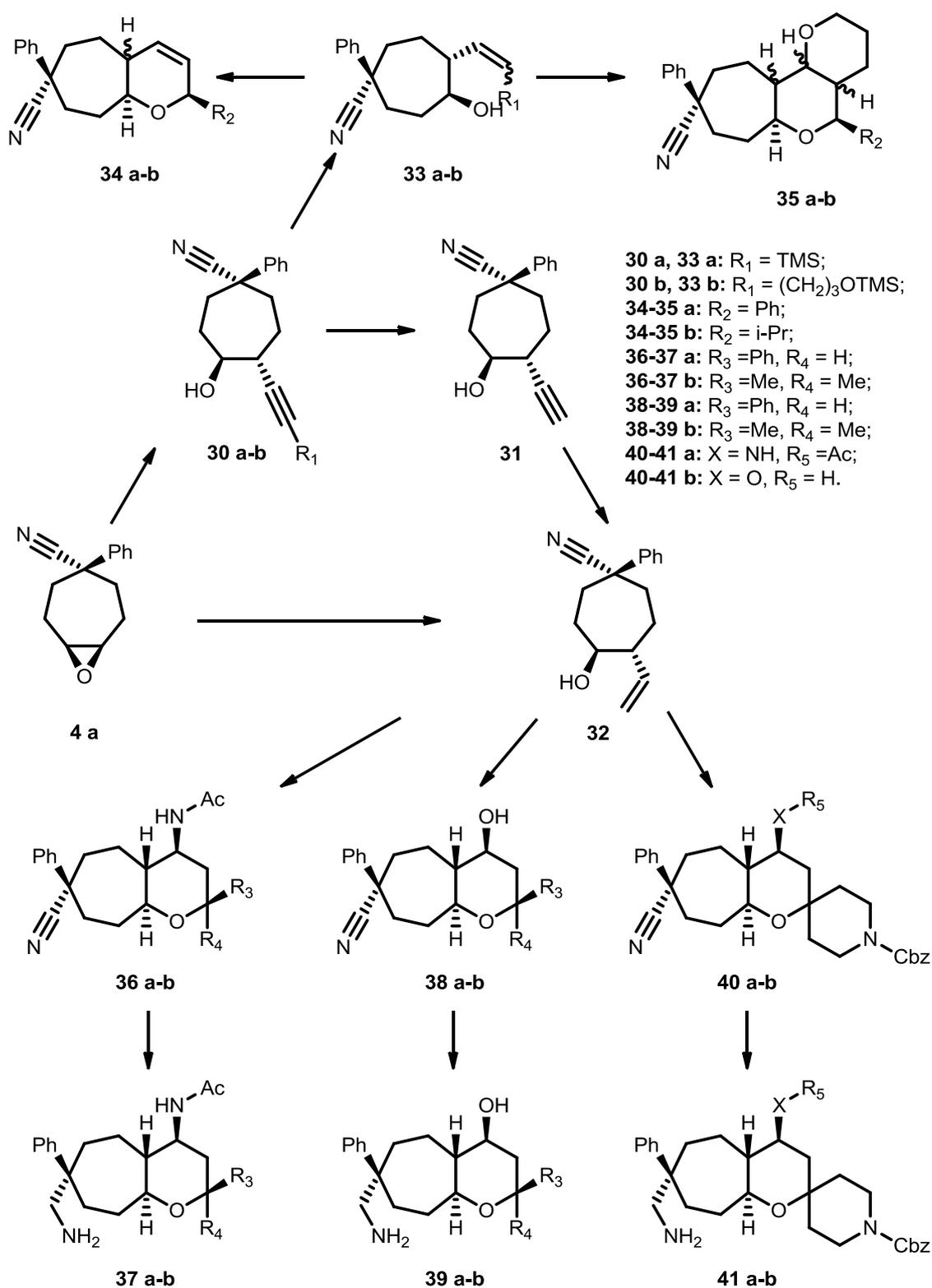


Схема 58. Реакции эпоксида **4 a** с C-нуклеофилами. Циклизации по Принсу.

Следующим ключевым этапом работы стало исследование поведения основного диастереомера **4 a** при взаимодействии с С-нуклеофилами. Как описано в обзоре литературы, особую ценность представляет взаимодействие эпоксидов с металлоорганическими производными, в структуре которых присутствуют кратные связи углерод-углерод, чаще всего винилового и (или) ацетиленового типа [93-95]. В результате подобных процессов образуются производные либо 4-бутен-1-олов, либо 4-бутин-1-олов, позволяющие в дальнейшем в присутствии нуклеофилов и кислот Льюиса получать по внутримолекулярной циклизации Принса бициклические полифункциональные производные [106, 107, 153]. Формирующийся в ходе циклизации тетрагидропирановый цикл встречается в качестве основного фрагмента в достаточно большом числе природных биологически активных веществ и их синтетических аналогов [106]. Поэтому исследование возможности синтеза новых бициклических производных тетрагидропирана при использовании последовательности “раскрытие эпоксида – циклизация по Принсу” является актуальной задачей синтетической органической химии.

Взаимодействие эпоксидов на основе карбоциклических олефинов с С-нуклеофилами винилового или ацетиленового типов [92] позволяет получать важнейшие интермедиаты – производные 1-бутен-4-ола. Поэтому нами были достаточно детально исследованы процессы раскрытия эпоксида **4 a** с С-нуклеофилами различных типов.

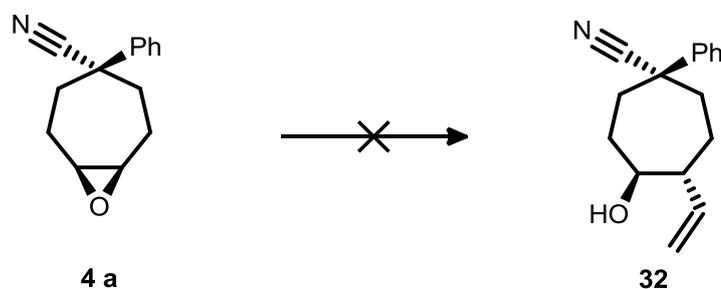


Схема 59. Взаимодействие эпоксида **4 a** с С-нуклеофилами винилового ряда.

Получение продукта **32**, способного к последующему участию в циклизации по Принсу за счет наличия фрагмента гомоаллильного спирта путем прямого раскрытия эпоксидного цикла **4 a** (схема 59) металлоорганическими производными винилового типа [154], не принесло положительного результата.

Таблица 24. Условия раскрытия эпоксида **4 a** винилмагнийбромидом.

| Исходные соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, %* |
|----------------|--|-------|----------|------------------|-----------|
| 4 a | 1.0 экв. (CH ₂ CH)MgBr / THF | -60 | 1÷2 | 32 | - |
| | 1.0 экв. (CH ₂ CH)MgBr / THF | -78 | 2÷3 | | - |
| | 1.05 экв. (CH ₂ CH)MgBr /CuI/ THF | -78 | 2÷3 | | < 5 |
| | 1.05 экв. (CH ₂ CH)MgBr /CuI/ THF | -50 | 1÷2 | | < 5 |
| | 1.5 экв. (CH ₂ CH)MgBr /CuI/ THF | -50 | 1÷2 | | < 5 |

* - содержание продукта **32** в реакционной смеси было определено методом LC/MS спектрометрии

Взаимодействие эпоксида **4 a** с эквивалентным количеством винилмагнийбромида привело к образованию смесей соединений неустановленного состава (табл. 24).

Проведение раскрытия эпоксида **4 a** с производными ацетилена [155] приводит к соединениям **30 a-b** (схема 60). Указанный выше продукт **32** образуется при десилилировании и частичном восстановлении соединения **30 a** (схема 58)

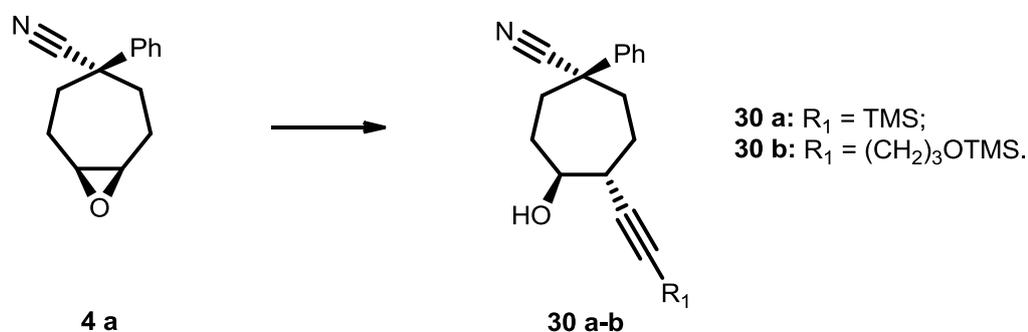


Схема 60. Взаимодействие эпоксида **4 a** с нуклеофилами ацетиленового типа.

Взаимодействие эпоксида **4 а** с коммерчески доступным раствором комплекса «ацетилид лития – этилендиамин» в ДМСО при различных температурах [156] является трудновоспроизводимым процессом. Продукт раскрытия **31** (схема 58) образуется с чрезвычайно низким выходом. В то же время производные ацетилена, в присутствии бутиллития и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ при пониженной температуре [157] раскрывают эпоксид **4 а** с практически количественным выходом (табл. 25).

Таблица 25. Условия раскрытия эпоксида **4 а** ацетиленовыми производными.

| Исх. соед. | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, %* |
|------------|--|-------|----------|------------------|-----------|
| 4 а | 1.5 экв. BuLi/1.5 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-TMS}$ | -78 | 3÷4 | 30 а | 75 |
| | 2.0 экв. BuLi/2.0 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-TMS}$ | -78 | 3÷4 | | 80 |
| | 2.0 экв. BuLi/2.0 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-TMS}$ | -60 | 1÷2 | | 90 |
| | 1.5 экв. BuLi/1.5 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-(CH}_2)_3\text{-OTMS}$ | -78 | 3÷4 | 30 б | 55 |
| | 2.0 экв. BuLi/2.0 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-(CH}_2)_3\text{-OTMS}$ | -78 | 3÷4 | | 70 |
| | 2.0 экв. BuLi/2.0 экв $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /THF/ $\text{HC}\equiv\text{C-(CH}_2)_3\text{-OTMS}$ | -60 | 1÷2 | | 78 |

Чистота соединений **30 а** и **30 б** была подтверждена методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Далее нами была исследована возможность частичного гидрирования тройных связей в соединениях **30 а-б** [101] с образованием *цис*-олефина при сохранении нитрильной группы (схема 61).

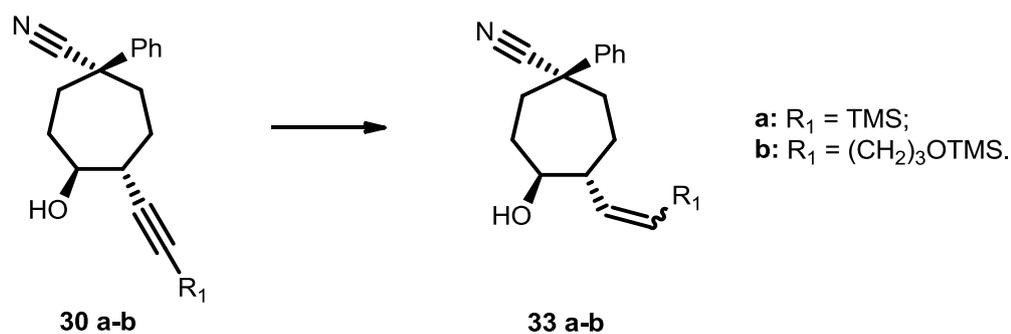


Схема 61. Частичное восстановление ацетиленовых производных **30 a-b**.

При успешном частичном восстановлении должны образовываться соединения **33 a-b**, конфигурация которых, по нашему мнению, наиболее благоприятствует протеканию циклизаций по Принсу [106, 122] с образованием би- и полициклических кислородсодержащих соединений **34** и **35** тетрагидропиранильного типа (схема 58). Было установлено, что селективное восстановление двойной связи в соединениях **30 a-b** возможно в присутствии даже следовых количеств катализатора Линдлара и давлении водорода около 1 атм. при 20-25°C (табл. 26).

Таблица 26. Условия гидрирования ацетиленовых производных **30 a** и **30 b**.

| Исх. соед. | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, %* |
|-------------|---|-------|----------|------------------|-----------|
| 30 a | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ EtOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | 33 a | 50 (60) |
| | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ MeOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 52 (59) |
| | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ EtOAc/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 87 (90) |
| 30 b | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ EtOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | 33 b | 35 (55) |
| | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ MeOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 35 (57) |
| | 1 атм. Н ₂ /к-р Линдлара/ EtOAc/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 65 (90) |

* - выход продуктов **33a** и **33b** приведен в процентах от теоретического, в скобках указана доля *цис*-изомера (по LC/MS).

Проведение процесса в среде протонных растворителей (этанол, метанол) приводит к существенному уменьшению выхода целевых олефинов и образованию *цис*- и *транс*-изомеров в приблизительно равных количествах. Гидрирование в этилацетате позволяет увеличить выход олефинов **33 a-b**, а также подавить образование *транс*-изомера в случае, если $R_1 = \text{TMS}$.

Соединения в **33 a** и **33 b** удалось получить в виде индивидуальных *цис*-изомеров, но с чистотой около 90 % (мол). Строение соединений **33 a** и **33 b** в выделенных реакционных смесях было подтверждено методами ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

В дальнейшем соединения **33 a** и **33 b**, несмотря на наличие некоторого количества примесей, были использованы нами для осуществления циклизаций по Принсу (схема 62) достаточно необычного типа

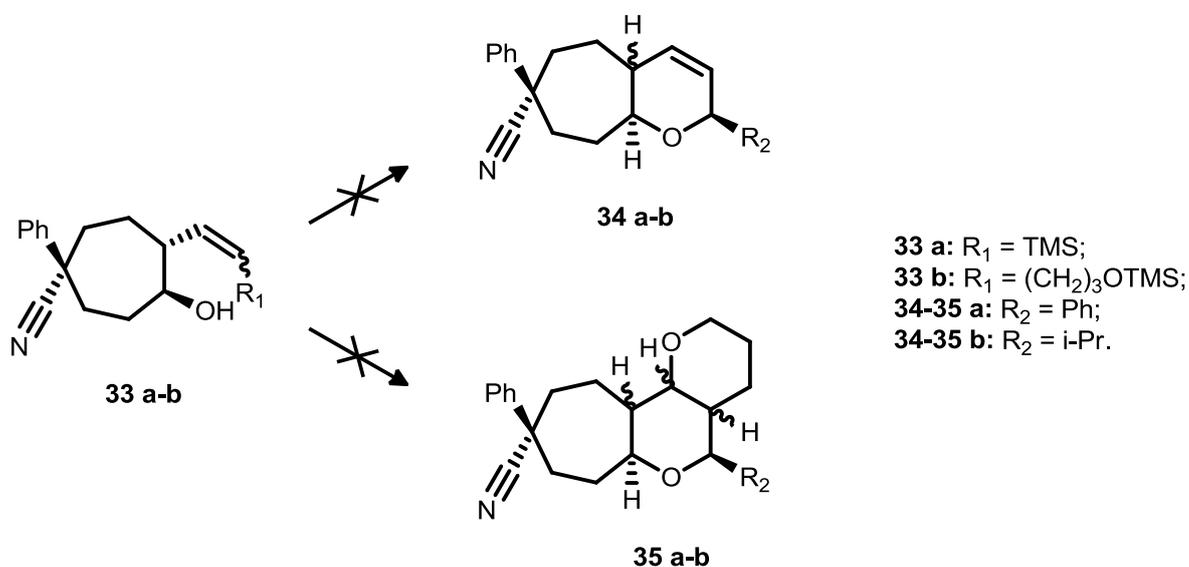


Схема 62. Олефины **33 a** и **33 b** в процессах циклизации по Принсу.

Следует отметить, что методы, подробно описанные в литературном обзоре [106, 125], не позволили осуществить процесс циклизации **33 a** и **33 b** по Принсу так, как мы изначально планировали (схема 62). В работах встречаются сведения [125, 126], что трифлаты редкоземельных элементов позволяют провести превращения подобного типа. Однако в присутствии хлорида индия (III)

при различных температурах из олефина **33 а** образуется трудноразделимая смесь неидентифицируемых веществ (табл. 27). Использование трифлата индия (III) вместо соответствующего хлорида при различных температурах не приводит к образованию продуктов циклизации **34 а-в** с альдегидами различных типов. В присутствии трифлата скандия (III) было зафиксировано образование следовых количеств продуктов **34 а** и **34 в**.

Таблица 27. Поведение соединений **33 а-в** в условиях циклизации по Принсу.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, %* |
|-------------|--|------------|----------|------------------|-----------|
| 33 а | 0.1 экв. InCl ₃ / 1.05 экв. PhCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | 34 а | - |
| | 0.1 экв. In(OTf) ₃ / 1.05 экв. PhCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | - |
| | 0.05 экв. Sc(OTf) ₃ / 1.05 экв. PhCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | < 5 |
| | 0.1 экв. InCl ₃ / 1.05 экв. i-PrCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | 34 в | - |
| | 0.1 экв. In(OTf) ₃ / 1.05 экв. i-PrCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | - |
| | 0.05 экв. Sc(OTf) ₃ / 1.05 экв. i-PrCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | < 5 |
| 33 в | 0.1 экв. In(OTf) ₃ / 1.05 экв. PhCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | 35 а | - |
| | 0.05 экв. Sc(OTf) ₃ / 1.05 экв. PhCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | - |
| | 0.1 экв. CeCl ₃ *7H ₂ O/ 1.05 экв. PhCHO/ диоксан | 20÷10 0 | 2÷5 | | < 10 |
| | 0.1 экв. In(OTf) ₃ / 1.05 экв. i-PrCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | 35 в | - |
| | 0.05 экв. Sc(OTf) ₃ / 1.05 экв. i-PrCHO/ ТГФ | 20÷60 | 2÷5 | | - |
| | 0.1 экв. CeCl ₃ *7H ₂ O/ 1.05 экв. i-PrCHO / диоксан | 20÷10 0 | 2÷5 | | < 10 |

К аналогичным результатам привели попытки провести циклизацию олефина **33 в** с альдегидами по реакции Принса в присутствии солей редкоземельных элементов (табл. 27). Трифлаты индия (III) и скандия (III) оказались абсолютно неактивными по отношению к субстрату **33 в**. Однако следует отметить,

что продолжительное кипячение олефина **33 b** с альдегидами в присутствии хлорида церия (III) приводило к образованию реакционных масс, в которых, согласно данным LC/MS, детектировалось образование следовых количеств четырех веществ (возможно, четырех стереоизомеров) с массами, соответствующими продуктам циклизации **35 a-b**. Выделить данные вещества в индивидуальном виде, к сожалению, не удалось.

Неудачные попытки получения соединений **34 a-b** и **35 a-b** заставили нас сконцентрироваться на получении ключевого олефина **32** (схема 58), для чего сначала был разработан метод получения ацетиленового производного **31** (схема 63)

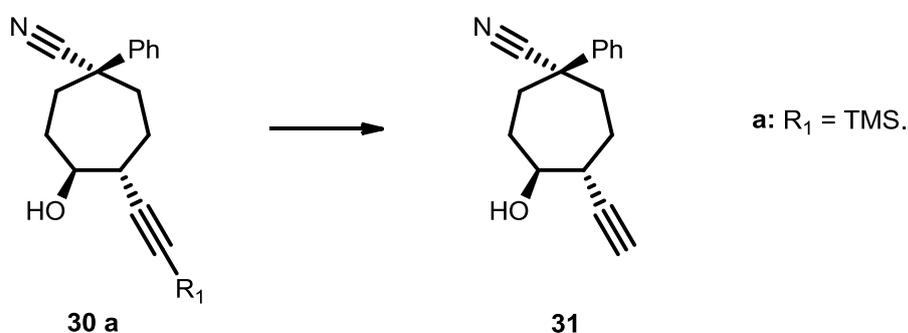


Схема 63. Получение ацетиленового производного **31**.

Несмотря на некоторую тривиальность данного процесса, при его осуществлении в стандартных условиях удаления триметилсилильной защиты [158] при обработке интермедиата **30 a** раствором тетрабутиламмонийфторида в ТГФ целевой продукт **31** был получен с невысоким выходом (табл. 28). Для того, чтобы осуществить этот процесс с высоким выходом, были использованы различные сочетания “основание – растворитель”. Использование водно-спиртовых растворов карбоната кальция при различных температурах не приводило к получению соединения **31** [158]. Обработка соединения **30 a** гидроксидом натрия в спирте при 20°C в присутствии каталитических количеств воды позволяла получить субстрат **31** с хорошим выходом при выдержке в течение

12 ч. Повышение температуры до 80°C приводило к образованию соединения **31** с высоким выходом.

Таблица 28. Условия получения ацетиленового производного **31**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|-------------|---|--------|----------|------------------|----------|
| 30 а | 1.1 экв. <i>n</i> -Bu ₄ N ⁺ F ⁻ /ТГФ | 20÷60 | 2 | 31 | 45 |
| | 1.0-1.5 экв. K ₂ CO ₃ /EtOH /H ₂ O | 20÷100 | 8÷12 | | - |
| | 1.05 экв. NaOH/ EtOH | 20 | 12 | | 60 |
| | 1.05 экв. NaOH/ EtOH | 80 | 2 | | ~ 100 |
| | 1.05 экв. LiOH/ EtOH | 20 | 12 | | 92 |
| | 1.05 экв. LiOH/ EtOH | 80 | 1 | | ~ 100 |
| | 1.05 экв. KOH/ EtOH | 80 | 2 | | 85 |

Использование гидроксида лития при повышенной температуре для удаления триметилсилильной защиты позволяет сократить время процесса. Гидроксид калия снижает выход **31**, что связано с частичным гидролизом нитрильной группы. Чистота соединения **31** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Частичное гидрирование [100, 101] (схема 64) соединения **31** с учетом полученных ранее данных о восстановлении соединений **30 а-в** представляло достаточно простую синтетическую задачу

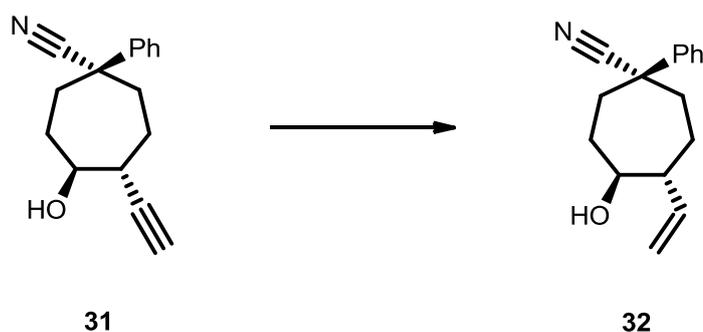


Схема 64. Частичное гидрирование ацетиленового производного **31**.

Было установлено, что при частичном гидрировании тройной связи в протонных растворителях [100] уменьшается выход продукта за счет протекания исчерпывающего гидрирования.

Таблица 29. Условия гидрирования ацетиленового производного **31**.

| Исх. соед. | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, %* |
|------------|--|-------|----------|------------------|-----------|
| 31 | 1.0 атм. H ₂ /к-р Линдлара/ EtOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | 32 | 75 |
| | 1.0 атм. H ₂ /к-р Линдлара/ MeOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 82 |
| | 1.1 атм. H ₂ /к-р Линдлара/ MeOH/ хинолин (следы) | 20 | 8÷10 | | 75 |
| | 1.0 атм. H ₂ /к-р Линдлара/ EtOAc/ хинолин (следы) | 20 | 9÷11 | | ~ 100 |
| | 1.1 атм. H ₂ /к-р Линдлара/ EtOAc/ хинолин (следы) | 20 | 5÷6 | | ~ 100 |

При проведении восстановления соединения **31** в метиловом спирте можно получить олефин **32** с практически количественным выходом, но стоит отметить, что при незначительном изменении давления водорода исчерпывающее гидрирование происходит чрезвычайно легко (табл. 29). Лучшим растворителем для частичного восстановления соединений **31**, **30 a-b**, оказался этилацетат, так как в нем при незначительном увеличении давления водорода время процесса снижается в два раза без уменьшения выхода олефина **32**. Чистота соединения **32** была подтверждена методами ¹H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Как отмечено в обзоре литературы, промежуточный продукт **32** представляет огромный интерес из-за наличия в нем фрагмента 4-бутен-1-ола, что определяет способность этого соединения вступать в реакции циклизации по Прин-

су и Принсу-Риттеру [122]. В результате подобных циклизаций должны образовываться бициклические соединения с аннелированными циклогептановым и тетрагидропирановым циклами. Немаловажно также, что в силу диастереомерной чистоты соединения **32** и высокой стереоспецифичности циклизаций по реакции Принса [107, 115], можно было ожидать образования диастереомерно чистых бициклических продуктов. В последние 10-15 лет количество публикаций по использованию циклизации Принса неуклонно росло. Во многом это объясняется тем, что образующиеся в результате циклизации тетрагидропирановые производные представляют собой так называемые “миметики” природных веществ [106].

Как уже отмечалось, несмотря на почти столетнюю историю реакции Принса, вопросы выбора и успешного применения кислот Брэнстеда и (или) кислот Льюиса, которые способны эффективно катализировать взаимодействие реального γ -гидроксиолефина с конкретным набором карбонильных производных, остаются не до конца понятыми. Другими словами не существует “универсального” катализатора, использование которого гарантированно позволяет провести циклизацию по Принсу именно так, как можно изобразить ее “на бумаге” при планировании многостадийного синтеза. Но в том случае, если “правильные” условия циклизации по Принсу удастся обнаружить, открываются огромные возможности по получению новых классов соединений, в структуре которых присутствует тетрагидропирановый цикл со строго определенной стереохимией и однозначным взаимным расположением функциональных заместителей [106].

В нашей работе были исследованы возможности γ -гидроксиолефина **32** в циклизациях по Принсу-Риттеру и Принсу с карбонильными соединениями различной реакционной способности (схемы 58 и 65). В качестве растворителя, способного одновременно выступать в роли нуклеофила, захватывающего образующийся тетрагидропиранильный катион, в циклизации по Принсу-Риттеру нами был использован ацетонитрил.

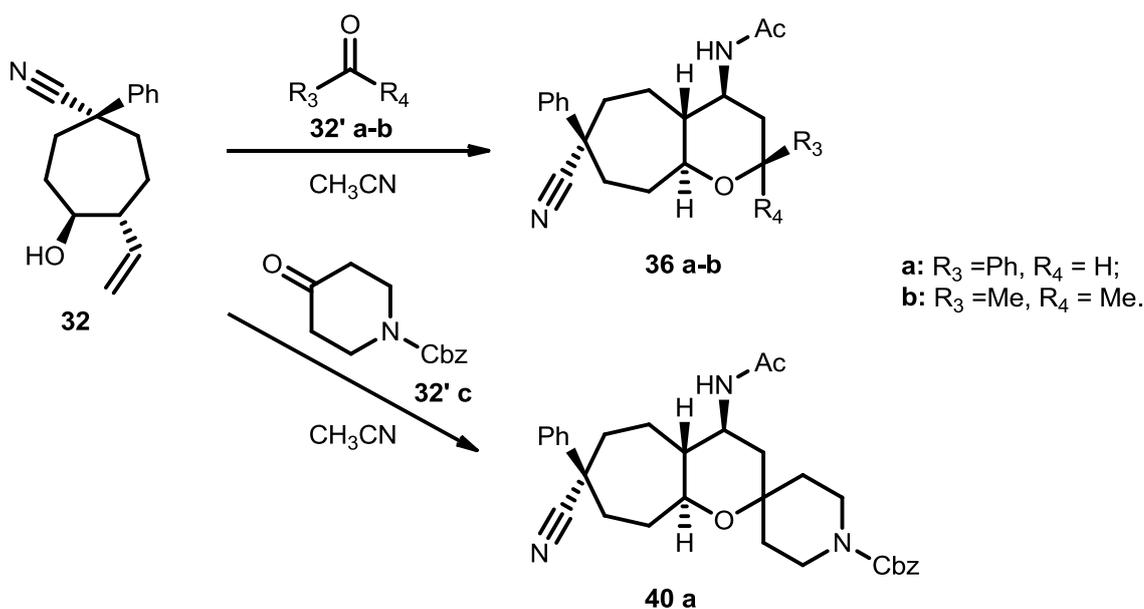


Схема 65. Циклизации по Принсу-Риттеру с участием γ -гидроксиолефина **32**.

При использовании стандартных каталитических систем и проведении взаимодействия при $20\div 25^\circ\text{C}$ в ацетонитриле [118] не наблюдалось образование бициклических продуктов **36 a-b** и **40 a** (табл. 30). Однако было установлено, что циклизации Принса-Риттера с участием олефина **32** с высокими выходами протекают пониженных температурах при постепенном нагревании до комнатной температуры и последующей длительной выдержкой. Использование как катализатора хлорсульфоновой кислоты предпочтительнее метансульфоновой кислоты, так как в последнем случае выход целевых соединений **36 a-b** и **40 a** существенно уменьшается. Также необходимо отметить, что выход продуктов **36 a-b** и **40 a** при использовании хлорсульфоновой кислоты практически не зависит от реакционной способности альдегида или кетона. Чистота соединений **36 a-b** и **40 a** была подтверждена при помощи метода ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таблица 30. Условия циклизации олефина **32** по реакции Принса-Риттера.

| Исх. соедин. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|------------------|--|-------|----------|------------------|----------|
| 32 + 32'a | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | 36 a | - |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | | - |
| | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 47 |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 72 |
| 32 + 32'b | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | 36 b | - |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | | - |
| | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 40 |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 65 |
| 32 + 32'c | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | 40 a | - |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | 0÷20 | 2÷3 | | - |
| | 1.05 экв. CH ₃ SO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 42 |
| | 1.05 экв. ClSO ₃ H/ CH ₃ CN/ THF | - 40 | 2÷3 | | 60 |

Для того чтобы точно установить стереохимическое расположение заместителей в тетрагидропирановых фрагментах соединений **36 a-b** и **40 a**, была проведена серия экспериментов двумерной ¹H ЯМР спектроскопии. Далее рассмотрены характерные особенности [159] бициклических тетрагидропирановых производных на примере спектра 2D-NOESY соединения **36 a** (рис. 7)

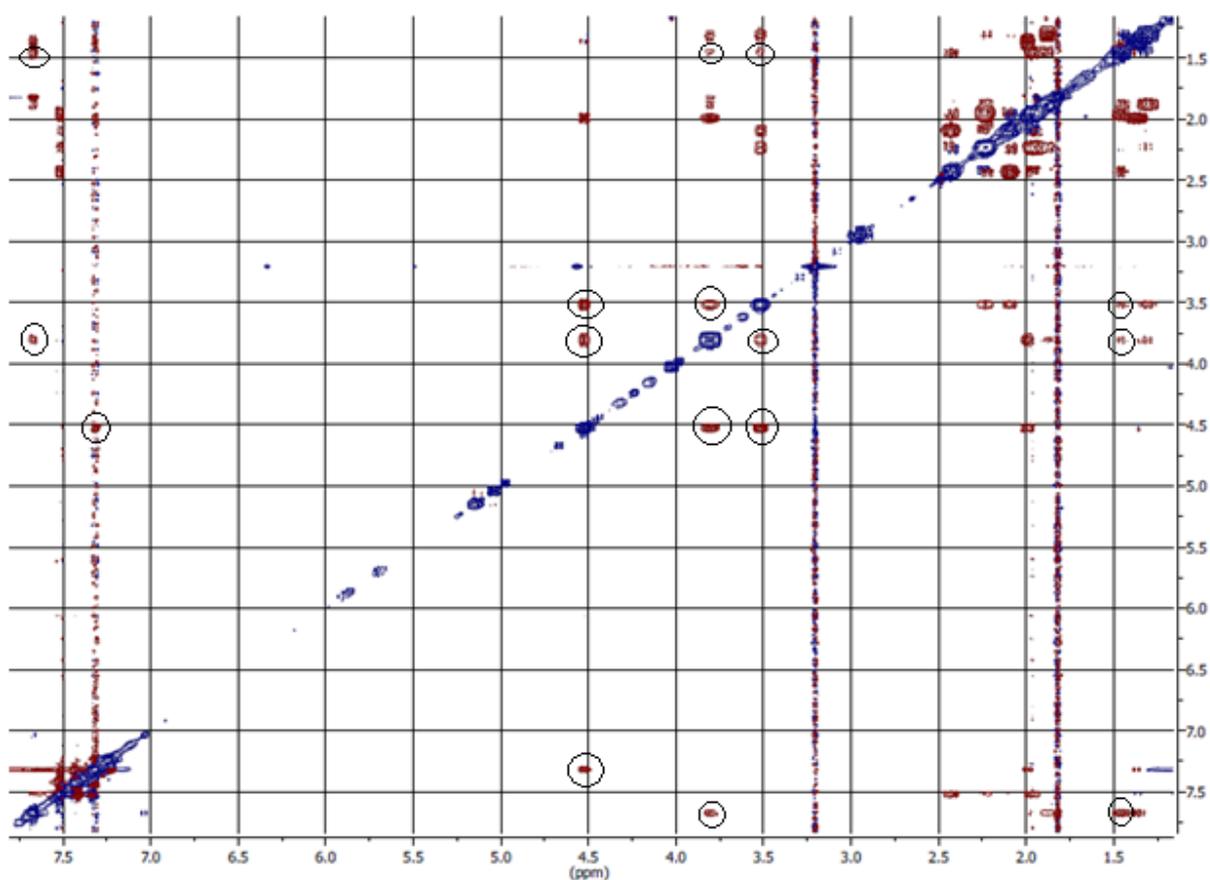
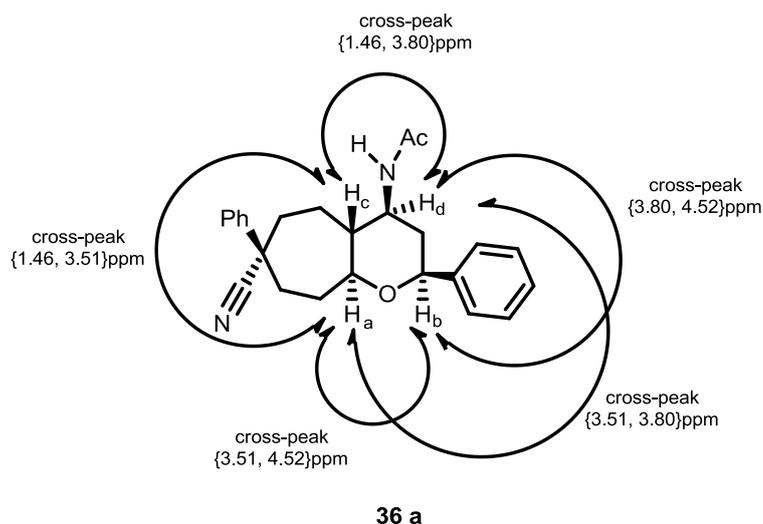


Рис. 7. Спектр 2D-NOESY соединения **36 a**.

При идентификации сигналов протонов было учтено, что в спектре COSY соединения **36 a** (см. Приложение 4) присутствует корреляционный пик сигнала амидного протона ацетиламиногруппы и сигнала протона H(d) {3.80↔7.68}ppm, что позволяет однозначно отнести сигнал 3.80 ppm к протону H(d). Также в “ароматической” части спектра 2D-NOESY соединения **36 a** (см.

рис. 7) присутствует корреляционный пик высокой интенсивности сигнала протона Н(б) и сигналов протонов фенильного заместителя $\{4.52 \leftrightarrow 7.32\}$ ppm, что позволяет однозначно отнести сигнал 4.52 ppm к протону Н(б). Кроме того, в спектре 2D-NOESY (см. рис. 7) присутствует кросс-пик высокой интенсивности сигнала протона Н(с) и сигнала амидного протона ацетиламиногруппы $\{1.46 \leftrightarrow 7.68\}$ ppm. В то же время в спектре отсутствует кросс-пик сигнала протона Н(а) и сигнала амидного протона ацетиламиногруппы, что позволяет однозначно отнести сигнал 1.46 ppm к протону Н(с), а сигнал 3.51 ppm к протону Н(а). В “алифатической” части спектра 2D-NOESY (см. рис. 7) присутствует кросс-пик высокой интенсивности $\{3.51 \leftrightarrow 4.52\}$ ppm, что в случае шестичленного цикла позволяет утверждать о наличии в структуре соединения *1,3-син* аксиальных протонов Н(а) и Н(б). Кросс-пики высокой интенсивности $\{3.51 \leftrightarrow 3.80\}$ ppm и $\{3.80 \leftrightarrow 4.52\}$ ppm подтверждают взаимное *1,3-син* аксиальное расположение протонов Н(а) и Н(д), а также протонов Н(б) и Н(д) соответственно. Кросс-пики низкой интенсивности $\{1.46 \leftrightarrow 3.51\}$ ppm и $\{1.46 \leftrightarrow 3.80\}$ ppm в случае шестичленного цикла указывают на взаимное *1,2-анти* аксиальное расположение протонов Н(а) и Н(с), а также протонов Н(д) и Н(с) соответственно. Таким образом, характер кросс-пиков в спектре 2D-NOESY соединения **36 а** позволяет утверждать, что протоны Н(а), Н(б) и Н(д) находятся с одной стороны от плоскости молекулы, а протон Н(с) находится с противоположной стороны. Следовательно, заместители в тетрагидропирановом фрагменте молекулы **36 а** расположены по одну сторону плоскости молекулы, то есть *син* (или *цис*) взаимно расположены, как изображено на рисунке 7 и схеме 65.

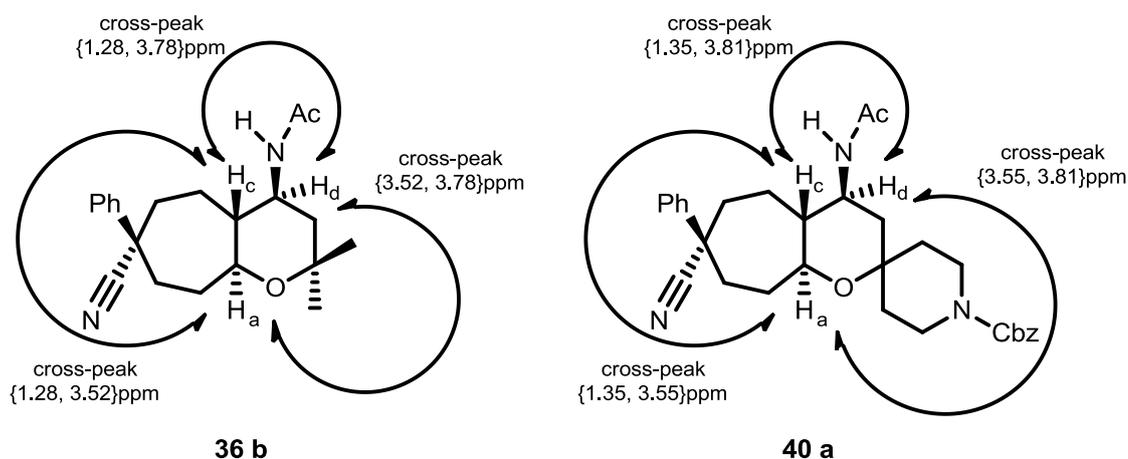


Рис. 8. Корреляционные пики в спектрах 2D-NOESY соединений **36 b** и **40 a**.

Структура соединений **36 b** и **40 a** была установлена методами двумерной ЯМР спектроскопии (рис. 8). Данные о различии сигналов в спектрах COSY и HMBC (см. также Приложения 4-11) и о наличии корреляционных пиков в спектрах NOESY представлены в таблицах 31 и 32.

Таблица 31. Отнесение сигналов протонов в соединениях **36 a-b** и **40 a**.

| Соединение | Сигнал протона / кросс-пик, м.д. (метод) | | | |
|-------------|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | Ha | Hb | Hc | Hd |
| 36 a | 3.51 {3.51↔82.0} (HMBC) | 4.52 {4.52↔7.32} (NOESY) | 1.46 {1.46↔7.68} (NOESY) | 3.80 {3.80↔7.68} (COSY) |
| 36 b | 3.52 {3.52↔74.0} (HMBC) | - | 1.28 {1.28↔7.35} (NOESY) | 3.78 {3.80↔7.35} (COSY) |
| 40 a | 3.55 {3.52↔73.5} (HMBC) | - | 1.35 {1.35↔7.33} (NOESY) | 3.81 {3.81↔7.33} (COSY) |

Таблица 32. Кросс-пики в спектрах NOESY соединений **36 a-b** и **40 a**.

| Соединение | Кросс-пик (NOESY), м.д. / интенсивность | | | | |
|-------------|--|---|---|--|--|
| | Ha-Hd | Ha-Hc | Hc-Hd | Hb-Hd | Ha-Hb |
| 36 a | $\{3.51 \leftrightarrow 3.80\}$ сильный | $\{1.46 \leftrightarrow 3.51\}$ слабый | $\{1.46 \leftrightarrow 3.80\}$ слабый | $\{3.80 \leftrightarrow 4.52\}$ сильный | $\{3.51 \leftrightarrow 4.52\}$ сильный |
| 36 b | $\{3.52 \leftrightarrow 3.78\}$ сильный | $\{1.28 \leftrightarrow 3.52\}$ слабый | $\{1.28 \leftrightarrow 3.78\}$ слабый | - | - |
| 40 a | $\{3.55 \leftrightarrow 3.81\}$ сильный | $\{1.35 \leftrightarrow 3.55\}$ слабый | $\{1.35 \leftrightarrow 3.81\}$ слабый | - | - |

Наличие сильного взаимодействия между протонами H(a)-H(d) и слабых взаимодействий между протонами H(a)-H(c) и H(c)-H(d) одинаково для соединений **36 a**, **36 b** и **40 a**. Это однозначно свидетельствует, что их взаимное расположение в циклах соединений **36 a**, **36 b** и **40 a** одинаково и циклизация по Принсу-Риттеру с участием олефина **32** и карбонильного соединения приводит к образованию продуктов с *цис* (или *син*) взаимно ориентированными заместителями в тетрагидропирановом фрагменте.

Если при циклизации γ -гидроксиолефинов в варианте Принса-Риттера существуют некоторые закономерности, определяющие выбор химического класса кислот, способных катализировать циклизацию, о чем упоминалось в обзоре литературы, то в случае циклизации γ -гидроксиолефинов по реакции Принса настолько явных закономерностей до сих пор выявлено не было, то есть для конкретных γ -гидроксиолефинов и карбонильных соединений необходимо выбирать эффективный катализатор.

Нами были исследованы процессы циклизации по Принсу γ -гидроксиолефина **32** (схемы 58 и 66) с различными карбонильными соединениями.

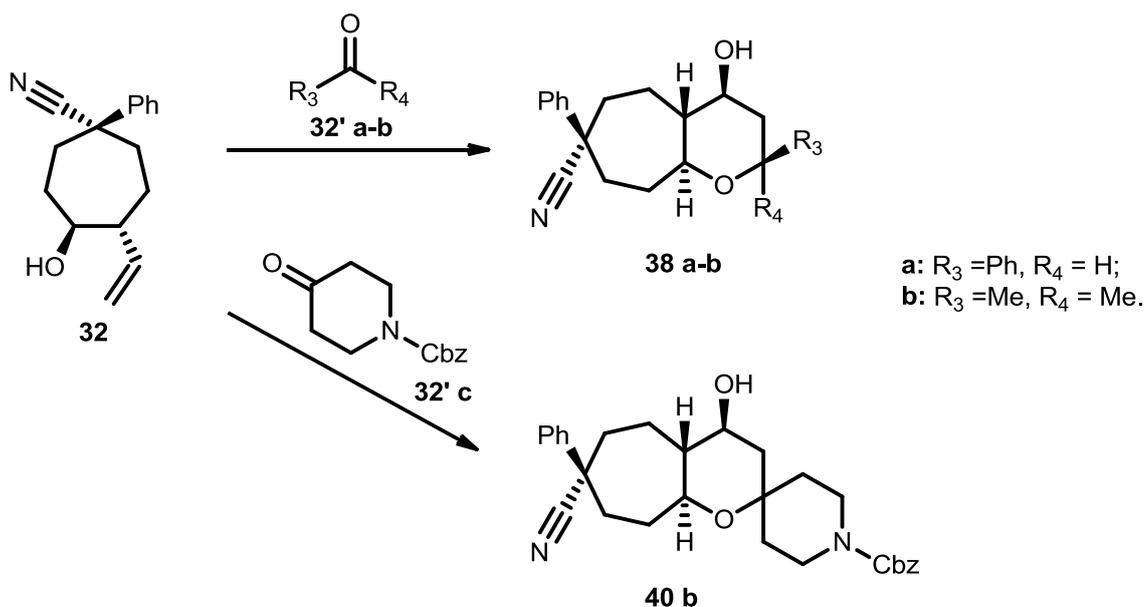


Схема 66. Циклизации по Принсу с участием γ -гидроксиолефина **32**.

Методы с использованием хлорида индия (III) и трифлата скандия (III) в качестве кислот Льюиса, катализирующих процесс [106, 125, 126], как в случае γ -гидроксиолефина **32**, так и для γ -гидроксиолефинов **33 a** и **33 b**, не позволили осуществить циклизацию по Принсу (схема 66). В условиях циклизации соединения **32** было зафиксировано образование следовых количеств целевых продуктов **38 a-b** и **40 b** (табл. 33). В свою очередь, использование каталитической системы $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2 / \text{AcOH} / \text{TMSOAc}$ [160] в дихлорэтане приводило к образованию веществ неустановленного строения и сопровождалось осмолением исходных соединений. Применение данной каталитической системы в ТГФ также не оказалось успешным. В то же время использование трифторуксусной кислоты в дихлорметане или дихлорэтане [161] при различных температурах позволило получить с низким выходом соединения **38 a** и **38 b**. Соединение **40 b** в этих условиях не образовалось (табл. 33).

Было установлено, что целевые соединения **38 a** и **38 b** образуются с низким выходом также, если процесс проводить при кипячении олефина **32** с карбонильными компонентами в воде и использовать как катализаторы молибден-фосфорную кислоту [162] $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ или вольфрамфосфорную кислоту $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$.

Таблица 33. Условия циклизации олефина **32** по реакции Принса.

| Исх. соед. | Условия реакции | Т, °С | Время, ч | Продукты реакции | Выход, % |
|------------------|---|-------|----------|------------------|----------|
| 32 + 32'а | 0.1÷0.3 экв. InCl ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | 38 а | < 5* |
| | 0.1÷0.3 экв. Sc(OTf) ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | | - |
| | 1.2÷1.3 экв. BF ₃ ·OEt ₂ /AcOH/TMSOAc/ ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 3÷6 | | -* |
| | 5.0÷10.0 экв. CF ₃ COOH/ CH ₂ Cl ₂ или ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 5÷8 | | 25 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O | 100 | 36÷48 | | 25÷27 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2) | 100 | 36÷48 | | 37÷42 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2)/ MW – излуч. | 120 | 2÷3 | | 70÷75 |
| 32 + 32'б | 0.1÷0.3 экв. InCl ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | 38 б | < 5* |
| | 0.1÷0.3 экв. Sc(OTf) ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | | - |
| | 1.2÷1.3 экв. BF ₃ ·OEt ₂ /AcOH/TMSOAc/ ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 3÷6 | | -* |
| | 5.0÷10.0 экв. CF ₃ COOH/ CH ₂ Cl ₂ или ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 5÷8 | | 12 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O | 100 | 36÷48 | | 20÷22 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2) | 100 | 36÷48 | | 35÷40 |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2)/ MW – излуч. | 120 | 2÷3 | | 63÷68 |
| 32 + 32'с | 0.1÷0.3 экв. InCl ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | 40 б | < 5* |
| | 0.1÷0.3 экв. Sc(OTf) ₃ / ТГФ или ДХМ | 20÷60 | 3÷6 | | - |
| | 1.2÷1.3 экв. BF ₃ ·OEt ₂ /AcOH/TMSOAc/ ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 3÷6 | | < 5* |
| | 5.0÷10.0 экв. CF ₃ COOH/ CH ₂ Cl ₂ или ClCH ₂ CH ₂ Cl | 0÷80 | 5÷8 | | - |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O | 100 | 36÷48 | | - |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (5.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2) | 100 | 36÷48 | | - |
| | H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ или H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ (3.0% mol)/ H ₂ O-dioxane (5:2)/ MW – излуч. | 120 | 2÷3 | | - |

* - выход **40 б** был определен методом LC/MS спектрометрии.

Однако если проводить циклизацию при длительном кипячении (48 ч) исходных соединений в водном диоксане при увеличении количества гетерополикислоты до 5% (мол.), то выход соединений **38 a** и **38 b** возрастает до 35÷40% (табл. 33). При нагревании исходного олефина **32** и карбонильных соединений **32' a-b** в воде в присутствии диоксана и $H_3PMo_{12}O_{40}$ (или $H_3PW_{12}O_{40}$) и воздействием микроволнового излучения выходы бициклических продуктов **38 a** и **38 b** существенно возрастают. Особой разницы в каталитической активности между гетерополикислотами $H_3PMo_{12}O_{40}$ и $H_3PW_{12}O_{40}$ не обнаружено (табл. 33). Продукт **40 b** не был получен нами при любых вариациях циклизации по Принсу.

Структура соединений **38 a** и **38 b** была установлена методами двумерной ЯМР спектроскопии. Характер сигналов и интенсивность кросс-пиков соответствующих протонов в 2D-NOESY спектрах соединений **38 a** и **38 b** оказались практически идентичными таковым для соединений **36 a** и **36 b** (см. также Приложение, рис. 11-14)

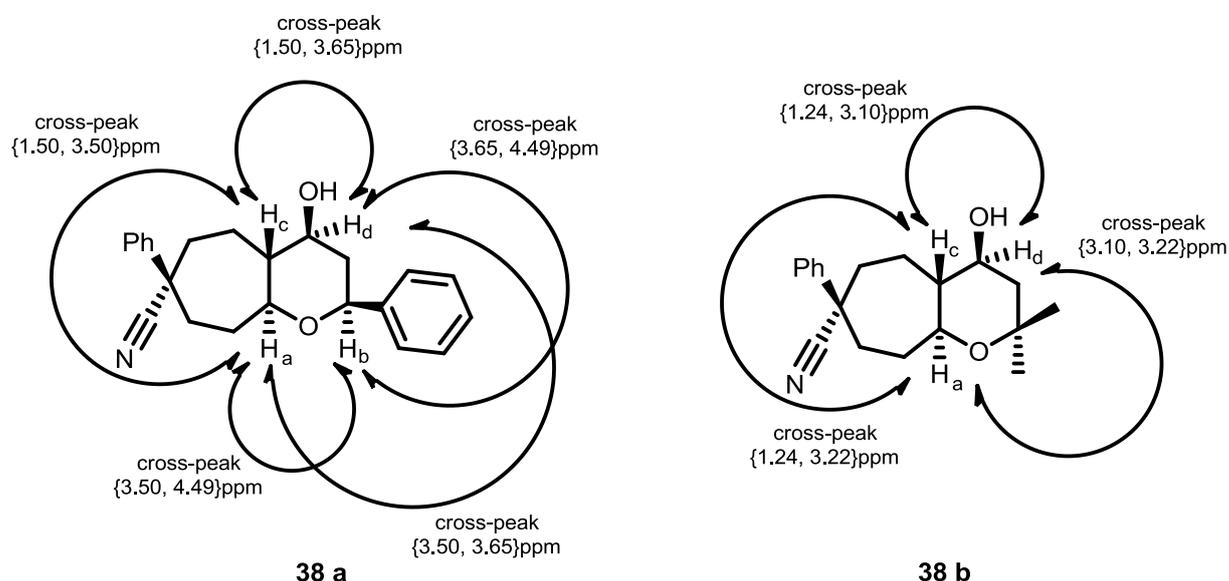


Рис. 9. Корреляционные пики в спектрах 2D-NOESY соединений **38 a** и **38 b**.

Данные об отнесении сигналов в спектрах COSY и HMBC (см. также Приложение 12-15) и о наличии корреляционных пиков в спектрах 2D-NOESY представлены в таблицах 34 и 35.

Таблица 34. Отнесение сигналов протонов в соединениях **38 а** и **38 б**.

| Соединение | Сигнал протона / кросс-пик, м.д. (метод) | | | |
|-------------|--|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Ha | Hb | Hc | Hd |
| 38 а | 3.51 {3.50↔81.0} (HMBC) | 4.49 {4.52↔7.35} (NOESY) | 1.50 {1.50↔51.0} (HMBC) | 3.80 {3.65↔72.5} (HMBC) |
| 38 б | 3.22 {3.52↔74.5} (HMBC) | - | - | 3.10 {3.10↔69.5} (HMBC) |

Таблица 35. Кросс-пики в спектрах NOESY соединений **38 а** и **38 б**.

| Соединение | Кросс-пик (NOESY), м.д. / интенсивность | | | | |
|-------------|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Ha-Hd | Ha-Hc | Hc-Hd | Hb-Hd | Ha-Hb |
| 38 а | <u>{3.50↔3.65}</u> сильный | <u>{1.50↔3.50}</u> слабый | <u>{1.50↔3.65}</u> слабый | <u>{3.65↔4.49}</u> сильный | <u>{3.50↔4.49}</u> сильный |
| 38 б | <u>{3.10↔3.22}</u> сильный | <u>{1.24↔3.22}</u> слабый | <u>{1.24↔3.10}</u> слабый | - | - |

Наличие сильного взаимодействия между протонами H(a)-H(d) и слабых взаимодействий между протонами H(a)-H(c) и H(c)-H(d) одинаково для соединений **38 а** и **38 б** и совпадает с подобными взаимодействиями между протонами в спектрах соединений **36 а**, **36 б** и **40 а**. Это однозначно свидетельствует о том, что взаимное расположение заместителей в циклах соединений **36 а**, **36 б**, **40 а**, **38 а** и **38 б** имеет одинаковый характер. Другими словами, циклизации по Принсу-Риттеру и циклизации по Принсу с участием олефина **32** и карбонильных соединений приводят к образованию продуктов с *цис* (или *син*) взаимно ориентированными заместителями в тетрагидропирановом фрагменте. Для соединений **36 а** и **38 а** наличие дополнительных сильных взаимодействий между протонами H(a)-H(b) и H(b)-H(d), которые имеют одинаковый характер, является

подтверждением структур со всеми *син* взаимно ориентированными заместителями в тетрагидропирановых фрагментах.

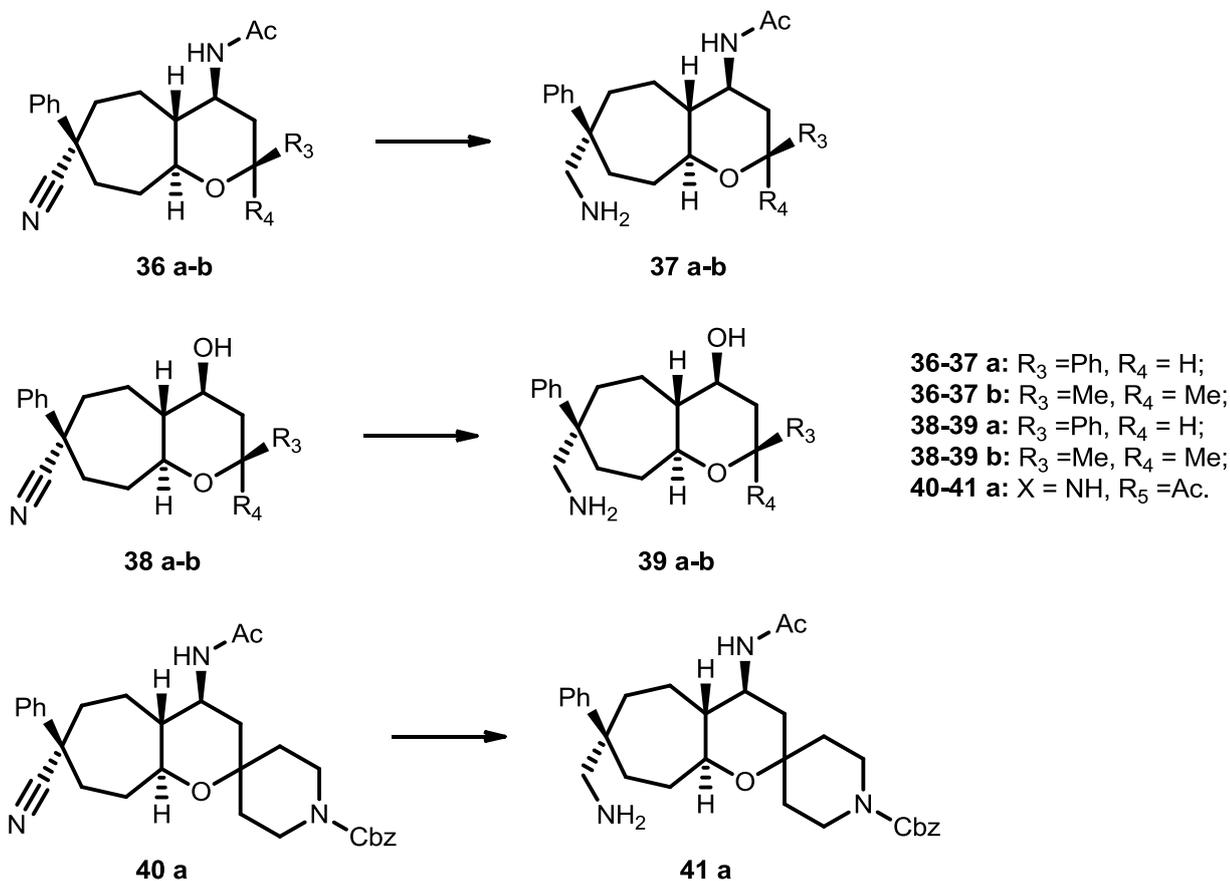


Схема 67. Восстановление нитрилов **36 a-b**, **38 a-b** и **40 a**.

Для восстановления нитрильных групп в соединениях **36 a**, **36 b**, **38 a**, **38 b** и **40 a** был использован разработанный ранее метод (схема 67 и табл. 36) гидрирования нитрилов водородом на никеле Ренея в растворе аммиака в метаноле или этаноле.

Таблица 36. Условия восстановления нитрилов **36 a-b**, **38 a-b** и **40 a**.

| Исх. соед. | Условия реакции | T, °C | Время, ч | Продукты | Выход, % |
|-------------|--|-------|----------|-------------|----------|
| 36 a | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 37 a | 92 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |
| 36 b | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 37 b | 95 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |
| 38 a | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 39 a | 91 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |
| 38 b | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 39 b | 97 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |
| 40 a | Ni-Ренея/ EtOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | 41 a | 97 |
| | Ni-Ренея/ MeOH/ NH ₃ / H ₂ 2 ати | 20 | 10÷12 | | ~ 100 |

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.

Нами были разработаны синтетические подходы, позволяющие получать новые диастереомерно чистые моноциклические полизамещенные производные на основе циклогептана и бициклические производные, содержащие аннелированные циклогептановый и тетрагидропирановый фрагменты. Вещества данных классов представляют несомненный интерес с точки зрения медицинской химии и могут быть использованы в качестве базисных структурных фрагментов при получении новых соединений с полезной биологической активностью.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реагенты и методы

Все реагенты и растворители были получены от компании Sigma-Aldrich и использовались без дополнительной очистки, если дополнительно не указано иное. Отслеживание глубины протекания химических реакций осуществлялось с использованием пластин для тонкослойной хроматографии Silica Merck 60 F254. Визуализация осуществлялась с использованием источника УФ излучения 254 нм и 365 нм. Для колоночной хроматографии был использован силикагель Merck Kieselgel 60–230 (ASTM). Синтезы под воздействием микроволнового излучения осуществлялись с помощью химического микроволнового инвертора Discover® SP System компании CEM Corp. Процессы каталитического гидрирования осуществлялись в аппаратах Shaker Hydrogenation Apparatus компании Parr Instrument Company.

Спектры ЯМР были записаны на спектрометре Varian Mercury Plus 400 Instrument (рабочая частота – 400 МГц) при 50°C, если дополнительно не указано иное. Химические сдвиги протонов приведены в миллионных долях (δ) по отношению к остаточному пику растворителя (DMSO- d_6 δ = 2.48 ppm) в качестве внутреннего стандарта. Величины констант спин-спинового взаимодействия J приведены в Гц.

Масс-спектры были получены на хроматомасс-спектрометре Surveyor MSQ Instrument компании Thermo Fisher Scientific. Хроматографическое разделение осуществлялось на колонках Phenomenex Onyx Monolithic C18 25×4.6 мм при градиентном элюировании при температуре окружающей среды. Программа градиентного элюирования: градиент от 100% до 5% мобильной фазы А (0.1% раствор муравьиной кислоты в воде) в мобильной фазе В (0.1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле), объемная скорость потока составляла 1.5 мл мин⁻¹. Образец в виде раствора объемом 2 мл вводился в систему. Масс-спектры были записаны с использованием источника химической ионизации при атмосферном давлении в положительной и отрицательной полярности.

Элементный анализ проводили на CHN анализаторе Flash 2000 от компании Thermo Fisher Scientific.

Рентгеноструктурный анализ производился на дифрактометре Bruker SMART-APEx-II. Монокристаллы анализируемых соединений, приклеенные к держателю эпоксидной смолой, помещали на дифрактометр и проводили измерение кристаллографических параметров и интенсивностей отражений при комнатной температуре. Первичная обработка экспериментальных отражений была проведена по программе *SAINTE* [140]. Структуры расшифрованы прямым методом и уточнены методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. В случае всех структур атомы водорода помещены в рассчитанные геометрически положения и уточнены по модели наездника. Все расчеты выполнены с использованием программного обеспечения SHELXTL-Plus [141] и Olex-2 [142].

2-(бут-3-ен-1-ил)-2-фенилгекс-5-енонитрил 2 а.

К суспензии 9.8 г предварительно промытого гексаном гидрида натрия (250 ммоль) в сухом ДМФА (150 мл) при 0°C в атмосфере аргона медленно прикапывали 11.7 г фенилацетонитрила **1 а** (100 ммоль) и перемешивали в течение часа. К полученной суспензии при температуре не выше 5°C медленно прикапывали 27 г 4-бromo-бут-1-ена **10** (202 ммоль). Реакционную массу выдерживали при 0-5°C два часа и нагревали до комнатной температуры.

Образующуюся бурюю суспензию выливали в воду (750 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x350 мл). Экстракт промывали раствором соли (2x400 мл), отделяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 9:1). Получали 18.0 г соединения **2а**.

Выход: 80%; светло-желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.75 (2H, м), 2.13 (6H, м), 4.63 (4H, дд, *J* = 12 Гц / 4Гц), 5.75 (2H, м), 7.38 (5H, м).

[M+H]⁺ *m/z* – не детектировалось.

Ан. $C_{16}H_{19}N$ (225): С 85.29; Н 8.50; N 6.22 (расч.); С 85.33; Н 8.43; N 6.28 (обн.).

Этиловый эфир 2-(бут-3-ен-1-ил)-2-цианогексан-5-карбоновой кислоты 2 б.

К суспензии 11.3 г этилового эфира циануксусной кислоты **1 б** (100 ммоль) и 34.5 г тонко растертого карбоната калия K_2CO_3 (250 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл) при 20°C в инертной атмосфере в течение получаса прикапывали 27 г 4-бromo-бут-1-ена **10** (202 ммоль). После чего реакционную массу кипятили в течение 10 часов. Образующуюся светло-желтую суспензию выливали в воду (750 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x350 мл). Экстракт промывали раствором соли (2x400 мл), отделяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 9:1). Получали 21.0 г соединения **2 б**.

Выход: 95%; светло-желтое масло.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ – 1.22 (3H, м), 1.91 (4H, м), 2.05 (2H, м), 2.19 (2H, м), 4.20 (2H, м), 5.05 (4H, м), 5.75 (2H, м).

$[M+H]^+$ $m/z = 222.1$.

Ан. $C_{13}H_{19}NO_2$ (221): С 70.56; Н 8.65; N 6.33 (расч.); С 70.54; Н 8.67; N 6.36 (обн.).

1-фенил-циклогептен-4-карбонитрил 3 а.

К раствору 22.5 г соединения **2 а** (100 ммоль) в сухом дихлорметане (1000 мл) в атмосфере аргона добавляли 0.25 г катализатора Граббса первого типа (0.25 ммоль, 0.25% мол). Полученный раствор кипятили в течение 4 часов до завершения реакции (контроль по ТСХ). Реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 9:1). Получали 19.7 г соединения **3 а** в виде прозрачного масла (выход ~100%).

Выход: ~ 100%; бесцветное масло.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ – 1.88 (2H, м), 2.13 (2H, м), 2.38 (2H, м), 2.63 (2H, м), 5.88 (2H, м), 7.25 (1H, м), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[M+H]^+$ m/z – не детектировалось.

Ан. $C_{14}H_{15}N$ (197): C 85.24; H 7.66; N 7.10 (расч.); C 85.28; H 7.59; N 7.03 (обн.).

Этиловый эфир 1-цианоциклогептен-4-карбоновой кислоты **3 в**.

К раствору 22.2 г соединения **2 в** (100 ммоль) в сухом дихлорметане (1000 мл) в атмосфере аргона добавляли 0.08 г катализатора Граббса первого типа (0.1 ммоль, 0.1% мол). Полученный раствор кипятили в течение 4 часов до завершения реакции (контроль по ТСХ). Реакционную массу охлаждали, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 9:1). Получали 19.3 г соединения **3 в**.

Выход: ~ 100%; бесцветное масло.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ – 1.25 (3H, м), 1.93 (2H, м), 2.10 (2H, м), 2.25 (4H, м), 4.20 (2H, м), 5.75 (2H, м).

$[M+H]^+$ m/z = 194.2.

Ан. $C_{11}H_{15}NO_2$ (193): C 68.37; H 7.82; N 7.25 (расч.); C 68.36; H 7.84; N 7.16 (обн.).

Циклогептен-4-карбонитрил **6**.

Смесь 19.3 г соединения **3 в** (100 ммоль), 12.0 г гидроксида лития LiOH (500 ммоль) и 0.013 г хинолина (0.1% мол.) в нагревали в ДМСО (150 мл) при $150\div 160^\circ C$ в течение 5 часов до завершения реакции (контроль по ТСХ). Образующуюся светло-желтую суспензию выливали в воду (750 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x400 мл). Экстракт промывали раствором соли (2x400 мл), отделяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 9:1). Получали 11.6 г соединения **6**.

Выход: 96%; бесцветное масло.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ – 1.82 (4H, м), 2.21 (2H, м), 2.40 (2H, м), 3.95 (1H, м), 5.78 (2H, м).

$[M+H]^+$ m/z – не детектировалось.

Ан. C₁₁H₁₅NO₂(193):C 79.29; H 9.15; N 11.56 (расч.); C 79.30; H 9.13; N 11.48 (обн.).

(1R,4s,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрил 4a и
(1R,4r,7S)-4-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-4-карбонитрил 5 a.

Метод А. Эпоксидирование соединения 3 а в дихлорметане.

К интенсивно перемешиваемой суспензии 9.9 г **3 а** (50 ммоль) и 35.8 г тонко растертого Na₂HPO₄ (250 ммоль) в дихлорметане (300 мл) по частям прибавляли 14.6 г мета-хлорнадбензойной кислоты (~85 ммоль) таким образом, чтобы температура реакционной смеси не превышала 25°C. Полученную суспензию выдерживали при комнатной температуре в течение ночи.

К суспензии прибавляли водный раствор (300 мл), содержащий K₂CO₃ (40 г) и Na₂SO₃ (20 г), и перемешивали в течение часа. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Органические фракции объединяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 5:1). В результате получали 7.9 г соединения **4 а** и 1.1 г соединения **5 а**.

Основной изомер **4 а**

Выход: 75%; белый кристаллический порошок.

Минорный изомер **5 а**

Выход: 10%; белый кристаллический порошок.

Метод Б. Эпоксидирование соединения 3 а в бензоле.

Эпоксидирование 9.9 г **3 а** (50 ммоль) проводили также, как и в методе А, но в качестве растворителя использовали бензол. В результате получали 9.0 г соединения **4 а** и 0.4 г соединения **5 а**.

Основной изомер **4 а**

Выход: 85%; белый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ – 1.63 (2H, м), 2.25 (2H, м), 2.50 (4H, м), 3.25 (2H, м), 7.25 (1H, т, J = 8.5 Гц), 7.35 (2H, т, J = 8.5 Гц), 7.5 (2H, д, J = 8.5 Гц).

$[M+H]^+ m/z = 214.2$

Ан. C₁₄H₁₅NO (213): С 78.84; Н 7.09; N 6.57 (расч.); С 78.88; Н 7.02; N 6.51 (обн.).

Минорный изомер **5 а**

Выход: 5%; белый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.63 (2H, м), 1.80 (2H, м), 2.12 (2H, м), 2.35 (2H, м), 3.05 (2H, м), 7.25 (1H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.38 (2H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.50 (2H, д, *J* = 8.5 Гц).

$[M+H]^+ m/z = 214.2$

Ан C₁₄H₁₅NO (213): С 78.84; Н 7.09; N 6.57 (расч.); С 78.87; Н 7.02; N 6.51 (обн.).

(1R,4S,5S)-4-(бензил(метил)амино)-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 11b.

Метод А. Взаимодействие эпоксида 4 а и N-метилбензиламина в микроволновой печи.

Раствор 3.2 г эпоксида **4 а** (15 ммоль) в чистом N-метилбензилаmine (15 мл) помещали в микроволновую печь и нагревали при 140°C в течение 2-х часов. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (250 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (150 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель и не вступивший в реакцию N-метилбензиламин удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 3:1). В результате получали 4.15 г соединения **11 b**.

Выход: 83%; густое светло-желтое масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.63 (1H, м), 1.90 (4H, м), 2.00 (1H, м), 2.15 (3H, с), 2.25 (1H, м), 2.32 (1H, м), 2.65 (1H, м), 3.50 (1H, д, *J* = 14.0 Гц), 3.70 (1H, д, *J* = 14.0 Гц), 3.85 (1H, м), 4.50 (1H, м), 7.25 (1H, м), 7.30 (5H, м), 7.40 (2H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.50 (2H, д, *J* = 8.5 Гц).

$[M+H]^+ m/z = 335.2$

Ан. C₂₂H₂₆N₂O (334): С 79.00; Н 7.84; N 8.38 (расч.); С 78.99; Н 7.85; N 8.37 (обн.).

Метод Б. Взаимодействие 4 а с N-метилбензиламином в присутствии $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$.

К раствору 2.0 г N-метилбензиламина (16.6 ммоль) в ТГФ (40 мл) прибавляли 22.5 мл 1М раствора BuLi в ТГФ при -20°C в инертной атмосфере. Затем в реакционную массу вносили 11.2 мл 2М раствора $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ в ТГФ при -20°C и выдерживали в течение получаса. К полученному раствору прикапывали 3.2 г эпоксида **4a** (15 ммоль) в ТГФ (20 мл) при температуре не выше -10°C и нагревали реакционную массу до 0°C . После выдержки реакционной массы при 0°C в течение трех часов в нее прикапывали 5 мл воды. Образующуюся суспензию фильтровали через слой целита, остаток на фильтре промывали дихлорметаном (300 мл). Фильтрат промывали раствором соли (150 мл), водой (2x150 мл), органический слой отделяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 3:1). В результате получали 4.94 г соединения **11 b**.

Выход: 99%; густое светло-желтое масло.

(1R,4S,5S)-4-гидрокси-5-морфолино-1-фенилциклогептанкарбонитрил 11 c.

Взаимодействие 3.2 г эпоксида **4 a** (15 ммоль) с морфолином (15 мл) проводили по методу А, пункт 1.7. В результате получали 4.26 г соединения **11 c**.

Выход: 95%; густое светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ – 1.63 (1H, м), 1.88 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.25 (1H, м), 2.38 (1H, м), 2.50 (4H, м), 2.63 (2H, м), 3.63 (4H, м), 3.75 (1H, м), 4.25 (1H, м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.45 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 301.2$.

Ан. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (300): С 71.97; Н 8.05; N 9.33 (расч.); С 71.98; Н 8.07; N 9.28 (обн.).

(1R,4S,5S)-4-(ацетил)амино-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил
11 d.

В раствор 3.2 г эпоксида **4 a** (15 ммоль) в ТГФ (25 мл) вносили 1.78 г тонко растертого перхлората лития LiClO_4 (16.5 ммоль) и 12.5 мл 6М раствора аммиака в метаноле (75 ммоль). Реакционную массу помещали в автоклав Parr и выдерживали при 130°C в течение 72 часов. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упаривали досуха, сухой остаток кипятили в дихлорметане (200 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над Na_2SO_4 . Затем сульфат натрия отделяли фильтрованием, в полученный раствор вносили 1.68 г уксусного ангидрида (16.5 ммоль) и перемешивали в течение двух часов до завершения процесса ацилирования. Реакционную массу экстрагировали раствором соли (150 мл) и водой (2x150 мл). Органический слой отделяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 3:1). В результате получали 2.7 г соединения **11 d**.

Выход: 65%; густое светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ – 1.70 (1H, м), 1.78 (1H, м), 1.85 (3H, с), 1.92 (1H, м), 2.05 (4H, м), 2.40 (1H, м), 3.68 (2H, м), 4.82 (1H, м), 7.30 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.41 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.49 (2H, д, $J = 8.5$ Гц), 7.80 (1H, с).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 273.3$.

Ан. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272):С 70.56; Н 7.40; N 10.29 (расч.); С 70.57; Н 7.42; N 10.21 (обн.).

Селективное восстановление нитрилов 11 b-d. Общий метод.

Соответствующий нитрил (**11 b-d**, 10 ммоль) растворяли в метаноле (150мл), насыщенном аммиаком (17-20% масс.). К раствору прибавляли предварительно промытый горячим метанолом никель Ренея из расчета 0.1 г на 2 ммоль нитрила. Полученную суспензию продували аргоном и помещали в реактор Parr. Гидрирование происходило с полной конверсией соответствующего нитрила в течение 12-18 ч при давлении водорода 2-3 атм. при 20÷25°C. Затем реакционную массу фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промы-

вали горячим метанолом (2x150 мл). Растворитель из фильтрата удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент ДХМ-метанол 20:1). В результате с практически количественным выходом получали соответствующие амины **12 b-d**.

(1S,2S,5R)-5-(аминометил)-2-(бензил(метил)амино)-5-фенилциклогептанол

12 b

3.35г, выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.92 (2H, шир. м), 1.25 (1H, м), 1.50 (2H, м), 1.75 (2H, м), 1.88 (1H, м), 2.12 (3H, с), 2.25 (2H, м), 3.25 (2H, шир. м), 3.50 (2H, м), 3.63 (1H, м), 3.78 (1H, м), 4.25 (1H, шир. м), 7.13 (1H, м), 7.25 (9H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 339.3$

Ан. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ (338): С 78.06; Н 8.93; N 8.28 (расч.); С 78.08; Н 8.92; N 8.31 (обн.).

(1S,2S,5R)-5-(аминометил)-2-морфолино-5-фенилциклогептанол 12 c

3,00 г, выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ –1.05 (2H, шир. м), 1.25 (1H, м), 1.50 (2H, м), 1.63 (2H, м), 1.75 (1H, м), 2.00 (1H, м), 2.12 (1H, м), 2.25 (1H, м), 2.38 (2H, м), 2.63 (4H, м), 3.38 (1H, м), 3.53 (4H, м), 3.88 (1H, шир. м), 7.10 (1H, м), 7.25 (4H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 305.3$.

Ан. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (304): С 71.02; Н 9.27; N 9.20 (расч.); С 71.01; Н 9.26; N 9.22 (обн.).

N-((1S,2S,5R)-5-(аминометил)-2-гидрокси-5-фенилциклогептил)ацетамид

12d

2,75 г, выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.07 (2H, шир. м), 1.45 (4H, м), 1.75 (2H, м), 1.82 (3H, с), 1.95 (1H, м), 2.25 (1H, м), 2.60 (2H, шир. м), 3.40 (2H, м), 4.35 (1H, м), 7.20 (1H, м), 7.32 (4H, м), 7.70 (1H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 277.2$.

Ан. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (276):С 69.53; Н 8.75; N 10.14 (расч.); С 69.52; Н 8.76; N 10.10(обн.).

N-(((1R,4S,5S)-4-(бензил(метил)амино)-5-гидрокси-1-фенилциклогептил)-метил)-ацетамид 13 б.

К раствору соединения **12 б** (5.05 г, 15 ммоль) в дихлорметане (100 мл) медленно прикапывали уксусный ангидрид (1.5 мл, 16 ммоль) при температуре 0-5°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение часа. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (200 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2x100 мл) и насыщенным раствором NaCl (150 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. В результате получали 5.4 г соединения **13 б**.

Выход: 95%; бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.16 (1H, м), 1.51 (3H, м), 1.67 (1H, м), 1.73 (3H, с), 1.82 (1H, м), 2.18 (3H, с), 2.21 (2H, шир. м), 3.18 (1H, м), 3.30 (1H, м), 3.45 (2H, м), 3.70 (1H, д, *J* = 14.0 Гц), 3.88 (1H, м), 5.75 (1H, с), 7.20 (1H, м), 7.25 (3H, м), 7.34 (7H, м).

[M+H]⁺ *m/z* = 381.2.

Ан. C₂₄H₃₂N₂O₂ (380): С 75.75; Н 8.48; N 7.36 (расч.); С 75.76; Н 8.46; N 7.31 (обн.).

N-(((1R,4S,5S)-4-гидрокси-5-(метиламино)-1-фенилциклогептил)метил)-ацетамид 14 б.

Соединение **13 б** (4.6 г, 12.1 ммоль) растворяли в метаноле (70 мл) без нагревания. К раствору прибавляли Pd/C (0.6 г). Образующуюся суспензию продували аргоном и помещали в аппарат гидрирования Parr и гидрировали в течение 14-15 ч при давлении водорода 2.0-2.5 атм при 20÷25°C. После завершения процесса (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали горячим метанолом (2x100 мл). Фильтрат сушили над Na₂SO₄, растворитель из фильтрата удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент ДХМ-метанол 20:1). В результате получали 3.5 г соединения **14 б**.

Выход: ~ 100%; бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.30 (2H, м), 1.51 (2H, м), 1.65 (2H, м), 1.72 (3H, с), 1.78 (1H, м), 2.00 (2H, м), 2.15 (1H, м), 2.30 (3H, с), 3.05 (1H, м), 3.25 (3H, шир. м), 7.18 (1H, м), 7.22 (1H, м), 7.25 (4H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 291.2$.

Ан. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (290): С 70.31; Н 9.02; N 9.65 (расч.); С 70.30; Н 9.04; N 9.61 (обн.).

(1R,4S,5S)-4-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-гидрокси-1-фенилциклогептан-карбонитрил 15 б и (1R,4S,5S)-4-гидрокси-5-(4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-1-фенилциклогептанкарбонитрил 15 с. Общий метод.

Эпоксид **4 а** (3.2 г, 15 ммоль), DBU (3.4 г, 22.5 ммоль) и соответствующее азотистое основание (15 ммоль) растворяли без нагревания в этаноле (20 мл). Полученную реакционную смесь помещали в микроволновую печь и нагревали при 140°C в течение 2-х часов. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (250 мл) и промывали раствором соли (150 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат, затем ДХМ-метанол 20:1). В результате получали с высоким выходом соответствующие соединения **15 б** и **15 с**.

(1R,4S,5S)-4-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-гидрокси-1-фенилциклогептан-карбонитрил 15 б

4.5 г; выход: 87%; белый мелкокристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.85 (2H, м), 2.15 (2H, м), 2.25 (3H, м), 2.65 (1H, м), 4.30 (1H, шир. м), 4.45 (1H, шир. м), 5.00 (1H, шир. м), 6.95 (2H, шир. м), 7.30 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.55 (2H, д, $J = 8.5$ Гц), 8.15 (2H, с).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 349.2$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$ (348):С 65.50; Н 5.79; N 24.12 (расч.); С 65.53; Н 5.84; N 24.32 (обн.).

(1R,4S,5S)-4-гидрокси-5-(4-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-1-фенилциклогептанкарбонитрил 15 с

4.1 г; выход: 80%; белый мелкокристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.70 (1H, м), 1.78 (3H, с), 1.85 (1H, м), 2.05 (2H, м), 2.15 (1H, м), 2.25 (2H, м), 2.38 (2H, м), 4.00 (1H, шир. м.), 4.25 (1H, шир. м.), 5.00 (1H, шир. м.), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, д, $J = 8.5$ Hz), 7.60 (1H, с), 10.70 (1H, шир. м.).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 340.1$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3(339)$: С 67.24; Н 6.24; N 12.38 (расч.); С 67.27; Н 6.30; N 12.26(обн.).

Восстановление нитрилов 15 b и 15 с. Общий метод синтеза 16 b и 16 с.

Восстановление соединений **15 b** и **15 с** (в количестве ~ 6 ммоль) проводили по методу, аналогичному методу синтеза соединений **12 b-d**. Наиболее существенным различием стало проведение процесса восстановления при температуре 60°C. После завершения восстановления (контроль по ТСХ) и соответствующей обработки реакционной массы получали с практически количественными выходами соединения **16 b** и **16 с**.

(1S,2S,5R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-5-(аминометил)-5-фенилциклогептанол 16 b

2.1 г; выход: ~100%; белый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.90 (2H, шир. м), 1.40 (1H, м), 1.75 (4H, м), 2.25 (3H, м), 2.65 (2H, м), 4.10 (2H, м), 4.65 (1H, шир. м), 6.90 (2H, шир. м), 7.20 (1H, м), 7.35 (5H, м), 8.15 (2H, с).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 353.3$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}(352)$: С 64.75; Н 6.86; N 23.85 (расч.); С 64.78; Н 6.93; N 23.62 (обн.).

1-((1S,2S,5R)-5-(аминометил)-2-гидрокси-5-фенилциклогептил)-5-метилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион 16 с

2.0 г; выход: ~100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.85 (2H, шир. м), 1.25 (1H, м), 1.50 (3H, м), 1.65 (1H, м), 1.75 (3H, с), 2.00 (1H, м), 2.20 (2H, м), 2.60 (2H, м), 3.70 (1H, м), 3.95 (1H, м), 4.65 (1H, шир. м), 7.25 (1H, м), 7.30 (4H, м), 7.55 (1H, с).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 344.2$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3(343)$: С 66.45; Н 7.34; N 12.24 (расч.); С 66.48; Н 7.27; N 12.12(обн.).

(1S,4S,5S)-4-гидрокси-5-йодо-1-фенилциклогептанкарбонитрил 17 с.

К раствору йода (12.7 г, 50.0 ммоль) и трифенилфосфина (13.1 г, 50.0 ммоль) в дихлорметане (900 мл) порциями прибавляли эпоксид **4 а** (9.6 г, 45.0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение часа, после чего промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2x400 мл) и водой (400 мл). Затем экстракт отделяли, сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 3:1). В результате получали 15.3 г соединения **17 с**.

Выход: ~100%; густое желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.75 (1H, м), 2.00 (1H, м), 2.12 (3H, м), 2.25 (1H, м), 2.38 (2H, м), 4.12 (1H, м), 4.38 (1H, м), 5.50 (1H, шир. м), 7.25 (1H, м), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ – не детектировалось.

Ан. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INO}$ (341): С 49.28; Н 4.73; N 4.11 (расч.); С 49.29; Н 4.72; N 4.15 (обн.).

(1S,4S,5S)-4-йодо-1-фенил-5-((триметилсилил)окси)циклогептанкарбонитрил 18с.

К раствору йодогидрина **17 с** (15.3 г, 45.0 ммоль), имидазола (3.4 г, 49.5 ммоль) и толуолсульфонокислоты (0.1 г, 0.6 ммоль) в дихлорметане (200 мл) медленно добавляли триметилсилилхлорид (6.3 мл, 49.5 ммоль) при 0-5°C. Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение часа. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (300 мл), промывали водой (2x150 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 .

Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 4:1). В результате получали 18.6 г соединения **18 d**.

Выход: ~100%; светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.15 (9H, c), 1.75 (1H, м), 2.00 (1H, м), 2.15 (1H, м), 2.22 (2H, м), 2.40 (3H, м), 4.27 (1H, м), 4.38 (1H, м), 7.28 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.48 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 414.4$.

Ан. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{INOSi}$ (413): С 49.39; Н 5.85; N 3.39 (расч.); С 49.39; Н 5.84; N 3.41(обн.).

(1S,2S,5S)-5-циано-2-йодо-5-фенилциклогептил ацетат 18 d.

К раствору йодогидрина **17 c** (15.3 г, 45.0 ммоль), триэтиламина (6.9 мл, 49.5 ммоль) и DMAP (0.11 г, 0.9 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) медленно добавляли уксусный ангидрид (4.7 мл, 49.5 ммоль) при 0-5°C. Реакционную массу нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение часа. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (300 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2x150 мл) и насыщенным раствором NaCl (200 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 4:1). В результате получали 17.2 г соединения **18 d**.

Выход: ~100%; светло-желтый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.88 (1H, м), 2.05 (3H, c), 2.15 (2H, м), 2.25 (2H, м), 2.38 (3H, м), 4.50 (1H, м), 5.25 (1H, м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 384.2$.

Ан. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{INO}_2$ (383): С 49.28; Н 4.73; N 4.11 (расч.); С 49.29; Н 4.72; N 4.15 (обн.).

(1S,5S)-5-циано-5-фенилциклогепт-2-ен-1-ил ацетат 19d.

Соединение **18 d** (17.2 г, 45 ммоль) растворяли без нагревания в чистом 1,8-диаза-бицикло-[5.4.0]ундецене-7 (50.0 мл). Реакционную смесь нагревали до 37-43°C и перемешивали при этой температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (400 мл) и тщательно промывали разбавленным раствором соляной кислоты (5% масс, 2x200 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2x200 мл) и водой (200 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали 10.7 г соединения **19 d**.

Выход: 93%; светло-желтый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.95 (2H, м), 2.00 (3H, с), 2.15 (1H, м), 2.50 (1H, м), 2.65 (1H, дд, *J* = 14.0 Гц/ 7.0 Гц), 3.05 (1H, дд, *J* = 14.0 Гц/ 7.0 Гц), 5.35 (1H, м), 5.85 (1H, м), 5.95 (1H, дд, *J* = 14.0 Гц/ 7.0 Гц), 7.25 (1H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.38 (2H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.50 (2H, д, *J* = 8.5 Гц).

[M+H]⁺ *m/z* = 256.1.

Ан. C₁₆H₁₇NO (383): С 75.27; Н 6.71; N 5.49 (расч.); С 75.27; Н 6.72; N 5.41 (обн.).

(1S,5S)-5-гидрокси-1-фенилциклогептен-3-карбонитрил 20.

Раствор соединения **19 d** (10.2 г, 40 ммоль) и LiOH (1.2 г, 48.0 ммоль) в этаноле (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Затем, реакционную массу разбавляли дихлорметаном (350 мл), промывали раствором HCl (1% масс, 100 мл) и водой (2x150 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали 8.5 г соединения **20**.

Выход: ~ 100%; белый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.75 (1H, м), 1.88 (1H, м), 2.13 (1H, м), 2.63 (2H, м), 3.02 (1H, дд, *J* = 14.0 Гц/ 7.0 Гц), 4.30 (1H, м), 4.75 (1H, д, *J* = 7.0 Гц),

5.63 (1H, м), 5.95 (1H, дд, $J = 14.0$ Гц/ 7.0 Гц), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.52 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[M+H]^+ m/z = 214.2$.

Ан. $C_{14}H_{15}NO$ (213): С 78.84; Н 7.09; N 6.57 (расч.); С 78.84; Н 7.07; N 6.51 (обн.).

(1R,3S,6S,7S)-6-гидрокси-3-фенил-8-оксабицикло[5.1.0]октан-3-карбонитрил 21.

К интенсивно перемешиваемому раствору соединения **20** (7.5 г, 35 ммоль) и $VO(acac)_2$ (0.48 г, 1.8 ммоль) в дихлорметане (700 мл) медленно прибавляли 5-6 М раствор трет-бутилпероксида в гептане (20.8 мл, ~105.0 ммоль) при 0-5°C. Образующийся раствор нагревали до комнатной температуры и оставляли на ночь. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение часа с раствором щавелевой кислоты (11.6 г, 77.0 ммоль) и $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ (42.3 г, 152.0 ммоль) в воде (300 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl (300 мл) и водой (300 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали 6.9 г соединения **21**.

Выход: ~ 86%; белый кристаллический порошок.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ – 2.00 (1H, м), 2.20 (1H, м), 2.25 (2H, м), 2.40 (2H, м), 2.63 (1H, м), 3.25 (1H, м), 3.38 (1H, м), 4.50 (1H, м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.51 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[M+H]^+ m/z = 230.2$.

Ан. $C_{14}H_{15}NO_2$ (229): С 73.34; Н 6.59; N 6.11 (расч.); С 73.35; Н 6.60; N 6.02 (обн.).

(1S,3S,4R,5S)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-дигидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 22 с.

Раствор соединения **25** (6.9 г, 30.0 ммоль) и $Ti(O-i-Pr)_4$ (17.0 г, 60 ммоль) в N-метилбензилаmine (70 мл) нагревали при 140-145°C в течение 24 часов в инертной атмосфере. После охлаждения до комнатной температуры реакцион-

ную массу перемешивали с раствором NaOH (7.2 г, 180 ммоль) в воде (300 мл) в течение 24 часов. Затем реакционную массу разбавляли дихлорметаном (400 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (2x150 мл), сушили над Na₂SO₄. Растворитель и не вступивший в реакцию амин удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 1:2). В результате получали 8.4 г соединения **22 с**.

Выход: ~ 92%; густое бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.88 (2H, м), 2.00 (3H, с), 2.25 (2H, м), 2.38 (1H, м), 2.52 (1H, м), 2.75 (1H, м), 3.25 (1H, д, *J* = 12.0 Гц), 3.50 (1H, д, *J* = 12.0 Гц), 3.63 (1H, м), 4.00 (1H, м), 4.38 (1H, д, *J* = 5.0 Гц), 4.42 (1H, д, *J* = 5.0 Гц), 7.12 (2H, д, *J* = 8.5 Гц), 7.25 (3H, м), 7.38 (1H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.45 (2H, т, *J* = 8.5 Гц), 7.52 (2H, д, *J* = 8.5 Гц).

[M+H]⁺ *m/z* = 351.2.

Ан. C₂₂H₂₆N₂O₂ (350): С 75.40; Н 7.48; N 7.99 (расч.); С 75.41; Н 7.48; N 7.91 (обн.).

(1S,2R,3S,5S)-5-(аминометил)-3-(бензил(метил)амино)-5-фенилцикло-гептан-1,2-диол 23 с.

Соединение **23 с** было получено при восстановлении 8.75 г соединения **22с** (25 ммоль) водородом в присутствии никеля Ренея по методу, аналогичному методу синтеза соединений **12 b-d**, в количестве 8.5 г.

Выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ – 0.95 (2H, шир. м), 1.25 (1H, м), 1.75 (3H, м), 2.00 (1H, м), 2.05 (3H, с), 2.25 (1H, д, *J* = 12.0 Гц), 2.50 (2H, м), 2.63 (1H, м), 3.00 (1H, д, *J* = 12.0 Гц), 3.38 (2H, м), 4.25 (1H, м), 4.48 (1H, д, *J* = 5.0 Гц), 4.55 (1H, д, *J* = 5.0 Гц), 6.78 (2H, м), 7.25 (3H, м), 7.35 (1H, м), 7.37 (2H, м), 7.63 (2H, д, *J* = 8.5 Гц).

[M+H]⁺ *m/z* = 355.2.

Ан. C₂₂H₃₀N₂O₂ (354): С 74.54; Н 8.53; N 7.90 (расч.); С 74.54; Н 8.52; N 7.85 (обн.).

N-(((1S,3S,4R,5S)-3-(бензил(метил)амино)-4,5-дигидрокси-1-фенилциклогептил)метил)ацетамид 24.

Соединение **24** было получено при ацилировании 4.2 г соединения **23 c** (12 ммоль) уксусным ангидридом (1.2 мл, 13 ммоль) по методу, аналогичному методу синтеза соединения **13 b**, в количестве 4.4 г.

Выход: 93%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.58 (4H, м), 1.71 (3H, с), 2.00 (3H, с), 2.07 (1H, м), 2.18 (1H, м), 2.25 (1H, м), 2.45 (1H, м), 3.25 (2H, шир. м), 3.50 (2H, м), 3.80 (1H, м), 3.95 (1H, м), 4.28 (1H, м), 7.05 (2H, м), 7.25 (6H, м), 7.30 (1H, м), 7.45 (2H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 397.1$.

Ан. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (396): С 72.70; Н 8.13; N 7.06 (расч.); С 72.71; Н 8.12; N 7.08 (обн.).

N-(((1S,3S,4R,5S)-4,5-дигидрокси-3-(метиламино)-1-фенилциклогептил)-метил)-ацетамид 25.

Соединение **25** было получено при гидрогенолизе 3.9 г интермедиата **24** (10 ммоль) в присутствии Pd/C по методу, аналогичному методу синтеза соединения **14 b**, в количестве 3.0 г.

Выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.50 (1H, м), 1.67 (2H, м), 1.72 (3H, с), 2.07 (1H, м), 2.15 (3H, с), 2.21 (2H, м), 3.35 (6H, шир. м), 3.81 (1H, м), 4.25 (1H, м), 7.12 (1H, м), 7.27 (3H, м), 7.38 (2H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 307.1$.

Ан. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (306): С 66.64; Н 8.55; N 9.14 (расч.); С 66.63; Н 8.56; N 9.10 (обн.).

(1R,4R,5R)-4-(бензил(метил)амино)-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 26 a.

Соединение **26 a** было получено при взаимодействии 3.2 г соединения **5a** (15 ммоль) с N-метилбензиламином в присутствии $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ по методу, аналогичному методу Б синтеза соединения **11 b**, в количестве 4.4 г.

Выход: 88%; густое светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.63 (1H, м), 1.75 (1H, м), 1.88 (1H, м), 2.00 (1H, м), 2.12 (1H, м), 2.25 (3H, с), 2.38 (2H, м), 2.62 (1H, м), 3.12 (1H, м), 3.50 (1H, д, $J = 14.0$ Гц), 3.63 (1H, м), 3.75 (1H, д, $J = 14.0$ Гц), 4.12 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 7.25 (1H, м), 7.35 (5H, м), 7.40 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.52 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 335.3$.

Ан. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ (334): С 79.00; Н 7.84; N 8.38 (расч.); С 79.01; Н 7.85; N 8.31 (обн.).

(1R,4R,5R)-4-гидрокси-5-морфолино-1-фенилциклогептанкарбонитрил 26b.

К раствору эпоксида **5a** (3.2 г, 15 ммоль) в морфолине (15 мл) прибавляли незначительное количество воды (0.1 мл). Полученную реакционную смесь помещали в микроволновую печь и нагревали при 140°C в течение 2-х часов. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (250 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (150 мл), сушили над Na_2SO_4 . Растворитель и не вступивший в реакцию морфолин удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 5:1). В результате получали 3.6 г соединения **26 b**.

Выход: 80%; густое светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.75 (2H, м), 2.00 (4H, м), 2.13 (1H, м), 2.38 (1H, м), 2.40 (3H, м), 2.60 (2H, м), 3.55 (5H, м), 4.13 (1H, шир. м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.40 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.48 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 301.2$.

Ан. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (300): С 71.97; Н 8.05; N 9.33 (расч.); С 71.98; Н 8.07; N 9.28 (обн.).

(1R,2R,5R)-5-(аминометил)-2-(бензил(метил)амино)-5-фенилциклогептанол 27 a.

Соединение **27 a** было получено при восстановлении 3.3 г соединения **26a** (10 ммоль) в присутствии никеля Ренея по методу, аналогичному методу синтеза соединений **11 b-d**, в количестве 3.35 г.

Выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.82 (2H, шир. с), 1.00 (1H, м), 1.50 (1H, м), 1.60 (2H, м), 1.75 (3H, шир. м), 2.00 (1H, м), 2.10 (3H, м), 2.38 (2H, м), 3.38 (3H, м), 3.63 (1H, м), 3.88 (1H, шир. м), 7.25 (10H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 339.3$

Ан. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ (338): С 78.06; Н 8.93; N 8.28 (расч.); С 78.08; Н 8.92; N 8.31 (обн.).

(1R,2R,5R)-5-(аминометил)-2-морфолино-5-фенилциклогептанол 27 b.

Соединение **27b** было получено при восстановлении 3.0 г соединения **26b** (10 ммоль) в присутствии никеля Ренея по методу, аналогичному методу синтеза соединений **11 b-d**, в количестве 3.0 г.

Выход: ~ 100%; густое бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.00 (2H, м), 1.63 (1H, м), 1.75 (5H, шир. м), 2.00 (1H, м), 2.2 (1H, м), 2.5 (3H, м), 2.55 (4H, м), 3.28 (1H, м), 3.50 (4H, м), 3.88 (1H, шир. м), 7.13 (1H, м), 7.28 (4H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 305.3$.

Ан. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (304): С 71.02; Н 9.27; N 9.20 (расч.); С 71.03; Н 9.27; N 9.18 (обн.).

N-(((1R,4R,5R)-4-(бензил(метил)амино)-5-гидрокси-1-фенилциклогептил)-метил)ацетамид 28.

Соединение **28** было получено при ацилировании 5.05 г соединения **27 b** (15 ммоль) уксусным ангидридом по методу, аналогичному методу синтеза соединения **13 b**, в количестве 5.4 г.

Выход: 94%; бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.52 (3H, м), 1.70 (3H, с), 1.75 (1H, м), 1.90 (2H, м), 2.02 (3H, с), 2.30 (2H, м), 2.95 (1H, м), 3.05 (2H, м), 3.35 (2H, м), 3.65 (1H, д, $J = 14.0$ Гц), 3.88 (1H, м), 7.18 (2H, м), 7.30 (9H, м).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 381.2$.

Ан. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (380): С 75.75; Н 8.48; N 7.36 (расч.); С 75.74; Н 8.47; N 7.34 (обн.).

(((1R,4R,5R)-4-гидрокси-5-(метиламино)-1-фенилциклогептил)метил)-ацетамид 29.

Соединение **29** было получено при гидрировании 4.6 г соединения **28** (12.1 ммоль) в присутствии Pd/C (0.6 г) по методу, аналогичному методу синтеза соединения **14 b**, в количестве 3.5 г.

Выход: ~ 100%; бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.65 (3H, м), 1.73 (3H, с), 1.78 (1H, м), 1.98 (2H, м), 2.10 (2H, м), 2.25 (3H, с), 2.85 (1H, м), 3.00 (1H, м), 3.25 (2H, шир. м), 3.50 (2H, шир. м), 7.18 (1H, м), 7.25 (5, м).

[M+H]⁺ *m/z* = 291.2.

Ан. C₁₇H₂₆N₂O₂ (290): C 70.31; H 9.02; N 9.65 (расч.); C 70.31; H 9.01; N 9.59 (обн.).

(1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-((триметилсилил)этинил)циклогептан-карбонитрил 30 а и (1R,4R,5S)-4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-1-ин-1-ил)-5-гидрокси-1-фенилкарбонитрил 30 б. Общий метод синтеза.

К раствору соответствующего ацетиленового производного (65 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) медленно прибавляли 26 мл 2.5М раствор н-бутиллития в гексане (65 ммоль) при -70°C в инертной атмосфере. Реакционную массу перемешивали в течение получаса, медленно прибавляли к ней 9.4 г BF₃·OEt₂ (65 ммоль) при -70°C и после прибавления выдерживали при этой температуре еще полчаса. Затем к полученному раствору медленно прибавляли раствор эпоксида **4а** (10.6 г, 50 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) при температуре не выше -60°C. Реакционную массу перемешивали при этой температуре в течение получаса, нагревали до комнатной температуры и оставляли на ночь. Реакционную массу перемешивали с насыщенным водным раствором NH₄Cl в течение получаса. Органическую фазу отделяли, растворитель упаривали до трети от исходного объема. Упаренную органическую фазу разбавляли дихлорметаном (400 мл), после чего экстрагировали насыщенным раствором NaCl (250 мл) и водой (250 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-

хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 4:1). В результате получали соединение **30a** или **30b** соответственно.

(1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-((триметилсилил)этинил)циклогептан-карбонитрил 30 a

14.0 г; выход: 90%; светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.25 (9H, с), 1.75 (1H, м), 1.85 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.25 (1H, м), 2.38 (2H, м), 2.75 (1H, м), 3.88 (1H, м), 4.88 (1H, д, $J = 5.0$ Hz), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 312.1$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ (311): С 73.26; Н 8.09; N 4.50 (расч.); С 73.29; Н 8.05; N 4.61 (обн.).

(1R,4R,5S)-4-(5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пент-1-ин-1-ил)-5-гидрокси-1-фенилкарбонитрил 30 b

16.0 г; выход: 78%; бесцветное густое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.10 (6H, с), 0.80 (9H, с), 1.65 (3H, м), 1.78 (2H, м), 1.95 (2H, м), 2.20 (3H, м), 2.35 (2H, м), 2.65 (1H, м), 3.65 (2H, м), 3.78 (1H, м), 4.85 (1H, д, $J = 5.0$ Hz), 7.28 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.48 (2H, д, $J = 8.5$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 412.2$

Ан. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2\text{Si}$ (411): С 72.94; Н 9.06; N 3.40 (расч.); С 72.95; Н 9.06; N 3.45 (обн.).

(1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-((Z)-2-(триметилсилил)винил)циклогептанкарбонитрил 33a и (1R,4R,5S)-4-((Z)-5-((трет-бутилдиметил)окси)пент-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 33 b. Общий метод частичного гидрирования.

Соединение **30 a** или **30 b** (40 ммоль) растворяли в этилацетате (300 мл) без нагревания. К раствору прибавляли 0.5 г катализатора Линдлара и 0.06 г хинолина (0.5 ммоль). Образующуюся суспензию продували аргоном, затем водородом и помещали в аппарат гидрирования Parr. Гидрирование завершалось в течение 8÷10 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали горячим метанолом

(2x150 мл). Растворитель из фильтрата удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали производные **33 а** или **33 б** соответственно.

(1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-((Z)-2-(триметилсилил)винил)циклогептанкарбонитрил 33 а

10.9 г; выход: 87%; светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.15 (9H, с), 1.68 (2H, м), 1.84 (2H, м), 2.05 (2H, м), 2.20 (1H, м), 2.40 (2H, м), 3.65 (1H, м), 4.40 (1H, д, $J = 5.0$ Hz), 5.45 (1H, д, $J = 8.5$ Hz), 6.25 (1H, м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 314.1$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NOSi}$ (313): С 72.79; Н 8.68; N 4.47 (расч.); С 72.78; Н 8.67; N 4.50 (обн.).

(1R,4R,5S)-4-((Z)-5-((трет-бутилдиметил)окси)пент-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 33 б

10.7 г; выход: 65%; бесцветное густое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.15 (6H, с), 0.82 (9H, с), 1.50 (3H, м), 2.78 (2H, м), 2.07 (4H, м), 2.20 (3H, м), 3.40 (2H, м), 3.60 (1H, м), 4.25 (1H, м), 4.50 (1H, м), 5.30 (2H, м), 7.28 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 414.3$.

Ан. $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$ (413): С 72.59; Н 9.50; N 3.39 (расч.); С 72.59; Н 9.51; N 3.45(обн.).

(1R,4R,5S)-4-этинил-5-гидрокси-1-фенилциклогептанкарбонитрил 31.

Раствор 13.1 г соединения **30 а** (42 ммоль) и 2.6 г NaOH (65.0 ммоль) в этаноле (80 мл) нагревали в течение двух часов при 80°C. Затем, реакционную массу разбавляли дихлорметаном (350 мл) и промывали раствором HCl (1% масс, 120 мл) и водой (2x150 мл). Экстракт сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-

хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали 10.0 г соединения **31**.

Выход: ~ 100 %; желтый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.75 (1H, м), 1.85 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.25 (1H, м), 2.30 (1H, м), 2.36 (1H, м), 2.75 (1H, м), 2.97 (1H, м), 3.88 (1H, м), 5.00 (1H, д, $J = 5.0$ Hz), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Hz).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 240.2$

Ан. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}$ (239): С 80.30; Н 7.16; N 5.85 (расч.); С 80.31; Н 7.21; N 5.73 (обн.).

(1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилциклогептанкарбонитрил 32.

Соединение **31** (10.0 г, 42 ммоль) растворяли в метаноле (300 мл) без нагревания. К раствору прибавляли 0.7 г катализатора Линдлара и 0.06 г хинолина (0.5 ммоль). Образующуюся суспензию продували аргоном, затем водородом и помещали в аппарат Рагг. Гидрирование завершалось в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную массу фильтровали через слой целита, осадок на фильтре промывали горячим метанолом (2x150 мл). Растворитель из фильтрата удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент гексан-этилацетат 2:1). В результате получали 10.1 г соединения **32**.

Выход: ~ 100 %; желтый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.75 (2H, м), 1.85 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.20 (2H, м), 2.40 (1H, м), 3.60 (1H, м), 4.58 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 5.00 (2H, дд, $J = 12.0$ Гц / 6.0 Гц), 5.90 (1H, м), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 242.1$

Ан. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ (241): С 79.63; Н 7.94; N 5.80 (расч.); С 79.61; Н 7.98; N 5.85 (обн.).

Получение соединений 36 а-в и 40 а по реакции Принса-Ритгера. Общий метод.

К раствору 4.8 г соединения **32** (20 ммоль) и соответствующего карбонильного соединения **32 а'-с'** (22 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) медленно при капывали 1.5 мл хлорсульфоновой кислоты (12 ммоль) при температуре не выше - 40°C. Реакционную массу перемешивали в течение 2-3 часов и медленно нагревали до комнатной температуры. После чего реакционную массу разбавляли дихлорметаном (350 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2x200 мл) и насыщенным раствором NaCl (200 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат). В результате получали соединения **36 а-в** и **40 а** соответственно.

N-((2S,4S,4aR,7R,9aS)-7-циано-2,7-дифенилдекагидроциклогепта[b]пиран-4-ил)-ацетамид 36 а

5.6 г; Выход: 72%; белый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.30 (2H, м), 1.50 (1H, м), 1.75 (3H, м), 1.85 (1H, м), 2.00 (3H, м), 2.10 (1H, м), 2.25 (2H, м), 2.40 (1H, м), 3.50 (1H, 1H, д/д/д, J = 9.7 Гц / 6.6 Гц / 4.9 Гц), 3.75 (1H, т/д/д, J = 12.0 Гц / 8.7 Гц / 4.2 Гц), 4.51 (1H, д, J = 7.5 Гц), 7.25 (1H, м), 7.28 (5H, м), 7.38 (2H, т, J = 8.5 Гц), 7.50 (2H, д, J = 8.5 Гц), 7.75 (1H, д, J = 5.0 Гц).

[M+H]⁺ m/z = 389.4

Ан. C₂₅H₂₈N₂O₂ (388): С 77.29; Н 7.26; N 7.21 (расч.); С 77.28; Н 7.30; N 7.35 (обн.).

N-((4S,4aR,7R,9aS)-7-циано-2,2-диметил-7-фенилдекагидроциклогепта[b]пиран-4-ил)-ацетамид 36 в

4.4 г; Выход: 65%; белый кристаллический порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 1.12 (3H, с), 1.20 (4H, суперпозиция 3H (с) и 1H (м)), 1.25 (2H, м), 1.63 (1H, м), 1.75 (4H, суперпозиция 3H (с) и 1H (м)), 1.88 (2H, м), 2.12 (2H, м), 2.25 (1H, м), 2.38 (1H, м), 3.50 (1H, 1H, д/д/д, J = 9.7 Гц /

6.6 Гц / 4.9 Гц), 3.75 (1H, т/д/д, $J = 12.0$ Гц / 8.7 Гц / 4.2 Гц), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.37 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц), 7.53 (1H, д, $J = 5.0$ Гц).

$[M+H]^+ m/z = 341.2$

Ан. $C_{21}H_{28}N_2O_2$ (340): С 74.08; Н 8.29; N 8.23 (расч.); С 74.10; Н 8.27; N 8.14 (обн.).

(4S,4aR,7R,9aS)-бензил-4-(ацетамидо)-7-циано-7-фенилоктагидро-3H-спиро[цикло-гепта[b]пиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат 40 а.

6.2 г; Выход: 60%; белый кристаллический порошок.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.20 (5H, м), 1.50 (1H, м), 1.73 (1H, м), 1.75 (3H, с), 1.85 (3H, м), 2.15 (4H, м), 2.35 (1H, м), 3.00 (1H, м), 3.15 (1H, м), 3.50 (1H, м), 3.75 (2H, м), 3.78 (1H, м), 5.00 (2H, с), 7.25 (6H, м), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц), 7.62 (1H, д, $J = 7.0$ Гц).

$[M+H]^+ m/z = 516.2$

Ан. $C_{31}H_{37}N_3O_4$ (515): С 72.21; Н 7.23; N 8.15 (расч.); С 72.23; Н 7.25; N 8.28 (обн.).

Получение соединений 38 а-в по реакции Принса. Общий метод.

К раствору 4.8 г соединения **32** (20 ммоль) и соответствующего карбонильного соединения **32 а'-в'** (22 ммоль) в диоксане (15 мл) прибавляли раствор 1.0 г молибденфосфорной кислоты $H_3PMo_{12}O_{40} \cdot 10H_2O$ или $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 10H_2O$ (~0.6 ммоль) в 10 мл воды. Полученную суспензию нагревали в течение 2-3 часов в микроволновой печи при 120°C. После чего реакцию массу разбавляли дихлорметаном (300 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2x150 мл) и насыщенным раствором $NaCl$ (150 мл). Экстракт фильтровали через слой целита, фильтрат сушили над Na_2SO_4 , растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (элюент этилацетат). В результате получали соединения **38 а-в**.

(2S,4S,4aR,7R,9aS)-4-гидрокси-2,7-дифенилдекагидроциклогепта[b]пиран-7-карбонитрил 38 а

5.2 г; Выход: 75%; белый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.25 (1H, м), 1.37 (2H, м), 2.00 (2H, м), 2.05 (2H, м), 2.25 (2H, м), 2.30 (1H, м), 2.45 (1H, м), 3.50 (2H, м), 4.50 (1H, д/д, $J = 12.0$ Гц / 4.0 Гц), 4.75 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 7.25 (1H, м), 7.32 (5H, м), 7.40 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.52 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 348.1$

Ан. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (347): С 79.51; Н 7.25; N 4.03 (расч.); С 79.53; Н 7.23; N 4.17 (обн.).

(4S,4aR,7R,9aS)-4-гидрокси-2,2-диметил-7-фенилдекагидроциклогепта[b]-пиран-7-карбонитрил 38 b

4.1 г; Выход: 68%; белый кристаллический порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 1.10 (3H, с), 1.15 (3H, с), 1.25 (2H, м), 1.75 (2H, м), 1.85 (1H, м), 1.95 (1H, м), 2.05 (2H, м), 2.25 (2H, м), 2.40 (1H, м), 3.40 (2H, м), 4.50 (1H, д, $J = 5.0$ Гц), 7.25 (1H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.38 (2H, т, $J = 8.5$ Гц), 7.50 (2H, д, $J = 8.5$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 300.2$

Ан. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (299): С 76.22; Н 8.42; N 4.68 (расч.); С 76.24; Н 8.47; N 4.59 (обн.).

Синтез соединений 37 а-b, 39 а-b и 41 а. Общий метод.

Соединения **37 а-b**, **39 а-b** и **41 а** были получены при восстановлении нитрилов **36-41** (~10 ммоль) водородом в присутствии никеля Ренея с количественным выходом по методу, аналогичному методу синтеза соединений **11 b-d**.

N-((2S,4S,4aR,7R,9aS)-7-(аминометил)-2,7-дифенилдекагидроциклогепта[b]-пиран-4-ил)ацетамид 37 а

3.9 г; Выход: ~ 100 %; бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.72 (2H, шир. м), 0.87 (1H, м), 1.22 (1H, м), 1.35 (1H, м), 1.60 (3H, м), 1.80 (1H, м), 1.92 (3H, м), 2.00 (1H, м), 2.15 (2H, м), 2.25 (1H, м), 2.60 (2H, м), 3.15 (1H, м), 3.50 (1H, м), 4.25 (1H, м), 7.15 (1H, м), 7.25 (5H, м), 7.32 (2H, м), 7.37 (2H, м), 7.45 (1H, д, $J = 5.0$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 393.2$.

Ан. C₂₅H₃₂N₂O₂ (392): С 76.49; Н 8.22; N 7.14 (расч.); С 76.47; Н 8.25; N 7.29 (обн.).

1-((4R,4aR,7R,9aS)-7-(аминометил)-2,2-диметил-7-фенилдекагидроциклогепта[b]пиран-4-ил)ацетамид 37 b

3.4 г; Выход: ~ 100 %; бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 0.68 (2H, шир. м), 0.78 (1H, м), 1.12 (3H, с), 1.25 (4H, суперпозиция 3H (с) и 1H (м)), 1.38 (1H, м), 1.62 (3H, м), 1.75 (1H, м), 1.82 (3H, с), 2.25 (3H, м), 2.75 (1H, м), 3.25 (3H, м), 3.75 (1H, м), 7.15 (1H, м), 7.25 (4H, м), 7.38 (1H, д, J = 5.0 Гц).

[M+H]⁺ m/z = 345.2

Ан. C₂₁H₃₂N₂O₂ (344): С 73.22; Н 9.36; N 8.13 (расч.); С 73.25; Н 9.32; N 8.02 (обн.).

(2S,4S,4aR,7R,9aS)-7-(аминометил)-2,7-дифенилдекагидроциклогепта[b]пиран-4-ол 39 a

3.5 г; Выход: ~ 100 %; бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ – 0.70 (2H, шир. м), 1.00 (1H, м), 1.25 (1H, м), 1.38 (1H, м), 1.50 (2H, м), 1.60 (1H, м), 1.85 (1H, м), 2.05 (2H, м), 2.25 (2H, м), 2.63 (2H, д/д, J = 12.0 Гц), 3.13 (1H, м), 3.35 (1H, м), 4.40 (1H, д/д, J = 12.0 Гц / 4.0 Гц), 4.58 (1H, д, J = 5.0 Гц), 7.16 (1H, м), 7.22 (1H, м), 7.28 (4H, м), 7.32 (4H, м).

[M+H]⁺ m/z = 352.2

Ан. C₂₃H₂₉NO₂ (351): С 78.59; Н 8.32; N 3.99 (расч.); С 78.60; Н 8.36; N 4.08 (обн.).

(4S,4aR,7R,9aS)-7-(аминометил)-2,2-диметил-7-фенилдекагидроциклогепта[b]пиран-4-ол 39 b

3.0 г; Выход: ~ 100 %; бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ – 0.75 (2H, шир. м), 1.00 (1H, м), 1.15 (1H, м), 1.25 (7H, суперпозиция 3H (с) и 1H (м)), 1.30 (2H, м), 1.45 (2H, м), 1.60 (1H, м), 1.85 (3H, м), 2.15 (2H, м), 2.30 (1H, м), 3.25 (1H, м), 3.50 (1H, м), 7.12 (1H, м), 7.25 (4H, м).

[M+H]⁺ m/z = 304.2.

Ан. C₁₉H₂₉NO₂ (303): С 75.21; Н 9.63; N 4.62 (расч.); С 75.23; Н 9.62; N 4.54 (обн.).

(4S,4aR,7R,9aS)-бензил-4-ацетамино-7-(аминометил)-7-фенилоктагидро-3H-спиро[циклогепта[b]пиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат 41 а

5.2 г; Выход: ~ 100 %; бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ – 0.74 (2H, шир. м), 0.95 (5H, м), 1.45 (2H, м), 1.70 (3H, с), 1.82 (3H, м), 2.10 (4H, м), 2.25 (1H, м), 2.70 (2H, м), 2.90 (1H, м), 3.10 (1H, м), 3.30 (1H, м), 3.45 (2H, м), 3.70 (1H, м), 4.90 (2H, с), 7.15 (6H, м), 7.30 (2H, м), 7.42 (2H, д, $J = 8.5$ Гц), 7.51 (1H, д, $J = 7.0$ Гц).

$[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 520.3$

Ан. $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4$ (519): С 71.65; Н 7.95; N 8.09 (расч.); С 71.68; Н 7.97; N 8.17 (обн.).

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза циклогептен-4-карбонитрилов диалкилированием ациклических соединений с активными метиленовыми группами 1-галогенбутенами и последующей внутримолекулярной циклизации получаемых диенов с использованием катализатора Граббса первого типа.
2. Установлено, что при эпоксицировании циклогептен-4-карбонитрилов *мета*-хлорнадбензойной кислотой нитрильная группа является сильным *анти*-ориентирующим заместителем. При эпоксицировании 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 эпоксидов установлено методом ПСА.
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 воздействием микроволнового излучения образуются продукты раскрытия даже в случае слабоосновных 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-фенилциклогептен-3-карбонитрила 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 эпоксицировании (1S,5S)-5-гидрокси-1-фенилциклогептен-3-карбонитрила системой VO(acac)₂ - 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 ПСА.
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)₄ с вы-

сокой региоселективностью приводит к образованию (1S,3S,4R,5S)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-дигидрокси-1-фенилцикло-гептанкарбонитрила, строение которого подтверждено методами двумерной спектроскопии ЯМР.

6. Разработан метод синтеза (1R,4S,5R)-4-гидрокси-1-фенил-5-винилцикло-гептанкарбонитрила 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 кислота 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 воздействием 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.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] а) Bondi, S. M.; Clardy, J. The Guanacastepenes: A Highly Diverse Family of Secondary Metabolites Produced by an Endophytic Fungus // *J. Am. Chem. Soc.* 2001. Vol. 123. P. 9900-9901; б) Wong, H.-F.; Brown, G. D. Dimeric Guaianolides and a Fulvenoguaianolide from *Artemisia myriantha* // *J. Nat. Prod.* 2002. Vol. 65. P. 481-486; в) Patil, A. D.; Freyer, A. J.; Killmer, L.; Offen, P.; Carte, B.; Jurewicz, A. J.; Johnson, R. K. Frondosins, five new sesquiterpene hydroquinone derivatives with novel skeletons from the sponge *Dysidea frondosa*: Inhibitors of interleukin-8 receptors // *Tetrahedron.* 1997. Vol. 53. P. 5047-5060; г) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. The Cycloaddition Strategy for the Synthesis of Natural Products Containing Carbocyclic Seven-Membered Rings // *Chem. Eur. J.* 2006. Vol. 12. P. 3438-3447.
- [2] Feldman, J., Schrock, R. R. Recent Advances in the Chemistry of "d⁰" Alkylidene and Metallacyclobutane Complexes // *Prog. Inorg. Chem.* 1991. Vol. 39. P. 1-74.
- [3] Grubbs, R. H., Pine, S. H. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon: New York. 1991. Vol. 5, Chapter 9.3.
- [4] Quinard, F., Leconte, M., Basset, J.-M. Synthesis and catalytic properties of $W(OAr)_2Cl_2(CHCMe_3)(OR_2)$ and $W(OAr)_2Cl(CHCMe_3)(CH_2CMe_3)(OR_2)$ (Ar = 2,6-disubstituted phenyl; R = Et or Prⁱ), new uni-component catalysts for metathesis of acyclic and cyclic olefins, with or without functional groups // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1985. P. 1816-1817.
- [5] Tsuji, J., Hashiguchi, S. Application of olefin metathesis to organic synthesis. Syntheses of civetone and macrolides // *Tetrahedron Lett.* 1980. Vol. 21. P. 2955-2958.
- [6] Grubbs, R. H., Miller, S. J., Fu, G. C. Ring-closing metathesis and related processes in organic synthesis // *Acc. Chem. Res.* 1995. Vol. 28. P. 446-452.
- [7] Schrock, R. R., Murdzek, J. S., Bazan, G. C., Robbins, J., DiMare, M., O'Reagan, M. Synthesis of molybdenum imido alkylidene complexes and

- some reactions involving acyclic olefins // *J. Am. Chem. Soc.* 1990. Vol. 112. P. 3875-3886.
- [8] Nguyen, S. T., Grubbs, R. H., Ziller, J. W. Syntheses and activities of new single-component, ruthenium-based olefin metathesis catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. P. 9858-9859.
- [9] Miller, S. J., Kim, S.-H., Chen, Z.-R., Grubbs, R. H. Catalytic ring-closing metathesis of dienes: application to the synthesis of eight-membered rings, // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 2108-2109.
- [10] Sita, L. R. Main-chain chiral polymers from beta-Citronellene via tandem diene metathesis cyclization/ring-opening metathesis polymerization // *Macromolecules* 1995. Vol. 28. P. 656-657.
- [11] Schneider, M. F., Junga, H., Blechert, S. Rhenium and ruthenium induced ring closing olefin metathesis to hydroazulenes // *Tetrahedron* 1995. Vol. 51. P. 13003-13014.
- [12] Kirkland, T. A., Grubbs, R. H. Effects of olefin substitution on the ring-closing metathesis of dienes // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62. P. 7310-7318.
- [13] Fu, G. C., Nguyen, S. T., Grubbs, R. H. Catalytic ring-closing metathesis of functionalized dienes by a ruthenium carbene complex // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115. P. 9856-9857.
- [14] Huang, J.-K., Stevens, E.D., Nolan, S.P., Petersen, J.L. Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand // *J. Am. Chem. Soc.* 1999. Vol. 121. P. 2674-2678.
- [15] Krikstolaityte, S., Hammer, K., Undheim, K. Ru(II)-catalyzed RCM reactions with electrophilic diene substrates // *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39. P. 7595-7598.
- [16] Ackermann, L., Furstner, A., Weskamp, T., Kohl, F. J., Hermann, W. A., Ruthenium carbene complexes with imidazolin-2-ylidene ligands allow the formation of tetrasubstituted cycloalkenes by RCM // *Tetrahedron Lett.* 1999. Vol. 40. P. 4787-4790.

- [17] Paquette, L. A., Mendez-Andino, J. A direct, highly convergent route to α -methylene- γ -lactones fused to medium and large rings // *Tetrahedron Lett.* 1999. Vol. 40. P. 4301-4304.
- [18] Wenz, M., Grobach, D., Beitzel, M., Blechert, S. An Approach towards Enantiomerically Pure Taxoidic A,B-Ring Fragments // *Synthesis* 1999. P. 607-614.
- [19] Stragies, R., Blechert, S. Domino metathesis - a combined ring opening-, ring closing- and cross metathesis // *Synlett.* 1998. P. 169-170.
- [20] Gabriel, S., Weatherhead, G. S., Cortez, G. A., Schrock R. R., Hoveyda, A. H. Asymmetric catalysis special feature part II. Mo-catalyzed asymmetric olefin metathesis in target-oriented synthesis: enantioselective synthesis of (+)-africanol // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, P. 5805-5809.
- [21] Boyer, F.-D., Hanna, J. A short and efficient synthesis of (+)-calystegine B₂ // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 1275-1277.
- [22] Skaanderup, P. R., Madsen, R., Short synthesis of enantiopure calystegine B₂, B₃ and B₄ // *Chem. Commun.* 2001. P. 1106-1107.
- [23] Martino, J. P., Fernandez de la Pradilla, R., Laborde, E., Stereocontrolled synthesis of prostaglandins from cyclopentadiene monoepoxide // *J. Org. Chem.* 1984. Vol. 49. P. 5279-5280.
- [24] Lewars, E. G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. E. Katritzky A. R., Oxford: Pergamon Press. 1984. Vol. 7. P. 95.
- [25] Plesnicar, B. *Oxidation in organic chemistry*. Ed. Trahanovsky, W. S. New York: Academic Press. 1978, Vol. C. P. 211-252.
- [26] Sharpless B. K., Verhoeven T. R., Metal-catalysed, highly selective oxygenations of olefins acetylenes with tert-butyl hydroperoxide. Practical considerations and mechanisms // *Aldrichimica Acta.* 1979. Vol. 12. P. 63-82.
- [27] Krebs, A., Ruger, W., Nickel, W.-U., Wilke, M., Burkert, U. // *Chem. Ber.* 1984. Vol. 117. P. 310-313.

- [28] Amann, A., Ourisson, G., Luu, B. A novel stereospecific synthesis of 22-hydroxylated triterpenes and steroids: synthesis of 22R-hydroxylanosterol and 22R-hydroxydesmo-sterol // *Synthesis*. 1987. P. 696-700.
- [29] Simmelhack, M. F., Zask, A. Synthesis of racemic frenolicin via organochromium and organopalladium intermediates // *J. Am. Chem. Soc.* 1983. Vol. 105. P. 2034-2043.
- [30] Backvall, J.-E., Juntunen, S. K. 2-(Phenylsulfonyl)-1,3-dienes as a versatile synthons in organic transformations. Functionalizations via epoxidation reactions // *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53. P. 2398-3001.
- [31] McGowan, D. A., Berchtold, G. A. Total synthesis of racemic chorismic acid and (-)-5-enolpyruvylshikimic acid (compound "Z") // *J. Am. Chem. Soc.*, 1982. Vol. 104. P. 7036-7041.
- [32] Giruere, R. J., von Ilseman, G., Hoffmann, H. M. R., J. Terpenes and terpenoid compounds. 9. Homologs of monocyclic monoterpenes. Tetramethylated derivatives of carvone, carveol. Beta-terpineol, sobrerol, and related compounds // *J. Org. Chem.* 1982. Vol. 49. P. 4948-4954
- [33] Rickborn, B., Lwo, S.-Y. Conformational effects in cyclic olefins. Kinetics and stereochemistry of epoxidation of some alkyl-substituted cyclohexenes // *J. Org. Chem.* 1965. Vol. 30. P. 2212-2216.
- [34] Richer, J.-C., Freppel, C. Stereochimie de l'epoxidation du tert-butyl-3 cyclohexene // *Can. J. Chem.* 1968. Vol. 46. P. 3709-3712.
- [35] Jefferies, P. R., Milligan, B. Stereochemistry of cyclohexane derivatives. Hydroxylation of (+)-*trans-p*-menth-2-ene // *J. Chem. Soc.* 1956. P. 2363-2370.
- [36] Henbest, H. B., Wilson, R. A. L. Aspects of stereochemistry. Stereospecificity in formation of epoxides from cyclic allylic alcohols // *J. Chem. Soc.*, 1957. P. 1958-1965.
- [37] Chamberlain, P., Roberts, M. L., Whitham, G. H. Epoxidation of allylic alcohols with peroxy-acids. Attempts to define transition state geometry // *J. Chem. Soc. B.* 1970. P. 1374-1381.

- [38] Steyn, R., Sable, H. Z. Studies on cyclitols-XIII: Synthesis and stereochemistry of cyclopentanetriols and related epoxycyclanols // *Tetrahedron*, 1969. Vol. 52. P. 3579-3597.
- [39] Langstaff, E. J., Moir, R. Y., Bannard, R. A. B., Casselman, A. A. Epoxides and trans-chlorohydrins of 3-metoxycyclopentene and their use in conformational studies in the cyclopentane system // *Can. J. Chem.* 1968. Vol. 46. P. 3649-3658.
- [40] Cope, A. C., Heeren, J. K., Seeman, V. Configurations of the 1,3-cycloheptanediols and 3-hydroxycycloheptene oxides // *J. Org. Chem.* 1963. Vol. 28. P. 516-518.
- [41] Crossley, N. S., Darby, A. C., Henbest, H. B., McCullough, J. J., Nicholls, B., Stewart, M. F. A method for exploring the dipolar character of transition states. A general directing effect of polar substituents in olefin addition reactions // *Tetrahedron Lett.* 1961. P. 398-403.
- [42] Henbest, H. B. // *Proc. Chem. Soc.* 1963. P. 159-165.
- [43] Bellucci, G., Marioni, F., Marsili, A. Bromination of 3-cyclohexene-1-carboxylic acid, epoxidation of methyl 3-cyclohexene-1-carboxylate and opening of methyl cis- and trans-3,4-epoxycyclohexane-1-carboxylate // *Tetrahedron*. 1972. Vol. 28. P. 3393-3399.
- [44] Henbest, H. B., Nicholls, J. J. Epoxide formation in the cyclohexene and bicyclohexene series // *J. Chem. Soc.* 1959. P. 221-226.
- [45] Parker, N. E., Isaacs, N. S. Mechanisms of epoxide reactions // *Chem. Rev.* 1959. Vol. 59. P. 737-799.
- [46] Lamaty, G., Maleq, R., Selve, C., Sivade, A., Wylde, J. Mechanisms of ring opening of oxirans by acids in aqueous and non-aqueous solvents // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* 1975. P. 1119-1124.
- [47] Ахрем, А. А., Моисеенков, А. М., Добрынин, В. Н. Сохранение конфигурации в реакциях раскрытия эпоксидного цикла // *Успехи химии.* 1968. Т. 37. С. 1025-1055.

- [48] Pujala, S. B., Chakraborti, A. K. Zinc (II) perchlorate hexahydrate catalyzed opening of epoxide ring by amines: applications to synthesis of (RS)/(R)-propranolols and (RS)/(R)/(S)-naftopidils // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72. P. 3713-3722.
- [49] Deyrup, J. A., Moyer, C. L. 1,2,3-oxathiazolidines. Heterocyclic system // *J. Org. Chem.* 1969. Vol. 34. P. 175-179.
- [50] Sabitha, G., Reddy, G. S. K. K., Reddy, K. B., Yadav, J. S. Vanadium(III) chloride-catalyzed preparation of β -amino alcohols from epoxides // *Synthesis*. 2003. P. 2298-2300.
- [51] Auge, J., Leroy, F. Lithium trifluoromethanesulfonate-catalyzed aminolysis of oxiranes // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. P. 7715-7716.
- [52] Bradley, D., Williams, G., Cullen, A. Al(OTf)₃-mediated epoxide ring-opening reaction: toward piperazine-derived physiologically active products // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. P. 9509-9512.
- [53] Bergmeier, S. C., Lapinsky, D. J. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. Ed. Gribble, G. W. and Joule, J. A. Elsevier. 2011. Vol. 23. P. 75-100.
- [54] Chini, M., Crotti, P., Favelo, L., Macchia, F., Pineschi, M. Lanthanide(III) trifluoromethanesulfonates as extraordinary effective new catalysts for the aminolysis of 1,2-epoxides // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35. P. 433-436.
- [55] Posner, G. H., Rogers, D. Z. Organic reactions at alumina surfaces. Mild and selective opening of epoxides by alcohols, thiols, benzeneselenol, amines and acetic acid // *J. Am. Chem. Soc.* 1977. Vol. 99. P. 8202-8214.
- [56] Azizi, N., Saidi, M. R. Highly efficient ring opening reactions of epoxides with deactivated aromatic amines catalyzed by small amount of heteropoly acid in water // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63. P. 888-891.
- [57] Overman, L. E., Flippin, L. A. Facile aminolysis of epoxides with diethylaluminum amides // *Tetrahedron Lett.* 1981. Vol. 22. P. 195-198.
- [58] Tajbakhsh, M., Hosseinzadeh, R., Rezaee, P., Alinezhad, H. Regioselective ring opening of epoxides with amines using silica-bonded S-sulfonic acid

- under solvent-free conditions // J. Mex. Chem. Soc. 2012. Vol. 56. P. 402-407.
- [59] Zhang, J., Chen, Y., Huang, Y., Jin, H., Qiao, R., Xing, L., Zhang, L., Yang, Z., Zhang, L.-H. Synthesis and properties of novel L-isonucleoside modified oligonucleotides and siRNAs // Org. Biomol. Chem. 2012. Vol. 10. P. 7566-7477.
- [60] Jordheim, L. P., Durantel, D., Zoulim, F., Dumontet, C. Advances in the Development of Nucleoside and Nucleotide Analogues for Cancer and Viral Diseases // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. Vol. 12. P. 447-464.
- [61] Leclerc, E. Chemical synthesis of nucleoside analogues, Ed. Merino, P. New Jersey: John Wiley & Sons. 2013. P. 123-147.
- [62] Liboska, R., Masojidkova, M., Rosenberg, I. Carbocyclic phosphonate-based nucleotide analogues related to PMEPA. Racemic *trans*-configured derivatives // Collect. Czech. Chem. Commun. 1996. Vol. 61. P. 313-332.
- [63] Baumgartner, H., Marschner, C., Pucher, R., Griengl, H. General Synthesis of carbanucleosides via regioselective epoxide opening by the aglycone // Tetrahedron Lett. 1991. Vol. 32. P. 611-614.
- [64] Zhou, C., Xu, J. Regioselective nucleophilic ring opening reactions of unsymmetric oxiranes // Progress in Chemistry. 2011. Vol. 23. P. 165-180.
- [65] Robin, A., Brown, F., Bahamontes-Rosa, N., Wu, B., Beitz, E., Kun, J. F., Flitsch, S. Microwave-assisted ring opening of epoxides: a general route to the synthesis of 1-aminopropan-2-ols with anti malaria parasite activities // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. P. 4243-4249.
- [66] Caron, M., Sharpless, B. K. $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -mediated nucleophilic openings of 2,3-epoxy alcohols. A mild procedure for regioselective ring-opening // J. Org. Chem. 1985. Vol. 50. P. 1557-1560.
- [67] He, J., Ling, J., Chiu, P. Vinyl epoxides in organic synthesis // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. P. 8037-8128.

- [68] Behrens, C. H., Sharpless, B. K. Selective transformations of 2,3-epoxy alcohols and related derivatives. Strategies for nucleophilic attack at carbon-3 or carbon-2 // *J. Org. Chem.* 1985. Vol. 50. P. 5696-5704.
- [69] Wang, C., Yamamoto, H. Tungsten-catalyzed regioselective and stereospecific ring opening of 2,3-epoxy alcohols and 2,3-epoxy sulfonamides // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. Vol. 136. P. 6888-6891.
- [70] Bartoli, G., Marcantoni, E., Marcolini, M., Sambri, L. Applications of CeCl_3 as an environmental friendly promoter in organic synthesis // *Chem. Rev.* 2010. Vol. 110. P. 6104-6143.
- [71] Uesugi, S.-I., Watanabe, T., Imaizumi, T., Shibuya, M., Kanoh, N., Iwabuchi, Y. $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ -catalyzed highly regioselective nucleophilic ring opening of 2,3-epoxy alcohols: an efficient entry to 3-substituted 1,2-dols derivatives // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. P. 4408-4411.
- [72] Singh, G. S., Mollet, K., D'hooghe, M., De Kimpe, N. Epihalohydrins in organic synthesis // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. P. 1441-1498.
- [73] Palumbo, G., Ferreri, C., Caputo, R. A new general synthesis of halohydrins // *Tetrahedron Lett.* 1983. Vol. 24. P. 1307-1310.
- [74] Chini, M., Crotti, P., Gardelli, C., Macchia, F. Regio- and stereoselective synthesis of β -halohydrins from 1,2-epoxides with ammonium halides in the presence of metal salts // *Tetrahedron.* 1992. Vol. 48. P. 3805-3812.
- [75] Gupta, A. K., Kazlauskas, R. J. Substrate modification to increase the enantioselectivity of hydrolases. A route to optically-active cyclic allylic alcohols // *Tetrahedron: Asymmetry.* 1993. Vol. 4. P. 879-888.
- [76] Sharpless, B. K., Michaelson, R. C. High stereo- and regioselectivities in the transition metal catalyzed epoxidation of olefinic alcohols by tert-butyl hydroperoxide // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95. P. 6136-6137.
- [77] Itoh, T., Jitsukawa, K., Kaneda, K., Teranishi, S. Vanadium-catalyzed epoxidation of cyclic allylic alcohols. Stereoselectivity and stereocontrol mechanism // *J. Am. Chem. Soc.* 1979. Vol. 101. P. 159-169.

- [78] Butler, A., Clague, M. J., Meister, G. E. Vanadium peroxide complexes // Chem. Rev. 1994. Vol. 94. P. 625-638.
- [79] Ligtenbarg, A. G. J., Hage, R., Feringa, B. L. Catalytic oxidations by vanadium complexes // Coord. Chem. Rev. 2003. Vol. 237. P. 89-101.
- [80] Gao, Y., Klunder, J. M., Hanson, R. M., Masamune, H., Ko, S. Y., Sharpless, B. K. Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including *in situ* derivatization // J. Am. Chem. Soc. 1987. Vol. 109. P. 5765-5780.
- [81] Crotti, P., Pineschi, M. Aziridines and epoxides in organic synthesis. Ed. Yudin, A. K. Weinheim: Wiley-VCH. 2006. P. 271-314.
- [82] Cristol, S. J., Douglass, J. R., Meek, J. S. Reactions of organometallic compounds. III. The reactions of phenyllithium with some epoxides // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. P. 816-818.
- [83] Letsinger, R. L., Traynham, J. G., Bobko, E. The reactions of some organometallic compounds with cyclohexene oxide // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. P. 399-401.
- [84] Kamal, A., Ramesh Khanna, G. B., Ramu, R. Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of fluoxetine, tomoxetine and nisoxetine: lipase-catalyzed resolution of 3-aryl-3-hydroxypropanenitriles // Tetrahedron: Asymmetry. 2002. Vol. 13. P. 2039-2051.
- [85] Jin, J., Weinreb, S. M. Enantioselective total synthesis of the 5,11-methanomorph-anthrindine *Amaryllidaceae* Alkaloids (-)-Pancracine and (-)-Coccinine // J. Am. Chem. Soc. 1997. Vol. 119. P. 2050-2051.
- [86] Ciaccio, J. A., Stanescu, C., Bontemps, J. Facile conversion of epoxides to β -hydroxy nitriles under anhydrous conditions with lithium cyanide // Tetrahedron Lett. 1992. Vol. 33. P. 1431-1434.
- [87] Iranpoor, N., Shekarriz, M. Ring opening of epoxides with sodium cyanide catalyzed with $Ce(OTf)_4$ // Synth. Commun. 1999. Vol. 29. P. 2249-2254.

- [88] Konno, H., Toshiro, E., Hinoda, N. An epoxide ring-opening reaction via hypervalent silicate intermediate: synthesis of Statine // *Synthesis*. 2003. P. 2161-2164.
- [89] Danishefsky, S., Kitahara, T., Tsai, M., Dynak, J. Functionalized alanes for the conversion of epoxides to *trans*-fused *gamma*-lactones // *J. Org. Chem.* 1976. Vol. 41. P. 1669-1671.
- [90] Huynh, C., Derguni-Boumechal, F., Linstrumelle, G. Copper-catalyzed reactions of grignard reagents with epoxides and oxetane // *Tetrahedron Lett.* 1979. Vol. 20. P. 1503-1506.
- [91] Linstrumelle, G., Lorne, R., Dang, P. H. Copper-catalyzed reactions of allylic grignard reagents with epoxides // *Tetrahedron Lett.* 1978. Vol. 19, P. 4069-4072.
- [92] Posner, G. Multicomponent one-pot annulations forming 3 to 6 bonds // *Chem. Rev.* 1986. Vol. 86. P. 831-844.
- [93] Honig, H., Seuffer-Wasserthal, P. A general method for the separation of enantiomeric *trans*-2-substituted cyclohexanols // *Synthesis*. 1990. P. 1137-1140.
- [94] Michel, T., Kirschning, A., Beier, C., Brauer, C., Schaumann, E., Adiwidjaja, G. Synthesis of functionalized cyclopentanes, cyclohexanes and cycloheptanes by a silicon-induced domino reaction // *Liebigs Ann.* 1996. P. 1811-1821.
- [95] Jurberg, I. D., Odabachian, Y., Gagosz, F. Hydroalkylation of alkynyl ethers via gold (I)-catalyzed 1,5-hydride shift/cyclization sequence // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. Vol. 132. P. 3543-3552.
- [96] Hanack, M., Kunzmann, E., Schumacher, W. Eine Einfache Herstellungsmethode für *trans*-2-Ethynylcycloalkanole // *Synthesis*. 1978. P.26-27.
- [97] Riera, A., Moreno, M. Synthetic applications of chiral unsaturated epoxy alcohols prepared by Sharpless asymmetric epoxidation // *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 1041-1073.

- [98] Murray, T. F., Samsel, E. G., Varma, V., Norton, J. R. Palladium-catalyzed cyclocarbonylation of acetylenic alcohols to methylene lactones. Scope and synthesis of appropriate substrates // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. P. 7520-7528.
- [99] Suzuki, T., Saimoto, H., Tomioka, H., Oshima, K., Nozaki, H. Regio- and stereoselective ring opening of epoxy alcohols with organoaluminium compounds leading to 1,2-diols // *Tetrahedron Lett.* 1982. Vol. 23. P. 3597-3600.
- [100] Lindlar, H., Dubuis, R. Palladium catalyst for partial reduction of acetylenes". *Organic Syntheses* // New York: Wiley. 1973. Collect Vol. V. P. 880-883.
- [101] Overman, L. E., Brown, M. J., McCann S. F., (Z)-4-(trimethylsilyl)-3-buten-1-ol. *Organic Syntheses*. New York: Wiley. 1993. Collect. Vol. VIII. P. 609-613.
- [102] Prins, H. J. On the condensation of formaldehyde with some unsaturated compounds // *KNAW Proceedings*. 1919. Vol.22, P. 1919-1920.
- [103] Arundale, E., Mikeska, L. A. The olefin-aldehyde condensation. The Prins reaction // *Chem. Rev.* 1952. Vol. 51. P. 505-555.
- [104] Hanschke, E., Gendorf, O. Zur kenntnis der Prins schen reaction. III. Mittel: Uber die reaction von allylcarbinol mit aldehyden und ketonen // *Chem. Ber.* 1955. Vol. 88. P. 1053-1061.
- [105] Stapp, P. R. J. Reaction of alpha-olefins with paraformaldehyde and hydrogen halides. Novel tetrahydropyran synthesis // *J. Org. Chem.* 1969. Vol. 34. P. 479-485.
- [106] Clarke, P. A., Santos, S. Strategies for the formation of tetrahydropyran rings in the synthesis of natural products // *Eur. J. Org. Chem.* 2006. Vol. 9. P. 2045-2053.
- [107] Chio, F. K., Warne, J., Gough, D., Penny, M., Green, S., Coles, S. J., Hursthouse, M. B., Jones, P., McGuire, T. M., Dobbs, A. P. On the choice of

- Lewis acids for the Prins reaction; two total syntheses of (\pm)-civet // *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67. P. 5107-5124.
- [108] Crosby, S. R., Harding, J. R., King, C. D., Parker, G. D., Willis, C. L. Oxonia-Cope rearrangement and side-chain exchange in the Prins cyclization // *Org. Lett.* 2002. Vol. 4. P. 577-580.
- [109] Barry, C. St. J., Crosby, S. R., Harding, J. R., Hughes, R. A., King, C. D., Parker, G. D., Willis, C. L. Stereoselective synthesis of 4-hydroxy-2,3,6-trisubstituted tetrahydropyrans // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5. P. 2429-2432.
- [110] Li, J., Li, C.-J. Synthesis of tetrahydropyran derivatives *via* novel indium trichloride mediated cross-cyclization between epoxides and homoallyl alcohols // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 793-796.
- [111] Dobbs, A. P., Pivnevi, L., Penny, M. J., Martinovic, S., Iley, J. N., Stephenson, P. T. Monofluorinated di- and tetrahydropyrans *via* Prins cyclisations // *Chem. Commun.* 2006. P. 3134-3136.
- [112] Carballo, R. M., Ramirez, M. A., Rodriguez, M. L., Martin, V. S., Pardon, J. I. Iron (III)-promoted aza-Prins-cyclizations: direct synthesis of six-membered azacycles // *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. P. 3837-3840.
- [113] Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Gupta, M. K., Biswas, S. K. Rapid and efficient protocol for the synthesis of 4-chlorotetrahydropyrans with niobium(V) chloride // *Synthesis*. 2004. P. 2711-2715.
- [114] Hu, Y., Skalitzky, D. J., Rychnovsky, S. D. Prins cyclization of 4-allyl-1,3-dioxanes prepared from 1,3-diol synthons. A rapid entry into functionalized tetrahydropyrans // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37. P. 8679-8682.
- [115] Al-Mutairi, E. H., Crosby, S. R., Darzi, J., Harding, J. R., Hughes, R. A., King, C. D., Simpson, T. J., Smith, R. W., Willis, C. L. Stereocontrolled synthesis of 2,4,5-trisubstituted tetrahydropyrans // *Chem. Commun.* 2001. P. 835-836.
- [116] Jasti, R., Vitale, J., Rychnovsky, S. D. Axial-selective Prins cyclizations by solvolysis of α -bromo ethers // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. Vol. 126. P. 9904-9905.

- [117] Alder, R. W., Harvey, J. N., Oakley, M. T. Aromatic 4-tetrahydropyranyl and 4-quinuclidinyl cations. Linking Prins with Cope and Grob // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. P. 4960-4961.
- [118] Kataoka, K., Ode, Y., Matsumoto, M., Nokami, J. Convenient synthesis of highly optically active 2,3,4,6-tetrasubstituted tetrahydropyrans via Prins cyclization reaction (PCR) of optically active homoallylic alcohols with aldehydes // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. P. 2471-2483.
- [119] Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Kumar, N. G. G. K. S., Reddy, G. M. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{AcCl}$ -catalyzed Prins-Ritter reaction sequence: a novel synthesis of 4-amido tetrahydropyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48. P. 4903-4906.
- [120] Nair, V., Deepthi, A. Recent advances in CAN mediated reactions in organic synthesis // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65. P. 10745-10755.
- [121] Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Chaya, D. N., Kumar, N. G. G. K. S. Bismuth-triflate-catalyzed Prins-Ritter reaction: An efficient synthesis of 4-amido tetrahydropyrans // *Can. J. Chem.* 2008. Vol. 86. P. 769-773.
- [122] Oiler, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., Bertrand, M. P. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via Prins cyclization; extension to aza-Prins cyclization // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. P. 413-445.
- [123] Reddy, U. C., Bondalapati, S., Saikia, A. K. Stereoselective one-pot, three-component synthesis of 4-aryltetrahydropyrans via Prins-Friedel-Crafts reaction // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. P. 2605-2608.
- [124] Yang, X.-F., Wang, M., Zhang, Y., Li, C.-J. 2,4-diaryltetrahydropyran formation by Prins cyclization and its application towards the synthesis of epicalyxin F and calixin I // *Synlett*. 2005. P. 1912-1916.
- [125] Dobbs, A. P., Martinovic, S. The silyl-Prins reaction: a novel method for synthesis of dihydropyrans // *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43. P. 7055-7057.
- [126] Dobbs, A. P., Parker, R. J., Skidmore, J. Rapid access to CF_3 -containing heterocycles // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. P. 827-831.

- [127] Marko, I. E., Dobbs, A. P., Scheirmann, V., Chelle, F., Bayston, D. J. Consize and stereocontrolled assembly of substituted dihydropyrans. Synthetic studies towards the trans-dioxadecaline subunit of okadaic acid // *Tetrahedron Lett.* 1997. Vol. 38. P. 2899-2902.
- [128] Jacolot, M., Jean, M., Levoine, N., van de Weghe, P. The Prins reaction using ketones: rationalization and application toward the synthesis of Portentol skeleton // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14. P. 58-61.
- [129] Subba Reddy, B. V., Sreelatha, M., Kishore, C., Borkar, P., Yadav, J. S. InCl₃-promoted a novel Prins for the synthesis of hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. P. 2748-2751.
- [130] Subba Reddy, B. V., Ghanty, S., Kishore, C., Sridhar, B. B(C₆F₅)₃-promoted Prins/Ritter reaction: a novel synthesis of hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyran amide derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 4298-4301.
- [131] Yet, L. Metal-Mediated Synthesis of Medium-Sized Rings // *Chem. Rev.*, 2000. Vol. 100. P. 2963-3008.
- [132] Carey, F.A, Sandberg, R.J *Advanced Organic Chemistry. Fourth Edition, Part B.* New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers. 2001. P. 1-47.
- [133] Han, S., Chang, S. *Handbook of Metathesis.* Ed. Grubbs R.H. Weinheim Wiley-VCH. Germany. 2003. Vol. 3. P. 5-127.
- [134] Bull, R. J., Skidmore, E. A., Ford, R. L., Mather, A. N., Mete, A. Quinuclidine derivatives as muscarinic m₃ receptor antagonists // 2011. Patent: US2011172237.
- [135] Gu, P., Morral, J., Wang, J., Rozenski, J., Busson, R., van Aerschot, A., de Clercq, E., Herdewijn, P. Synthesis and Antiviral Activity of a Series of New Cyclohexenyl Nucleosides // *Antivir. Chem. Chemother.* 2003. Vol. 14. P. 31-37.
- [136] Brown, B.R., Phil, M.A.D. The mechanism of thermal decarboxylation // *Q. Rev. Chem. Soc.* 1951. Vol. 5. P. 131-146.

- [137] Lane, B.S., Burgess, K. Metal-Catalyzed Epoxidations of Alkenes with Hydrogen Peroxide // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. P 2457-2474.
- [138] Denmark, S.E., Forbes, D.C., Hays, D.S., de Pue, J.S., R. G. Wilde, R.G. Catalytic Epoxidation of Alkenes with Oxone // J. Org. Chem. 1995. Vol. 60. P. 1391-1407.
- [139] Kim, C., Traylor, T.G., Perrin, C.L. MCPBA Epoxidation of Alkenes: Reinvestigation of Correlation between Rate and Ionization Potential // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120. P. 9513-9516.
- [140] SAINT. Version 6.02A. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA. 2001.
- [141] SHELXTL-Plus. Version 5.10. Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA. 1997.
- [142] Dolomanov, O.V., Bourhis, L.L., Gildea, R.J., Howard, J.A.K., Pushmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339-341.
- [143] Y. Shyh-Ming and V. M. William, Microwave-Assisted Ring-Opening of Epoxides with N-Biaryl Sulfonamides in the Synthesis of Matrix Metalloproteinase-9 Inhibitors // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. P. 835-839.
- [144] Amundsen, L.H., Nelson, L.S. Reduction of Nitriles to Primary Amines with Lithium Aluminum Hydride // J. Am. Chem. Soc. 1951. Vol. 73. P. 242-244.
- [145] Seyden-Penne, J. Reductions by Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis. Second Edition. New York: Wiley-VCH. 1997. P. 145-157.
- [146] Fueloep, F., Huber, I., Bernath, G., Hoenig, H., Seuffer-Wasserthal, P., *trans*-2-Cyanocycloalkanols: Versatile Synthons for Alicyclic *cis*- and *trans*-1,3-Amino Alcohols // Synthesis. 1991. Vol. 1. P. 43-46.
- [147] Mabey, W., Mill, T. Critical Review of Hydrolysis of Organic Compounds in Water Under Environmental Conditions // J. Phys. Chem. Ref. Data. 1978. Vol. 7. P. 384-415.
- [148] Green, T.W., Wuts, P.G.M. Green's Protective Groups in Organic Synthesis. Fourth Edition; New Jersey: Wiley-VCH. 2007. P. 773-787.

- [149] Smith, G.V., Notheisz, F. *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. New York: Academic Press. 1999. P. 160-179.
- [150] Lindstrom, P., Tierney, J., Wathey, B., Westman, J. Microwave assisted organic synthesis – a review // *Tetrahedron*. 2001. Vol. 57. P. 9225-9283.
- [151] Green, T.W., Wuts, P.G.M. *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*. Fourth Edition. New Jersey: Wiley-VCH. 2007. P. 16-150.
- [152] Bruckner, R. *Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms*. Elsevier. 2002. P. 129-167.
- [153] Oiler, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., Bertrand, M.P. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via Prins cyclization; extension to azapris cyclization // *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66. P. 413-445.
- [154] Ma, S., Ni, B. Double Ring-Closing Metathesis Reaction of Nitrogen-Containing Tetraenes: Efficient Construction of Bicyclic Alkaloid Skeletons and Synthetic Application to Four Stereoisomers of Lupinine and Their Derivatives // *Chem. Eur. J.* 2004. Vol. 10. P. 3286-3300.
- [155] Evans, A.B, Knight, D.W., Boron trifluoride–tetrahydrofuran complex: a superior trigger for the Yamaguchi–Hirao alkylation of lithio-acetylides by epoxides // *Tetrahedron Lett.* 2001. Vol. 42. P. 6947-6948.
- [156] Moriarty, R. M., Kim, J., Brumer III, H. A general synthetic route to A-ring hydroxylated vitamin D analogs from pentoses // *Tetrahedron Lett.* 1995. 36. P. 51-54.
- [157] Yamaguchi, M., Hirao, I. A synthesis of alkynyl azacycloalkanes by the coupling reaction of alkynyl boranes and lactams // *Tetrahedron Lett.* 1983. Vol. 24. P. 1719-1722.
- [158] Jarowicki, K., Kocienski, P. Protecting groups // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1998. P. 4005–4037.
- [159] Перч, Э., Бюльманн, Ф., Аффольтер, К. Определение строения. Таблицы спектральных данных. Пер. с англ. М. Мир. 2006.

- [160] Rychnovsky, S. D., Yang, G., Hu Y. Q., Khire, U. R. Prins Desymmetrization of a C_2 -symmetric Diol: Application to the synthesis of 17-Deoxyroflamycoin // *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62. P. 3022-3023.
- [161] Hart, D. J., Bennett, C. E. Acid-promoted Prins cyclizations of enol ethers to form tetrahydropyrans // *Org. Lett.* 2003. Vol. 5. P. 1499-1502.
- [162] Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Narayana Kumar G. G. K. S., Aravind, S. The aqueous Prins cyclization: a diastereoselective synthesis of 4-hydroxytetrahydropyran derivatives // *Synthesis.* 2008. Vol. 3. P. 395-400.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Параметры кристалла и рентгеновского эксперимента для соединения **4 а**.

| | |
|---|--|
| Химическая формула | $C_{14}H_{15}NO$ |
| M | 213.27 |
| Сингония, пр. гр., Z | моноклинные, $P2_1/n$, 2 |
| a , Å | 6.8214(3) |
| b , Å | 8.9966(4) |
| c , Å | 18.6522(9) |
| α , град. | 90.00 |
| β , град. | 89.6379(7) |
| γ , град. | 90 |
| V , Å ³ | 1144.65(9) |
| D (выч.), г·см ⁻³ | 1.238 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.078 |
| T, K | 296 |
| Размер кристалла, мм | 0.6 × 0.4 × 0.4 |
| Дифрактометр | Bruker SMART-APEX-II |
| Тип сканирования | ω |
| Учет поглощения; T_{\min} , T_{\max} | не учитывалось |
| θ_{\max} , град | 28.00 |
| Пределы индексов отражений | $-8 \leq h \leq 9, -11 \leq k \leq 11, -24 \leq l \leq 24$ |
| Число отражений: измеренных / независимых (N_1) | 11318/2747 |
| Метод уточнения | МНК по F^2 |
| Число параметров | 145 |
| Учет экстинкции, коэффициент | не учитывалась |
| $R1/wR2$ по N_1 | $R_1 = 0.0451, wR_2 = 0.1262$ |
| $R1/wR2$ по N_2 | $R_1 = 0.0505, wR_2 = 0.1309$ |
| S | 1.079 |
| $\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max}$ | -0.24 / 0.20 |

Валентные углы в молекуле соединения **4 а**.

| Атом | Атом | Атом | Угол/° | | Атом | Атом | Атом | Угол/° |
|------|------|------|------------|--|------|------|------|------------|
| C4 | O1 | C5 | 61.44(12) | | O1 | C5 | C6 | 119.06(16) |
| C7 | C1 | C2 | 113.34(9) | | C4 | C5 | C6 | 126.67(12) |
| C8 | C1 | C2 | 108.44(8) | | C5 | C6 | C7 | 117.43(12) |
| C8 | C1 | C7 | 107.10(8) | | C6 | C7 | C1 | 116.84(9) |
| C8 | C1 | C9 | 108.70(8) | | N1 | C8 | C1 | 179.13(12) |
| C9 | C1 | C2 | 107.32(8) | | C10 | C9 | C1 | 120.13(8) |
| C9 | C1 | C7 | 111.82(8) | | C10 | C9 | C14 | 117.64(10) |
| C3 | C2 | C1 | 117.53(9) | | C14 | C9 | C1 | 122.12(9) |
| C4 | C3 | C2 | 118.07(14) | | C9 | C10 | C11 | 121.42(10) |
| O1 | C4 | C3 | 119.00(15) | | C12 | C11 | C10 | 120.26(12) |
| O1 | C4 | C5 | 59.57(13) | | C13 | C12 | C11 | 119.01(11) |
| C5 | C4 | C3 | 126.47(12) | | C12 | C13 | C14 | 121.22(11) |
| O1 | C5 | C4 | 58.99(13) | | C9 | C14 | C13 | 120.43(12) |

Торсионные углы в молекуле соединения **4 а**.

| A | B | C | D | Угол/° | | A | B | C | D | Угол/° |
|----|----|-----|-----|-------------|--|-----|-----|-----|-----|-------------|
| O1 | C4 | C5 | C6 | 105.0(2) | | C7 | C1 | C2 | C3 | 69.35(14) |
| O1 | C5 | C6 | C7 | 24.8(2) | | C7 | C1 | C8 | N1 | -72(8) |
| C1 | C2 | C3 | C4 | -67.60(16) | | C7 | C1 | C9 | C10 | -153.78(10) |
| C1 | C9 | C10 | C11 | -176.31(10) | | C7 | C1 | C9 | C14 | 30.13(13) |
| C1 | C9 | C14 | C13 | 177.12(11) | | C8 | C1 | C2 | C3 | -49.43(14) |
| C2 | C1 | C7 | C6 | -70.32(13) | | C8 | C1 | C7 | C6 | 49.24(13) |
| C2 | C1 | C8 | N1 | 50(8) | | C8 | C1 | C9 | C10 | -35.75(12) |
| C2 | C1 | C9 | C10 | 81.33(11) | | C8 | C1 | C9 | C14 | 148.17(10) |
| C2 | C1 | C9 | C14 | -94.75(11) | | C9 | C1 | C2 | C3 | -166.68(11) |
| C2 | C3 | C4 | O1 | -25.68(19) | | C9 | C1 | C7 | C6 | 168.22(10) |
| C2 | C3 | C4 | C5 | 46.2(2) | | C9 | C1 | C8 | N1 | 167(76) |
| C3 | C4 | C5 | O1 | -105.4(2) | | C9 | C10 | C11 | C12 | -0.87(19) |
| C3 | C4 | C5 | C6 | -0.4(3) | | C10 | C9 | C14 | C13 | 0.94(17) |
| C4 | O1 | C5 | C6 | -117.59(16) | | C10 | C11 | C12 | C13 | 0.9(2) |
| C4 | C5 | C6 | C7 | -46.4(2) | | C11 | C12 | C13 | C14 | 0.0(2) |
| C5 | O1 | C4 | C3 | 117.55(15) | | C12 | C13 | C14 | C9 | -0.9(2) |
| C5 | C6 | C7 | C1 | 69.10(15) | | C14 | C9 | C10 | C11 | -0.05(17) |

Приложение 2.

Параметры кристалла и рентгеновского эксперимента для соединения **5 а**.

| | |
|---|--|
| Химическая формула | $C_{14}H_{15}NO$ |
| M | 213.27 |
| Сингония, пр. гр., Z | моноклинные, $P2_1/c$, 4 |
| a , Å | 10.3400(11) |
| b , Å | 9.5196(10) |
| c , Å | 12.6101(13) |
| α , град. | 90.00 |
| β , град. | 111.314(2) |
| γ , град. | 90 |
| V , Å ³ | 1156.3(2) |
| D (выч.), г·см ⁻³ | 1.225 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.077 |
| T, К | 296 |
| Размер кристалла, мм | 0.36 × 0.22 × 0.18 |
| Дифрактометр | Bruker SMART-APEX-II |
| Тип сканирования | ω |
| Учет поглощения; T_{\min} , T_{\max} | не учитывалось |
| θ_{\max} , град | 28.00 |
| Пределы индексов отражений | $-13 \leq h \leq 13, -12 \leq k \leq 12, -16 \leq l \leq 16$ |
| Число отражений: измеренных / независимых (N_1) | 11548/2789 |
| Метод уточнения | МНК по F^2 |
| Число параметров | 146 |
| Учет экстинкции, коэффициент | не учитывалась |
| R_1/wR_2 по N_1 | $R_1 = 0.0421, wR_2 = 0.1172$ |
| R_1/wR_2 по N_2 | $R_1 = 0.0520, wR_2 = 0.1234$ |
| S | 1.081 |
| $\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max}$ | -0.17 / 0.21 |

Валентные углы в молекуле соединения **5 а**.

| Атом | Атом | Атом | Угол/° | | Атом | Атом | Атом | Угол/° |
|------|------|------|------------|--|------|------|------|------------|
| C5 | O1 | C4 | 60.39(9) | | O1 | C5 | C6 | 117.46(12) |
| C7 | C1 | C2 | 114.34(9) | | C4 | C5 | C6 | 120.24(11) |
| C8 | C1 | C2 | 107.41(9) | | C5 | C6 | C7 | 111.58(10) |
| C8 | C1 | C7 | 106.87(9) | | C6 | C7 | C1 | 115.52(9) |
| C8 | C1 | C9 | 108.36(8) | | N1 | C8 | C1 | 177.88(13) |
| C9 | C1 | C2 | 108.52(8) | | C10 | C9 | C1 | 120.85(10) |
| C9 | C1 | C7 | 111.12(8) | | C10 | C9 | C14 | 117.40(11) |
| C3 | C2 | C1 | 116.01(9) | | C14 | C9 | C1 | 121.73(10) |
| C4 | C3 | C2 | 112.74(11) | | C9 | C10 | C11 | 121.35(13) |
| O1 | C4 | C3 | 118.02(12) | | C12 | C11 | C10 | 120.50(14) |
| O1 | C4 | C5 | 59.60(9) | | C11 | C12 | C13 | 119.44(13) |
| C5 | C4 | C3 | 120.74(11) | | C12 | C13 | C14 | 120.64(15) |
| O1 | C5 | C4 | 60.01(9) | | C9 | C14 | C13 | 120.66(14) |

Торсионные углы в молекуле соединения **5 а**.

| A | B | C | D | Угол/° | | A | B | C | D | Угол/° |
|----|----|-----|-----|-------------|--|-----|-----|-----|-----|-------------|
| O1 | C4 | C5 | C6 | 106.26(14) | | C7 | C1 | C2 | C3 | -58.87(13) |
| O1 | C5 | C6 | C7 | 137.40(12) | | C7 | C1 | C8 | N1 | 68(4) |
| C1 | C2 | C3 | C4 | 79.47(13) | | C7 | C1 | C9 | C10 | 148.43(11) |
| C1 | C9 | C10 | C11 | 179.41(11) | | C7 | C1 | C9 | C14 | -32.80(14) |
| C1 | C9 | C14 | C13 | -179.51(13) | | C8 | C1 | C2 | C3 | 59.54(13) |
| C2 | C1 | C7 | C6 | 60.83(12) | | C8 | C1 | C7 | C6 | -57.88(12) |
| C2 | C1 | C8 | N1 | -55(4) | | C8 | C1 | C9 | C10 | 31.30(13) |
| C2 | C1 | C9 | C10 | -85.04(12) | | C8 | C1 | C9 | C14 | -149.93(11) |
| C2 | C1 | C9 | C14 | 93.74(13) | | C9 | C1 | C2 | C3 | 176.49(10) |
| C2 | C3 | C4 | O1 | -135.68(11) | | C9 | C1 | C7 | C6 | -175.92(9) |
| C2 | C3 | C4 | C5 | -66.19(16) | | C9 | C1 | C8 | N1 | -172(4) |
| C3 | C4 | C5 | O1 | -106.55(14) | | C9 | C10 | C11 | C12 | 0.2(2) |
| C3 | C4 | C5 | C6 | -0.29(19) | | C10 | C9 | C14 | C13 | -0.7(2) |
| C4 | O1 | C5 | C6 | -110.81(13) | | C10 | C11 | C12 | C13 | -0.8(2) |
| C4 | C5 | C6 | C7 | 67.83(16) | | C11 | C12 | C13 | C14 | 0.7(2) |
| C5 | O1 | C4 | C3 | 111.04(13) | | C12 | C13 | C14 | C9 | 0.1(2) |
| C5 | C6 | C7 | C1 | -82.97(13) | | C14 | C9 | C10 | C11 | 0.58(19) |

Приложение 3.

Параметры кристалла и рентгеновского эксперимента для соединения **21**

| | |
|---|--|
| Химическая формула | $C_{14}H_{15}NO_2$ |
| M | 229.27 |
| Сингония, пр. гр., Z | триклинные, $P \bar{1}, 2$ |
| $a, \text{Å}$ | 6.440(3) |
| $b, \text{Å}$ | 9.547(4) |
| $c, \text{Å}$ | 10.483(4) |
| α , град. | 92.826(6) |
| β , град. | 103.239(6) |
| γ , град. | 108.440(6) |
| $V, \text{Å}^3$ | 590.0(4) |
| $D(\text{выч.}), \text{г} \cdot \text{см}^{-3}$ | 1.291 |
| $\mu, \text{мм}^{-1}$ | 0.086 |
| T, K | 183 |
| Размер кристалла, мм | $0.6 \times 0.4 \times 0.4$ |
| Дифрактометр | Bruker SMART-APEX-II |
| Тип сканирования | ω |
| Учет поглощения; T_{\min}, T_{\max} | не учитывалось |
| θ_{\max} , град | 28.00 |
| Пределы индексов отражений | $-8 \leq h \leq 8, -12 \leq k \leq 12, -13 \leq l \leq 13$ |
| Число отражений: измеренных / независимых (N_1) | 5839/2800 |
| Метод уточнения | МНК по F^2 |
| Число параметров | 206 |
| Учет экстинкции, коэффициент | не учитывалась |
| $R1/wR2$ по N_1 | $R_1 = 0.0709, wR_2 = 0.1995$ |
| $R1/wR2$ по N_2 | $R_1 = 0.0739, wR_2 = 0.1965$ |
| S | 1.101 |
| $\Delta\rho_{\min}/\Delta\rho_{\max}$ | -0.211 / 0.300 |

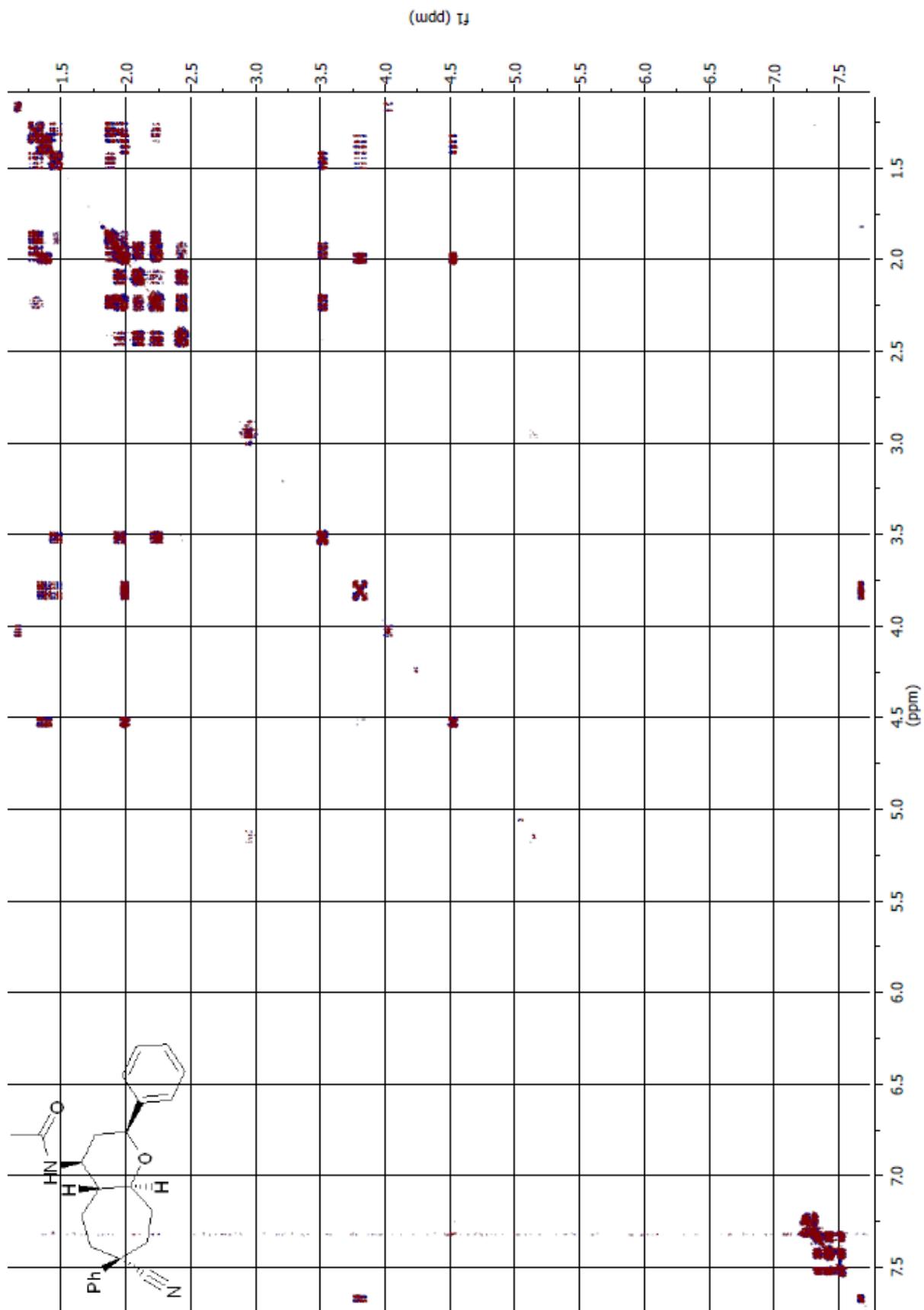
Валентные углы в молекуле соединения **21**.

| Атом | Атом | Атом | Угол/° | | Атом | Атом | Атом | Угол/° |
|------|------|------|-----------|--|------|------|------|----------|
| C4 | O1 | C3 | 60.45(17) | | O2 | C5 | C4 | 113.3(2) |
| C7 | C1 | C2 | 112.2(2) | | O2 | C5 | C6 | 108.0(2) |
| C8 | C1 | C2 | 108.4(2) | | C4 | C5 | C6 | 111.1(2) |
| C8 | C1 | C7 | 107.2(2) | | C5 | C6 | C7 | 114.9(2) |
| C8 | C1 | C9 | 109.4(2) | | C6 | C7 | C1 | 117.5(2) |
| C9 | C1 | C2 | 108.4(2) | | N1 | C8 | C1 | 177.3(3) |
| C9 | C1 | C7 | 111.2(2) | | C10 | C9 | C1 | 120.9(2) |
| C3 | C2 | C1 | 113.3(2) | | C10 | C9 | C14 | 118.3(3) |
| O1 | C3 | C2 | 117.7(2) | | C14 | C9 | C1 | 120.7(2) |
| O1 | C3 | C4 | 59.72(17) | | C9 | C10 | C11 | 120.7(3) |
| C4 | C3 | C2 | 121.9(2) | | C12 | C11 | C10 | 120.5(3) |
| O1 | C4 | C3 | 59.83(17) | | C11 | C12 | C13 | 119.3(3) |
| O1 | C4 | C5 | 117.2(2) | | C12 | C13 | C14 | 120.7(3) |
| C3 | C4 | C5 | 123.1(2) | | C13 | C14 | C9 | 120.5(3) |

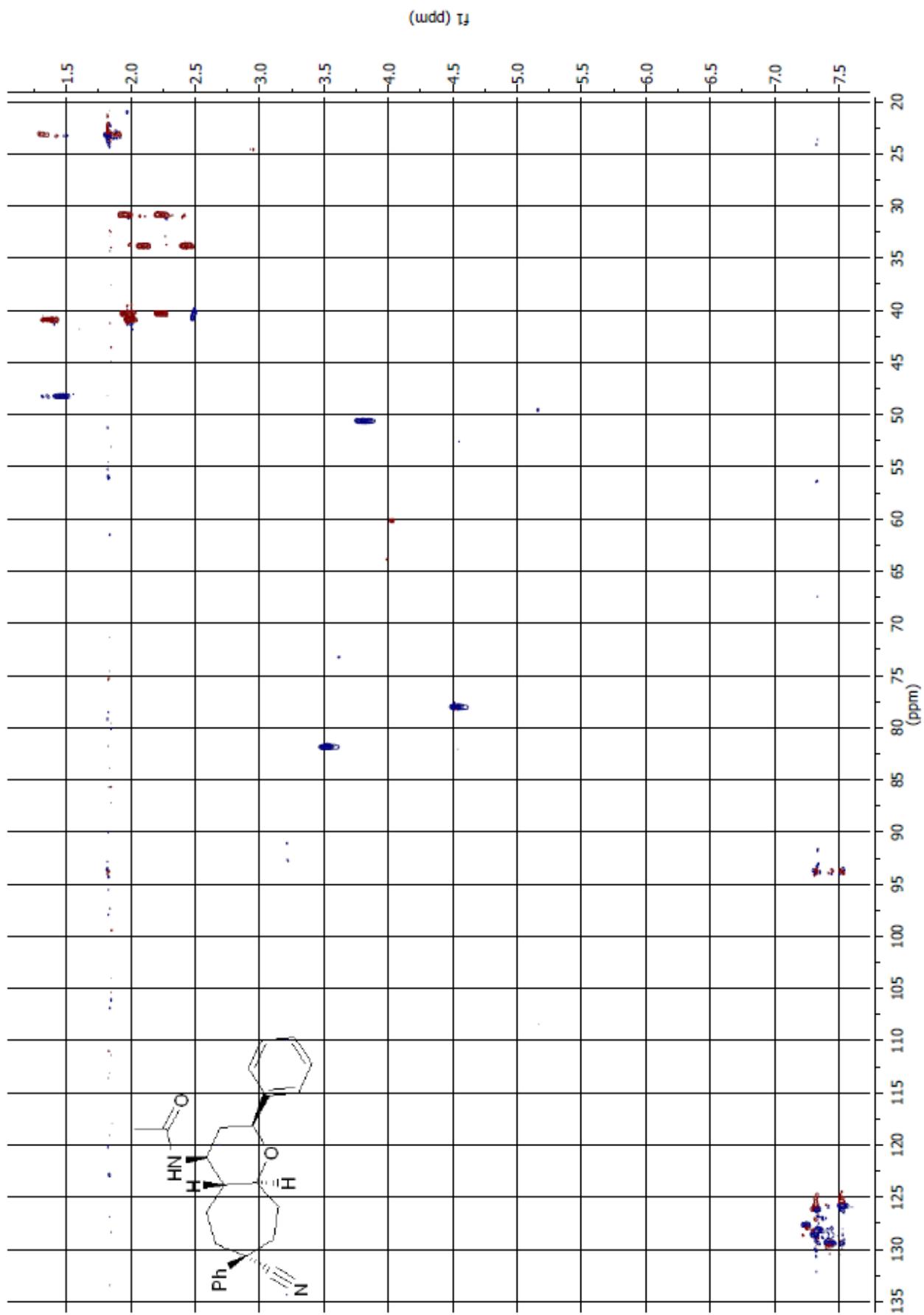
Торсионные углы в молекуле соединения **21**.

| A | B | C | D | Угол/° | | A | B | C | D | Угол/° |
|----|----|-----|-----|-----------|--|-----|-----|-----|-----|-----------|
| O1 | C3 | C4 | C5 | 104.6(3) | | C5 | C6 | C7 | C1 | 66.8(3) |
| O1 | C4 | C5 | O2 | 12.0(3) | | C7 | C1 | C2 | C3 | 77.8(3) |
| O1 | C4 | C5 | C6 | 133.8(2) | | C7 | C1 | C8 | N1 | -37(7) |
| O2 | C5 | C6 | C7 | 46.1(3) | | C7 | C1 | C9 | C10 | -143.2(3) |
| C1 | C2 | C3 | O1 | -133.3(2) | | C7 | C1 | C9 | C14 | 40.1(3) |
| C1 | C2 | C3 | C4 | -63.4(3) | | C8 | C1 | C2 | C3 | -40.4(3) |
| C1 | C9 | C10 | C11 | -176.5(3) | | C8 | C1 | C7 | C6 | 54.5(3) |
| C1 | C9 | C14 | C13 | 177.1(3) | | C8 | C1 | C9 | C10 | -25.0(3) |
| C2 | C1 | C7 | C6 | -64.4(3) | | C8 | C1 | C9 | C14 | 158.3(3) |
| C2 | C1 | C8 | N1 | 84(7) | | C9 | C1 | C2 | C3 | -159.0(2) |
| C2 | C1 | C9 | C10 | 93.0(3) | | C9 | C1 | C7 | C6 | 174.0(2) |
| C2 | C1 | C9 | C14 | -83.7(3) | | C9 | C1 | C8 | N1 | -158(7) |
| C2 | C3 | C4 | O1 | -105.7(3) | | C9 | C10 | C11 | C12 | -0.7(5) |
| C2 | C3 | C4 | C5 | -1.1(4) | | C10 | C9 | C14 | C13 | 0.3(5) |
| C3 | O1 | C4 | C5 | -114.3(3) | | C10 | C11 | C12 | C13 | 0.5(5) |
| C3 | C4 | C5 | O2 | -58.2(3) | | C11 | C12 | C13 | C14 | 0.1(5) |
| C3 | C4 | C5 | C6 | 63.6(3) | | C12 | C13 | C14 | C9 | -0.5(6) |
| C4 | O1 | C3 | C2 | 112.6(3) | | C14 | C9 | C10 | C11 | 0.2(4) |
| C4 | C5 | C6 | C7 | -78.7(3) | | | | | | |

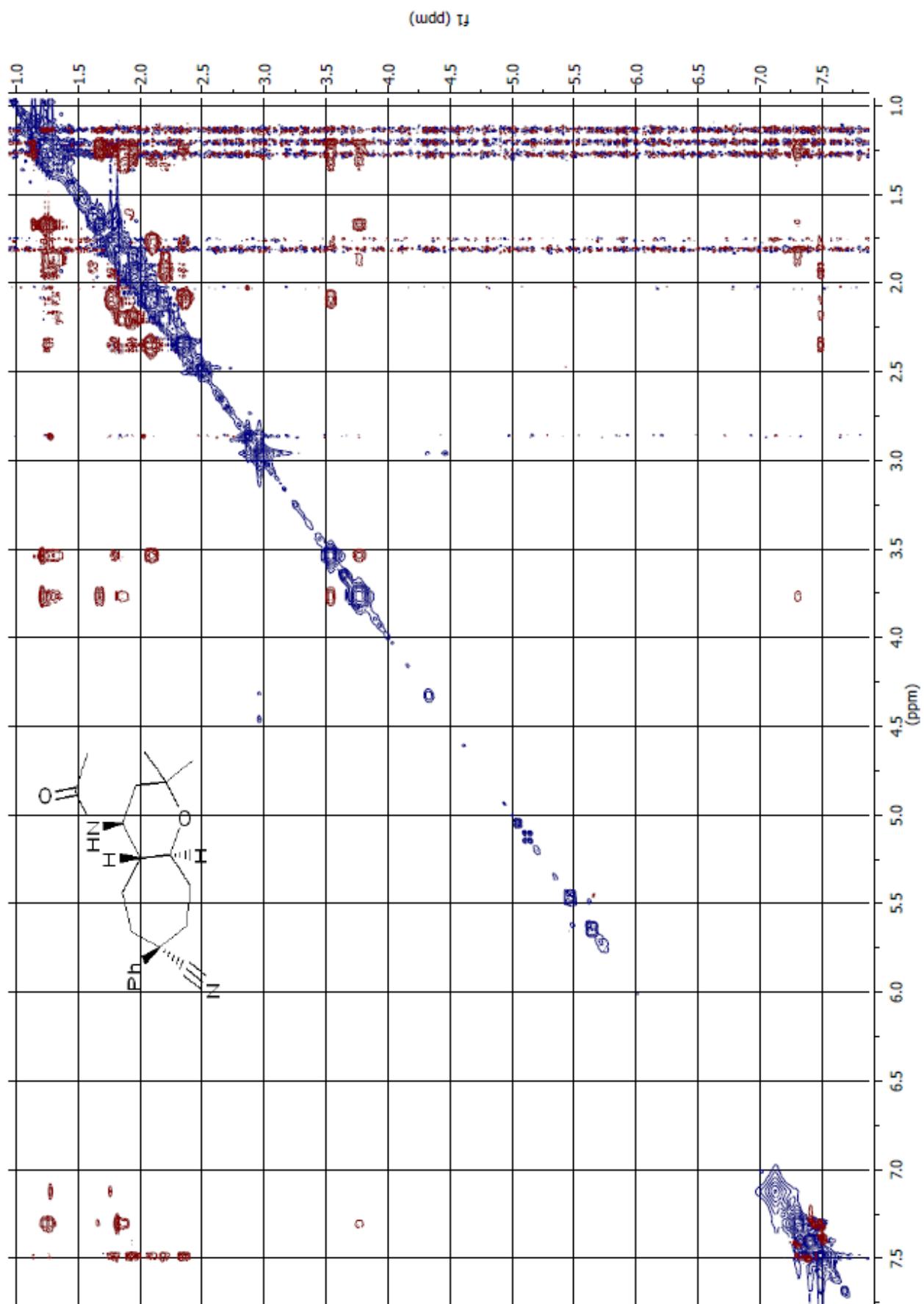
Приложение 4.

Спектр COSY соединения **36 а**.

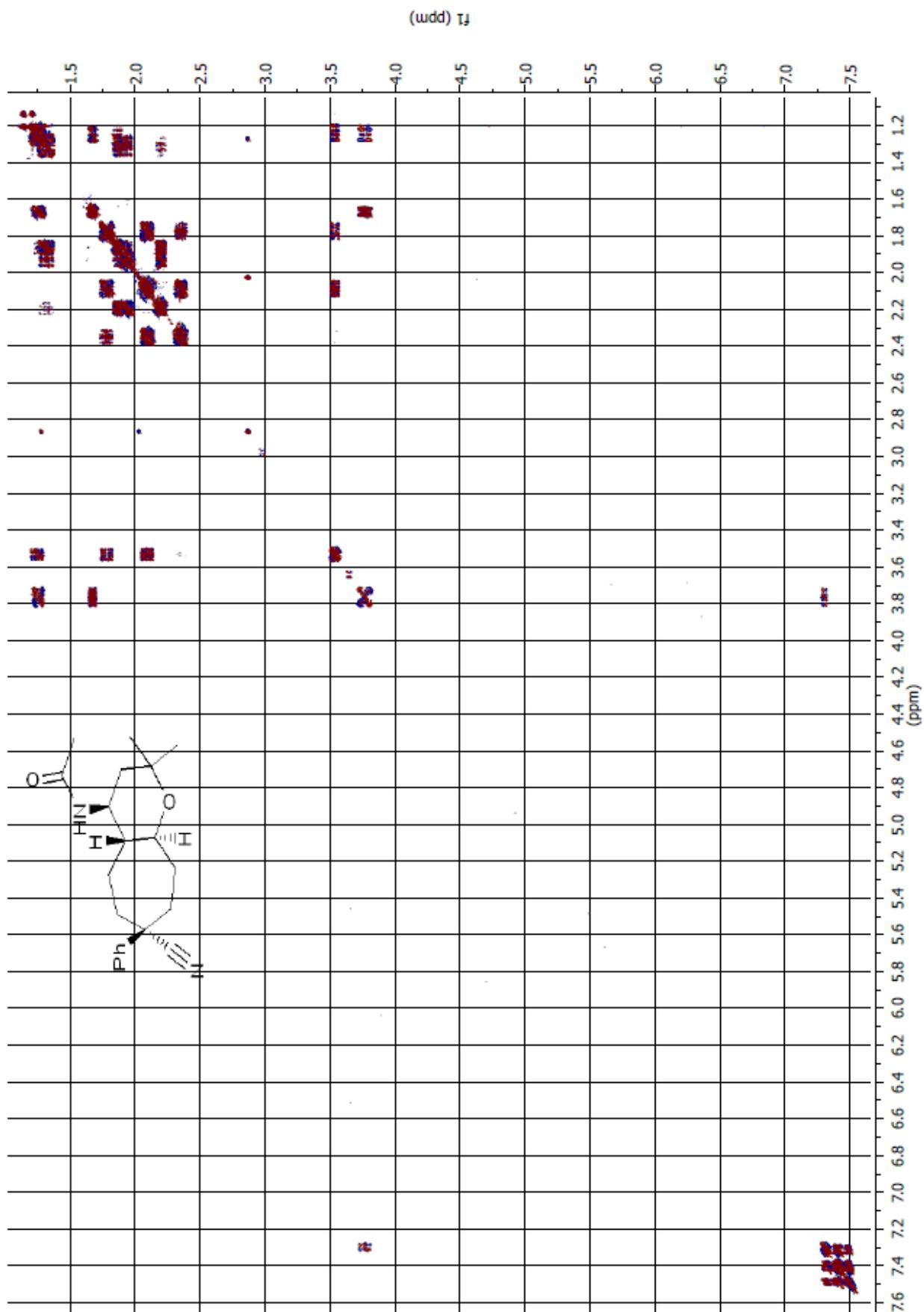
Приложение 5.

Спектр НМВС соединения **36 а**.

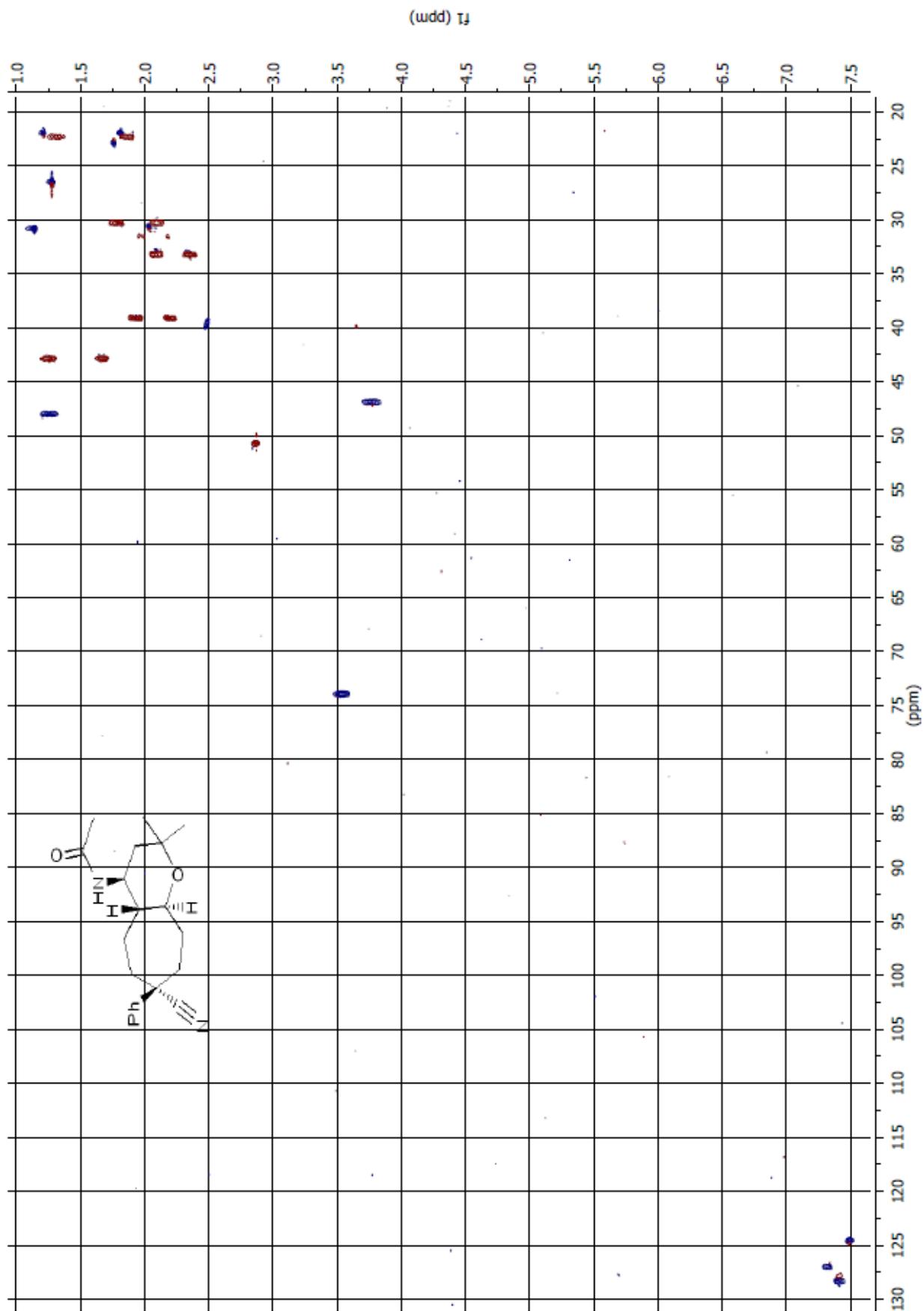
Приложение 6.

Спектр NOESY соединения **36 в**.

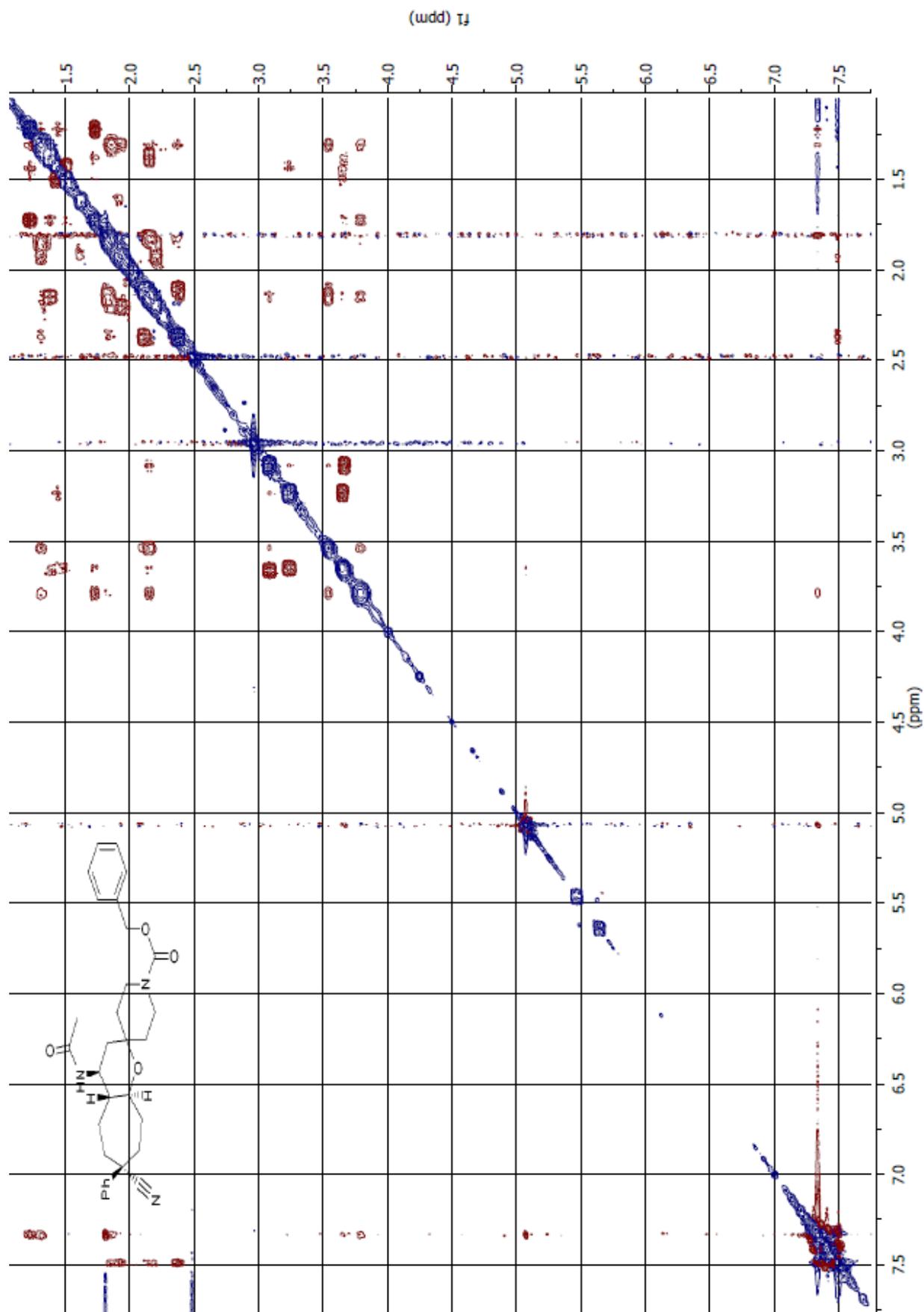
Приложение 7.

Спектр COSY соединения **36 в**.

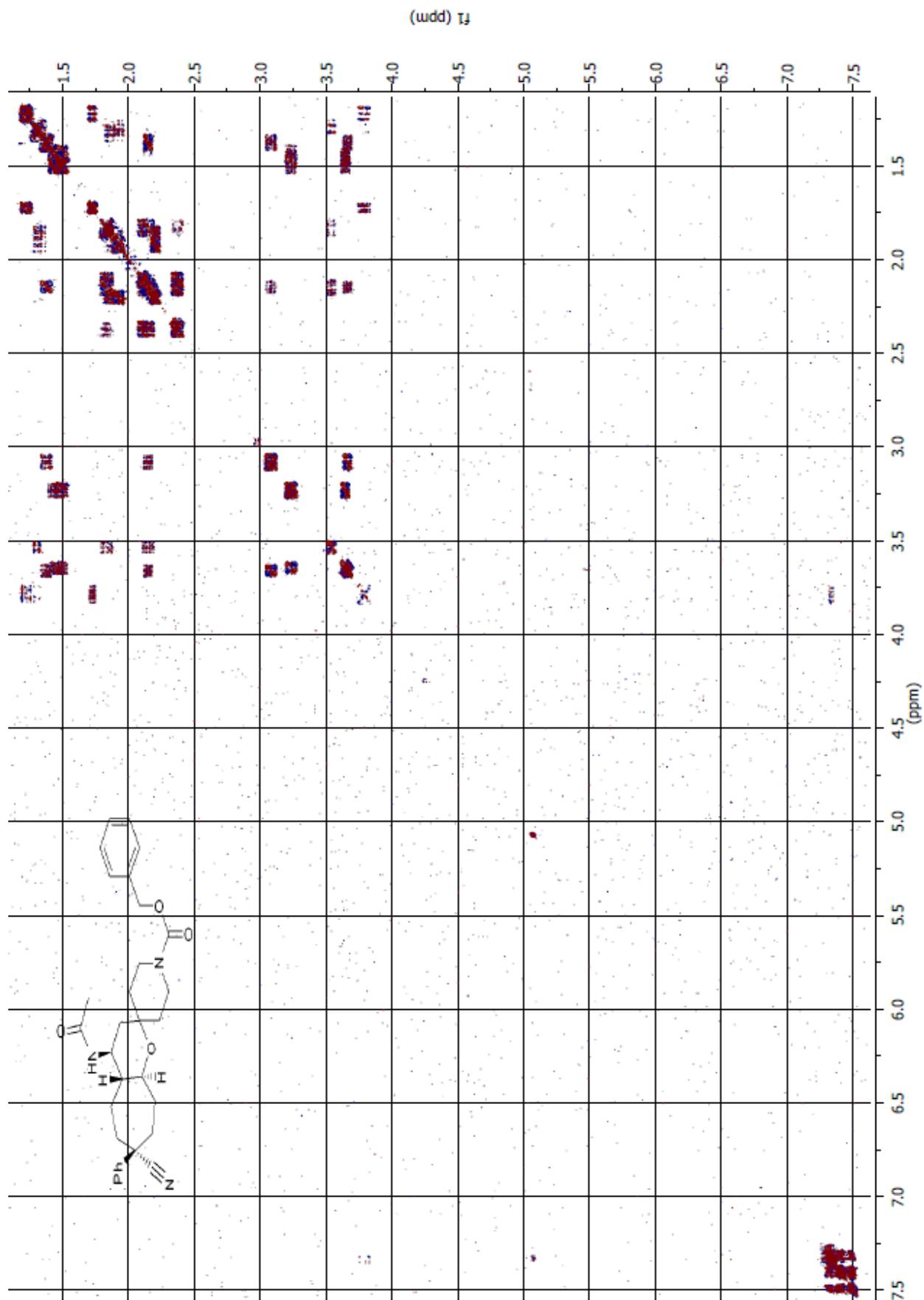
Приложение 8.

Спектр НМВС соединения **36 в**.

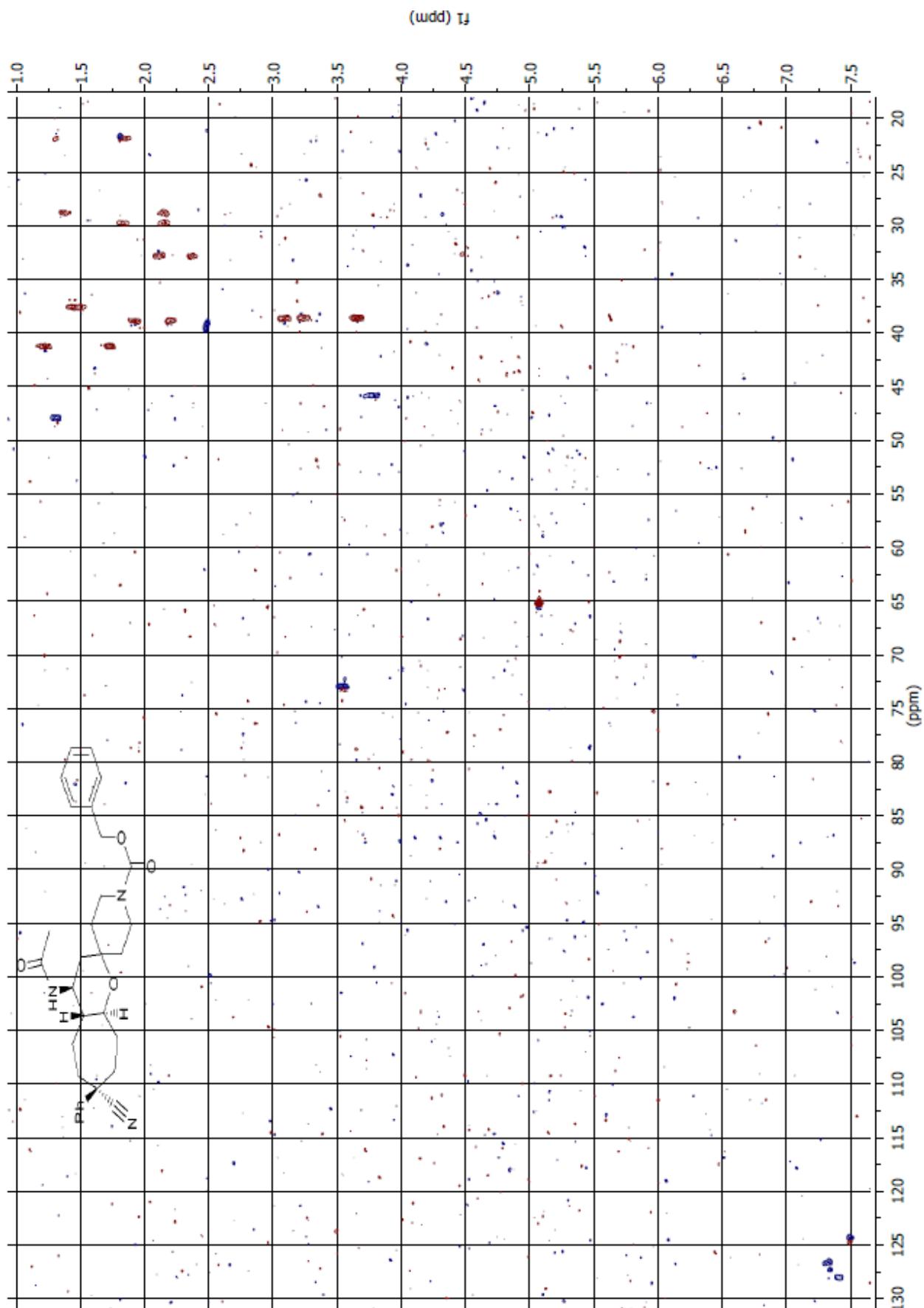
Приложение 9.

Спектр NOESY соединения **40 а.**

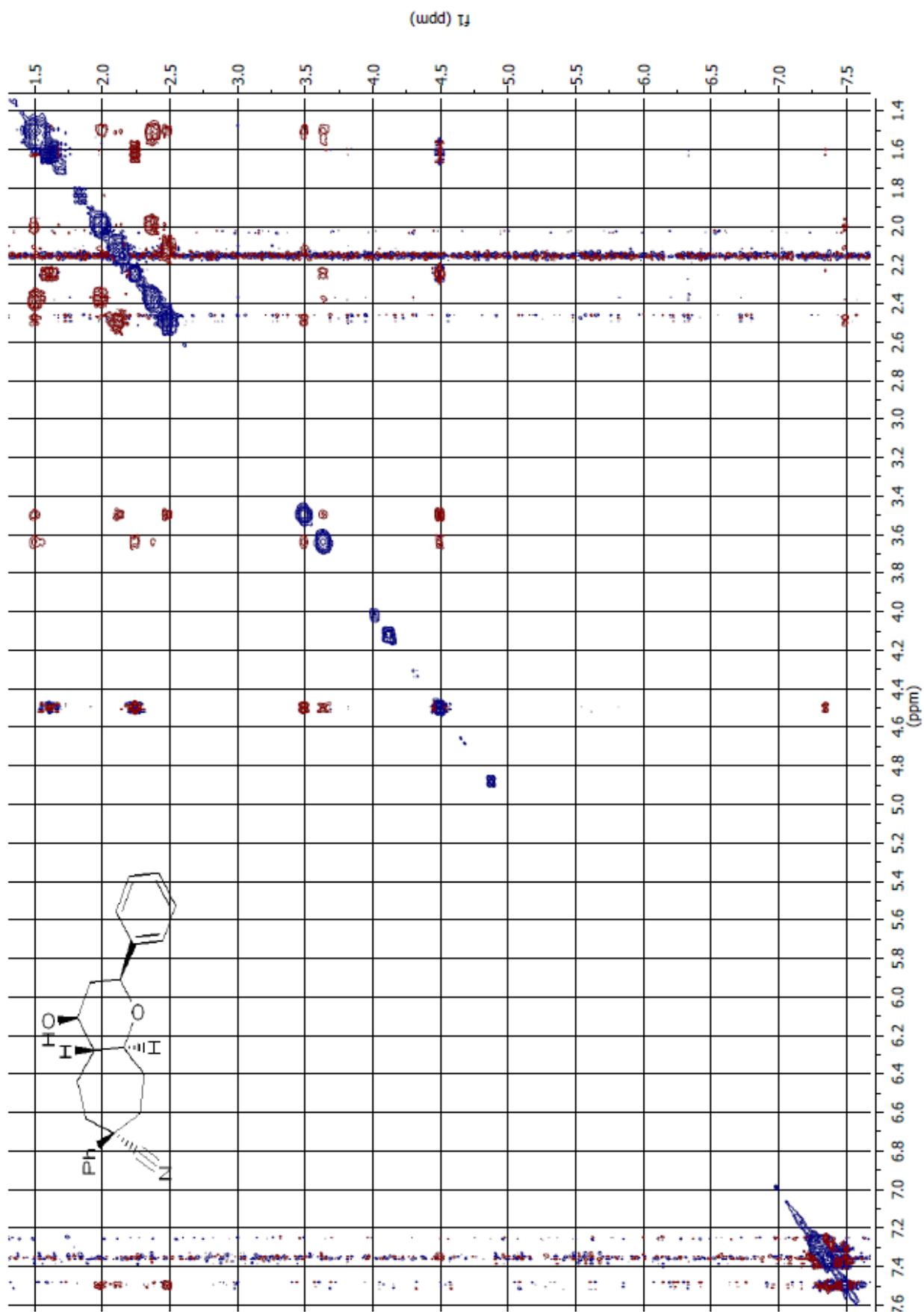
Приложение 10.

Спектр COSY соединения **40 а.**

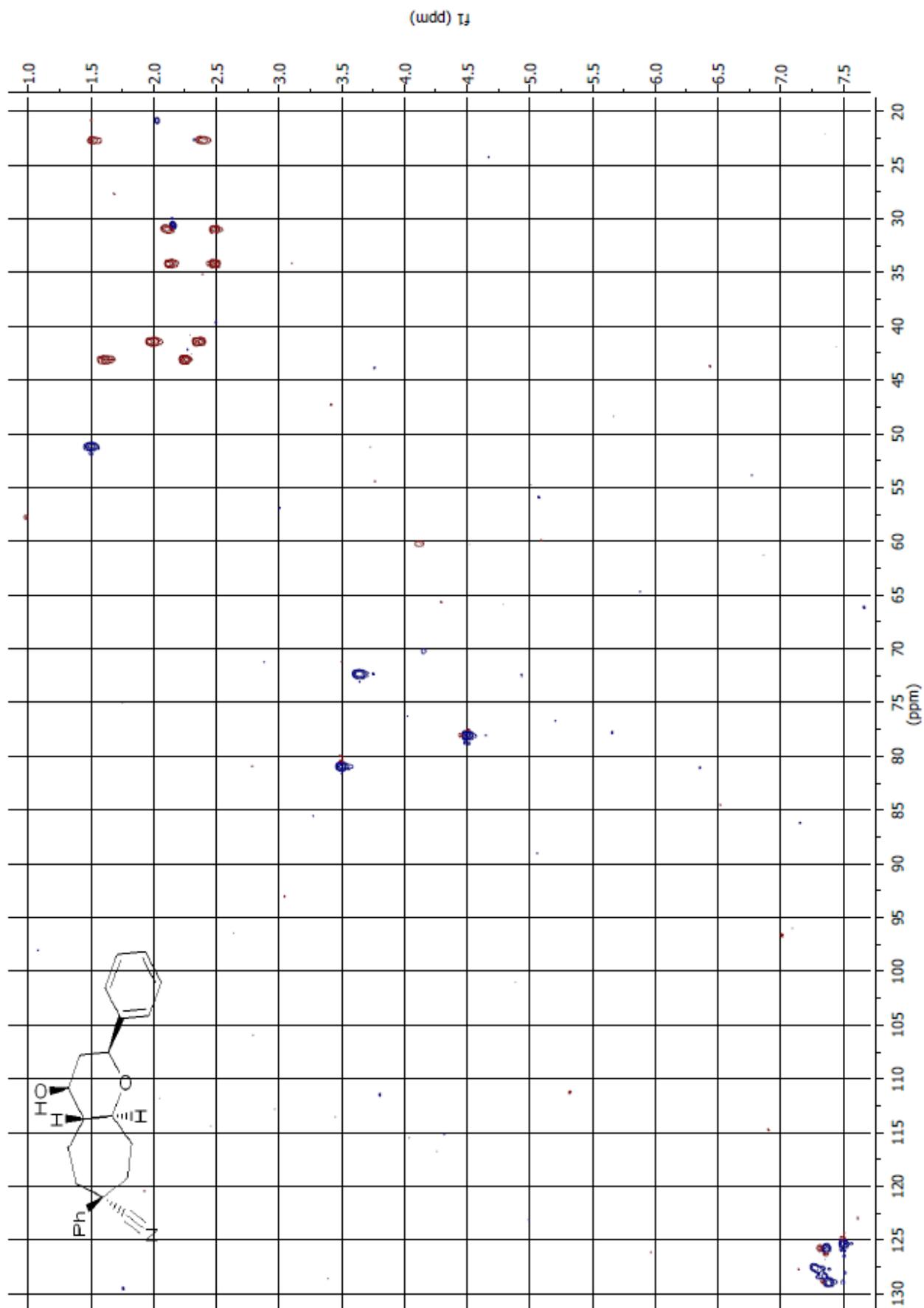
Приложение 11.

Спектр НМВС соединения **40 а.**

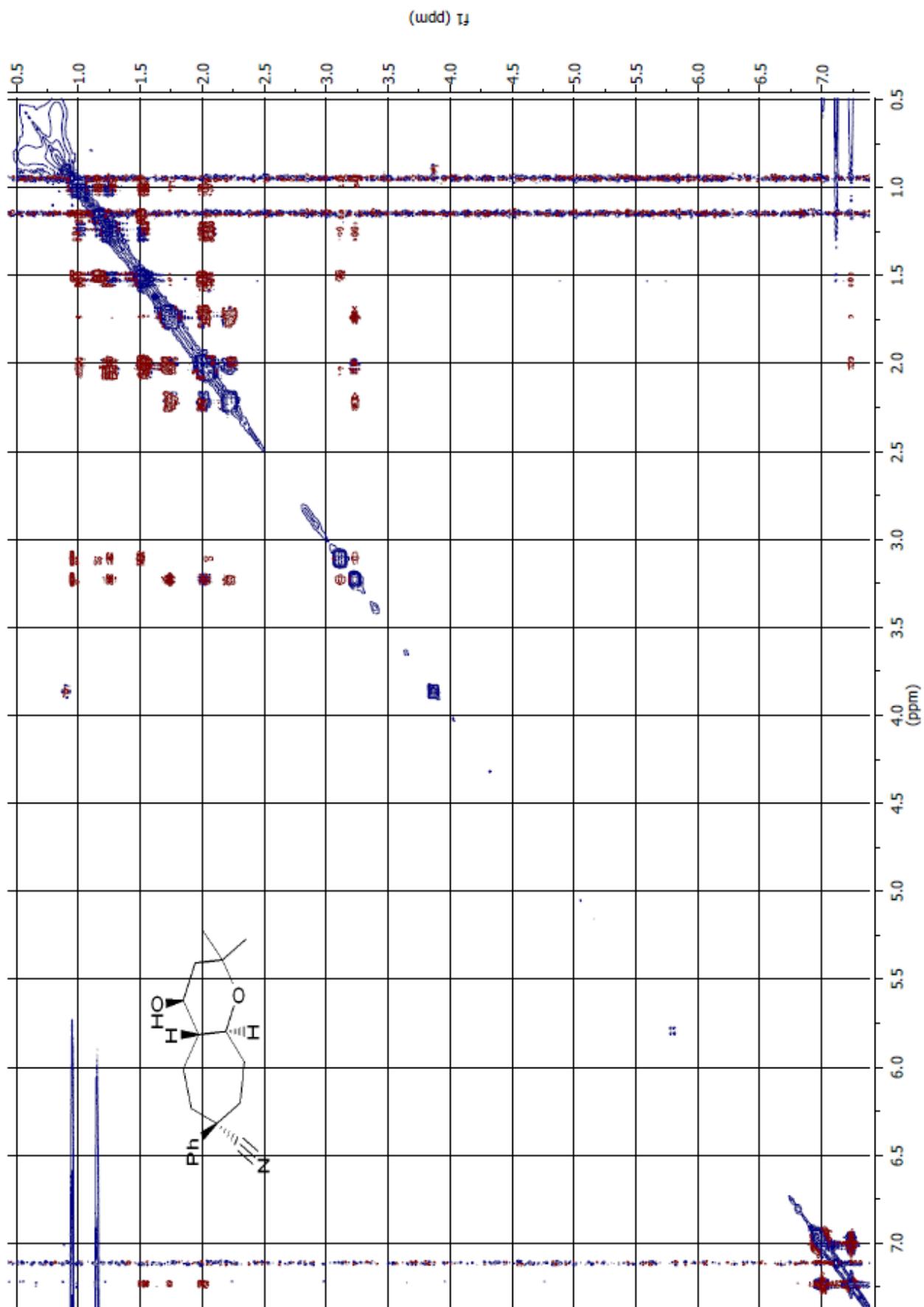
Приложение 12.

Спектр NOESY соединения **38 а.**

Приложение 13.

Спектр НМВС соединения **38 а**.

Приложение 14.

Спектр NOESY соединения **38 в**.

Приложение 15.

Спектр НМВС соединения **38 в**.