

Ярославский государственный технический университет

На правах рукописи

Коверда Анна Александровна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ СИНТЕЗА ДИАСТЕРЕОМЕРНО ЧИСТЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ВИЦИНАЛЬНЫХ ЦИКЛОАЛКАНДИКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ - МОНОМЕРОВ ПОЛИАМИДОИМИДОВ**

Специальность: 02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д-р хим. наук, проф. Кофанов Е.Р.

Ярославль – 2019

Оглавление

Введение.....	5
Актуальность темы и степень ее разработанности	5
1 Литературный обзор	11
1.1 Мономеры для получения ПАИ.....	11
1.2 Синтез иминов производных дикарбоновых кислот с целью получения хиральных соединений.....	20
1.3 Получение фенилциклоалкандикарбоновых кислот (ФЦДК).....	26
1.3.1 Алкилирование ароматических субстратов производными циклогексендикарбоновых кислот	27
1.3.2 Использование сочетания с металлоорганическими соединениями.....	32
1.3.3 Эпимеризация производных ФЦДК.....	35
1.4 Получение ароматических аминосоединений, содержащих имидный фрагмент.....	37
1.4.1 Восстановление ароматических нитросоединений.....	38
1.4.2 Восстановление ароматических нитроимидов.....	41
1.5 Реакция Дильса-Альдера.....	48
1.6 Выводы из литературного обзора	50
2 Результаты и их обсуждение.....	52
2.1 Синтез ангидридов непредельных циклоалкандикарбоновых кислот с использованием реакции Дильса-Альдера	52
2.2 Проведение реакции алкилирования бензола вицинальными циклоалкендикарбоновыми кислотами	54
2.2.1 Алкилирование бензола (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-4-метилциклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами	54
2.2.2 Объяснение наблюдаемой стереоселективности реакции алкилирования бензола (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-4-метилциклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами	58
2.2.3 Алкилирование бензола (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-бицикло[2.2.1]гепта-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой	65
2.2.4 Алкилирование бензола имидами на основе циклоалк-4-ен-1,2-дикарбоновых кислот и природных аминокислот	67
2.3 Синтез иминов на основе фенилциклоалкандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина.....	68
2.4 Синтез хиральных иминов нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты.....	72
2.5 Восстановление хиральных нитрокарбоновых кислот.....	80
2.6 Синтез мономеров оптически активных полиамидоимидов на основе хиральных аминокислот.....	83
3 Экспериментальная часть.....	86

3.1 Исходные соединения	86
3.2 Применяемые методы анализа	86
3.3 Методики синтеза соединений	88
3.3.1 Синтез ангидридов циклоалкен-1,2-дикарбоновых кислот 2а-2с	88
3.3.2 Синтез циклоалкен-1,2-дикарбоновых кислот 3а-3с	88
3.3.3 Алкилирование бензола циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами 3а-3d.....	89
3.3.4 Алкилирование бензола (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотой 3а в декане.....	94
3.3.5 Синтез диэтилового эфира (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты 5а.....	94
3.3.6 Алкилирование бензола диэтиловым эфиром (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты 5а.....	94
3.3.7 Синтез имидов 7аb-7ас, 7сb-7сс на основе циклоалк-4-ен-1,2-дикарбоновых кислот	95
3.3.8 Алкилирование бензола имидами 7аb-7ас, 7сb-7сс	95
3.3.9 Синтез ангидридов фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот 9а-9с.....	96
3.3.10 Синтез дихлорангидридов фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот 10а-син и 10с-анти.....	97
3.3.11 Методика синтеза имидов из (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4-фенилбицикло-[2.2.1]-гептан-1,2-дикарбоновой кислота 4с-анти с производными трифторметилаланина	98
3.3.12 Методика синтеза дикарбоновой кислоты 4а-син и 4с-анти с производными трифторметилаланина в присутствии электрофильных катализаторов	98
3.3.13 Методика синтеза имидов из ангидрида 9а-син с производными трифторметилаланина.....	99
3.3.14 Синтез имидов из дихлорангидридов 10а-син и 10с-анти и производных трифторметилаланина.....	100
3.3.15 Методика one-pot реакции дикарбоновых кислот 4а-син, 4b-анти, 4b-син и 4с-анти с производными трифторметилаланина	100
3.3.16 Синтез производных 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот 11а-син, 11b-анти, 11b-син и 12с-анти.....	107
3.3.17 Синтез ангидридов 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот 12а-син, 12b-анти и 12b-син.....	108
3.3.18 Синтез имидов 13аа-13сс.....	109
3.3.19 Методика некаталитического восстановления нитросоединений 13аа-13сс	114
3.3.20 Общая методика каталитического восстановления нитросоединений 13аа-13сс ..	115
3.3.21 Синтез дикарбоновых кислот 15bb-син и 15bc-син.....	119

3.3.22 Синтез дихлорангидридов из дикарбоновых кислот 15bb-син и 15bc-син	120
3.3.23 Синтез ПАИ низкотемпературной поликонденсацией	120
4 Основные публикации автора по теме работы.....	122
5 Список принятых сокращений.....	124
6 Выводы	125
7 Список литературы	127
Приложение А	136
Приложение Б.....	138

Введение

Трудно переоценить роль, которую играют хиральные вещества в живой природе. Их значение можно оценить, например, по тому факту, что примерно 97 % медицинских препаратов, полученных из природных источников, являются оптически активными, 2 % рацемическими и только 1 % ахиральными [1]. Большинство встречающихся в живой природе молекул и макромолекул являются хиральными и оптически активными [2]. Мы, несомненно, живем в хиральном мире [3], из-за того, что наша жизнь является результатом использования при синтезе основных строительных блоков живых организмов гомохиральных молекул [4].

Гомохиральность биологической материи приводит к диастереомерной дискриминации веществ, поэтому синтез хиральных, энантиомерно и диастереомерно чистых органических соединений является одним из магистральных направлений развития современной органической химии [5]. Данная тенденция в химии нашла отражение и в научной литературе [6], например, в термине «chiral switch», т.е. «переключение на хиральные молекулы» [7]. Хиральное переключение в фармацевтической химии привело к повторному выпуску препаратов с одним из энантиомеров в качестве действующего вещества вместо рацемата, используемого ранее [8].

Синтез и применение энантиомерно чистых веществ необходимы не только в фармакологии и медицинской химии [8], поскольку энантиомеры одного и того же препарата могут иметь разные фармакодинамические и фармакокинетические свойства, но и в полимерной химии (полимеры в качестве хиральных фаз для разделения энантиомеров хроматографическим методом, хиральные среды для асимметрических синтезов, хиральные жидкие кристаллы в ферроэлектрике и нелинейной оптике) [9]. Но самой важной целью исследований в разработке и синтезе хиральных молекулярных систем является применение таких соединений для получения более сложных биологически активных хиральных соединений в промышленных масштабах.

Актуальность темы и степень ее разработанности. В последнее время «переключение на хиральность» наблюдается в полимерной химии и привлекло внимание к синтезу и применению оптически активных полимеров из-за возможностей использования макромолекулярной хиральности в противоположность центральной хиральности малых молекул. Оптически активные полимеры часто применяют в качестве основных материалов в хиральном хроматографическом разделении. Показан их потенциал для использования в хиральных каталитических системах, жидких кристаллах в сегнетоэлектрике и нелинейной оптике, при изготовлении электродов для энантиоселективного распознавания при проведении биоэлектросинтеза, технологии мембранного разделения и пр. [10].

В качестве хиральных полимеров можно отметить полиамидоимиды (ПАИ), которые являются перспективными материалами для получения нанокомпозитных веществ [11]. Данные полимерные материалы обладают хорошими термостойкими свойствами, но, к сожалению, у них есть один недостаток – плохая растворимость во многих органических растворителях.

Синтез оптически активных ПАИ на основе природных аминокислот может осложняться рацемизацией α -атома углерода фрагмента аминокислоты, что исключает использование кислых и щелочных сред, нагревания реакционной смеси для образования имидного цикла, поэтому требует поиска общего эффективного метода получения имидов с сохранением конфигурации фрагмента природной аминокислоты.

К настоящему времени синтезирован и охарактеризован ряд «полуароматических» (т.е. содержащих в своей структуре ароматические и алифатические фрагменты) полимеров на основе циклоалкендикарбоновых кислот и ароматических диаминов, которые решают проблему растворимости, но получаемые при этом полимерные цепи не обладают стереохимической регулярностью [12]. Сделаны попытки синтеза полиимидов (ПИ) на основе диангирида циклогексантадикарбоновой кислоты и ароматических диаминов, которые также обладают хорошей растворимостью в апротонных полярных и фенольных растворителях. При этом полимеры с *син*-расположением имидных циклов имеют лучшую растворимость в диполярных апротонных растворителях, таких как хлороформ и тетрагидрофуран. Недостаток полученных ПИ заключается в том, что данные полимеры не могут быть получены с высокой молекулярной массой из-за тенденции образования циклических олигомеров [13].

В связи с этим представляет интерес получение новых оптически активных аминокислот, содержащих имидный фрагмент, которые могут служить исходными веществами в синтезе мономеров для ПАИ. В то же время соединения содержат уже имидный цикл, что придаст будущим полимерам высокую термостойкость. Использование в синтезе ПАИ мономеров, сочетающих в своей структуре разнородные фрагменты, может придать полимеру новые уникальные свойства.

Помимо этого, использование циклоалкендикарбонового фрагмента создает возможность синтезировать ряд соединений [14], обладающих ярко выраженной биологической активностью – противоопухолевой, противомикробной, противотуберкулезной и противомаларийной [15]. Эти соединения играют важную роль в улучшении противоопухолевой избирательности, которая достигается путем образования систем-носителей с использованием подходящего носителя-белка [16]. Норборнанный скелет, благодаря своей жесткой структуре, также оказался привлекательным составным элементом

для синтеза БАВ, поскольку его пространственная структура является идеальным каркасом, подходящим для разработки препаратов на основе пептидов [17].

Имиды норборнен- и норборнандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина проявили противораковые свойства [18].

Таким образом, синтез новых хиральных производных аминокислот, содержащих циклоалкановый фрагмент, изучение их химических свойств, получение на их основе новых «полуароматических» ПАИ, а также синтез новых имидов на основе фенилциклоалкандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина, являющихся потенциальными биологически активными веществами, являются актуальными задачами, как с научной, так и с практической точки зрения.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с программой стратегического развития ФГБОУ ВО ЯГТУ по теме: «Материалы с новыми свойствами» 2012-2016 гг. (№ 01201275353).

Цель работы. Целенаправленный синтез диастереомерно чистых мономеров для полимерных материалов, имеющих практическое применение, на основе изучения закономерностей протекания реакции алкилирования ароматических субстратов циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами, синтез диастереомерно чистых имидов, содержащих фрагменты природных аминокислот, в качестве исходных соединений для мономеров ПАИ. Исследование методов селективного синтеза диастереомерно чистых имидов вицинальных фенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих трифторметильную группу.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1) Исследовать особенности протекания реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой, (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия в зависимости от порядка добавления реагентов. Определить состав и строение полученных фенилциклоалифатических дикарбоновых кислот.

2) Разработать метод синтеза диастереомерно чистых фенилциклоалкандикарбоновых кислот.

3) Разработать метод синтеза диастереомерно чистых имидов производных фенилциклоалифатических дикарбоновых кислот.

4) Разработать метод синтеза хиральных аминифенилциклоалкандикарбоновых кислот и мономеров на их основе.

Научная новизна данной диссертационной работы заключается в следующем:

1) Впервые установлено, что стереохимический результат реакции алкилирования ароматических соединений (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой,

(1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия зависит от последовательности добавления реагентов. Предложено объяснение наблюдаемой стереоселективности реакции алкилирования.

2) Разработан метод синтеза новых оптически активных имидов на основе производных фенилциклоалифатических дикарбоновых кислот. Доказано, что в ходе синтеза конфигурация фенилциклоалкандикарбоновых фрагмента не изменяется.

3) На основе производных 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот получены новые имиды, из которых при помощи каталитического восстановления синтезированы хиральные аминокислоты, являющиеся исходными соединениями для синтеза мономеров оптически активных ПАИ. Полученные полимерные материалы характеризуются высокой термостойкостью и термической стабильностью, хорошей растворимостью в диполярных апротонных и протонных растворителях.

Практическая ценность работы. Разработан метод синтеза диастереомерно чистых фенилциклогександикарбоной (ФЦДК) и метилфенилциклогександикарбоновой кислот. На их основе разработаны методы синтеза имидов, содержащих трифторметильную группу.

Разработаны методы синтеза нитро- и аминокислот, содержащих в своей структуре фрагменты природных аминокислот (L- α -аланин, L-валин, L-лейцин), обеспечивающие хороший выход целевых продуктов. Предложенные методы позволяют сохранить конфигурацию циклоалканового фрагмента и α -углеродного атома фрагмента аминокислоты, входящих в состав данных соединений. Синтезировано 40 новых соединений, не описанных ранее в литературе.

На основе 2-[5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-2-ил]-3-метилбутановой и 2-[5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-2-ил]-3-метилпентановой кислоты синтезированы новые «полуароматические» полиамидоимиды, содержащие хиральные фрагменты, обладающие хорошей растворимостью в органических растворителях, термостойкостью и с температурой стеклования T_g 257 °C и 229 °C.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Достоверность и надежность результатов. Данные всех экспериментов подкреплены применением комплекса методов исследования качественного и количественного состава синтезированных соединений (ИК спектроскопия, 1D- и 2D-методы спектроскопии ЯМР, РСА, хромато-масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, жидкостная хроматография, капиллярный зонный электрофорез, рентгеноструктурный, элементный, гравиметрический и поляриметрический анализы). Сделанные по работе выводы следуют из полученных экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные результаты исследования докладывались на:

- Международной научно-практической конференции «Общество, наука и инновации» (Уфа, 2013);
- 66, 67 и 71 региональных научно-технических конференциях студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (Ярославль, 2013, 2014 и 2018 гг.);
- Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012);
- III Всероссийской конференции по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013);
- Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014);
- Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (Санкт-Петербург, 2014);
- 10-ой Санкт-Петербургской конференции молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах» (Санкт-Петербург, 2014);
- V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии, (г. Владикавказ, 2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статьи, которые входят в перечень рецензируемых научных изданий, 3 из которых в журналах, входящих в библиографическую и реферативную базу данных Scopus, 12 тезисов докладов на конференциях различного уровня.

Вклад автора. Непосредственное участие во всех этапах работы: постановка задач, поиск, анализ и систематизация литературных данных, планирование и личное выполнение экспериментальной работы, обобщении и обсуждении полученных результатов и их интерпретации, формулировании выводов, а также в подготовке докладов для конференций и написании статей под руководством Кофанова Е.Р.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 139 страницах, включает 13 таблиц, 14 рисунков. Список литературы включает 112 источников.

Во введении указана актуальность работы и степень ее разработанности на данный момент, цель и основные задачи исследования в данной области и практическая ценность.

В литературном обзоре рассмотрены различные мономеры для получения ПАИ, имидизация дикарбоновых кислот, получение фенилциклоалкандикарбоновых кислот, восстановление ароматических нитросоединений, содержащих имидные циклы, и реакция Дильса-Альдера. Раздел «Получение ФЦДК» включает в себя алкилирование ароматических субстратов производными циклогексендикарбоновых кислот, использование сочетания с металлоорганическими соединениями – как альтернатива алкилированию, эпимеризацию производных ФЦДК и изомеризацию фенилциклоалканкарбоновых кислот.

В разделе «Результаты и их обсуждение» изложены основные результаты и выводы работы. Экспериментальная часть содержит описание методик синтеза, очистки и анализа исходных веществ, промежуточных и целевых продуктов.

1 Литературный обзор

В настоящее время особое внимание уделяется изучению хиральных полимеров, поскольку данные вещества имеют ряд интересных свойств, обуславливающих их практическую значимость. Данные полимерные материалы характеризуются специализированной областью применения – хиральные матрицы для асимметричного синтеза, синтетические молекулярные рецепторы и хиральные жидкие кристаллы для сегнетоэлектрических и нелинейно-оптических приложений.

В данной части работы изложены основные способы получения оптически активных ПАИ, содержащие один или несколько хиральных центров или хиральных осей. Самый эффективный подход к синтезу хиральных полимеров заключается во введении хиральных элементов в основную цепь макромолекулы или в боковые цепи. Хиральность центров часто достигается за счет включения в структуру мономера фрагмента природной аминокислоты [19], поскольку ожидается, что полимеры на основе аминокислот будут нетоксичны и биоразлагаемы, а это позволит использовать их в биомедицине [20].

В литературном обзоре рассмотрены основные этапы получения хиральных мономеров, содержащих циклоалифатические фрагменты, а именно имидизация дикарбоновых кислот природными аминокислотами, получение фенилциклоалкандикарбоновых кислот, каталитическое восстановление ароматических соединений при наличии имидного цикла и реакция Дильса-Альдера. Раздел «Получение ФЦДК» состоит из описания алкилирования ароматических субстратов производными циклогексендикарбоновых кислот и использования сочетания с металлоорганическими соединениями – как альтернативы реакции алкилирования. Также рассмотрены случаи эпимеризации производных ФЦДК, поскольку при синтезе мономеров для оптически активных ПАИ важна стереохимическая чистота получаемого соединения, а подробное изучение данного раздела позволит избежать изменения конфигурации хиральных центров в ходе синтеза.

1.1 Мономеры для получения ПАИ

В химии синтетических полимеров одна из самых сложных задач заключается в синтезе функциональных полимерных систем и оптически активных синтетических полимеров, которые будут также эффективны в живых системах. Поэтому синтезы хиральных полимеров, содержащих природные аминокислоты, являются объектами наибольшего интереса, поскольку могут приводить к образованию полимерных материалов с повышенной растворимостью и обладающих вторичной структурой [21]. Такие свойства чаще всего определяются строением мономеров.

Синтез и описание ряда оптически активных ПАИ были осуществлены Маллакпуром с сотрудниками [22]. Исходным веществом служила дикислота, полученная из 1,2,4-бензолтрикарбонового ангидрида (ангидрида тримеллитовой кислоты) и природных аминокислот. Полимеризация была проведена путем поликонденсации *N*-тримеллитилимидолейцина, *N*-тримеллитилимидоизолейцина, *N*-тримеллитилимидофенилаланина, *N*-тримеллитилимидо-DL и L-аланина с различными диаминами в присутствии пиридина [23], *N*-метилпирролидона (NMP) и пр. при различных условиях [24] (Схема 1). В данных работах показано, что лучший метод синтеза ПАИ заключается в нагревании при температуре кипения смеси дикарбоновой кислоты с ароматическими диаминами в NMP в течение 1 минуты. Дикарбоновая кислота была получена конденсацией эквимольных количеств 1,2,4-бензолтрикарбонового ангидрида и L-фенилаланина в диметилформамиде при комнатной температуре в течение 5 часов. Данный метод позволил получить полимеры с наибольшим показателем вязкости. Синтез мономеров осуществлялся нагреванием карбоновой кислоты с аминокислотами в ДМФА в течение 4 часов или в толуоле с ТЭА в качестве основания [25].

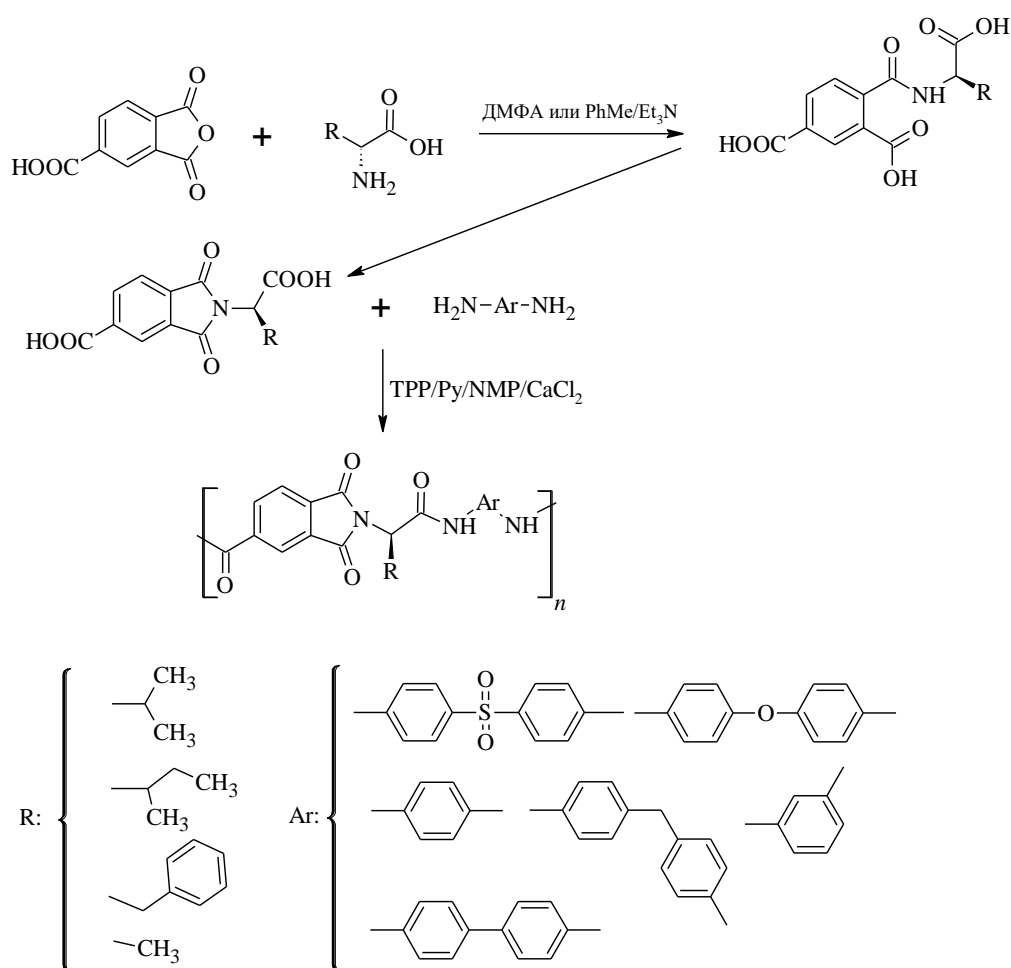


Схема 1 – Синтез оптически активных ПАИ на основе тримеллитового ангидрида.

Также Маллакпур с сотр. сообщил [26] о синтезе некоторых хиральных ПАИ с использованием поликонденсации в растворе различных ароматических и алифатических диизоцианатов с хиральными дикислотами [27]. Оптически активный *N*-тримеллитилмидо-*L*-изолейцин (ТМИЛ) в качестве мономера одинаково успешно подвергали взаимодействию с различными ароматическими и алифатическими диизоцианатами. Этот метод оказался удобным для получения новых оптически активных ПАИ, поскольку не использовались диамины и не было необходимости в активации дикислотного мономера.

Полимеризацию ТМИЛ с алифатическими диизоцианатами проводили в растворе NMP или диметилацетамиде (DMAc) различными способами (с применением и в отсутствие катализатора) при комнатной температуре или при нагреве до 60-120 °С. В качестве катализатора использовались ТЭА, пиридин, дилаурат дибутилолова (DBTDL). Авторами было показано, что вязкость полимеров не зависит от использования катализатора или его отсутствия. Наибольшая вязкость полимеров достигается при использовании NMP в качестве растворителя (Схема 2).

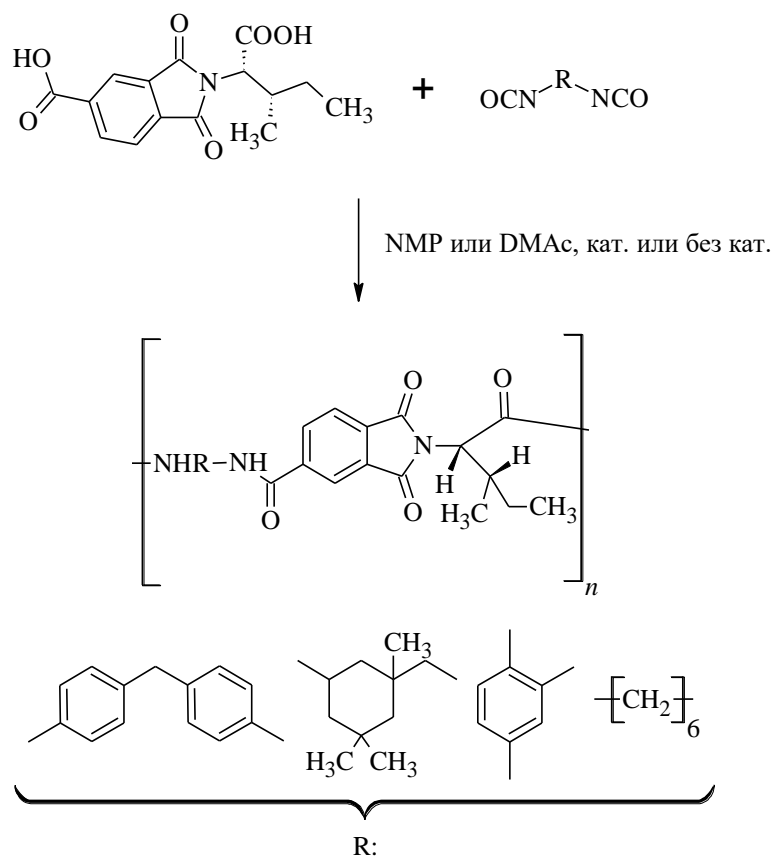


Схема 2 – Синтез хиральных ПАИ поликонденсацией в растворе различных ароматических или алифатических диизоцианатов и *N*-тримеллитилмидо-*L*-изолейцина (ТМИЛ) в растворе NMP или диметилацетамиде (DMAc).

В работе [28] в качестве мономеров для синтеза ПАИ использовали дихлорангидрид *N,N'*-(пиромеллитойл)-бис-*L*-1-аминодикислоты (*L*-лейцин, *L*-изолейцин и *L*-валин) и

различные ароматические диамины, которые вводили в реакцию поликонденсации с диаминами под действием микроволнового излучения, и результаты сравнивались с реакциями, проводимыми при обычном нагревании (Схема 3) [29].

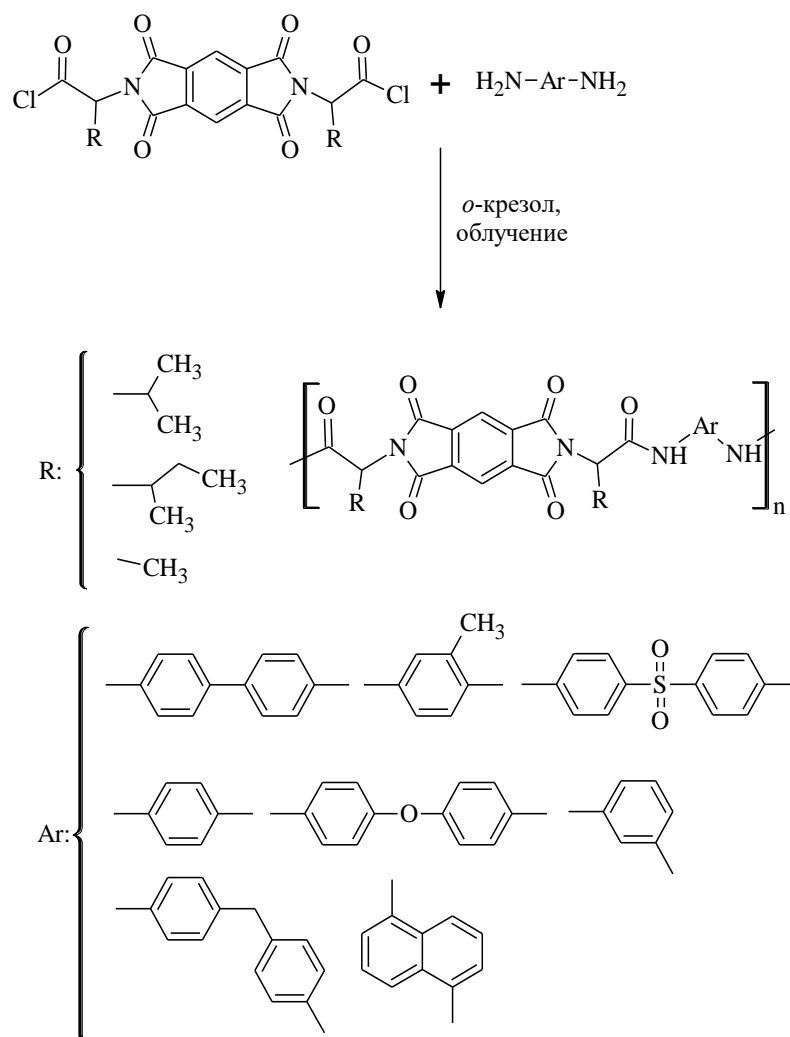


Схема 3 – Синтез хиральных ПАИ поликонденсацией хлорида N,N' -(фталимидоил)-бис- L -1-аминодикарбоновой кислоты с различными ароматическими диаминами.

Синтез мономеров осуществляли в две стадии. Первая стадия заключается в образовании имида из фталмидового диангидрида и природных аминокислот при нагревании в течение 4 часов в уксусной кислоте или смеси уксусной кислоты с пиридином в соотношении 3:2. На второй стадии полученную дикарбоновую кислоту переводили в дихлорангидрид под действием $SOCl_2$ (Схема 4) [30].

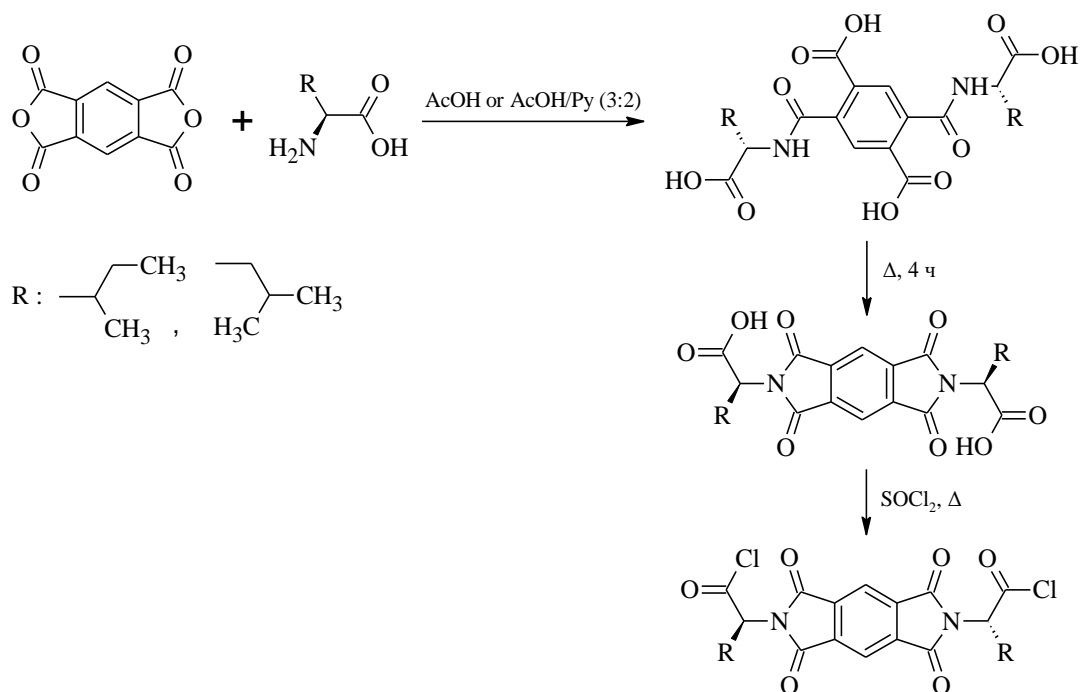


Схема 4 – Двухстадийный синтез мономеров для оптически активных ПАИ из пиромеллитового диангирида и природных аминокислот.

Полученные ароматические ПАИ были оптически активны и растворимы в различных органических растворителях (в апротонных диполярных растворителях, таких как, ДМАс, ДМФА, ДМСО, NMP; а также в H₂SO₄, но нерастворимы в ацетоне, хлороформе, бензоле и ТГФ) и имеют хорошую термическую стабильность.

Хиральные ПАИ, основанные на мономерах иного типа, были описаны в работе [31]. В качестве мономеров использовались хлорангидриды *N,N'*-(4,4-карбонилдифталоил)-бис- α -аминодикарбоновых кислот, таких кислот как: L-фенилаланин, L-аланин и L-лейцин и ароматические амины. (Схема 5) [32].

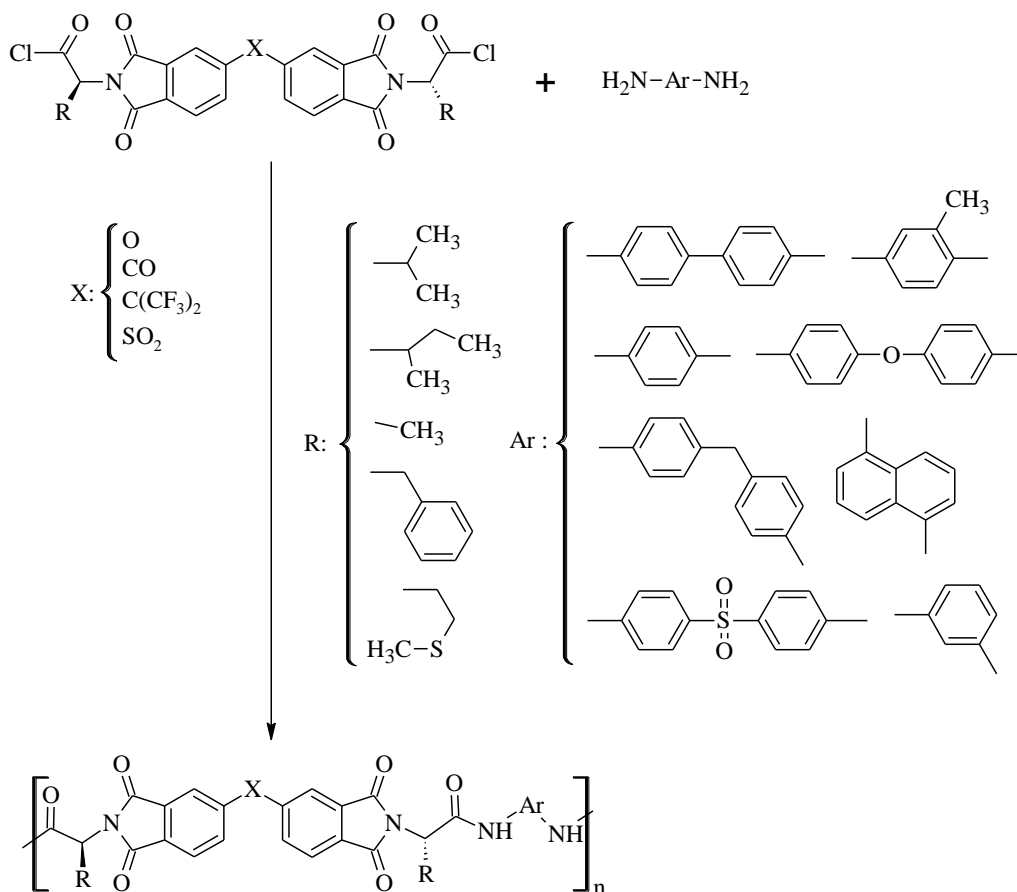


Схема 5 – Полимеризация различных оптически активных дихлорангидридов с различными ароматическими аминами.

Реакции полимеризации были проведены с использованием микроволнового облучения в *o*-крезоле. Растворитель выполняет роль первичного поглотителя излучения [33]. Поликонденсация с использованием микроволнового облучения протекает быстрее (в течение 10 минут) по сравнению с обычной поликонденсацией в расплаве и растворе. Синтез мономеров осуществлялся аналогично схеме 4 [34]. Несмотря на все преимущества у данного метода есть недостаток, который связан с тщательной подборкой времени проведения синтеза, поскольку при протекании поликонденсации более 10 минут происходила деградация полимеров.

В ряде работ были изучены синтез и характеристика оптически активных ПАИ, полученных из хлорангидрида дикислоты, содержащей фрагмент эпиклона и нескольких аминокислот, таких как L-фенилаланин, L-изолейцин, L-метионин, L-валин или L-лейцин с различными ароматическими диаминами при облучении [35]. Поликонденсацию проводили при микроволновом излучении и в его отсутствии [36]. В качестве растворителя применялся *N*-метилпирролидон, который выполняет роль первичного поглотителя излучения (Схема 6) [37]. В этом случае результаты поликонденсации в растворе и поликонденсации при активации микроволновым излучением оказались сопоставимы [38].

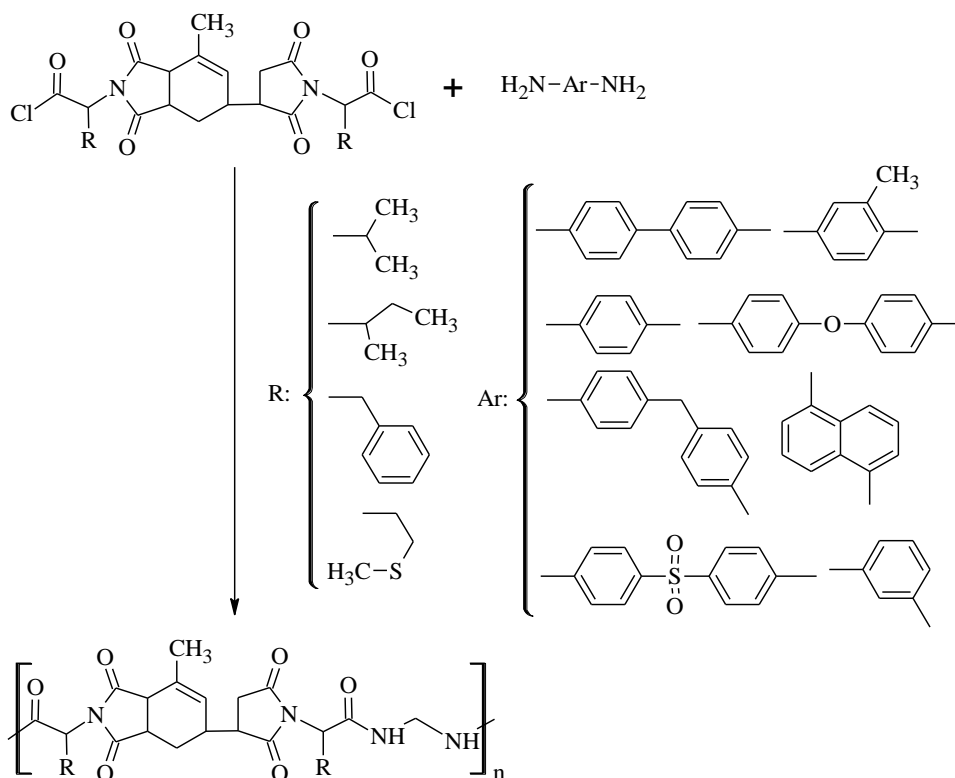


Схема 6 – Синтез оптически активных ПАИ содержащих фрагмент эпиклона и различных аминокислот.

Синтез мономера, содержащего ароматическое кольцо, проводили при нагревании в различных растворителях, таких как АсОН/Ру, толуол/ТЭА, ДМФА, АсОН и АсОН/бензол [39]. Полная циклизация имидного цикла и выход мономера достигается при использовании смеси АсОН/бензол в соотношении 3/10. Дихлорангидрид получали в четыреххлористом метиле реакции с оксалилхлоридом при комнатной температуре в течение 5 часов (Схема7).

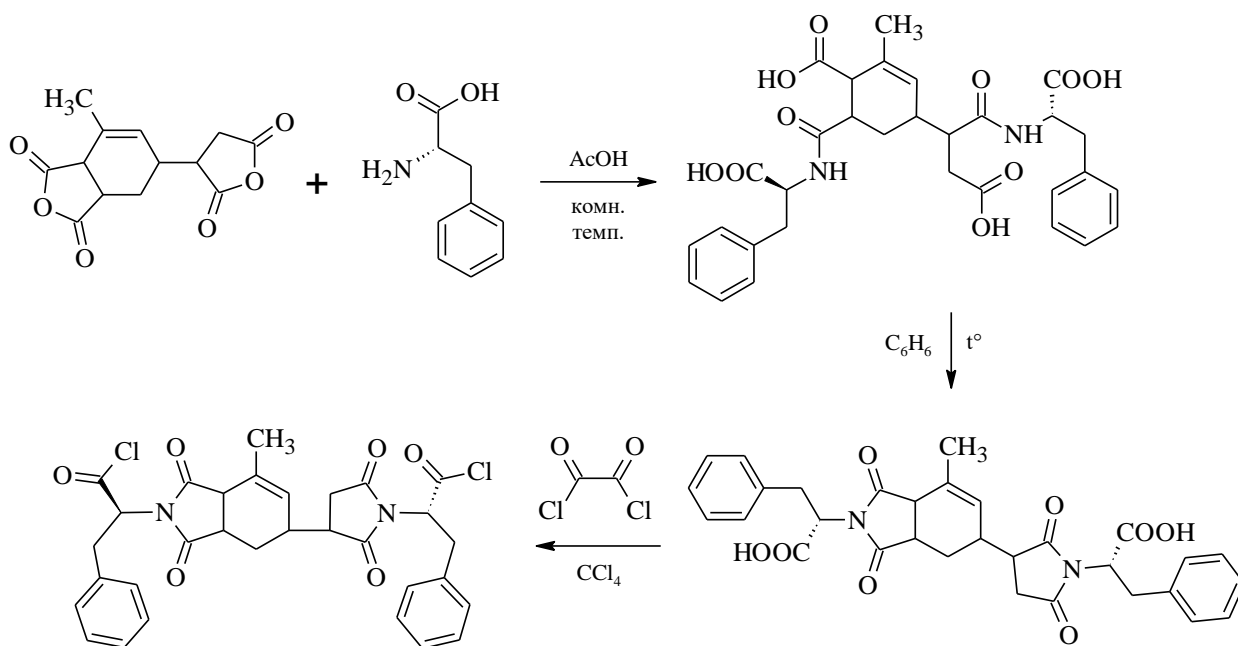


Схема 7 – Синтез мономера ПАИ, содержащего фрагмент эпиклона.

Фагхихи с сотрудниками [40] изучали синтез оптически активных ПАИ с гидантоином и производными тиогидантоина в основной цепи через реакцию поликонденсации *N,N'*-(пиромеллитойл)-бис-1-фенилаланиндихлорида и шести различных производных 5,5-дизамещенных гидантоиновых соединений [41]. Синтез полимеров проводился двумя различными способами: классической поликонденсацией в растворе и с активацией микроволновым облучением [42]. Результаты показали, что в данном случае микроволновое нагревание является более эффективным методом проведения реакции поликонденсации. Полученные ПАИ продемонстрировали превосходную растворимость в органических растворителях при комнатной температуре (Схема 8).

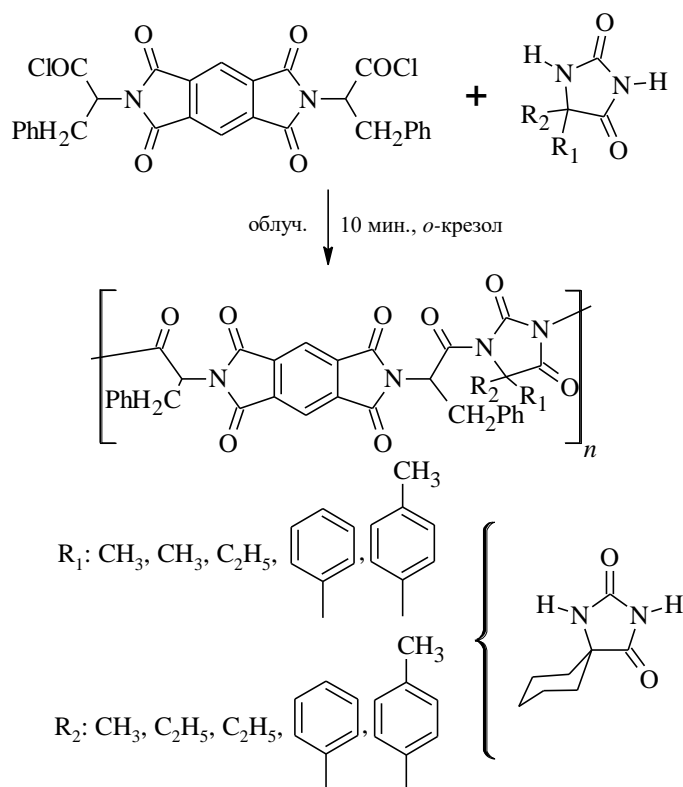


Схема 8 – Синтеза оптически активных ПАИ с гидантоином и производными тиогидантоина.

Сонг с сотрудниками [43] получили новые оптически активные ароматические ПАИ при помощи реакции поликонденсации 2,2'-бис-(3,4-дикарбоксибензамидо)-1,1'-бинафтил диангидрида и различных диаминов в диметилацетамиде (Схема 9). Авторы в своей работе использовали мономер, содержащий амидную группу, а затем двухэтапной поликонденсацией получали ПАИ. На первой стадии поликонденсацию проводили в DMAc, что приводит к образованию полимера за счет амидных связей, а последующее использование уксусного ангидрида/ТЭА приводит к замыканию имидного цикла, образуя ПАИ. Была исследована зависимость влияния структур полученных полимеров на их хиральные свойства. Результаты показали, что ПАИ принимали хиральные конформации.

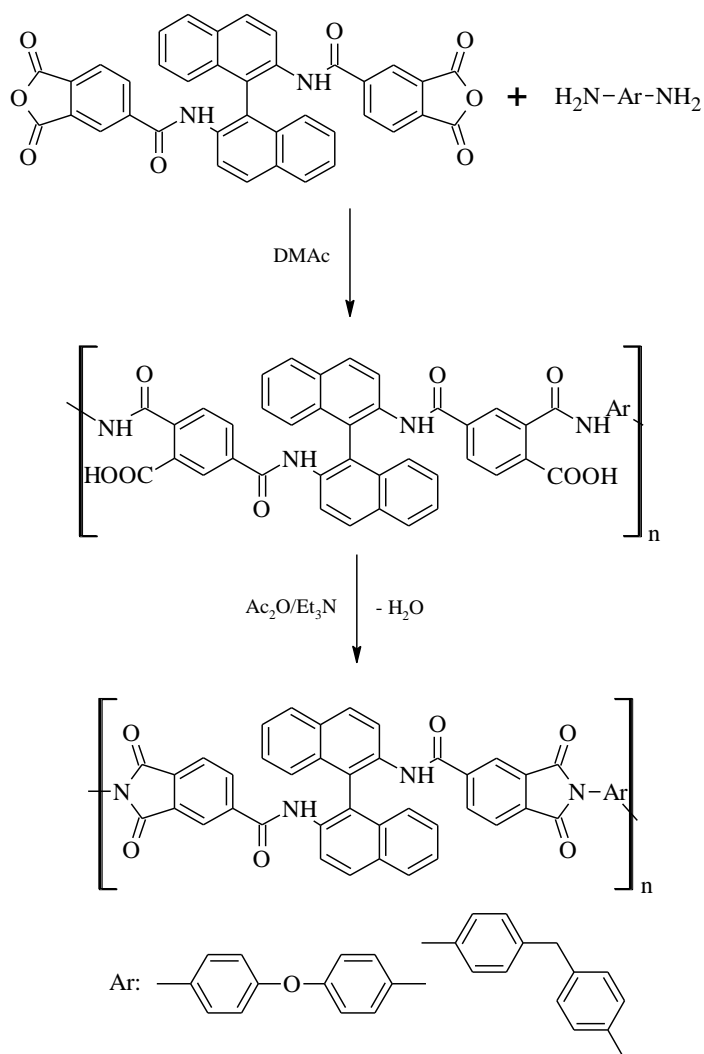


Схема 9 – Синтез оптически активных ПАИ, содержащих бинафтильный фрагмент, полученных из новых хиральных диангирида и диаминов.

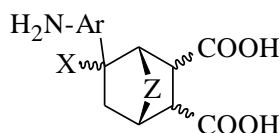
Заклучение

Анализ литературных данных по оптически активным ПАИ показал, что хиральность полимера достигается за счет хиральных элементов, входящих в структуру исходных мономеров. Самый распространенный способ синтеза хиральных ПАИ основывается на введении в структуру мономера фрагмента природной аминокислоты. Основываясь на этом, можно сформулировать несколько основных требований к основному мономеру, участвующему в построении полимера:

- 1) Наличие двух vicinalных карбоксильных групп, способных к образованию имидного цикла, необходимого для введения фрагмента хиральной аминокислоты, которая будет способствовать образованию вторичной структуры полимера, а наличие имидного цикла увеличит термостойкость полимера.
- 2) Наличие алифатической части в структуре мономера, что позволит увеличить растворимость ПАИ.

- 3) Наличие одного или нескольких хиральных центров или хиральных осей, которые затем могут определить вторичную структуру образующегося полимера и специфические свойства материалов, получаемых на их основе.
- 4) Наличие аминогруппы в структуре мономера, отвечающей за образование амидных связей в ПАИ в результате поликонденсации.
- 5) Для создания необходимой вторичной структуры полимера мономер должен содержать объемные заместители, различные функциональные группы и т.п.
- 6) В случае сборки полимера может быть также важной возможность легкого введения необходимых функциональных групп в структуру, т.е. наличие групп-предшественников, при помощи которых затем можно ввести необходимые функциональные группы для обеспечения полимеризации. Например, бензольное кольцо позволит при помощи электрофильного замещения ввести множество функциональных групп, кратные связи позволят провести эпексидирование и т.п.

Такой подход к структуре мономера и опыт предыдущих работ показывает некоторую достаточно общую структуру-предшественника мономера оптически активных ПАИ (Схема 10).



*Схема 10 – Общая структура целевых аминодикарбоновых кислот.
Группы: Ar – фрагмент, содержащий ароматическую систему;
X – CH₃ или H; Z – CH₂ или отсутствует.*

Ниже в разделе 1.2 мы рассмотрим содержащиеся в литературе сведения о введении имидного цикла и ароматической системы в структуру мономера (синтезу ФЦДК и некоторых свойствах ФЦДК). Также уделим внимание каталитическому восстановлению ароматических нитросоединений, особенно восстановлению нитрогруппы в присутствии имидного цикла, и реакции Дильса-Альдера, как инструменту для синтеза хиральных структур.

1.2 Синтез имидов производных дикарбоновых кислот с целью получения хиральных соединений

Как было показано ранее, наиболее часто при получении оптически активных ПАИ методом поликонденсации используются хлорангидриды или ангидриды различных карбоновых кислот, вводимые в реакцию ацилирования с различными диаминами. Основной метод получения хиральных мономеров – введение хирального центра за счет присоединения энантимерно чистых аминокислот к субстрату (Схема 1) или использование хиральности самого субстрата (например, осевая хиральность субстрата из схемы 9).

Таким образом, одной из задач синтеза оптически активных ПАИ становится получение хиральных имидов дикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты (Схема 11).

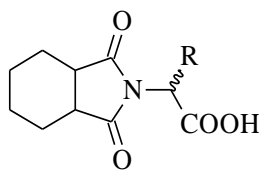


Схема 11 – Целевой фрагмент молекулы, необходимой для синтеза оптически активных ПАИ.

Уже первые работы в этой области [44] показали, что *цис*- и *транс*-ангидриды замещенных циклоалифатических дикарбоновых кислот легко реагируют с метиламином при нагревании в водном растворе (Схема 12).

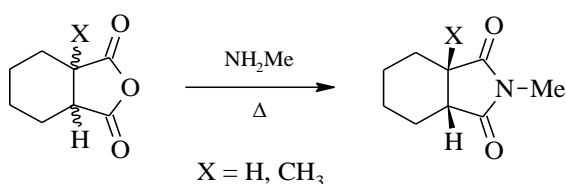


Схема 12 – Образование имидов из ангидрида циклоалифатической дикарбоновой кислоты и метиламина.

В работе Зузака [45] рассмотрено взаимодействие ангидридов дикарбоновых кислот, содержащих в своей структуре ароматическое кольцо, с алифатическими аминами в ледяной уксусной кислоте при нагревании в течение 1 часа. Автором было установлено, что несмотря на усложнение структуры субстрата, происходит сохранение конфигурации атомов при карбоксильных группах в полученных аминах.

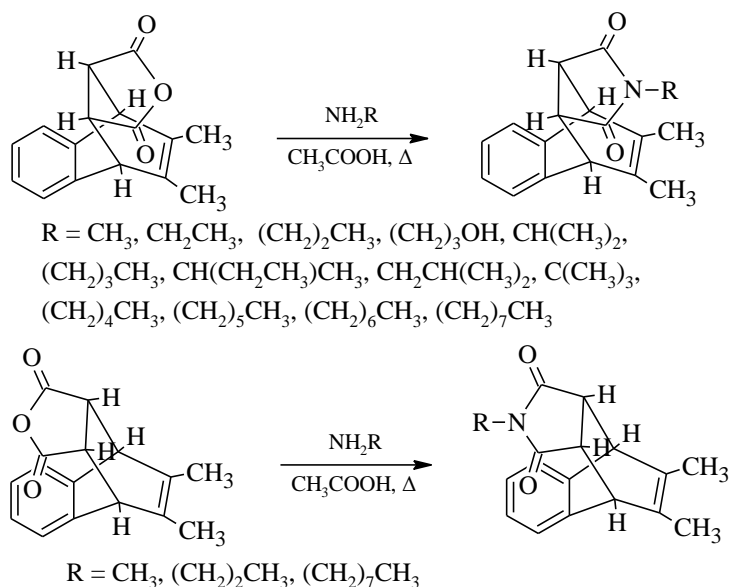


Схема 13 – Образование имидов из ангидридов дикарбоновых кислот, содержащих в своей структуре ароматическое кольцо.

Дальнейшие работы в этой области были направлены на оптимизацию методик синтеза уже с использованием различных аминокислот в качестве аминов и подбор условий выделения образующихся имидов. Так, авторы работы [46] провели ряд подобных синтезов с использованием ледяной уксусной кислоты в качестве растворителя. При этом удалось получить продукты с хорошим выходом и высокой степенью чистоты (Схема 14).

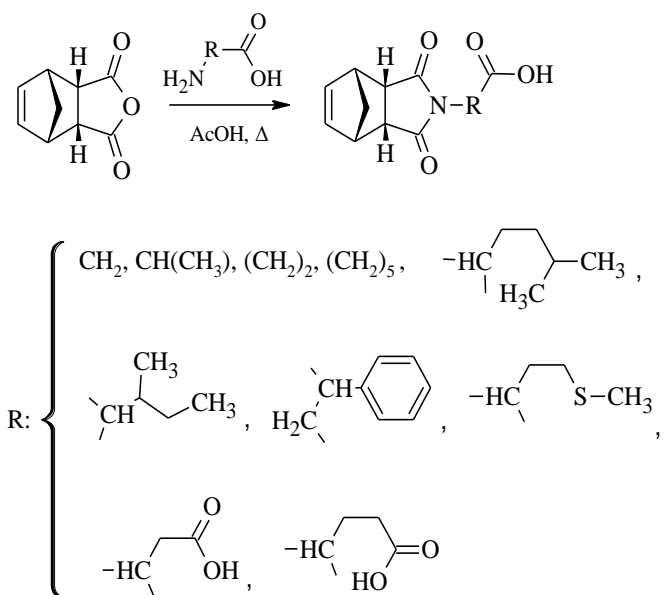


Схема 14 – Получение имидов с использованием различных аминокислот.

В работе [47] для выделения продукта из реакционной массы использовалось осаждение методом внесения реакционной массы в воду. Дальнейшее развитие этой идеи, а также методик синтеза предложено в работе [48]. Для аминов, содержащих объемные ароматические фрагменты возможно неполное замыкание имидного цикла с образованием амида по одной из карбоксильных групп. Чтобы избежать этого, авторы использовали ацетилхлорид для полного завершения циклизации. Кроме того, вместо осаждения продукта реакции в воде после проведения синтеза, авторы использовали осаждение в разбавленной соляной кислоте (Схема 15).

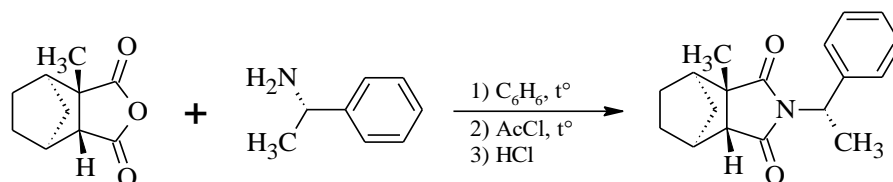


Схема 15 – Использование ацетилхлорида для замыкания цикла при получении имидов с объемными заместителями.

Балоч с сотрудниками [49] при синтезе веществ, потенциально обладающих противораковыми свойствами на основе аланина и фенилаланина, установил, что ароматическое кольцо не оказывает существенного влияния на степень циклизации имидного

цикла при нагревании в уксусной кислоте, несмотря на имеющиеся ранее данные, однако это возможно лишь при условии увеличения времени реакции до 12 часов.

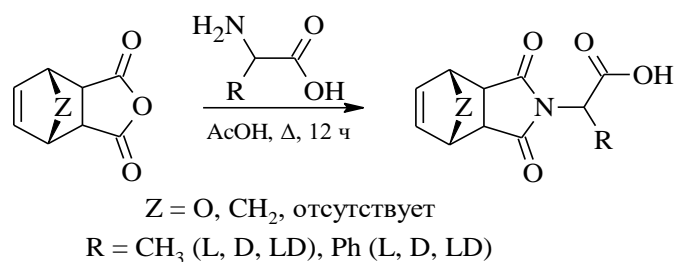


Схема 16 – Получение имидов на основе аланина и фенилаланина.

В работе [47] было показано, что сама используемая аминокислота (например, L-валин) катализирует имидизацию. Такой реакции благоприятствует применение основных растворителей (ДМФА, пиридин) и повышенная температура (Схема 17). При этом установлено, что конфигурация хирального атома аминокислоты сохраняется в ходе реакции.

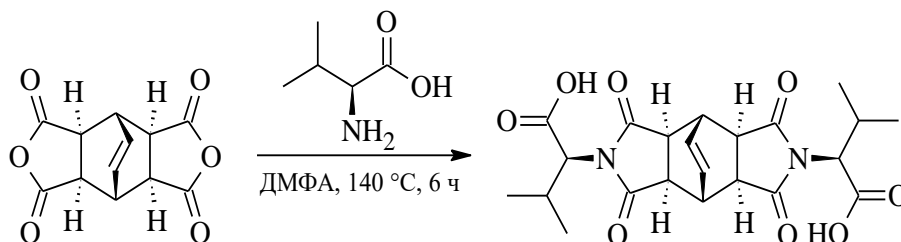


Схема 17 – Синтез имидов из аминокислот в основной среде.

В целом можно сказать, что имидизация стерически незатрудненными аминокислотами происходит легко [50] при использовании пиридина в качестве растворителя (Схема 18), тогда как при использовании аминов с объемными заместителями может потребоваться применение водоотнимающих агентов для полной циклизации [51].

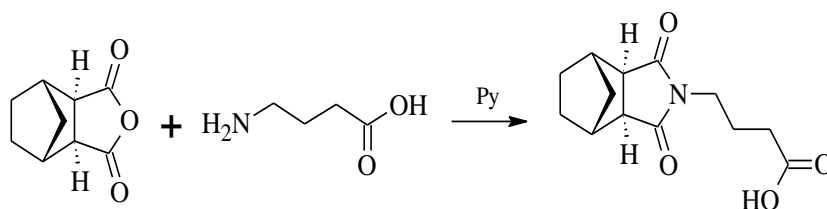


Схема 18 – Получение имидов из аминокислот с концевой аминогруппой.

Колес с сотрудниками исследовал возможность рацемизации хиральных центров с помощью спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C в реакции имидизации ангидрида норборнен-дикарбоновой кислоты с метиловым эфиром аланина при нагревании в толуоле с ТЭА [52]. Установлено, что в ходе синтеза сохраняется конфигурация фрагмента аминокарбоновой кислоты (Схема 19).

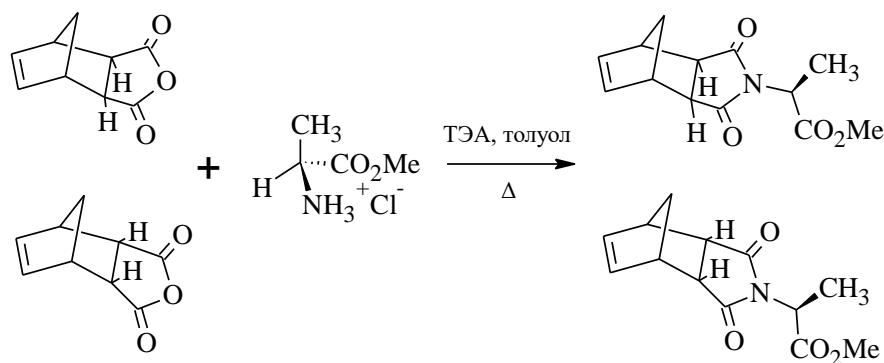
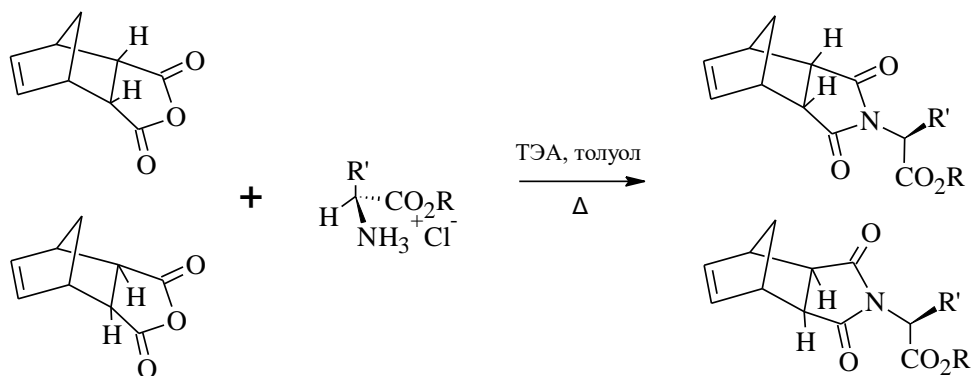


Схема 19 – Имидизации ангидрида норборнендикарбоновой кислоты с метиловым эфиром аланина.

Позже Бьяджини в своей работе [53] также исследовал реакцию ангидрида норборнендикарбоновой кислоты с рядом метиловых эфиров природных аминокислот. Синтез проводили аналогично предыдущей работе (Схема 20). В ходе работы автор подтвердил данные Колеса о сохранении конфигурации фрагмента аминокислоты в большинстве случаев, лишь в двух наблюдалась рацемизация. При использовании эфира цистеина происходила 30 %-ная рацемизация, связанная с кислотностью α -протона, а при синтезе с эфиром фенилглицина наблюдалась лишь незначительное обращение конфигурации, однако, как указывает автор, измерение его доли было затруднено из-за слишком маленького значения удельного вращения исследуемой молекулы.



$R' = \text{H}, \text{CH}_3 (\text{S}), \text{CH}_3 (\text{R}), \text{CH}_3 (\text{rac.}), \text{Ph} (\text{S}), \text{Ph} (\text{R}), \text{Ph} (\text{rac.}), \text{CH}_2\text{Ph} (\text{S}), \text{CH}_2\text{Ph} (\text{R}), \text{CH}_2\text{Ph} (\text{rac.}), \text{CHMe}_2 (\text{S}), \text{CHMeEt} (\text{S,S}), \text{CHMeEt} (\text{rac.}), \text{CH}_2\text{OH} (\text{S}), \text{CH}_2\text{SH} (\text{R})$

Схема 20 – Реакция ангидрида норборнендикарбоновой кислоты с метиловыми эфирами аминокислот.

Также авторы пытались найти общий эффективный метод синтеза для получения имидов из эфиров аминокислот, не приводящий к рацемизации даже для эфиров цистеина и фенилглицина. Использование двухстадийного метода оказалось привлекательной альтернативой ранее описанному способу, в котором рацемизация является потенциальной проблемой. Реакцию проводили в хлористом метиле с ТЭА при комнатной температуре, при

этом происходило образование амида, и лишь после обработки соляной кислотой в метаноле происходило полное замыкание цикла (Схема 21).

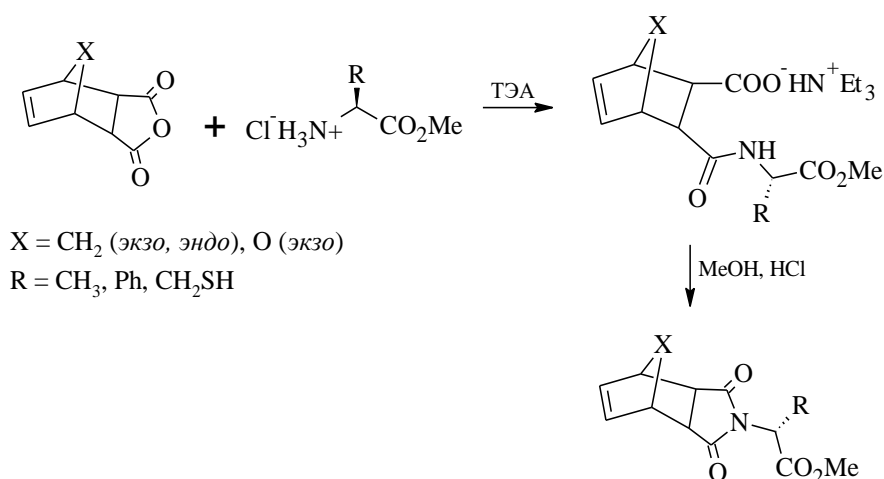


Схема 21 – Синтез имида из ангидрида норборнендикарбоновой кислоты и эфиров аминокислот, не приводящий к рацемизации.

Бьяджини также исследовал способ получения имида из аминокислот. Автор использовал ДМФА в качестве растворителя с целью увеличения растворимости цвиттер-иона, с добавлением сульфата магния и в его отсутствии. Установлено, что без сульфата магния реакция протекает с невысоким выходом.

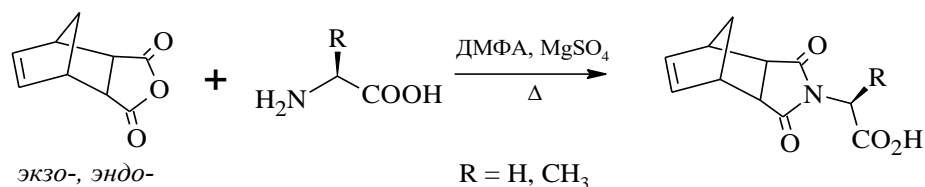
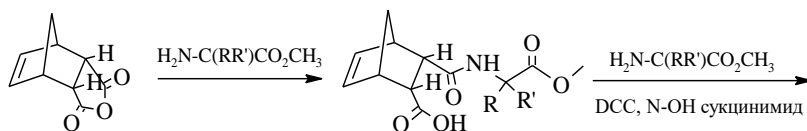
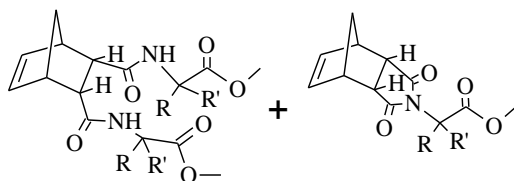


Схема 22 – Имидизация ангидрида норборнендикарбоновой кислоты с аминокислотами.

В работе [12] имидизацию проводили метиловыми эфирами аминокислот в присутствии дициклогексилкарбодиимида (DCC) и N-гидроксисукцинимид. Реакция протекает с образованием смеси амида и имида. В данном случае продукт полной циклизации является минорным соединением, выход которого составляет около 10 %.



- a: R=H; R'=CH₃; b: R=R'=CH₃; c: R=H; R'=CH₂OH; d: R=H; R'=CH(CH₃)₂
 e: R=H, R'=CH₂CH(CH₃)₂; f: R=H, R'=CH₂Ph; g: R=H, R'=(CH₂)₂SCH₃;
 h: R=H, R'=CH₂COOCH₃; i: R=H, R'=CH₂CH₂COOCH₃



- a: R=H, R'=CH₃
 b: R=R'=CH₃
 c: R=H, R'=CH(CH₃)₂
 d: R=H, R'=CH₂CH(CH₃)₂
 e: R=H, R'=CH₂Ph
 f: R=H, R'=(CH₂)SCH₃
 g: R=H, R'=CH₂COOCH₃
 h: R=H, R'=CH₂CH₂COOCH₃

- a: R=R'=CH₃
 b: R=H, R'=CH₂OH
 c: R=H, R'=CH(CH₃)₂
 d: R=H, R'=CH₂CH(CH₃)₂
 e: R=H, R'=

- f: R=H, R'=(CH₂)SCH₃
 g: R=H, R'=CH₂COOCH₃
 h: R=H, R'=CH₂CH₂COOCH₃

Схема 23 – Имидизация с метиловыми эфирами аминокислот в присутствии DCC и N-ОН сукцинимид.

Авторы работы [54] искали общий синтетический подход к синтезу несимметричных двухцепочных пептидных структур на основе норборнендикарбоновой кислоты. Им удалось найти метод получения не только амидов, но и имидов. Имидизацию проводили из моноэфира норборнендикарбоновой кислоты в две стадии. На первой субстрат и реагент растворяли в хлористом метиле с DCC и 4-диметиламинопиридином (DMAP), реакция протекает с образованием амида. Использование 1М раствора NaOH или цианида натрия в метаноле на второй стадии синтеза приводит к замыканию имидного цикла (Схема 24).

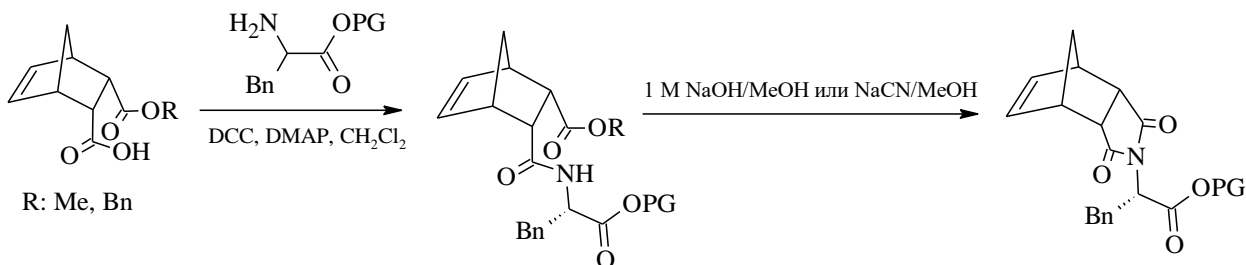


Схема 24 – Синтез имидов на основе моноэфира норборнендикарбоновой кислоты.

1.3 Получение фенилциклоалкандикарбоновых кислот (ФЦДК)

Введение в структуру мономера ПАИ ароматического кольца удовлетворяет требованиям, предъявленным к будущему мономеру, необходимым для создания вторичной

структуры полимера. Кроме того, в синтетическом плане бензольное кольцо удобно тем, что позволяет при помощи электрофильного замещения ввести множество функциональных групп. ФЦДК и их производные можно получить алкилированием ароматических соединений непредельными циклоалкендикарбоновыми кислотами или кросс-сочетанием с металлоорганическими соединениями.

1.3.1 Алкилирование ароматических субстратов производными циклогексендикарбоновых кислот

Ранее Шевциком был предложен [55] способ получения с хорошим выходом арилзамещенных циклогексендикарбоновых кислот алкилированием ароматического субстрата циклогексендикарбоновой кислотой (ЦДК) в присутствии хлорида алюминия в качестве катализатора (Схема 25, Таблица 1).

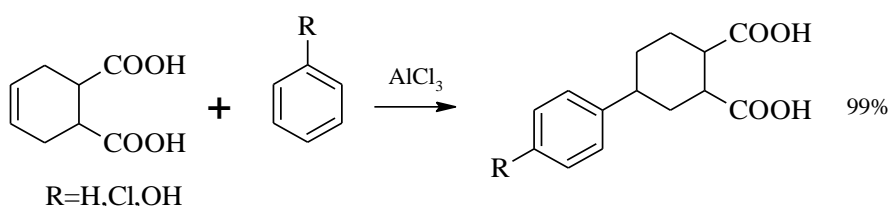


Схема 25 – Алкилирование ароматического субстрата циклогексендикарбоновой кислотой в присутствии хлорида алюминия по Шевцику.

Таблица 1 – Алкилирование ароматических соединений циклогексендикарбоновой кислотой.

R	PhR/AlCl ₃ , моль	T, °C	Время, ч	Выход, %
H	6,4/2,26	50	2	99
Cl	5,4/2,26	100	6	85
OH	1/9	80	2,5	91

Для проведения данной реакции ароматическое соединение смешивали с хлоридом алюминия, нагревали и добавляли циклогексендикарбоновую кислоту, после чего смесь выдерживали при нужной температуре до образования продукта алкилирования.

В работе [55] не проводился анализ стереохимического результата показанной реакции. Стереохимическое рассмотрение результатов данной и подобных реакций было проведено в ряде работ Сугитой и Тамурой [56-57], в которых было показано, что в случае проведения алкилирования бензола *цис*-циклогексендикарбоновой кислотой в указанных выше условиях реакция приводит к стереоселективному образованию *анти*-изомера продукта и небольшому количеству *син*-изомера (Схема 26).

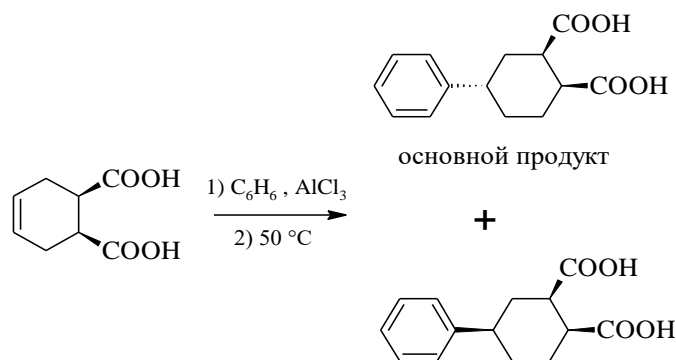


Схема 26 – Образование диастереомеров ФЦДК при алкировании бензола ЦДК.

Количественное соотношение образующихся изомеров было исследовано в работе [58], в которой также был показан способ определения подобных диастереомерных кислот ГЖХ-анализом их диметилowych эфиров, полученных при помощи реакции с диазометаном. Соотношение *анти*-/*син*-изомеров при алкировании циклоалкендикарбоновой кислоты бензолом было определено как 82:18 при общем выходе 82 %.

Кроме того, в работе [58] было показано, что в случае проведения реакции с метилзамещенной кислотой (Схема 27), бензол региоспецифично присоединяется в геминальное положение к метильной группе с образованием эквимольной смеси *син*- и *анти*-изомеров.

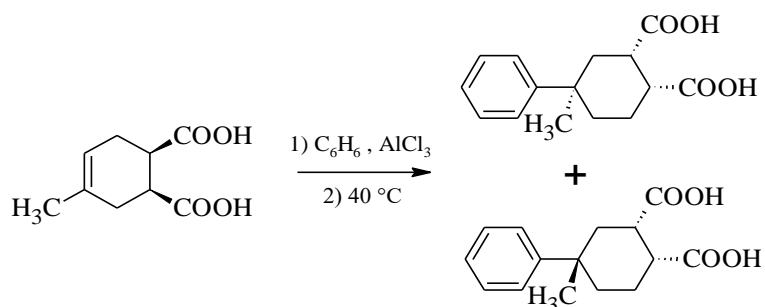


Схема 27 – Стереоспецифичность присоединения фенильного радикала к метилзамещенному субстрату.

Подобная стереоселективность была объяснена Сугитой и Тамурой [56] на основании предложенного ими механизма реакции (Схема 28).

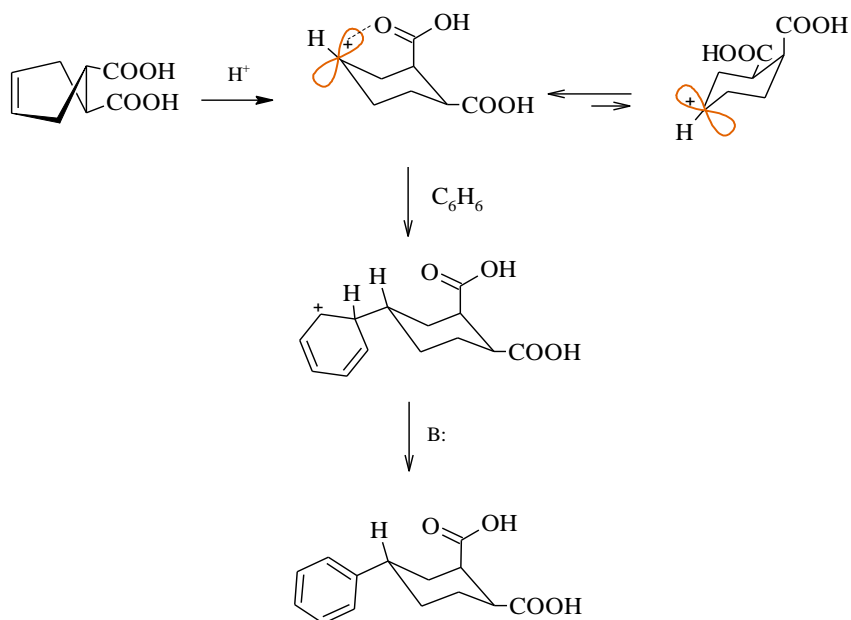
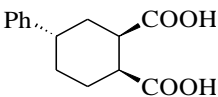
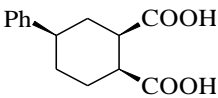
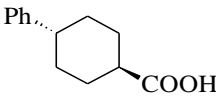
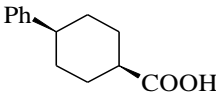


Схема 28 – Объяснение стереоселективности реакции алкилирования на основании механизма, предложенного Сугитой и Тамурой.

Авторы предположили, что реакция протекает со стабилизацией образующегося карбокатионного центра карбоксильной группой, и атакой данной частицы молекулы бензола с пространственно наиболее доступной стороны, приводящей к преимущественному образованию *анти*-изомера образующегося продукта. Карбокатионная частица находится в сильно смещенном равновесии со своей нестабилизированной формой, которая алкилирует бензол с образованием *син*-изомера продукта.

В работе [59] описанный выше механизм реакции был подвергнут сомнению на основании отсутствия образования лактона даже в качестве побочного продукта и существования обеих карбоксильных групп в виде комплексов с $AlCl_3$. Авторы также предположили, что реакция подчиняется термодинамическому контролю, поскольку *анти*-изомеры подобных кислот термодинамически более устойчивы, как показали проведенные расчеты (Таблица 2).

Таблица 2 – Расчетные значения теплот образования продуктов алкилирования бензола циклогександикарбоновой и циклогексенкарбоновой кислотами.

Структура	ΔH_f , ккал/моль
	- 182,99
	- 177,79
	- 98,20
	- 92,04

Примечательно, что в подобных условиях бицикло[2.2.1]гептанди-эндо-карбоновая кислота стереоселективно дает продукт с фенильной группой в экзо-положении [60] (Схема 29).

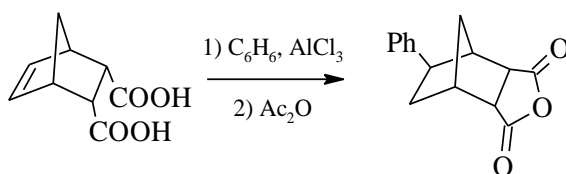


Схема 29 – Экзо-конфигурация продукта при алкилировании бензола бицикло[2.2.1]гептанди-эндо-карбоновой кислотой.

В работе [55] было также показано, что в качестве алкилирующих агентов можно использовать не только неопределенные дикарбоновые кислоты, но и имиды этих кислот, незамещенные, и замещенные. В зависимости от температуры и наличия атома водорода при азоте в имидном фрагменте реакция может протекать различно, давая смесь различных продуктов алкилирования и изомеров. Для *N*-замещённых имидов единственным продуктом реакции, даже при температурах 70 – 80 °С, оказывается продукт алкилирования, изображенный на схеме 30.

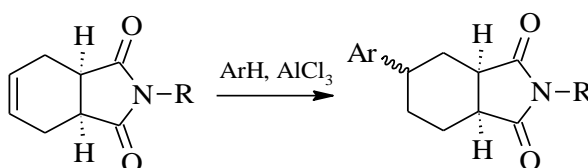


Схема 30 – Проведение алкилирования ароматических субстратов *N*-алкилзамещенными имидами ЦДК.

Сравнительный анализ продуктов алкилирования реакции, представленной на схеме 30, полученных в работе [55], приведен в таблице 3.

Таблица 3 – Алкилирование ароматических субстратов *N*-алкилзамещенными имидами ЦДК (имид ЦДК: $AlCl_3=1:2,25$ моль) при различных температурах.

Ar/R	Кол-во субстрата, моль	T, °C	Время реакции, ч	Выход, %	T пл. °C (растворитель для перекристаллизации)
C_6H_5/ H	4,5	20-30	22	97	114–115 (бензол)
$n-C_6H_4-OCH_3/ H$	4,7	0-25	6	64	142–143 (вода)
$n-C_6H_4-NHCOCH_3/ H$	1,1	25-75	5	84	87–88 (вода)
C_6H_5/ CH_3	7,7	80	4	91	108 (CH_3OH/H_2O)
$n-C_6H_4-CH_3/ CH_3$	6,5	75	4	87	182–189
$n-C_6H_4-OCH_3/ CH_3$	3,7	70	4	85	171–177
$n-C_6H_4-Cl/ CH_3$	4,4	80	6	95	192–201

Другие производные ЦДК также алкилируют ароматические субстраты с образованием, в зависимости от условий, различных изомеров замещенной ЦДК. При этом функциональные группы, входящие в состав субстрата, также могут претерпевать изменения в ходе реакции. Так, при реакции *цис*-хлорформил-4-циклогексен-1-метилкарбоксилата с бензолом [61] был выделен тризамещенный циклогексан (Схема 31).

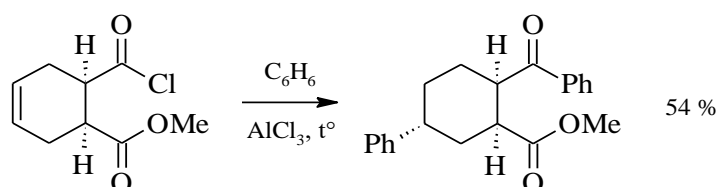


Схема 31 – Синтез тризамещенного циклогексана с превращением функциональной группы.

Однако, при синтезе аналогичного соединения алкилированием *цис*-2-бензоил-4-циклогексен-1-карбоновой кислоты был выделен лишь изомерный продукт с низким выходом (Схема 32).

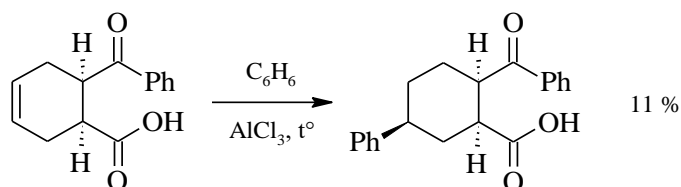


Схема 32 – Образование изомерного продукта при изменении характера функциональных групп в производном ЦДК.

1.3.2 Использование сочетания с металлоорганическими соединениями

Связь C(ЦДК) – C(Ar) может быть также образована при помощи кросс-сочетания арилгалогенидного субстрата с металлоорганическими производными ЦДК. В литературе имеется достаточное количество подобных описанных синтезов. Чаще всего для этой цели используют фосфиновые комплексы палладия со вспомогательными реагентами.

В работе Аркади с сотр. рассматривается способ гидроариллирования производных норборнена [62]. Данный метод представляет интерес для синтеза арилнорборнанов, имеющих заместители в ароматическом кольце. Сущность метода можно представить следующим примером (Схема 33):

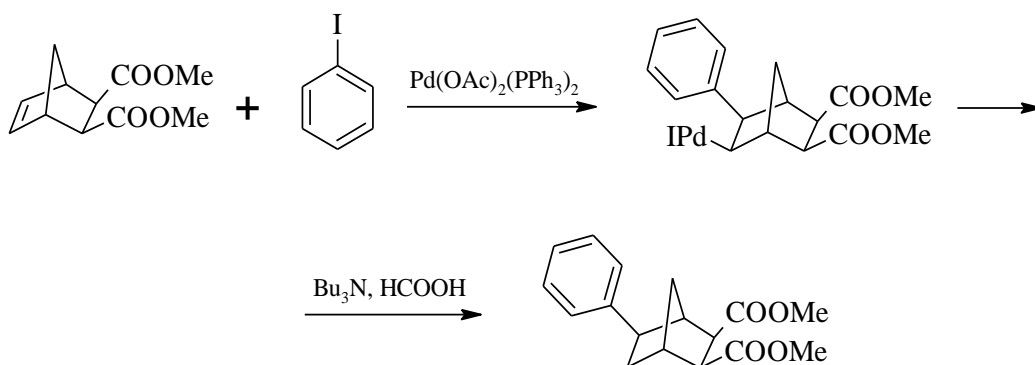


Схема 33 – Гидроариллирование производных норборнена на палладиевом катализаторе.

Ниже (Таблица 4) приводятся данные по условиям получения, выходу и свойствам полученных диметилвых эфиров 5-экзо-арилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-ди-экзо-карбоновых кислот.

Таблица 4 - Взаимодействие диметилового эфира бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-ди-экзо-карбоновой кислоты с арилиодидами в ДМФА (эфир:арилиодид:Bu₃N:Pd (OAc)₂ (PPh₃)₂:HCOOH = 1:2,4:3,2:0,06:3 моль).

Арилиодид	Время реакции, ч	Выход, %	Температура плавления продукта, °С
Йодбензол	3	85	76–77
2-Йоданизол	8	83	110–111
4-Йодхлорбензол	8	73	49–51

Региоселективность реакций кросс-сочетания может зависеть как от природы реагента, так и от природы металлоорганического соединения. В работе [63] описывается получение арилнорборнанкарбоновых кислот. Главной задачей авторов было получение 6-арилнорборнена (Схема 34).

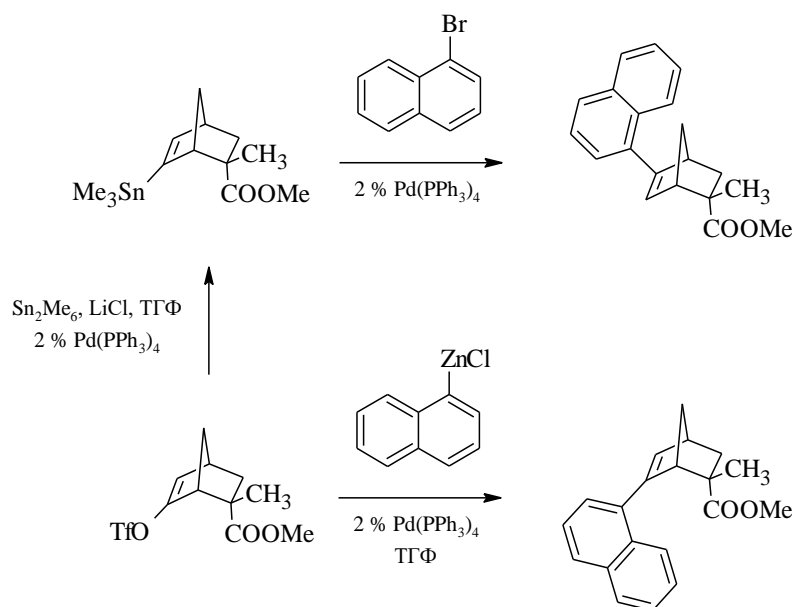


Схема 34 – Влияние природы металлоорганического соединения на региоселективность реакции алкилирования.

Для этого была использована реакция кросс-сочетания, катализируемая палладием. На основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии было установлено, что полученный с выходом 83 % продукт соответствует δ -продукту.

Зависимость региоселективности от природы реагента также исследована в работе [64]. Авторы изучали взаимодействие производных трифторметансульфокислоты с ароматическими цинкорганическими производными и триметилстанната с бромароматическими соединениями. Было установлено, что трифлатные производные легко вступают в реакцию сочетания с цинкарильными производными (Схема 34-35) в присутствии 2 % $\text{Pd}[\text{Ph}_3\text{P}]_4$ (ТГФ, комнатная температура, 1 ч) с образованием 5-арилтропенонов с хорошими выходами (например, 97 % для $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$). Строение продукта, по данным спектроскопии ЯМР ^1H и масс-спектрометрии, отличается от продукта, полученного из триметилстанната с палладием.

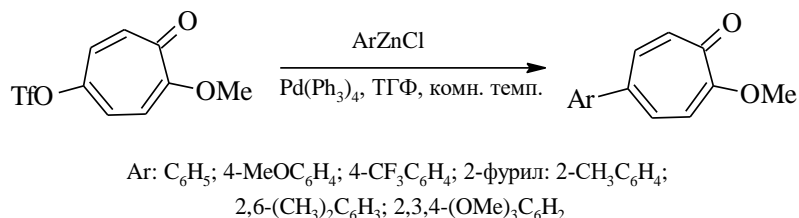


Схема 35 – Взаимодействие производных трифторметансульфокислоты с ароматическими цинкорганическими производными в присутствии 2 % $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$.

В тоже время замена трифенилфосфина на трифениларсин в комплексе с ацетатом палладия позволило Селику получить арилмодифицированные бициклические имидные системы с большим выходом [65]. Арилирование характеризуется высокой степенью селективности, в ходе реакции выделяется строго один диастереомер. Реакция протекает с

выходом 48–75 %. Данный метод оказался привлекательным для синтеза гетероарильных производных (Схема 36).

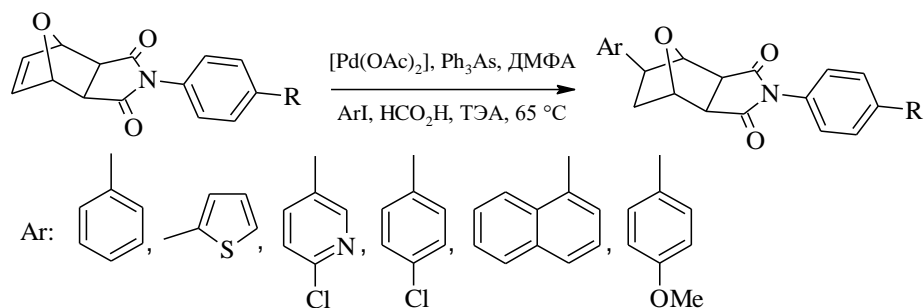


Схема 36 – Получение арилмодифицированных бициклических имидных систем в присутствии трифениларсина.

В литературе описана замена палладия как катализатора реакций кросс-сочетания на кобальт или родий [66]. В 2000 году Миура сообщает о возможности использования родиевого катализатора – ему удалось проариллировать норборнен. Год спустя Хаяси и его коллеги сообщили о катализируемом родием гидроарилровании интернальными алкенами с арилбороновой кислотой, механизм которого сопровождался 1,4-миграцией атома родия. Использование кобальта подавляет миграцию, и реакция протекает только с образованием о-алкиларилцинковых производных (Схема 37).

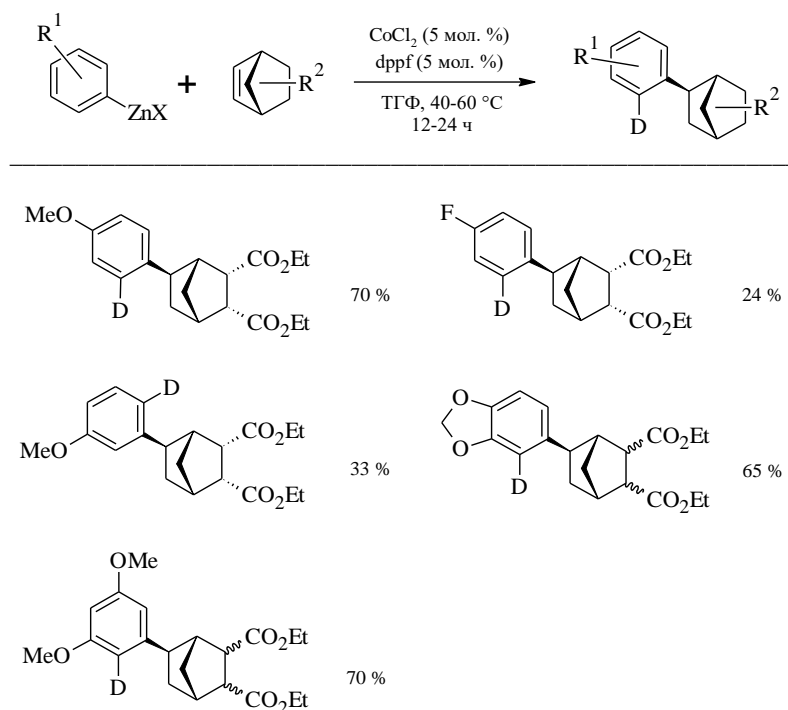


Схема 37 – Использование кобальтоорганических соединений для проведения сочетания без миграции алкильной группы.

В последнее время появляются сообщения об использовании безфосфорных хелатных катализаторов, для которых отмечается меньший расход катализатора без уменьшения

эффективности. В работе [67] сообщается о применении безфосфорного катализатора для проведения алкилирования (Схема 38).

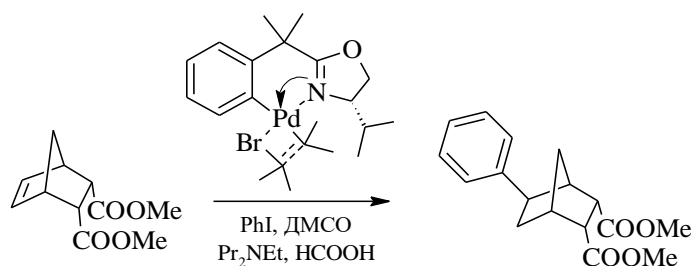


Схема 38 – Использование безфосфорного металлоорганического катализатора для проведения алкилирования.

1.3.3 Эпимеризация производных ФЦДК

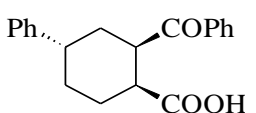
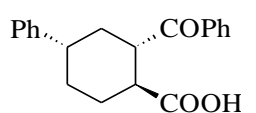
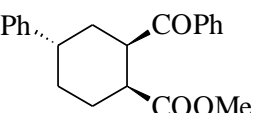
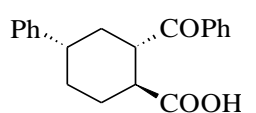
При синтезе мономеров для синтеза ПАИ важное значение имеет стереохимическая чистота получаемого вещества. Поскольку исходная молекула ЦДК или замещенной ЦДК уже имеет два хиральных центра при карбоксильных группах, а при алкилировании ею ароматических субстратов создается еще один хиральный центр, то большое значение имеет вопрос – не будет ли происходить эпимеризация продукта в данных условиях в ходе реакции или после нее. Проблема возможной эпимеризации имеет большое значение, так как знания об этом процессе позволяют получать чистые продукты при дальнейших превращениях. Данный вопрос поднимался в ряде работ, в которых основное внимание уделялось условиям протекания эпимеризации.

В работе [56] была исследована эпимеризация ФЦДК под действием этилата натрия. Результаты по условиям эпимеризации приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Эпимеризация фенилзамещенных производных ЦДК (C_2H_5ONa в C_2H_5OH , 78 °С, 5 ч).

Исходное соединение	Продукт	Выход, %
		89
		89
		90
		40

Продолжение таблицы 5

		90
		80

Эпимеризация может также происходить при действии сильных неорганических кислот [68]. При нагревании (80 °С, 16 ч) в 80 % серной кислоте ангидрида *транс*-ФЦДК или самой кислоты в концентрированной серной кислоте (150 °С, 1 ч) с выходом 13–15 % получается продукт циклизации, отвечающий протеканию внутримолекулярного ацилирования через стадию эпимеризации фенильного фрагмента (Схема 39).

При проведении аналогичной реакции с диметилowymi эфирами *транс*-ФЦДК в полифосфорной кислоте (110 °С, 3 ч) (Схема 39) были получены с общим выходом 54 % стереоизомеры, различающиеся положением сложноэфирной группы с соотношением 5:4. Столь резкое увеличение количества *цис*-изомера позволяет предположить значительное ускорение эпимеризации в процессе ацилирования, приводящее к образованию более устойчивого продукта.

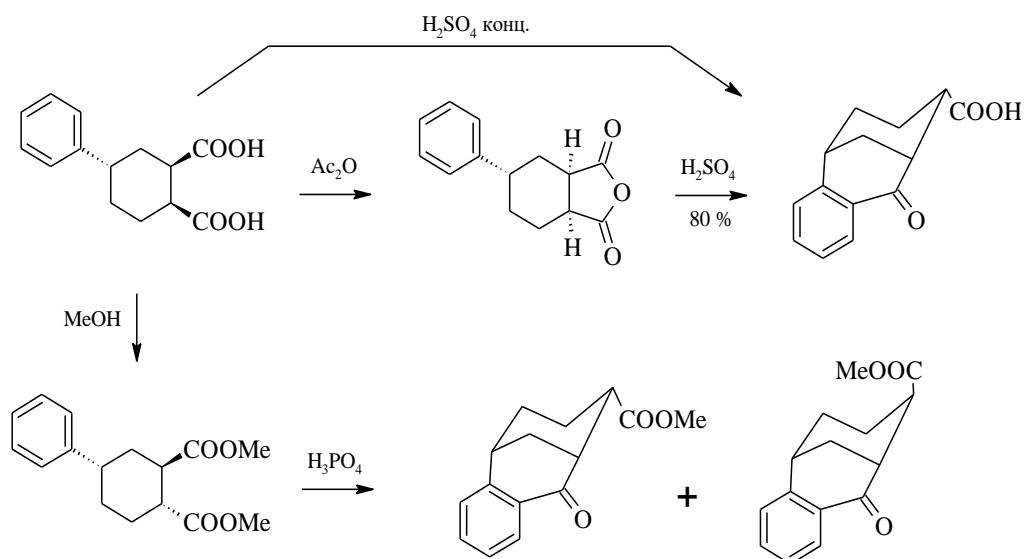


Схема 39 – Эпимеризация фенилзамещенных производных ЦДК под действием сильных минеральных кислот.

Интересна также достаточно лёгкая изомеризация [56] ФЦДК при кипячении в уксусном ангидриде (Схема 40).

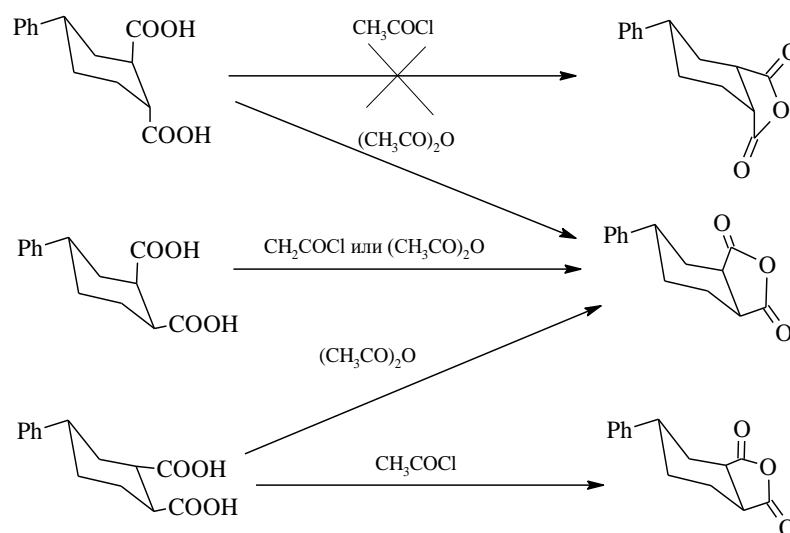


Схема 40 – Изомеризация ФЦДК при кипячении в уксусном ангидриде.

Для эпимеризации *эндо*-эфиров норборнанкарбоновых кислот также применяют алкоксиды щелочных металлов в соответствующем спирте. При этом стереохимический результат последовательного депротонирования–протонирования α -углеродного атома сложноэфирной группы определяется большей термодинамической устойчивостью *экзо*-продуктов.

Эпимеризация *ди-эндо*-3-ароилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновых кислот была рассмотрена в работе [69], в которой показано, что реакция эпимеризации происходит очень легко. Для гладкого протекания эпимеризации достаточно двухчасового кипячения в толуоле с небольшой добавкой триэтиламина или соляной кислоты (Схема 41).

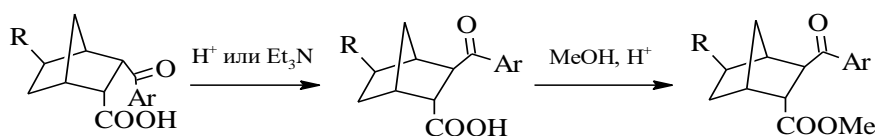


Схема 41 – Эпимеризация *ди-эндо*-3-ароилбицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты.

Необходимо отметить, что подобная эпимеризация часто наблюдалась для аналогичных ароилциклогексанкарбоновых кислот [70].

1.4 Получение ароматических аминосоединений, содержащих имидный фрагмент

Как указано в заключении раздела «Мономеры для получения ПАИ», мономер может содержать в своей структуре аминогруппу, которая отвечает за образование амидных связей в синтезируемом ПАИ в результате поликонденсации.

Ароматические аминосоединения можно синтезировать с хорошими выходами каталитическим восстановлением производных нитробензола. При использовании

определенных каталитических систем данные методы позволяют селективно восстановить нитрогруппу, не затрагивая имидный фрагмент.

1.4.1 Восстановление ароматических нитросоединений

Наиболее часто для восстановления нитрогрупп используют каталитическое гидрирование, поскольку процесс происходит легко с самыми различными катализаторами на основе переходных металлов, в мягких условиях, продукты реакции легко разделяются, а чистота получаемых аминов высока. Однако данной реакции присущи и некоторые сложности, например, высокая экзотермичность реакции (~ 493 кДж/моль для нитробензола) приводит к необходимости очень тщательно контролировать температуру реакции.

В монографии Нишимуры [71] подробно рассмотрено каталитическое восстановление нитросоединений. В данной работе указано, что чаще всего при гидрировании ароматических нитросоединений в жидкой фазе используют катализаторы на основе никеля, платины, палладия и меди, поскольку гидрирование на оксидах меди и хрома и никеле на кизельгуре выполняются только при повышенных температурах и давлениях, проведение процесса над никелем на кизельгуре более 2 часов может привести к восстановлению не только нитрогруппы, но и ароматического кольца (Схема 42).

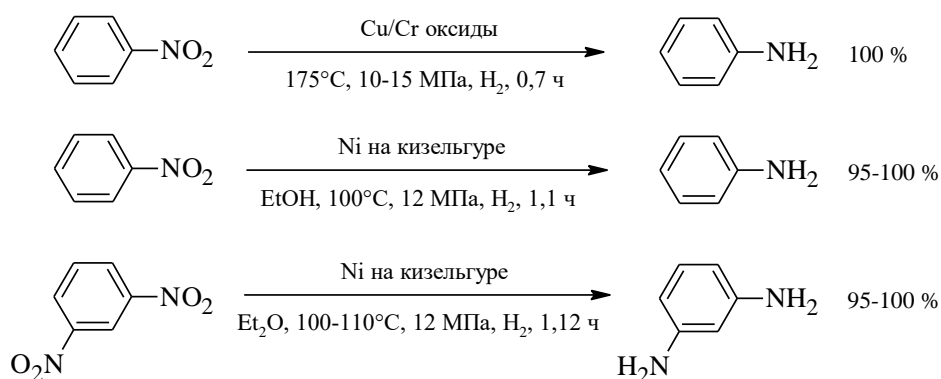


Схема 42 – Восстановление ароматических нитросоединений на оксидах меди и хрома и на никеле на кизельгуре.

Гидрирование на никеле Ренея и никеле Урушибары может быть проведено только при использовании большого количества катализатора (Схема 43).

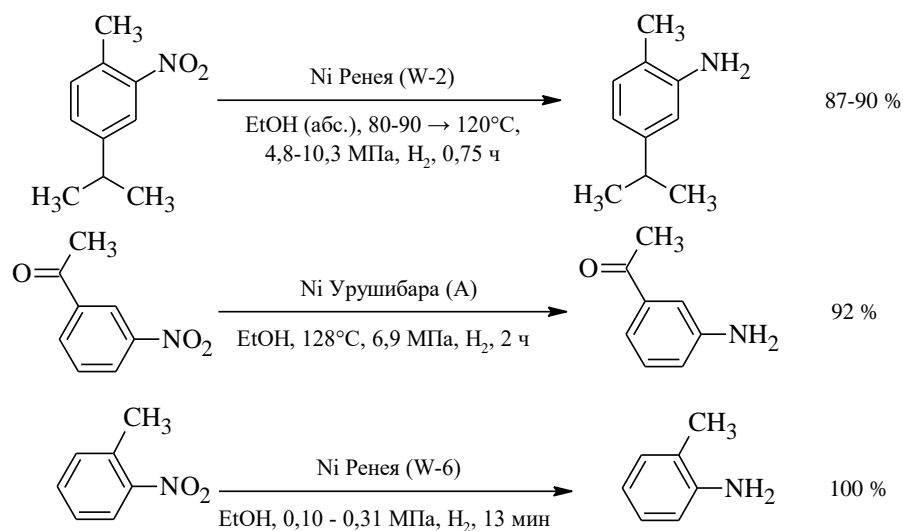


Схема 43 – Гидрирование ароматических аминов на никеле Ренея и никеле Урушибары.

При гидрировании над никелем Ренея в ходе процесса происходит дезактивация катализатора, которая связана с окислением никеля, вызванным повышением температуры поверхности катализатора.

Также в монографии указано, что добавление хлорплатиновой кислоты перед началом реакции увеличивает активность никеля Ренея, а Браун и Сивасанкаран сравнили активности шести катализаторов на основе платиновых металлов на углеродной подложке и без нее, полученных восстановлением металлов из их солей боргидридом натрия в этаноле. Сравнение проводилось на реакции восстановления нитробензола в подкисленном хлороводородом этаноле при температуре 25 °С и избыточном давлении водорода 25 мм рт. ст. (Таблица 6).

Таблица 6 – Восстановление нитробензола водородом над платиновыми металлами с подложкой и без подложки.

Катализатор	Катализатор без подложки		Катализатор на углеродной подложке	
	Время, мин	Конверсия, %	Время, мин	Конверсия, %
Ru	60	3	60	3
Rh	60	25	60	85
Pd	49	100	12	100
Os	60	6	60	6
Ir	60	20	60	34
Pt	46	100	10	100
5% Pd-C	-	-	24	100
5% Pt-C	-	-	23	100

Результаты, показанные в таблице 6, свидетельствуют о том, что во всех случаях палладий и платина оказываются наиболее активными металлами для каталитического

гидрирования нитробензола. При этом углеродная подложка увеличивает скорость гидрирования в 4–5 раз.

Адамсом с сотрудниками при изучении влияния среды на гидрирование ароматических нитросоединений над оксидом платины было установлено, что гидрирование заметно замедлялось при наличии более 10 % воды в реакционной массе, а добавление 0,1 моль хлористоводородной кислоты задерживало гидрирование лишь незначительно (Схема 44). Однако гидрирование значительно замедлялось с увеличением количества добавленной соляной кислоты.

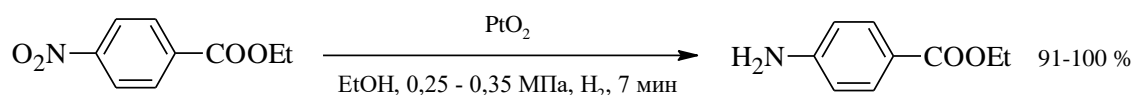


Схема 44 – Восстановление нитросоединений над оксидом платины при комнатной температуре.

Аналогичным образом скорость гидрирования снижалась при добавлении 0,1 моль уксусной кислоты. Увеличение количества добавленной уксусной кислоты вызвало дальнейшее снижение скорости реакции гидрирования. Также наблюдается эффект каталитического яда при внесении гидроксида натрия с порогом добавления всего лишь 0,025 моль.

Палладиевые катализаторы, особенно нанесенные на угольную подложку, часто используют при гидрировании ароматических нитросоединений, и они часто предпочтительнее оксида платины из-за их высокой активности, а также меньшей тенденции к гидрированию ароматического кольца [72]. Диметоксинитробензол гидрировали до 4-аминовератрола с выходом 97 % над 5 % Pd/C в этаноле при комнатной температуре и 0,2 Мпа H₂ (Схема 45).

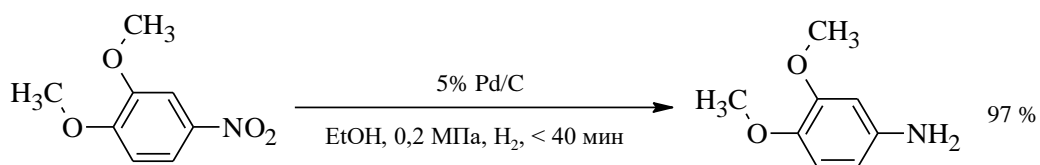


Схема 45 – Гидрирование диметоксибензола на палладиевом катализаторе.

Нитробензойные кислоты могут быть прогидрированы до соответствующих аминокислот в метаноле или этаноле, или в водном щелочном растворе над Pd/C, оксидом платины или никеле Ренея (Схема 46) [73].

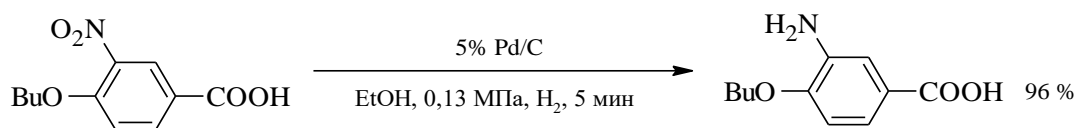


Схема 46 – Гидрирование нитробензойных кислот.

1.4.2 Восстановление ароматических нитроимидов

Циклические имиды, такие как сукцинимид, восстанавливаются водородом над смесью оксидов Cu, Ba и Cr до соответствующих пирролидинов [71]. Реакция протекает в течение получаса с выходом более 80 % в диоксане при 200 °С, а при увеличении температуры реакционной смеси до 250 °С и времени реакции до одного часа происходит уменьшение выхода за счет деструкции пирролидина. В аналогичных условиях *N*-замещенные фталиимиды гидрируются с образованием гексагидробензопирролидинов согласно схеме 47.

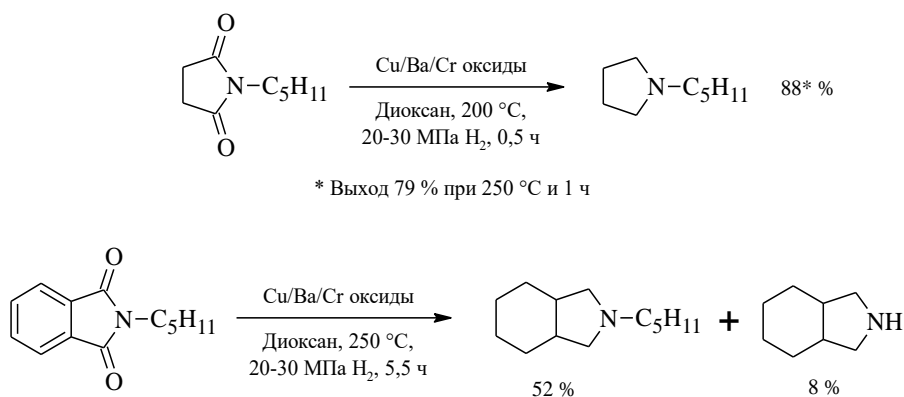


Схема 47 – Гидрирование циклических имидов.

В данной работе также указано, что при использовании никелевых катализаторов фталиимиды, *N*-замещенные сукцинимиды и глутаримиды гидрируются с образованием лактамов при 200–220 °С (Схема 48). Восстановление при данных температурах протекает крайне медленно, но данный процесс невозможно проводить при температурах выше 220 °С, поскольку возникает необходимость заменить диоксан другим растворителем при каталитическом восстановлении над никелем Ренея. В случае *N*-пентилсукцинимида реакция протекает не полностью даже при двукратном увеличении количества катализатора. Авторы объясняют низкий выход трудностью разделения пирролидона и имида.

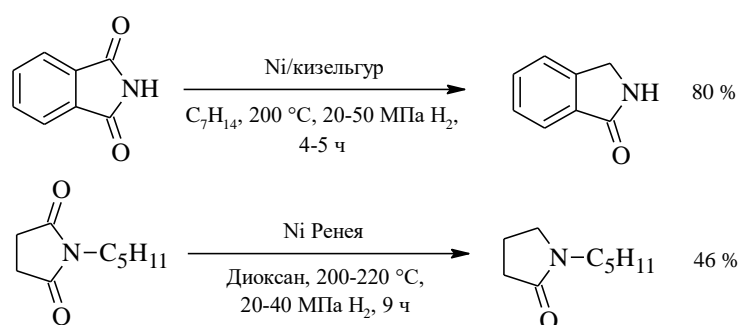


Схема 48 – Гидрирование циклических имидов на никелевых катализаторах.

При гидрировании *N*-β-фенетилимидов сначала происходит восстановление бензольного кольца, которое протекает достаточно быстро при 200 °С. *N*-(2-

циклогексилэтил)сукцинимид с выходом 93 % может быть получен при остановке процесса восстановления по истечении 20 минут, из которого с выходом 79 % авторы синтезируют соответствующий пирролидон (Схема 49).

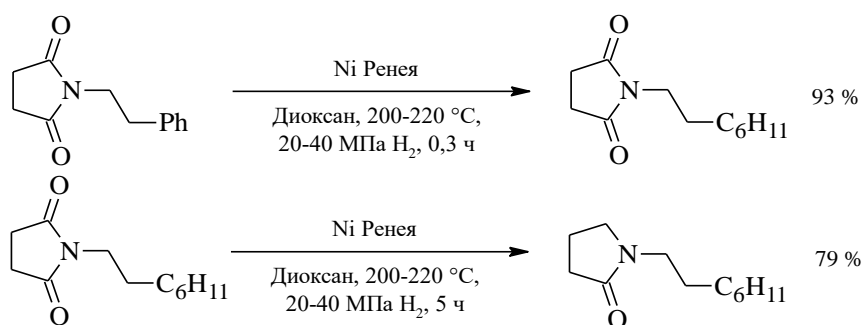


Схема 49 – Избирательное гидрирование *N*-β-фенетилимидов на никелевых катализаторах.

Аналогичным образом гидрируется *N*-фенетил-β-метилглутаримид до *N*-циклогексилэтилпиперидона с выходом 74 %. В патенте [74] 3,4,5,6-тетрагидрофталимид был успешно восстановлен до октагидроизоиндола с выходом 65 % над катализатором никель Ренея в циклогексане при 250 °С и 14,7 МПа H₂. Авторы обнаружили, что фталимиды, обладающий электроноакцепторными заместителями, такими как ацил- или алкоксикарбонил- при атоме азота, гидрируются до соответствующих 3-гидроксиизоиндолин-1-онов при 10 % Pd/C в этилацетате или этаноле (Схема 50).

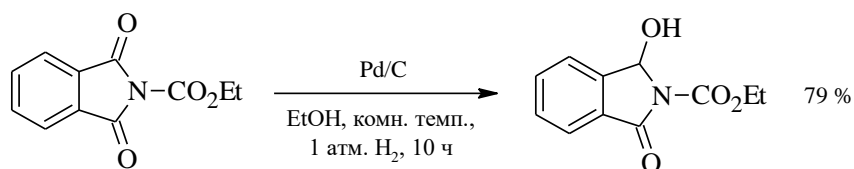
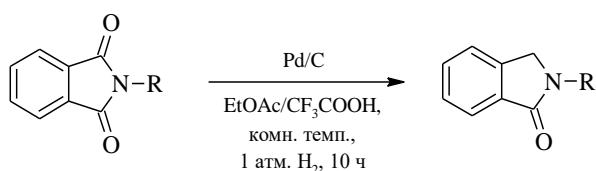


Схема 50 – Гидрирование фталимидов, содержащих электроноакцепторные заместители.

Фталимид и *N*-метилфталимид в таких же условиях не подвергаются восстановлению. Однако позже было показано, что трифторуксусная кислота катализирует процесс гидрирования, и в этих условиях фталимид и *N*-алкилфталимиды также могут быть гидрированы до изоиндолин-1-онов. Авторы предполагают, что восстановление протекает через образование 3-гидроксипроизводных, как промежуточных соединений [75]. Однако изучение относительных скоростей гидрирования для *N*-замещенных фталимидов опровергает данное предположение, по которому скорости гидрирования должны изменяться в ряду -N-COMe > N-CO₂Et > NH > N-Me > N-CHMe₂ ~ N-CMe₃ (Схема 51).



R	Время, ч	Выход, %
COMe	2	84
CO ₂ Et	3	91
H	8	94
Me	12	100
CHMe ₂	32	75
CMe ₃	43	85

Схема 51 – Изучение относительных скоростей гидрирования *N*-замещенных фталимидов.

Фталимид также гидрируются с получением изоиндолин-1-онов при добавлении небольшого количества сульфата железа (II). При этом восстановление протекает медленнее, чем в присутствии трифторуксусной кислоты. Гексагидрофталимид и *N*-этоксикарбонилсукцинимид не восстанавливаются даже в присутствии трифторуксусной кислоты.

Мей с сотрудниками изучали процесс гидрирования тетрагидроциклопента-[с]пиррол-1,3(2*H*,3*aH*)-диона с различными катализаторами на основе железа, платины, родия и молибдена [76]. Восстановление может протекать с образованием лактама и амина согласно схеме 52.

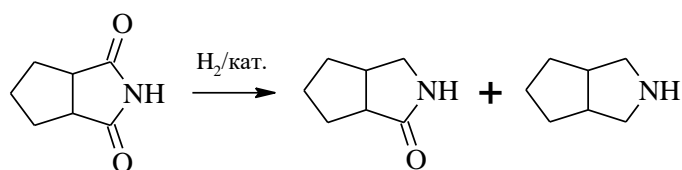


Схема 52 – Процесс гидрирования тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,3(2*H*,3*aH*)-диона с различными катализаторами.

При использовании катализатора на основе железа гидрирование не протекает вовсе. Эффективными и селективными оказались катализаторы на основе платины, которые в зависимости от подложки приводят к различным продуктам. При гидрировании на 5 % Pt/Al₂O₃ восстановление протекает с образованием амина, а над 5 % Pt/SiO₂ или 5 % Pt/CaCO₃ до лактама. Наиболее эффективными и селективными оказались гетерогенные катализаторы на основе родия и молибдена, причем в зависимости от соотношения комплексов металлов получают продукты в различных соотношениях (Таблица 7).

Таблица 7 – Выход лактама и амина в зависимости от типа катализатора.

№	Катализатор	Конверсия имида, %	Выход лактама, %	Выход амина, %
1	Rh ₆ (CO) ₁₆ (5 мольных %)	73	73	0
2	Mo(CO) ₆ (5 мольных %)	100	52	48
3	Fe ₃ (CO) ₁₂ (5 мольных %)	0	-	-
4	Rh ₆ (CO) ₁₆ (7.5 мольных %)/ Mo(CO) ₆ (5 мольных %)	100	0	100
5	Ru ₃ (CO) ₁₂ (10 мольных %)/ Mo(CO) ₆ (5 мольных %)	100	100	0
6	5% Pt/Al ₂ O ₃ Escat 2941	100	0	65
7	5% Pt/SiO ₂ Escat 2351	100	84	0
8	5% Pt/CaCO ₃ Escat 2371	84	45	0
9	3% Pt/C Evonik F1082QNA/W	100	25	75

В работе [77] рассмотрено гидрирование водородом *N*-замещенных фталимидов на рутениевом катализаторе, взятом в 1 % мольном количестве, в 2-пропанол. Восстановление протекает при 80 °С в течение 2 часов с раскрытием имидного цикла. Данный метод обладает высокой селективностью (< 99 %).

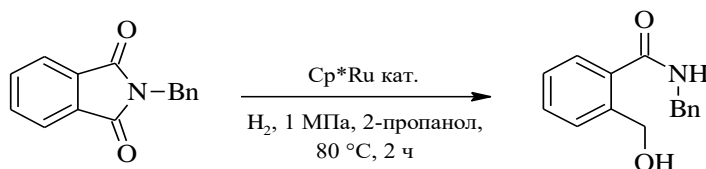


Схема 53 – Гидрирование водородом *N*-замещенных фталимидов над Cp*Ru катализаторе.

Авторы рассмотрели гидрирование метилового эфира карбоновой кислоты на основе фталимида и *L*-фенилаланина в аналогичных условиях. Реакция также протекает с раскрытием имидного цикла, а после подкисления соляной кислотой выделяется соль *L*-фенилаланина и лактон.

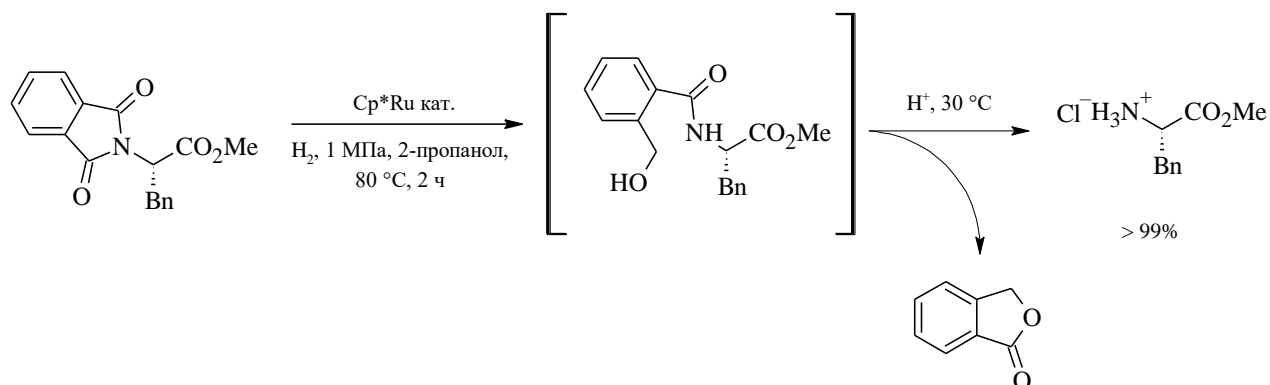


Схема 54 – Гидрирование метилового эфира карбоновой кислоты на основе фталимида и *L*-фенилаланина.

Синтез пирронов из 2,2'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)ди(1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона авторы работы [78] осуществляли в две стадии. Первая стадия заключается в гидрировании нитрогрупп водородом в NMP над катализатором Pd/C при комнатной температуре. На второй стадии реакцию смесь выдерживали при температуре 230 °С в течение 2 часов, что привело к протеканию вторичных процессов – внутримолекулярной конденсации (Схема 55).

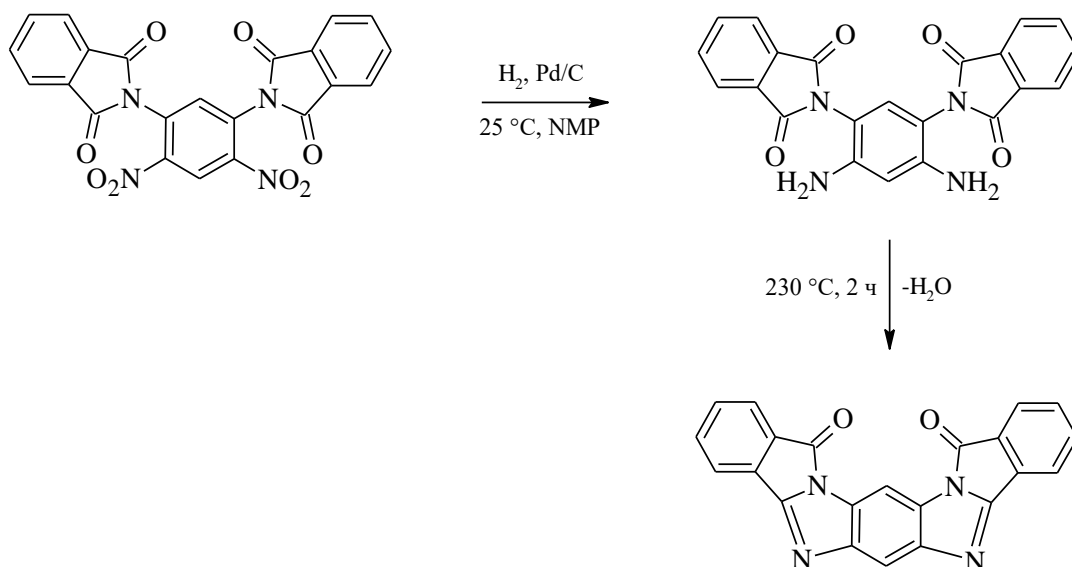


Схема 55 – Синтез пирронов из 2,2'-(4,6-динитро-1,3-фенилен)ди-(1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-диона.

Регио- и стереоселективное восстановление одной карбонильной группы имидного цикла до спирта возможно с использованием комплексного катализатора *транс*-[Ru(*R*)-BINAP](диамин)(H₂). Авторы патента [79] проводили гидрирование имидов циклоалкан- и циклоалкендикарбоновых кислот и *N*-замещенных фталимидов при 0 °С и давлении в 50 атм в ТГФ с применением *трет*-бутилата калия, взятого в 4-х кратном мольном количестве по отношению к катализатору, в течение 6 часов. В результате реакции не происходит восстановление двойной связи и ароматического кольца, не наблюдается разрушение имидного цикла. Данный способ позволяет сохранить конфигурацию атомов углеродов циклоалифатического фрагмента при гидрировании имидов циклоалкан- и циклоалкендикарбоновых кислот (Схема 56).

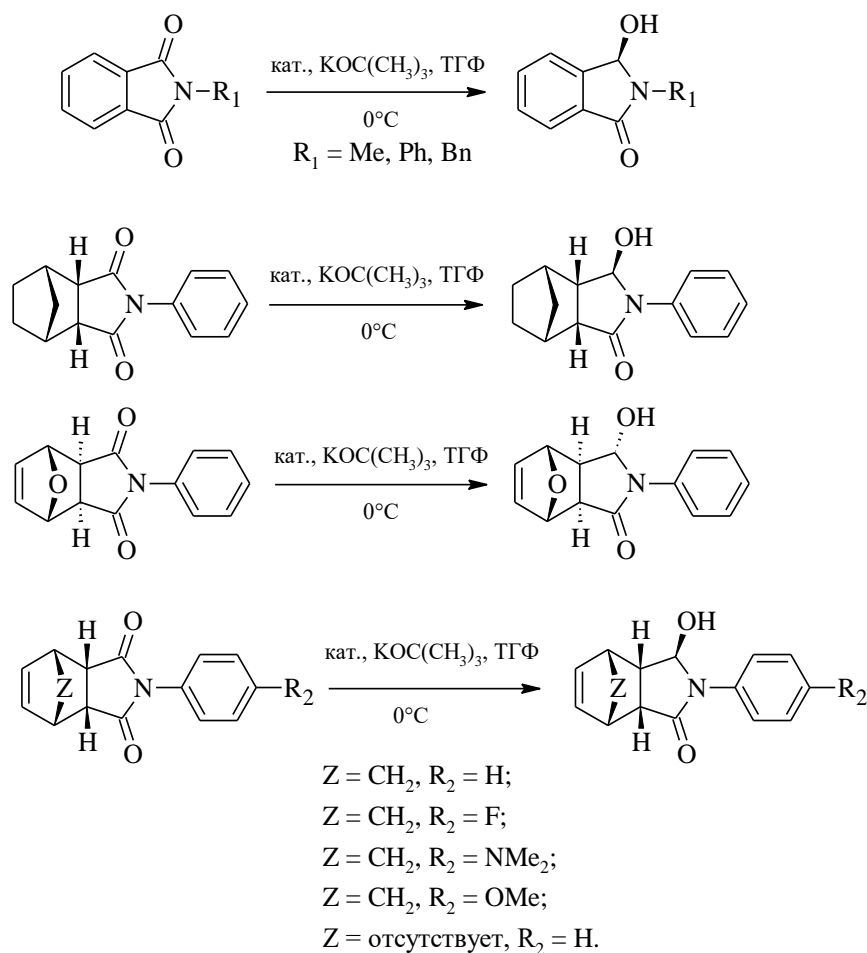


Схема 56 – Регио- и стереоселективное восстановление имидов циклоалкан- и циклоалкендикарбоновых кислот и *N*-замещенных фталимидов с использованием комплексного катализатора транс-[Ru((*R*)-BINAP)(диамин)(H₂)].

Селективное восстановление нитрогруппы *N*-замещенных нитрофталимидов достигается при каталитическом восстановлении водородом над катализатором Pd/C (10 мольных %) в циклогексане [80], в этаноле [81] и метаноле [82]. Применение уксусного альдегида и муравьиного альдегида позволяет не только восстановить нитрогруппу до аминогруппы, но и получить *N,N*-диметил- и *N*-этилпроизводные (Схема 57) [83].

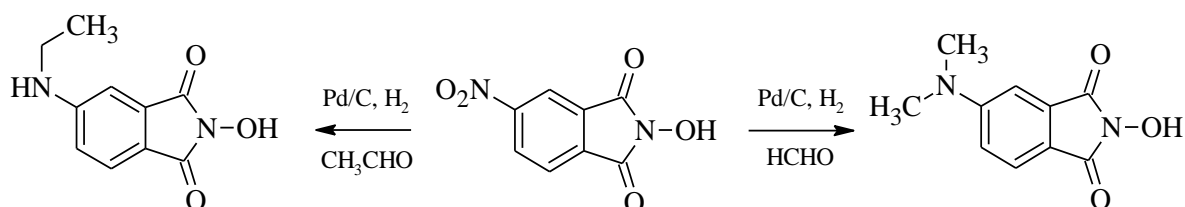


Схема 57 – Получение *N,N*-диметил- и *N*-этилпроизводных *N*-замещенных нитрофталимидов.

В литературе также описана замена катализатора Pd/C на никель Ренея. Гидрирование *N*-алкилнитрофталимида протекает в этаноле или в этилацетате с выходом более 70 % (Схема 58) [84].

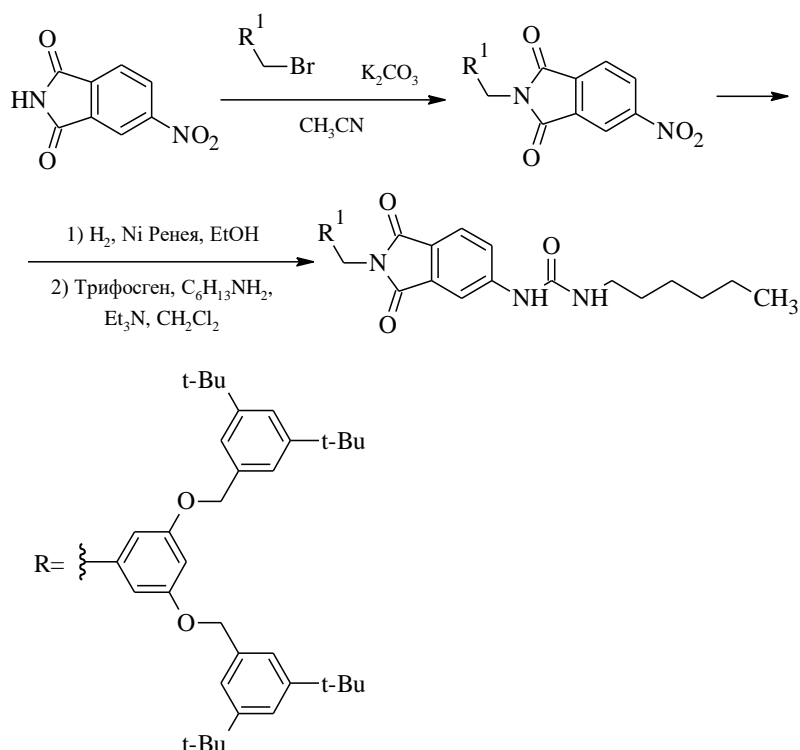


Схема 58 – Гидрирование *N*-алкилнитрофталимида.

Помимо каталитического восстановления водородом в литературе описано восстановление металлами в щелочной и кислой среде. В качестве восстановителя применяют железо, олово, цинк и соляную кислоту [85]. Ханковская с сотрудниками использовали железо для восстановления *N*-замещенного фталимида в уксусной кислоте. Восстановление протекает в течение 30 минут при 50 °С (Схема 59).

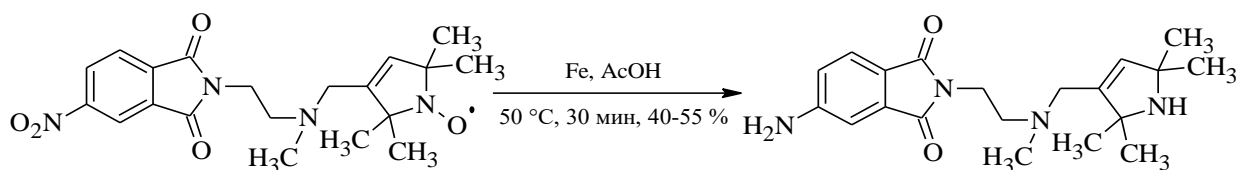


Схема 59 – Использование железа для восстановления *N*-замещенного фталимида в уксусной кислоте.

Одним из способов восстановления нитрогруппы является также использование хлорида олова (II) в концентрированной соляной кислоте [86]. *N*-метиламинофталимид был получен с выходом 54 % согласно схемы 60.

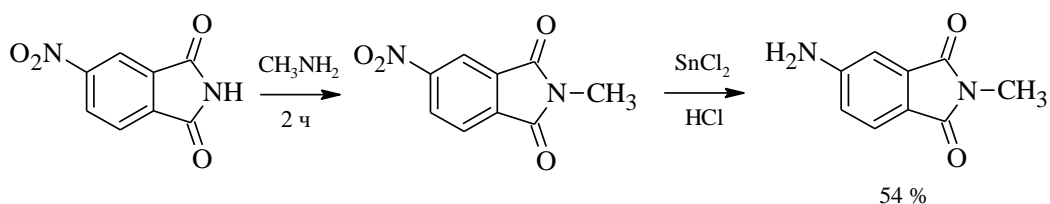


Схема 60 – Восстановление *N*-метилнитрофталимида хлоридом олова (II) в концентрированной соляной кислоте.

Из приведенных литературных данных можно отметить, что для гидрирования ароматических нитросоединений предпочтительно использовать палладиевые катализаторы, особенно нанесенные на угольную подложку, поскольку данные катализаторы менее склонны к восстановлению помимо нитрогруппы еще и ароматического кольца. Проведение синтеза при невысоких температурах позволяет сохранить имидный цикл соединений. Использование олова или хлорида олова также приводит к получению аминосоединений с сохранением имидного цикла, но выход продукта заметно ниже, чем при использовании палладиевых катализаторов.

1.5 Реакция Дильса-Альдера

Знаменитая реакция [4+2] циклоприсоединения открыта Дильсом и Альдером в 1928 году [87]. Реакция оказалась настолько мощным и общим инструментом для построения шестичленных циклов, что вызвала бурную волну исследований. Например, в обзоре 1944 года из около 300 ссылок на работы, посвященные изучению этой реакции, только примерно 100 были выполнены в лаборатории Дильса и Альдера. Тем не менее, реакция содержала много неясных в то время закономерностей и продолжала интенсивно изучаться еще более полвека [88].

Реакция Дильса-Альдера проходит как согласованный процесс [4+2]-циклоприсоединения, протекающий через циклическое псевдоароматическое переходное состояние [89]. Процесс всегда проходит с сохранением относительной конфигурации исходных реагентов (Схема 61). Такое наблюдение было сформулировано Альдером и Штейном как «цис-принцип» [90].

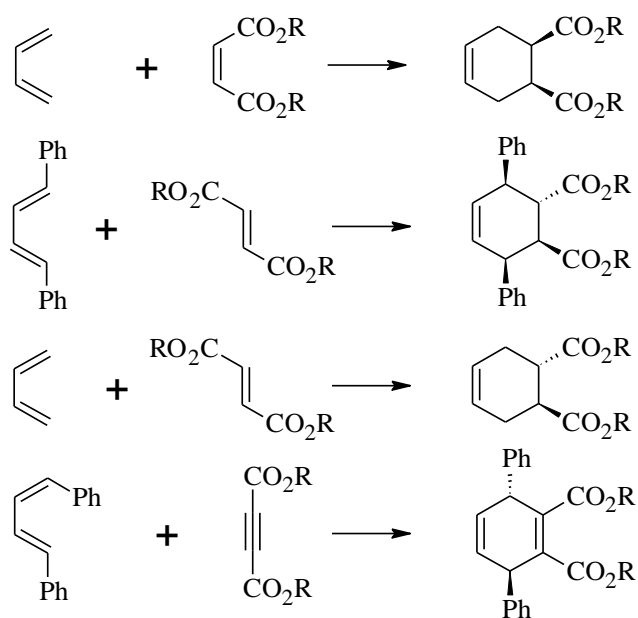


Схема 61 – Стереохимический результат реакции Дильса-Альдера.

При взаимодействии циклических и 1,4-дизамещенных ациклических диенов с циклическими диенофилами существует два принципиально возможных пути реакции, ведущих к образованию двух диастереомеров, однако, как правило, реализуется только один из них, приводящий к термодинамически менее стабильному *эндо*-изомеру (Схема 62) [91-92].

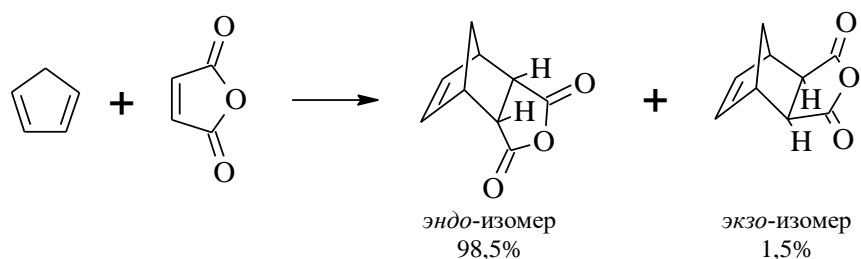


Схема 62 – Преобладание *эндо*-изомера в результате реакции Дильса-Альдера.

Такая закономерность получила название «*эндо*-правила» Альдера. Соотношение *эндо*- и *экзо*-изомеров может варьироваться в широких пределах и обычно составляет от 3:2 до 20:1.

Теоретическое объяснение такой стереоселективности получила при помощи метода молекулярных орбиталей. Переходные состояния реакций, приводящих к *эндо*- и *экзо*-продукту отличаются тем, что в случае *эндо*-продукта электроноакцепторные группы диенофила сближены с диеновой системой, приводя к вторичным орбитальным взаимодействиям и снижению энергии переходного состояния. Изначально формулировка «*эндо*-правила» звучала как «правило накопления ненасыщенности» [88].

Однако существуют реакции, на первый взгляд не подчиняющиеся «*эндо*-правилу» Альдера, например, реакции фурана с циклическими диенофилами, малеиновым ангидридом и малеинимидом, а также присоединение диенов к фульвенам (Схема 63). Дело в том, что реакция Дильса-Альдера является обратимой и при протекании при высоких температурах образовавшийся продукт находится в равновесии с исходными веществами, в результате чего в равновесной смеси преобладает термодинамически более стабильный *экзо*-продукт [93].

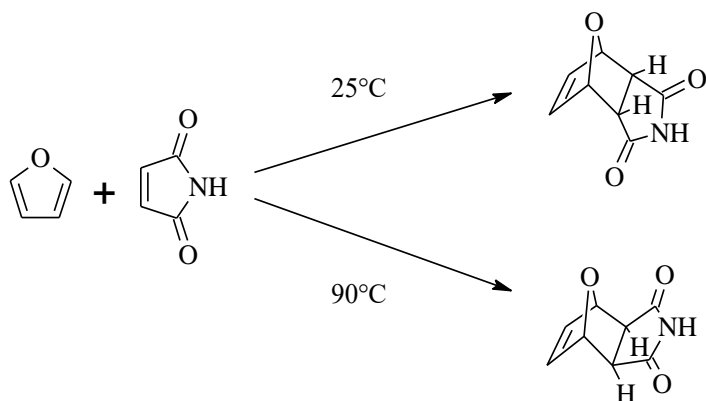


Схема 63 – Обращение *эндо*-правила Альдера при высоких температурах.

Реакции циклических диенов с *цис*-1,2-дизамещенными алкенами если и подчиняются эндо-правилу Альдера, но только частично. Например, при использовании в качестве заместителей в диенофиле групп PhSO₂ или PhCO стереоселективно образуется *эндо*-изомер, тогда как при использовании в качестве диенофилов диметиловых эфиров малеиновой кислоты или динитрилов малеиновой кислоты соотношение продуктов *эндо*-/*экзо*- составляет 75:2. Реакция ациклических диенов и диенофилов подчиняется эндо-правилу только при пониженных температурах [94].

Растворитель также оказывает влияние на соотношение образующихся диастереомеров. Поскольку переходное состояние реакции, приводящее к *эндо*-изомеру более полярно, чем исходный предреакционный комплекс, более полярные растворители эффективнее его сольватируют, приводя к повышению доли *эндо*-продукта в продуктах реакции. Данный вопрос подробно изучался Берсоном и Рейчардтом, которые показали указанную закономерность и построили эмпирическую шкалу полярности растворителей, основанную на соотношении *эндо*- и *экзо*-продуктов [95].

1.6 Выводы из литературного обзора

Анализ литературных данных по исследованиям синтеза ПАИ показал, что хиральность синтезируемых полимеров может быть достигнута за счет использования в качестве мономеров целенаправленно синтезированных индивидуальных энантиомеров или энантиомерных пар, например, содержащих фрагмент природных аминокислот. Несмотря на то, что данный фрагмент является алифатическим, что должно увеличивать растворимость ПАИ в органических растворителях и воде, их растворимость все равно остается недостаточной (например, в хлороформе, хлористом метиле, метаноле, этаноле все описанные в литературе ПАИ нерастворимы). Повышение растворимости ПАИ в указанных растворителях может быть достигнуто за счет введения циклоалкильных фрагментов в молекулу мономера.

Основными трудностями при имидизации дикарбоновых кислот с целью синтеза хиральных мономеров для синтеза ПАИ являются неполное замыкание имидного цикла, а также обращение конфигурации хиральных центров реагирующих молекул.

Введение ароматического фрагмента в структуру будущего мономера (для создания вторичной структуры полимера и возможности введения дополнительных функциональных групп) осложнено нестереоспецифичностью реакций алкилирования ароматического субстрата циклоалкеновым фрагментом. Единственным реагентом, алкилирующим ароматический субстрат стереоспецифично, является норборнендикарбоновая кислота, дающая продукт с фенильной группой в *экзо*-положении. Вторая трудность введения ароматического фрагмента заключается в возможности эпимеризации циклоалкандикарбоновых кислот по карбоксильным

группам в ходе синтеза. Альтернативой алкилированию являются такие методы введения ароматического фрагмента, как сочетание с металлоорганическими соединениями, однако минусами данного метода являются низкие выходы по сравнению с реакцией алкилирования и осложнение реакции из-за миграции групп (для некоторых субстратов и применяемых металлоорганических соединений).

В структуре предшественников мономеров для получения ПАИ необходимо наличие аминогруппы, которая будет формировать имидный цикл, увеличивающий термостабильность полимерных соединений. Для получения данной аминогруппы часто применяют введение нитрогруппы и последующее её восстановление. Обычно применяемая методика восстановления с использованием железа, олова или хлорида олова (II) имеет низкие выходы и подходит не для всех типов субстратов. Методика с использованием каталитического восстановления водородом является более универсальной, но требует тщательного подбора условий реакции из-за наличия лабильного имидного цикла.

Для получения циклоалкановых фрагментов с хиральными центрами строго определенных конфигураций хорошо подходит использование реакции Дильса-Альдера. При использовании в качестве диенофила малеинового ангидрида в условиях кинетического контроля (низкой температуры) образуются исключительно производные *цис*-циклоалкендикарбоновых кислот.

Исходя из проведенного обзора литературы, можно предположить, что актуальной задачей является разработка высокоэффективного синтеза мономеров ПАИ, содержащих в своей структуре фрагмент природной аминокислоты, имидный и циклоалкановый фрагменты, при этом являющихся оптически активными соединениями.

2 Результаты и их обсуждение

В данном разделе описаны синтетические подходы к получению новых диастеремерно чистых мономеров для синтеза «полуароматических» ПАИ, содержащих циклоалкановый и имидный фрагменты, а также синтез ранее не описанных имидов на основе фенилциклоалкандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина, которые являются потенциальными биологически активными веществами, обладающими противораковыми свойствами.

2.1 Синтез ангидридов непредельных циклоалкандикарбоновых кислот с использованием реакции Дильса-Альдера

Ранее в литературном обзоре была обоснована общая структура дикарбоновых кислот (Схема 10), являющихся перспективными предшественниками мономеров для синтеза хиральных «полуароматических» полиимидов. В качестве первого этапа синтеза данных веществ был синтезирован ряд диастеремерно чистых продуктов, содержащих в структуре циклоалкеновые фрагменты по общей схеме, показанной на схеме 64.

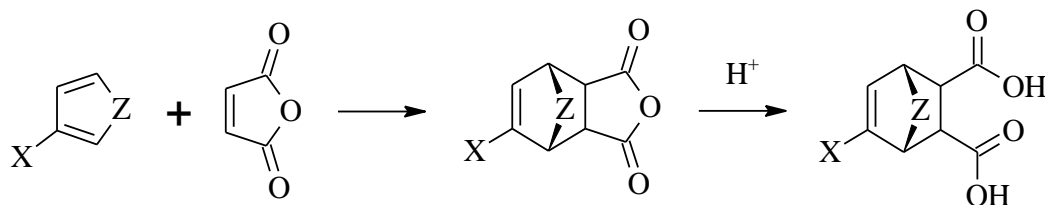


Схема 64 – Общая структура предшественников мономеров ПАИ, содержащих циклоалкеновые фрагменты. Группы: X – CH₃ или H; Z – CH₂ или отсутствует.

Для синтеза циклоалкен-1,2-дикарбоновых кислот был использован диеновый синтез, поскольку реакция Дильса-Альдера является при определенных условиях строго стереоспецифичной, позволяя получить диастеремерно чистые соединения. Синтез проводился по стандартной методике, изложенной в работах [95-97]. При использовании в качестве диенов 1,3-бутадиена или 2-метил-1,3-бутадиена были получены, соответственно, мезо-форма ангидрида 1*R*,2*S*-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты **2a** и рацемат ангидрида (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты **2b**, так как реакция протекает строго *син*-стереоспецифично в соответствии с *цис*-принципом. В случае 1,3-циклопентадиена в строгом соответствии с правилом Альдера произошло преимущественное образование *эндо*-изомера **2с_{эндо}** (Схема 65). Стоит отметить, что конфигурацию хиральных узловых атомов углерода, образующих норборненовый мостик, можно изменить лишь одновременно, в связи с чем конфигурация этих хиральных центров очень устойчива при синтезах.

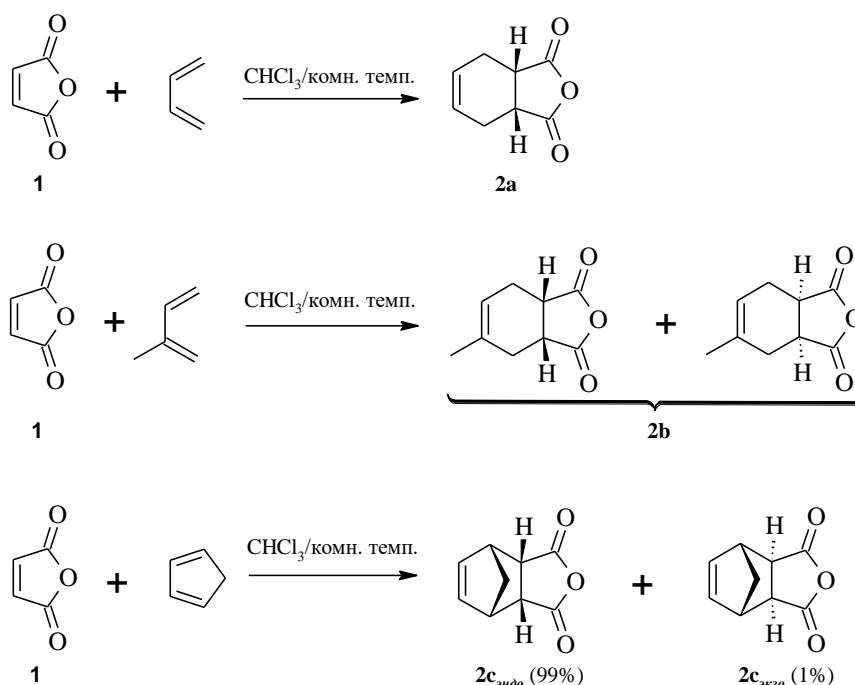


Схема 65 – Синтез ангидридов вицинальных дикарбоновых кислот **2a-2c**.

Стереоселективность и выход реакции при получении соответствующих продуктов показаны в таблице 8.

Таблица 8 – Выход реакции и соотношение полученных стереоизомеров **2a-2c**, полученных в реакции Дильса-Альдера.

Продукт	Выход продукта, %	Соотношение <i>эндо</i> -/ <i>экзо</i> -изомеров
2a	92	–
2b	94	–
2c_{эндо} + 2c_{экзо}	97	99:1

Для введения в структуру будущего мономера ароматического кольца была использована реакция алкилирования бензола по Фриделю-Крафтсу, поскольку, как показано выше, использование сочетания с металлоорганическими соединениями осложняется миграцией групп и низкими выходами продукта. Полученные ангидриды **2a-2c** склонны к ацилированию ароматического субстрата вместо его алкилирования, поэтому перед проведением синтеза обязательной является стадия гидролиза с получением кислот **3a-3c**.

Проведен гидролиз аддуктов **2a-2c** при температуре 100 °С. В результате с почти количественным выходом (90–95 %) были синтезированы непердельные 1,2-дикарбоновые кислоты **3a-3c** (Схема 66).

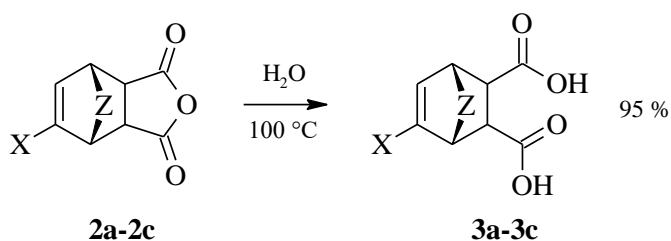


Схема 66 – Синтез непредельных вицинальных дикарбоновых кислот. **2a, 3a:** X – H, Z – отсутствует; **2b, 3b:** X – CH₃, Z – отсутствует; **2c, 3c:** X – H, Z – CH₂.

2.2 Проведение реакции алкилирования бензола вицинальными циклоалкендикарбоновыми кислотами

В ранних работах [60] было подробно рассмотрено алкилирование бензола (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой **3c** в присутствии хлорида алюминия, а при помощи рентгеноструктурного анализа установлена структура продукта реакции – (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-фенилбицикло-[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты. В случае (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой **3a** и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой **3b** кислот строение синтезированных соединений не было изучено.

2.2.1 Алкилирование бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами

Поскольку кислота **3a** плохо растворима в бензоле, методика алкилирования бензола была модифицирована. Вместо нагрева смеси из бензола и хлорида алюминия и последующего добавления кислоты необходимо нагреть вначале смесь из кислоты и бензола до 55 °С и лишь затем добавлять небольшими порциями хлорид алюминия (до соотношения хлорид алюминия / кислота = 3/1). При этом в ходе реакции по результатам ВЭЖХ происходит образование двух продуктов при общем выходе 89 %. Один из изомеров удалось выделить без примеси другого изомера при помощи кристаллизации из 60 % уксусной кислоты (преобладающий продукт выпадает первым, затем происходит выпадение смеси изомеров с преобладанием второго продукта). Оба выделенных продукта затем обработали диазометаном в хлороформе (для предотвращения декарбоксилирования при анализе) и анализировали методом ГХ-МС и спектроскопией ЯМР. По данным ГХ-МС продуктами являются соединения с молекулярной массой 276, что соответствует диметилowym эфирам кислоты **4a**. Таким образом, продуктом реакции является диастереомерная смесь двух пар энантиомеров **4a-анти** и **4a-син** (Схема 67).

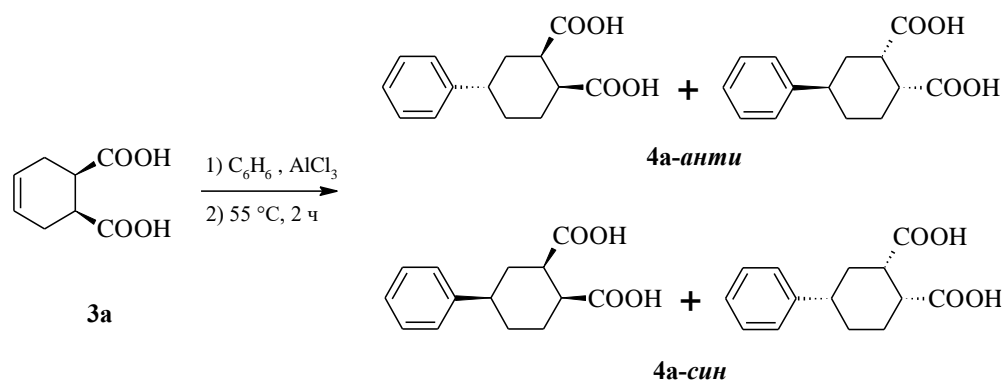


Схема 67 – Алкилирование бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотой.

Изучение спектров ЯМР основного продукта реакции позволило установить его стереоструктуру. Оказалось, что он представляет собой смесь энантиомеров (1*R*,2*S*,4*S*)/(1*S*,2*R*,4*R*)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты, т.е. син-изомер **4а-син**. На рисунке 1 показан спектр ^1H - ^1H NOESY этого вещества.

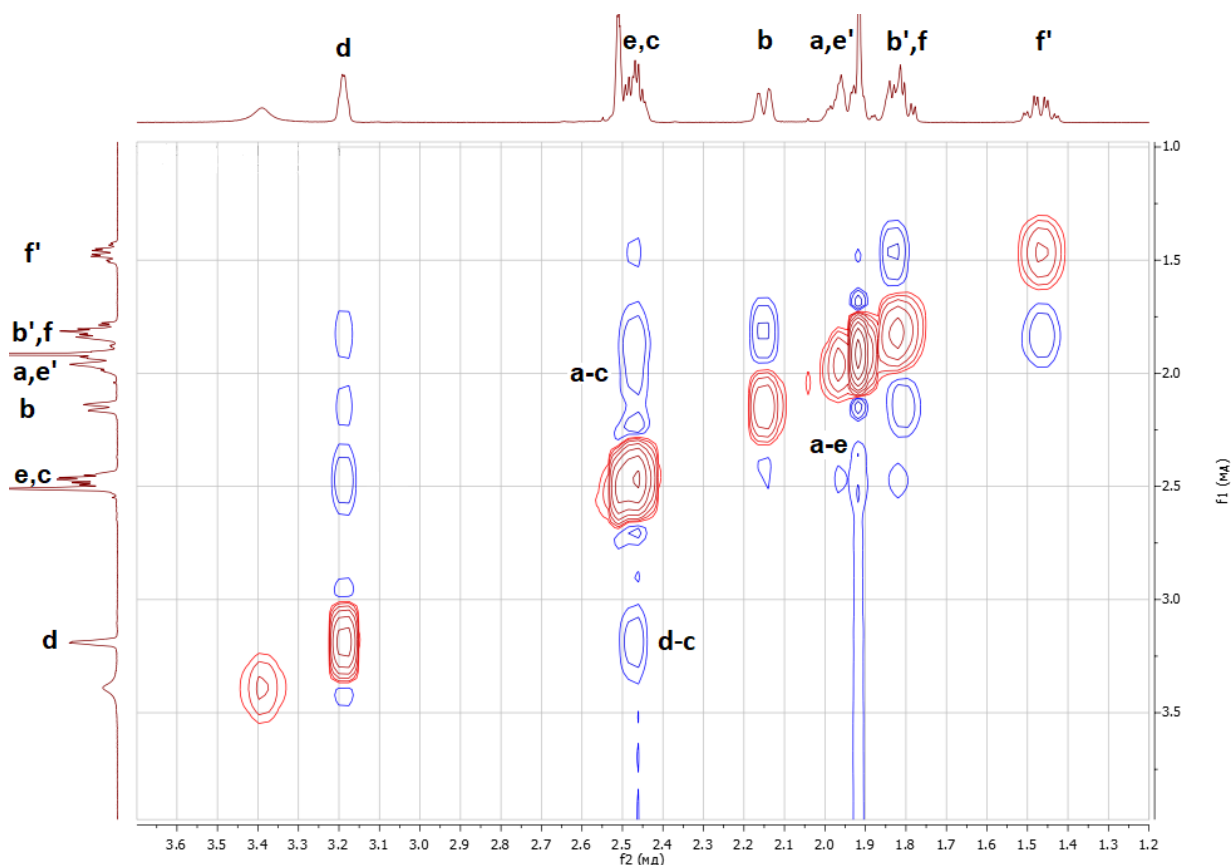


Рисунок 1 – Спектр ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, DMSO-d_6) спектр основного продукта реакции (**4а-син**) бензола с циклогександикарбоновой кислотой **3а**.

При помощи спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^1H - ^{13}C HSQC было произведено соотнесение пиков спектра ЯМР ^1H с протонами вещества, нумерация которых показана на рисунке 2.

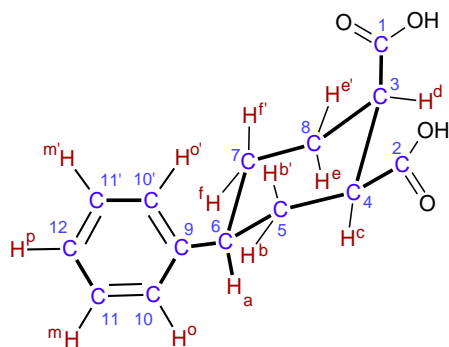


Рисунок 2 – Нумерация атомов кислоты **4a-син**.

На спектре ^1H - ^1H NOESY присутствуют, во-первых, кросс-пик **c-d**, который указывает на то, что в ходе реакции конфигурация атомов углерода при карбоксильных группах сохраняется, а, во-вторых, кросс-пики **a-c** и **a-e**, которые соответствуют взаимодействиям «флагштоковых» атомов водорода (Рисунок 1).

Соотношение **4a-анти** и **4a-син** продуктов, определенное из спектра ЯМР ^1H смеси образующихся диастереомеров, составило 31 и 69 %, соответственно.

Проведение аналогичной реакции с метилзамещенной кислотой **3b** привело к похожим закономерностям. По данным ГХ-МС метилированные продукты реакции имеют молекулярную массу 290, что соответствует диметилowym эфирам кислот **4b-анти** и **4b-син** (Схема 68).

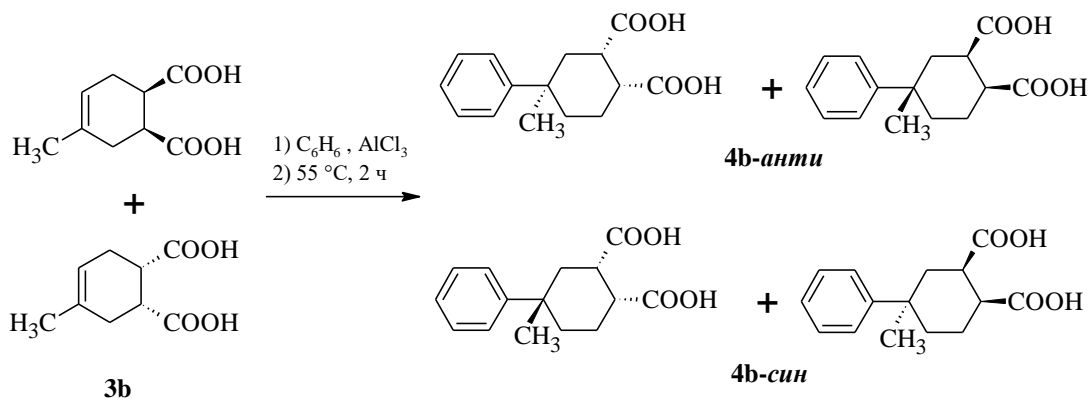


Схема 68 – Алкилирование бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотой с последующим метилированием.

Для метилзамещенной кислоты **4b-син** также возможно флагштоковое взаимодействие атомов водорода метильной группы с атомами водорода циклогексанового кольца (Рисунок 3), в его спектре ^1H - ^1H NOESY наблюдаются соответствующие кросс-пики **a-c** и **a-e**.

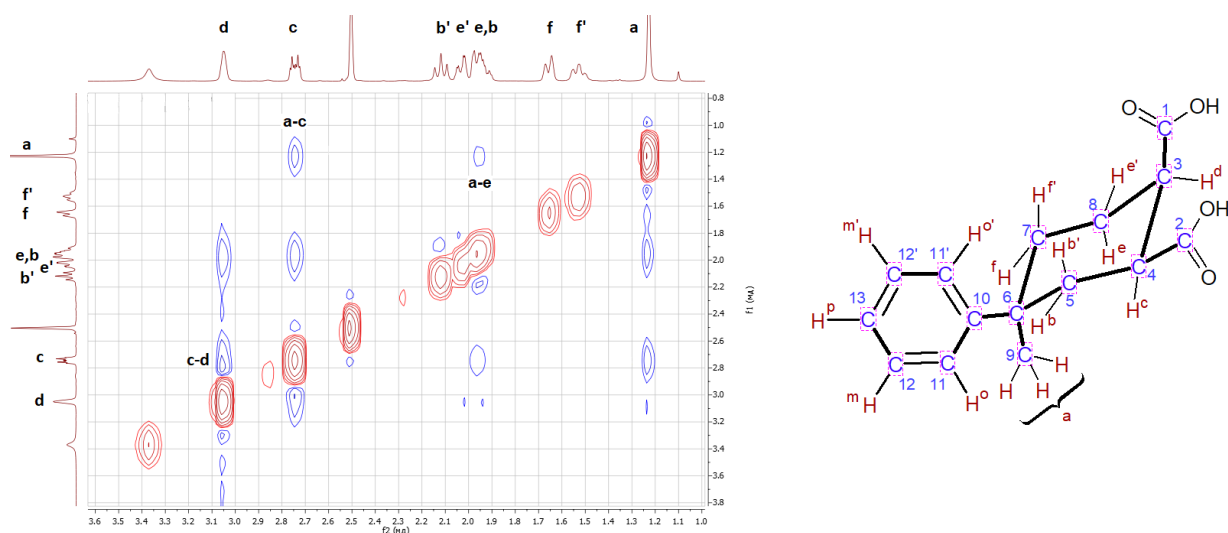


Рисунок 3 – ^1H - ^1H NOESY (500 MHz, DMSO-d_6) спектр основного продукта реакции (**4b-син**) бензола с метилциклогексендикарбоновой кислотой **3b**.

Стереоселективность в случае метилзамещенной кислоты оказалось не столь высока, и количество диастереомеров **4b-син** и **4b-анти** составило 58 и 42 %, соответственно.

Одновременно были воспроизведены методики синтеза кислот **4a** и **4b**, опубликованные в литературе [58-59]. Бензол смешивали с хлоридом алюминия, нагревали до 55 °С и добавляли кислоту **3a** или **3b**, после чего смесь выдерживали при нужной температуре до образования продукта алкилирования.

В случае использования в качестве алкилирующего агента кислоты **3a** оказалось, что образуется смесь диастереомеров, указанном в статье [58]. В качестве преобладающего продукта алкилирования бензола авторами указан диастереомер **4a-анти**, который образуется через стадию образования наибольшей стабильного карбокатиона, однако согласно полученным данным двухмерной спектроскопии ЯМР при исследовании стереохимического состава полученных в ходе алкилирования продуктов оказалось, что преобладающим продуктом является изомер **4a-син**.

В случае использования в качестве алкилирующего агента кислоты **3b** оказалось, что образуется смесь диастереомеров с небольшим преобладанием *анти*-продукта. Полученные результаты алкилирования бензола дикислотами **3a** и **3b** в зависимости от порядка смешивания представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Стереохимические результаты алкилирования бензола кислотами **3a** и **3b** при различном порядке смешивания реагентов

Порядок смешивания	Методика I		Методика II	
	1) Кислота + бензол	2) Хлорид алюминия	1) Бензол + хлорид алюминия	2) Кислота
Исходная дикарбоновая кислота	3a	3b	3a	3b
Общий выход продуктов алкилирования, %	89	87	94	88
Соотношение син-/анти-, %	69/31	58/42	82/18	38/62

2.2.2 Объяснение наблюдаемой стереоселективности реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами

Полученные стереохимические данные, изложенные выше, можно объяснить исходя из представлений о наиболее предпочтительном месте подхода молекулы катализатора к кислотам **3a** и **3b**. Как видно на трехмерной модели молекулы (Рисунок 4), построенной с учетом длин и углов связей, одна из сторон циклогексенового цикла является более экранированной для атаки по двойной связи. Однако изменение стереоселективности (и даже обращение в случае метилзамещенной кислоты **3b**) реакции при изменении порядка смешивания реагентов свидетельствует о наличии эффектов, определяющих предпочтительность подхода реагентов к молекуле кислот **3a** и **3b**.

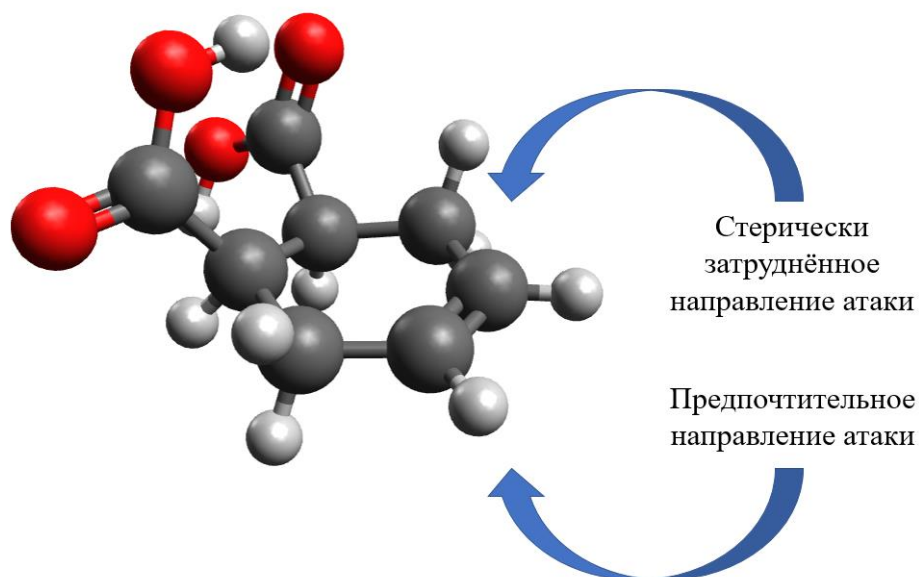
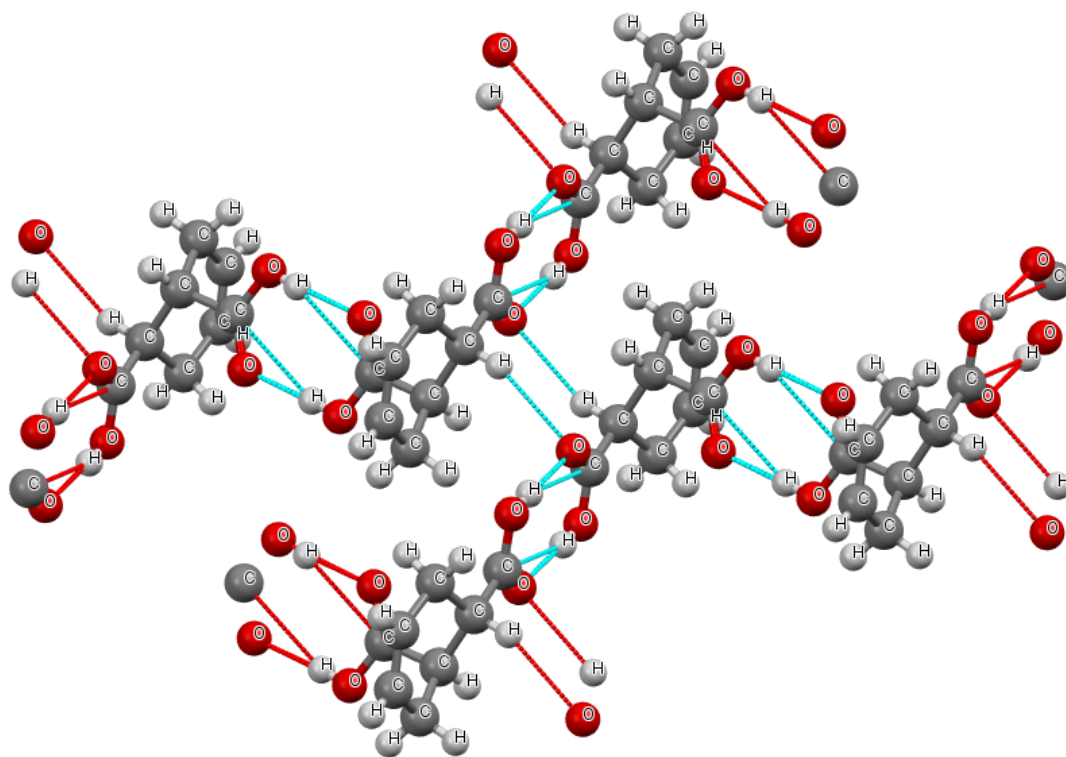


Рисунок 4 – Шаро-стержневая модель предполагаемой стабилизированной конформации кислоты **3a**.

Для исследования возможных путей межмолекулярного взаимодействия описанных кислот был проведен рентгеноструктурный анализ кристаллической решетки кислоты **3a** (Рисунок 5). Полученные данные свидетельствуют о наличии в кристаллической решетке межмолекулярных водородных связей между карбоксильными группами двух соседних молекул.



*Рисунок 5 – Кристаллическая решетка кислоты **3a**, полученная методом РСА. Межмолекулярные водородные связи обозначены пунктиром.*

Данные РСА не могут однозначно указывать на то, в каком состоянии молекулы кислоты находятся в растворе, поскольку в кристаллической решетке отсутствуют сольватационные эффекты растворителя, однако они указывают на принципиальную возможность образования ассоциатов молекул кислоты, ассоциированных за счет водородных связей. Образование ассоциатов в растворе, в свою очередь, может оказывать сильное влияние на направление атаки молекулы кислоты катализатором и, как следствие, итоговое соотношение продуктов реакции. В бензоле, слабо сольватирующем полярные молекулы исходной кислоты, степень ассоциации не должна сильно зависеть от концентрации. Кроме того, вицинальное расположение карбоксильных групп предполагает возможность образования внутримолекулярной водородной связи.

Для проверки влияния концентрации на степень ассоциации кислот и существования внутримолекулярной водородной связи было проведено исследование ИК спектров растворов кислоты **3a** в дихлорметане, бензоле и четыреххлористом углероде. На рисунке 6 наблюдается

заметное смещение полос колебаний карбонильной группы при переходе от одного растворителя к другому, что свидетельствует о наличии в растворе водородных связей, поскольку проявление межмолекулярных взаимодействий определяется типом и полярностью растворителя. В четыреххлористом углероде кислота находится только в ассоциированном состоянии (валентные колебания C=O в области 1714 см^{-1}), поскольку CCl_4 апротонный неполярный растворитель. С повышением полярности растворителя на ИК спектре наблюдаются две полосы 1749 и 1715 см^{-1} , что объясняется межмолекулярным взаимодействием с кислыми протонами CH_2Cl_2 . Одна из полос соответствует колебанию карбонильной группы в свободном состоянии (колебания в области 1749 см^{-1}), а вторая обусловлена колебаниям C=O группы ассоциированной формы кислоты **3a** (колебания в области 1715 см^{-1}). В ароматических растворителях соединение **3a** практически полностью находится в ассоциированном состоянии (1718 и 1710 см^{-1}), а образование небольшого количества мономерной формы (1744 см^{-1}) обусловлено слабым взаимодействием с π -электронной системой ароматических углеводородов.

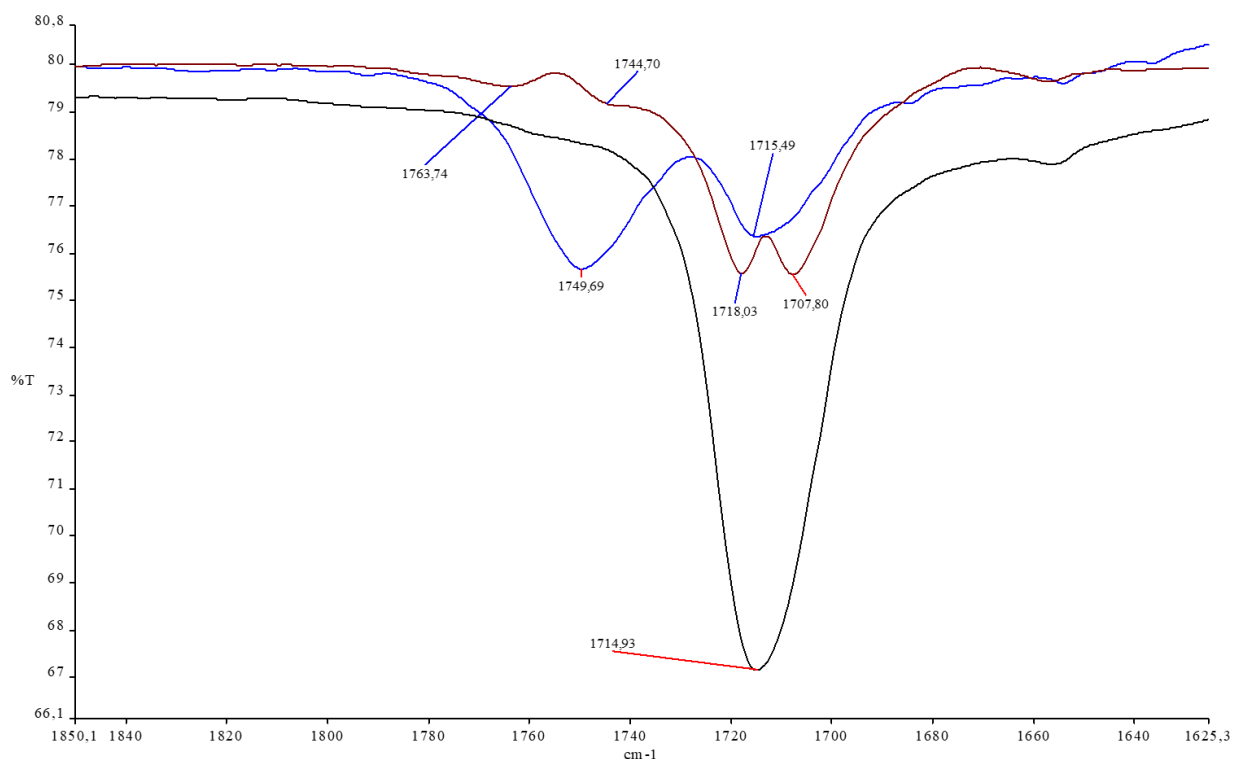


Рисунок 6 – ИК спектр растворов кислоты **3a** в дихлорметане, бензоле и четыреххлористом углероде при одинаковой толщине кюветы (0,1 см).
 ____ - в CCl_4 ; ____ - в CH_2Cl_2 ____ - в C_6H_6 .

Из литературных данных известно [98-103], что межмолекулярные водородные связи разрываются при разбавлении в неполярных растворителях, тогда как внутримолекулярные водородные связи не будут претерпевать изменений. В качестве неполярного растворителя нами был выбран бензол, поскольку кислота **3a** практически не растворяется в

четырёххлористом углеводе и процедуру разбавления в нужном диапазоне концентраций произвести невозможно (данные по растворению **3a** в данных растворителях представлен в «Приложении А»). Интенсивность полосы поглощения карбонильных групп, связанных межмолекулярной водородной связью, увеличивается с возрастанием концентрации растворов, а содержание ассоциированной формы **3a** существенно уменьшается (Рисунок 7). При рассмотрении ИК спектра раствора кислоты **3a** обнаружено, что валентные колебания карбонильных групп в области 1715 и 1709 см⁻¹ соответствуют межмолекулярным ассоциированным водородным связям, так как полоса этих колебаний уменьшается при разбавлении раствора, а также смещается в область более низких частот. Это позволяет предположить, что в растворах бензола кислота **3a** также существует в виде ассоциатов, причем степень их разрушения возрастает при уменьшении концентрации раствора.

Чтобы исключить, что изменение интенсивности вызвано лишь концентрацией кислоты **3a** в растворе бензола, была проведена оценка достоверности полученных результатов с помощью закона Бугера-Ламберта-Бера (расчеты представлены в «Приложении А»). Нами было установлено, что молярный коэффициент поглощения не имеет постоянную величину, что нарушает закон Бугера-Ламберта-Бера. Этот факт свидетельствует, что изменение интенсивности зависит не только от концентрации, но и от соотношения ассоциированной и свободной формы кислоты **3a** в растворе.

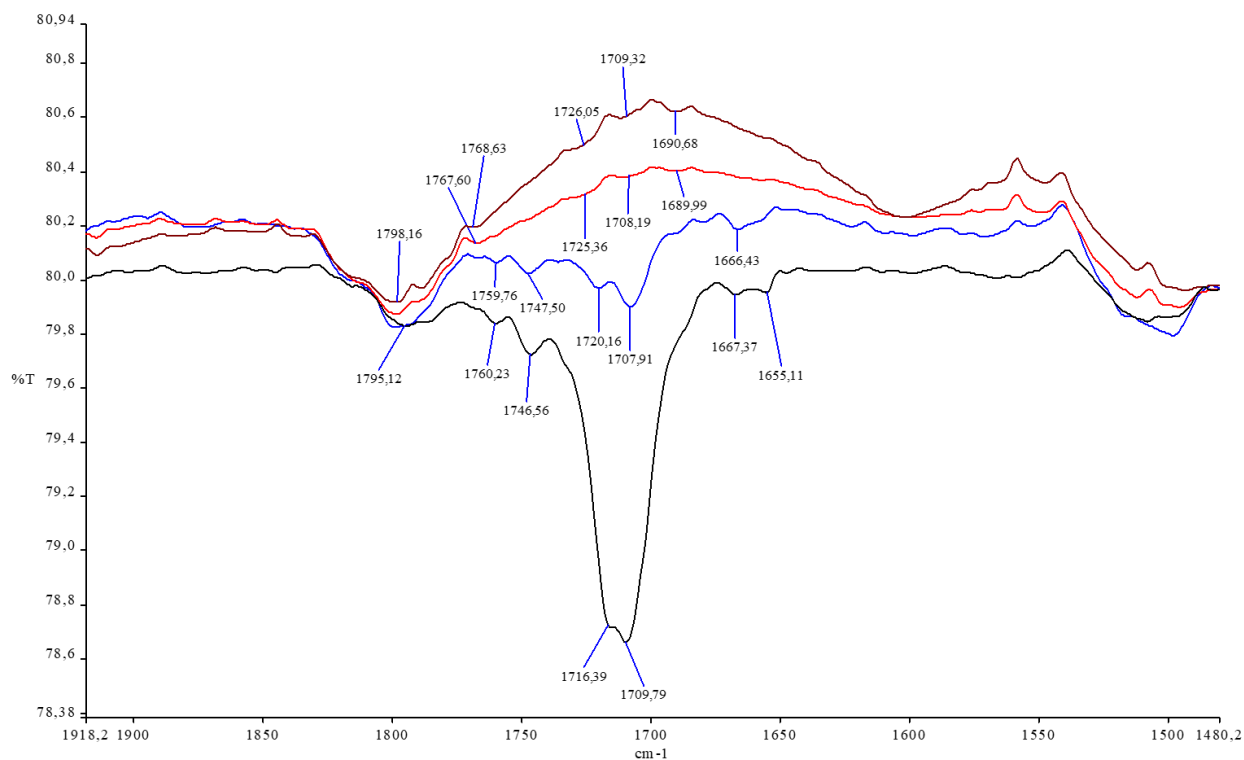


Рисунок 7 – ИК спектр растворов кислоты **3a** в бензоле при одинаковой толщине кюветы (0,02 см) и различных концентрациях:
 ____ - $c=3,24 \cdot 10^{-4}$; ____ - $c=1,29 \cdot 10^{-4}$; ____ - $c=5,19 \cdot 10^{-5}$; ____ - $c=2,08 \cdot 10^{-5}$.

Из-за малой интенсивности полосы поглощения ОН-групп дикарбоновой кислоты проверить наличие водородных связей не представляется возможным. ИК спектр кислоты **3a** в растворе бензола при различном разбавлении в области 2400–3900 см⁻¹ представлен в «Приложении А».

Представленные результаты дают возможность наблюдаемый стереохимический результат реакции. В случае кислоты **3a** образование *син*-изомера продукта должно происходить при атаке бензола активированной молекулой исходной кислоты с наименее пространственно доступной стороны (Схема 69). На первой стадии происходит образование комплексной кислоты H[AlCl₄], которая затем образует π-комплекс с исходной кислотой.

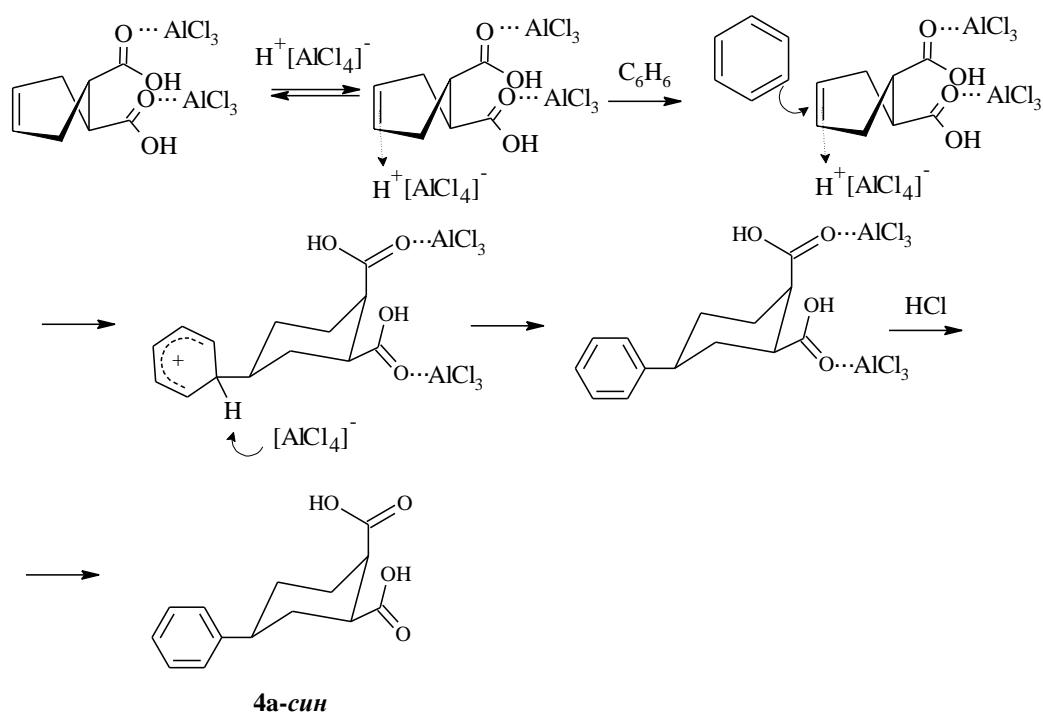
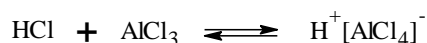


Схема 69 – Предполагаемый механизм алкирования бензола кислотой **3a**.

Рассмотрим случай добавления хлорида алюминия к избытку смеси нагретой кислоты **3a** и бензола (Методика I). В нагретой смеси кислоты **3a** и бензола степень ассоциации молекул кислоты значительно уменьшается. При постепенном введении AlCl₃ наблюдается значительный избыток **3a** по отношению к хлориду алюминия. Активация кратной связи кислотой H[AlCl₄] в слабо ассоциированной кислоте **3a** происходит с примерно одинаковой вероятностью, как со стороны карбоксильных групп, так и с противоположного направления. После образования комплекса AlCl₃ с карбоксильными группами и активации двойной связи кислотой H[AlCl₄] (Схема 69), вероятность атаки бензола со стороны карбоксильных групп с образованием *син*-изомера становится несколько меньше в силу уже возникших

пространственных препятствий, что значительно тормозит преимущественное образование *син*-изомера (Таблица 9, методика I).

Если происходит добавление кислоты **3a** к нагретой смеси бензола и хлорида алюминия, находящегося в избытке по отношению к **3a** (Методика II), быстро реагирующая кислота находится в сильно ассоциированном состоянии, при котором подход комплексной кислоты $H[AlCl_4]$ к двойной связи со стороны карбоксильных групп сильно затруднен, и катализатору приходится сначала атаковать двойную связь преимущественно с пространственно незатрудненной стороны, противоположной карбоксильным группам, связанным водородными связями с другими молекулами кислоты, из-за чего количество *син*-изомера преобладает значительно сильнее становится больше, чем в первом случае (Таблица 9, методика II)

В случае метилзамещенной кислоты **3b** при взаимодействии с хлоридом алюминия возможно не просто образование комплекса с переносом заряда по двойной связи, а близкого к третичному карбокатиону комплекса (Схема 70). Поскольку этот комплекс устойчив, реакция алкилирования становится обратимой и приводит к преимущественному образованию термодинамически более устойчивого *анти*-изомера (Методика II). Но в случае локального недостатка кислоты Льюиса (Методика I) реакция становится необратимой и подчиняется кинетическому контролю с преобладанием более быстро образующегося *син*-продукта.

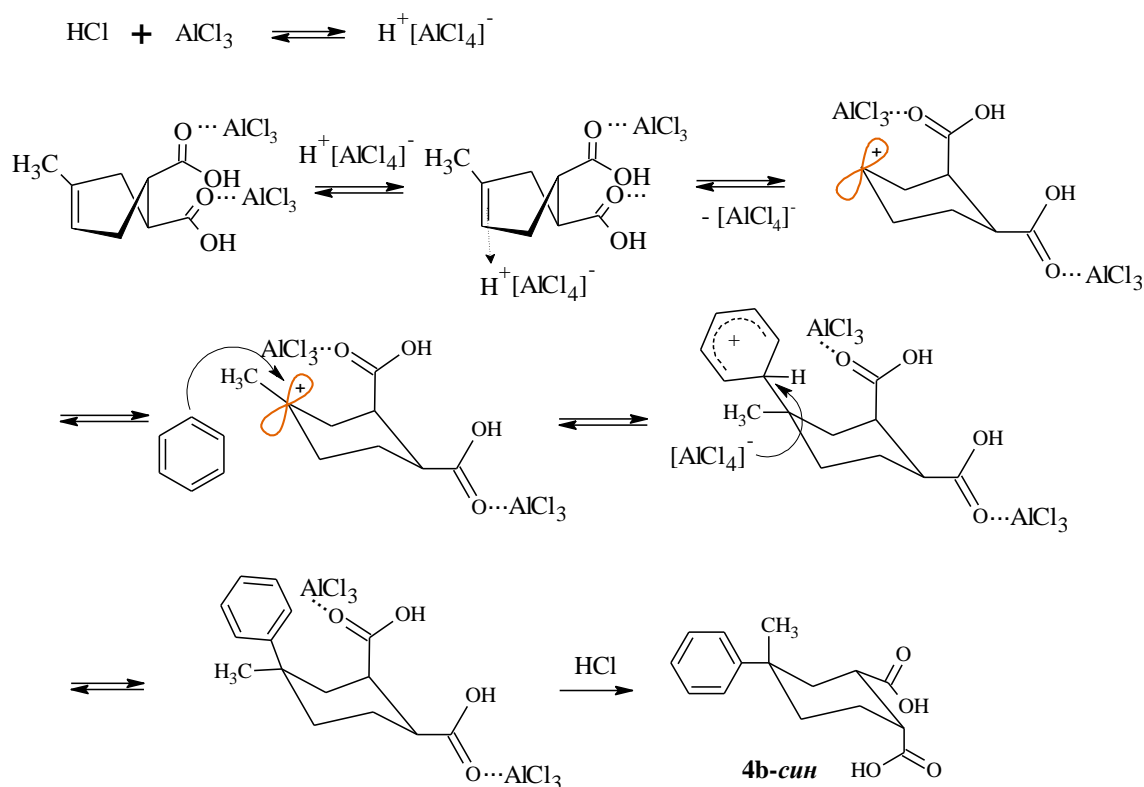


Схема 70 – Предполагаемый механизм алкилирования бензола кислотой **3b**.

Для подтверждения данных предположений о причинах наблюдаемой стереоселективности реакции был проведен эксперимент по алкилированию бензола

диэтиловым эфиром циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты **5a**, полученным реакцией этерификацией кислоты **3a** этанолом при добавлении тионилхлорида при 75 °С в течение 5 часов (Схема 71). Алкилирование проводили при различном порядке смешивания. Так как у диэфира **5a** отсутствуют межмолекулярные водородные связи, и молекулы находятся в слабоассоциированном состоянии, то соотношения получаемых диастереомеров должны были быть близкими в случае использования как методики I, так и методики II, что и подтвердилось на практике. Соотношение эфиров **6a-син** и **6a-анти** составило 68/32 по данным ЯМР ¹H при проведении алкилирования по обоим методикам.

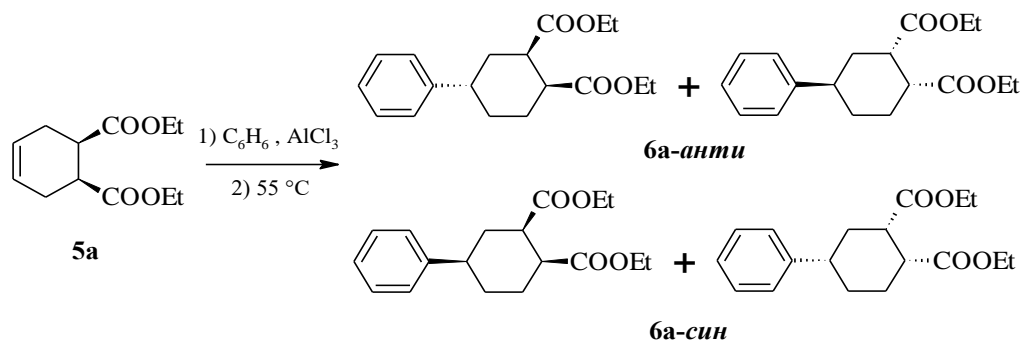


Схема 71 – Алкилирование бензола диэтиловыми эфиром циклогексен-1,2-дикарбоновой кислоты **5a**.

Для проверки гипотезы обратимости реакции для метилзамещенной кислоты **3b** было проведено реалкилирование (превращение одного эпимера в другой) одного из полученных заранее чистых изомеров (для этого были использованы **4a-син** и **4b-син**) до достижения термодинамического равновесия. Для этого каждый изомер был выдержан в условиях проведения реакции алкилирования в течение длительного времени (55 °С, бензол, хлорид алюминия, 24 часа). При этом изомер **4a-син** практически не претерпел изменений, а изомер **4b-син** превратился в смесь **4b-анти** и **4b-син** в соотношении 74/26, что подтвердило обратимость реакции алкилирования для метилзамещенных кислот.

Для исключения фактора влияния растворителя был проведен синтез **4a** с заменой бензола в качестве растворителя на *n*-декан (добавление хлорида алюминия к нагретой смеси бензола и кислоты **3a**). Соотношение образующихся продуктов алкилирования полностью соответствует соотношению, полученному при использовании бензола, хотя общий выход реакции сильно снижается.

Таким образом, указанные экспериментальные факты свидетельствуют о протекании реакции алкилирования циклоалкендикарбоновых кислот по предложенным механизмам. Знание особенностей протекания данных реакций позволяет в значительной мере управлять их стереоселективностью.

2.2.3 Алкилирование бензола (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой

Изучение особенностей протекания реакции алкилирования с субстратами, подобными **4a** и **4b** было продолжено при изучении алкилирования бензола (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой **3c** в условиях, аналогичных получению кислот **4a** и **4b**.

В результате с высоким выходом (96 %) в случае применения обоих порядков смешивания была получена смесь диастереомеров с практически полным преобладанием дикарбоновой кислоты **4c-анти** и незначительным количеством диастереомера **4c-син** (Схема 72). В результате перекристаллизации из уксусной кислоты удалось выделить только изомер **4c-анти**.

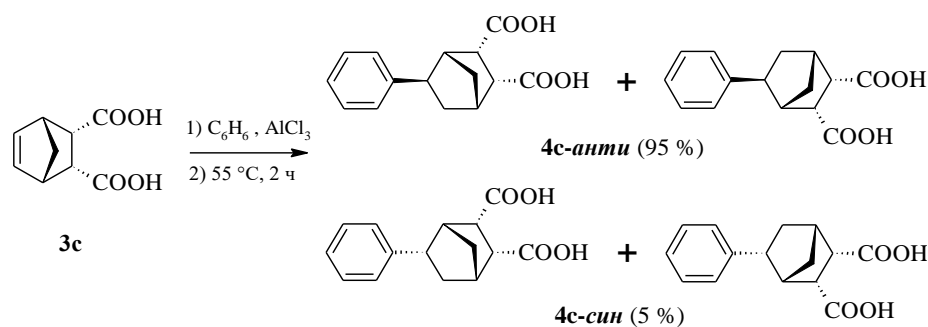


Схема 72 – Синтез и соотношение (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой **4c-анти** и (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой **4c-син** кислот.

Подобная стереоселективность согласуется с предполагаемым механизмом, описанным в предыдущем разделе для алкилирования бензола кислотами **3a** и **3b**. Катализатор из-за стерических затруднений первоначально вынужден образовывать комплекс с двойной связью со стороны, противоположной углеродному мостику. Затем активированная двойная связь реагирует с бензолом с противоположной стороны (Схема 73).

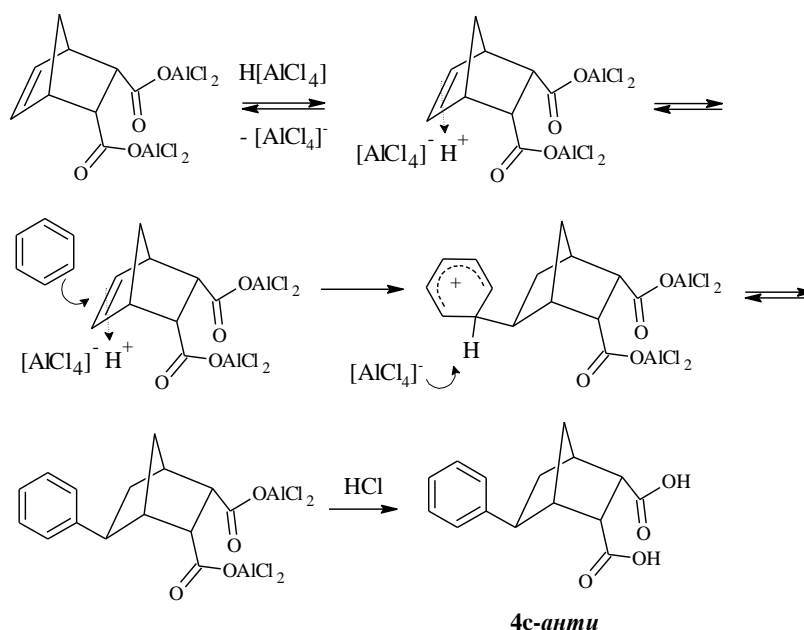
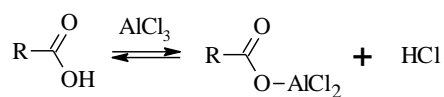


Схема 73 – Предполагаемый механизм алкилирования бензола кислотой **3c**.

Соединение **4c-анти** перевели в диметилловый эфир метилированием диазометаном в хлороформе, и проанализировали методом ГХ-МС. По данным ГХ-МС продуктом является соединение с молекулярной массой 288.

Структура (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты **4c-анти**, подтвержденная спектроскопией ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC (все данные приведены в экспериментальной части) представлена на рисунке 8.

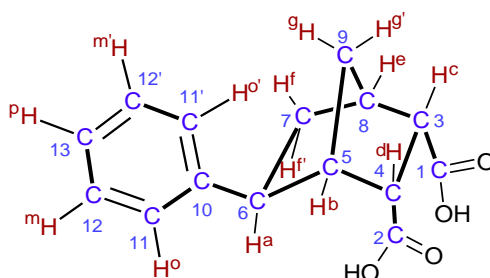


Рисунок 8 – Нумерация атомов кислоты **4c-анти**.

В отличие от кислоты **3c** использование в описанной реакции алкилирования (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-5-метилбицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **3d** в указанных условиях приводит к образованию лактона вместо продукта алкилирования, который в этом случае не образуется вовсе (Схема 74).

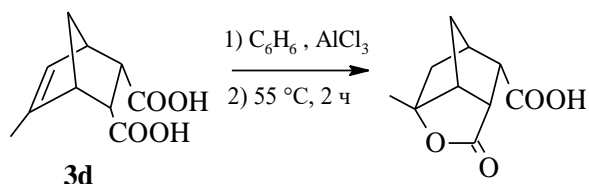


Схема 74 – Образование лактона при использовании метилзамещенных норборненовых дикислот в реакции алкилирования.

Наличие метильной группы возможно создает условия для образования третичного карбокатиона и обратимости реакции, а строение норборнанового фрагмента способствует замыканию лактонного цикла в отличие от циклогексанового субстрата, поэтому в условиях термодинамического контроля в реакционной смеси происходит образование медленно образующегося, то термодинамически более устойчивого лактона. Кроме того, наличие более объёмного, чем водород, метильного заместителя приводит к дополнительному повышению энергии переходного состояния реакции алкилирования, из-за чего путь внутримолекулярной циклизации становится более предпочтительным.

2.2.4 Алкилирование бензола имидами на основе циклоалк-4-ен-1,2-дикарбоновых кислот и природных аминокислот

Для того, чтобы перейти от общей структуры целевых аминокислот, приведенной на схеме 10, к хиральным молекулам, содержащим фрагмент природной аминокислоты (Схема 11), которые после введения дополнительной аминогруппы уже могут выступать мономерами для получения ПАИ, возможно использование двух путей синтеза – имидизацию уже полученных алкилированных производных дикарбоновых кислот или их ангидридов или имидизацию исходных дикарбоновых кислот и последующее их алкилирование. Нами в соответствии со вторым методом была проведена имидизация полученных ангидридов **2a** и **2c**.

Реакция имидизации исходных непердельных ангидридов кислот **2a** и **2c** была проведена согласно описанной в литературе методике [104] с хорошими выходами (83-93 %) при нагревании их в ледяной уксусной кислоте с природными аминокислотами (Схема 75). В качестве аминокислот были использованы L-валин и L-лейцин.

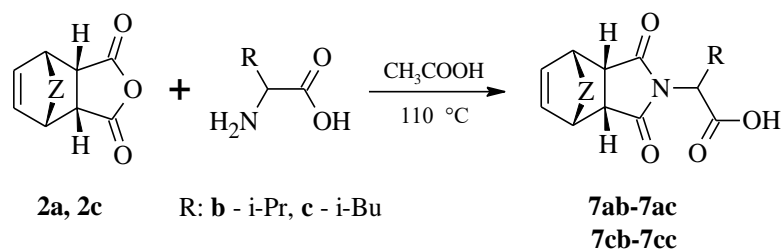


Схема 75 – Реакция имидизации непредельных вицинальных дикарбоновых кислот, где **2a**, **7ab-7ac**: Z – отсутствует; **2c**, **7cb-7cc**: Z – CH₂.

В качестве заключительной стадии синтеза были предприняты попытки алкилирования бензола полученными имидами **7ab** - **7cc** при различных условиях. В качестве растворителя использовался алкилируемый субстрат – бензол, а в качестве кислоты Льюиса – хлорид алюминия или железа. Обнаружено, что в ходе реакции при любых условиях происходит раскрытие имидного цикла с образованием циклоалкандикарбоновых кислот **3a-3c**. Использование в качестве катализатора кислот Бренстеда (концентрированной серной кислоты) привело к аналогичным результатам (Схема 76).

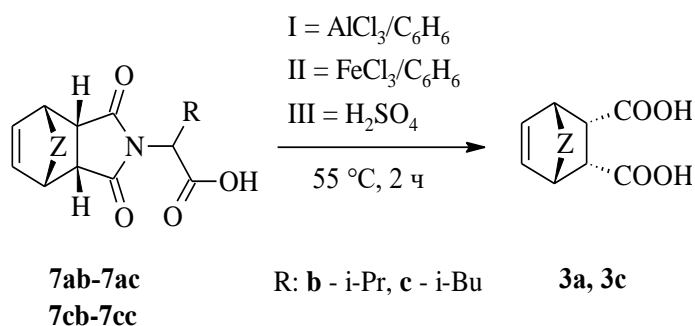


Схема 76 – Алкилирование бензола имидами природных аминокислот, где **3a**, **7ab-7ac**: Z – отсутствует; **3c**, **7cb-7cc**: Z – CH₂.

Таким образом, синтез целевых веществ-предшественников мономеров по схеме имидизация – алкилирование не дал положительных результатов и оказался непригодным для синтеза мономеров ПАИ.

2.3 Синтез имидов на основе фенилциклоалкандикарбоновых кислот и производных трифторметиланилина

Была исследована реакция синтеза имидов на основе синтезированных кислот **4a-син**, **4b-син**, **4b-анти** и **4c-анти** с производными 3-трифторметиламинобензола **8a-8d** (Схема 77). Как показано ранее во «Введении», подобные амины обладают хорошим потенциалом в качестве биологически активных веществ, обладающих противоопухолевыми свойствами. Из литературных данных известно, что многие из соединений, содержащих в своей структуре замещенный 3-трифторметилфенильный радикал, обладают противораковыми свойствами.

Поэтому среди задач настоящей работы был синтез новых перспективных цитостатических агентов на основе 3-трифторметилфенильных производных фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот.

Поскольку ароматические амины, содержащие группу CF_3 , являются слабыми нуклеофилами, то в ходе реакции возможно как полное, так и неполное замыкание имидного цикла, приводящее к образованию изомерных амидов. Задача исследования заключалась в изучении зависимости характера продуктов реакции и их соотношения (имид/амиды) от условий протекания: используемого растворителя и использования вспомогательных реагентов.

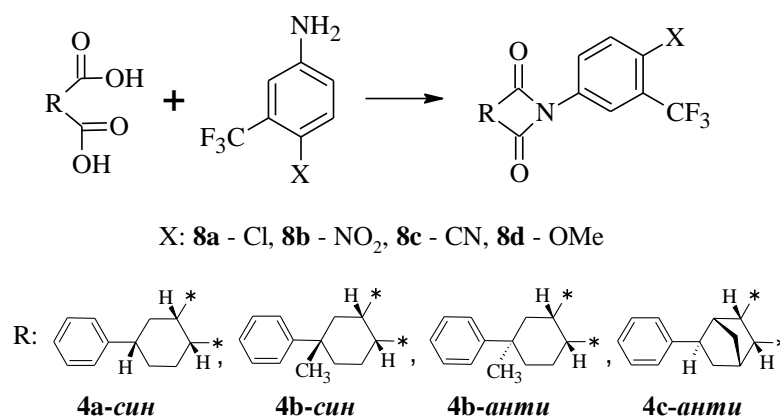


Схема 77 – Реакция синтеза имидов на основе кислот **4a-син**, **4b-син**, **4b-анти** и **4c-анти** с производными 3-трифторметиламинобензола **8a-8d**.

Было установлено, что уксусная кислота при нагревании способствует замыканию ангидридного цикла в кислоте **4c-анти** (см. далее), а поскольку ангидрид является более сильным ацилирующим агентом, чем кислота, то синтез имидов в ледяной уксусной кислоте был проведен при нагревании. По данным ЯМР ^1H в ходе реакции образуется смесь 70 % имида и 30 % изомерных амидов I и II (Схема 78). Последующее добавление уксусного ангидрида, как водоотнимающего агента, не приводит к желаемому результату и удается выделить смесь имида и амида I в соотношении 4:1.

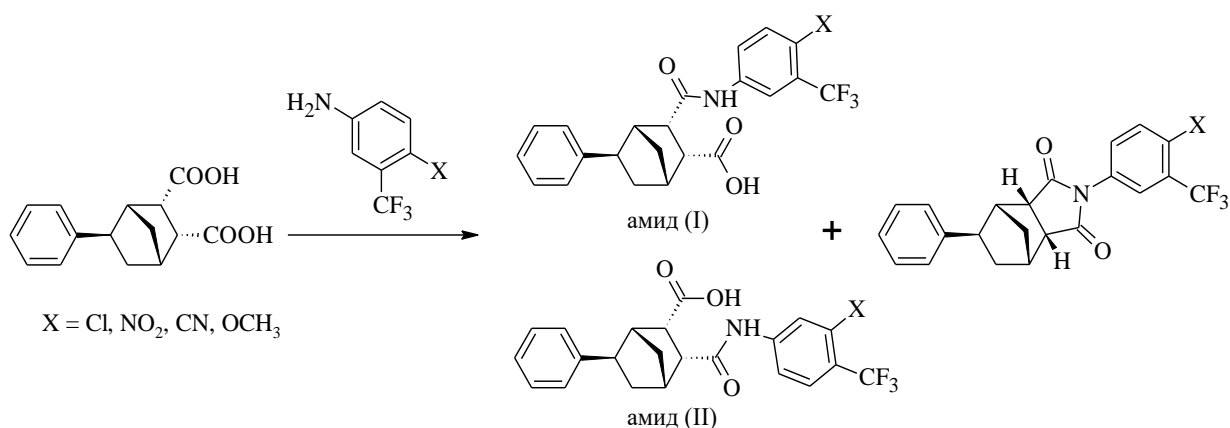


Схема 78 – Образование имидов и изомерных амидов в реакции имидизации.

Дополнительная термическая ангидризация в условиях циклизации в уксусной кислоте приводит к образованию имида, но общий выход продукта существенно уменьшается (Таблица 10).

Использование в качестве электрофильных катализаторов 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDI) и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI) также не привели к желаемому результату. Использование в качестве растворителя ДМСО или ацетона приводит к образованию имида в количестве 5 %, а в хлористом метиле реакция не идет, и в ходе синтеза были выделены исходные соединения (Таблица 10).

Таблица 10 – Влияние условий проведения реакции имидизации на соотношение и выход продуктов.

Кислота	Амин	Условия реакции	Соотношение имид/амиды, %	Выход продуктов, %
4с-анти	8а-8d	AcOH, t = 120 °С, 5 ч	70/30	74–82
	8а-8d	1) AcOH, t = 120 °С, 5 ч 2) Ac ₂ O, t = 130 °С, 3 ч	80/20	77–81
	8а-8d	1) AcOH, t = 120 °С, 5 ч 2) EtOH, Δ	100/0	35–46
	8а-8d	EDI – ДМСО, t = 20 °С, 5 ч	100/0	≤ 5
4с-анти	8а-8d	EDI – Me ₂ CO, t = 20 °С, 5 ч.	0/100	≤ 5
	8а-8d	CDI – Me ₂ CO, t = 20 °С, 5 ч	100/0	≤ 4
	8а-8d	CDI – CH ₂ Cl ₂ , t = 20 °С, 5 ч	-	0
4а-син	8а-8d	EDI – ДМСО, t = 20 °С, 5 ч	100/0	≤ 4
	8а-8d	EDI – Me ₂ CO, t = 20 °С, 5 ч	0/100	≤ 6
	8а-8d	CDI – Me ₂ CO, t = 20 °С, 5 ч	100/0	≤ 5
	8а-8d	CDI – CH ₂ Cl ₂ , t = 20 °С, 5 ч	-	0

Было выяснено, что для кислот **4а-син**, **4b-син** и **4b-анти** уксусная кислота не способна катализировать образование ангидридов **9а-син**, **9b-син** и **9b-анти**. Поэтому ангидризация была проведена отдельно на примере реакции с кислотой **4а-син**, которую переводили в ангидрид нагреванием в уксусном ангидриде в течение 4 часов (Схема 79).

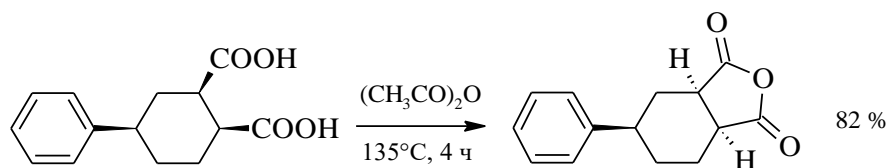


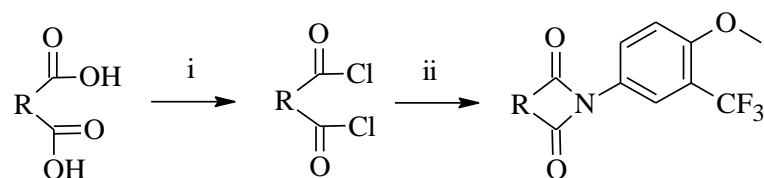
Схема 79 – Получение ангидрида кислоты **4а-син**.

Синтезированный ангидрид **9a-син** затем использовали для синтеза имидов. Реакцию проводили в апротонных растворителях (ДМФА, толуол) с добавлением ТЭА или в смеси пиридина и уксусной кислоты в соотношении 2:3. Данные, полученные в процессе реакции, представлены в таблице 11. Во всех случаях происходило образование только имида с различными выходами.

Таблица 11 – Влияние условий проведения реакции имидизации на соотношение и выход продуктов при использовании ангидрида **9a-син**.

Ангидрид	Амин	Условия реакции	Соотношение имид/амиды, %	Выход продуктов, %
9a-син	8c, 8d	ДМФА - ТЭА, t = 150 °С, 5 ч	100/0	48–56
	8c, 8d	PhMe - ТЭА, t = 100 °С, 5 ч	100/0	67–72
	8c, 8d	AcOH - Py, t = 110 °С, 5 ч	100/0	32–34

Также в ходе достижения цели нами была опробована методика получения имидов через стадию получения дихлорангидридов **10a-син** и **10c-анти** соответствующих кислот. Последние были получены двумя путями: с использованием тионилхлорида и при помощи системы трифенилфосфин – четырехлористый углерод. Полученные дихлорангидриды затем вводили в реакцию с амином **8d** (Схема 80).



i - SOCl₂/ДМФА, 60 °С или Ph₃P/CCl₄, комн. темп.;
ii - **8d**, Py, 60 °С.

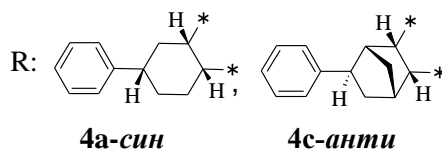


Схема 80 – Получение имидов через стадию образования дихлорангидридов **10a-син** и **10c-анти**.

В обоих случаях удалось осуществить синтез имидов с приемлемыми выходами (70–76 %).

Тионилхлорид может способствовать изменению конфигурации хиральных атомов углерода, поэтому стереохимическая чистота получаемых дихлорангидридов была проверена методом зонного капиллярного электрофореза и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C реакционной смеси (данные приведены в экспериментальной части работы). По результатам анализа в ходе

реакции не происходит обращения конфигурации атомов углерода при карбоксильных группах кислоты. Подобное поведение наблюдается и для гораздо более мягких условий проведения хлорирования с использованием системы трифенилфосфин – четырехлористый углерод.

Также были опробованы методики получения имида в *one-pot* реакциях, в которых происходило взаимодействие замещенного трифторметиланилина с непосредственно образующимися в реакционной среде ацилирующими реагентами. Так, при нагревании смеси пиридина, кислоты, амина и тионилхлорида, с выделением продукта после окончания реакции методом осаждения в воду, с хорошим выходом (76–85 %) происходит образование имида. (Схема 81).

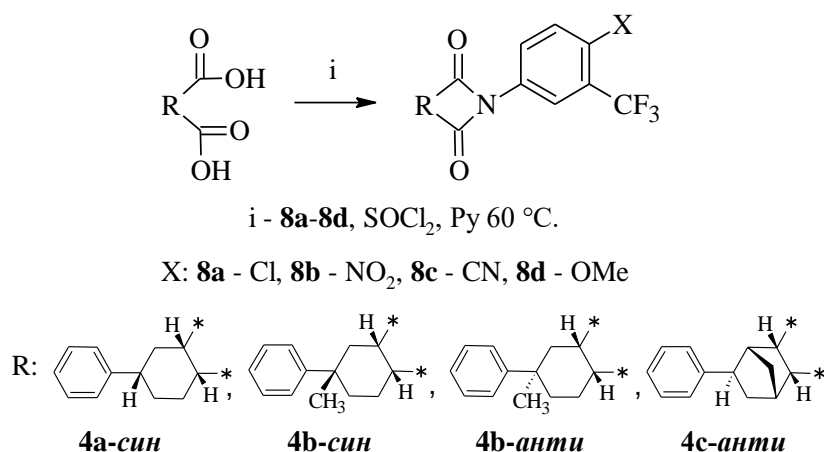


Схема 81 – Получение имидов в *one-pot* реакциях в системе SOCl_2 - Py.

Строение образующихся продуктов было подтверждено спектроскопией ИК, ЯМР ^1H , элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения, данные приведены в экспериментальной части работы.

2.4 Синтез хиральных имидов нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты

Как было указано ранее, мономер ПАИ должен содержать аминогруппу, необходимую для образования амидных связей, и хиральный центр, отвечающий за вторичную структуру будущего полимера. Для введения хирального центра строго определенной конфигурации использовались энантимерно чистые, природные L-аминокислоты. Для введения аминогруппы было проведено нитрование фенильной группы кислот **4a-4c** с последующим каталитическим восстановлением.

Таким образом, синтез мономеров был проведен в соответствии с планом синтеза, изображенным на смехе 82.

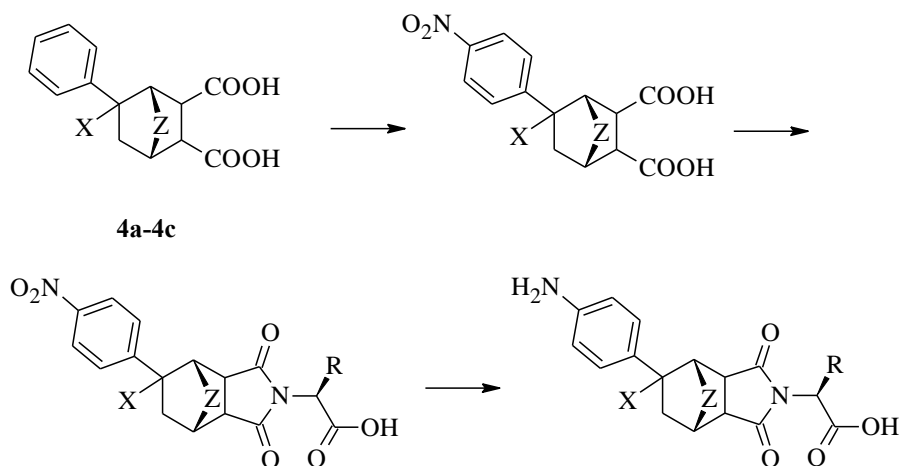


Схема 82 – Схема синтеза целевых полиамидоимидов, где X – H или CH_3 , Z – CH_2 или отсутствует; R – остаток, соответствующий природной аминокислоте.

В работе [105] было проведено исследование влияния различных факторов на региоселективность и стереохимический результат реакции нитрования диастереомеров **4c-анти** и смеси диастереомеров **4a** и было установлено, что лучшими условиями для проведения нитрования является использование раствора безводной азотной кислоты в хлороформе, при этом образуется смесь изомеров с бóльшим содержанием *para*-продукта. Поэтому были использованы аналогичные условия для синтеза нитрокарбоновых кислот.

Дикарбоновые кислоты **4a-4c** плохо растворимы в хлороформе, поэтому для проведения реакции было проведено нитрование не самих кислот, а их ангидридов **9a-9c**, которые в хлороформе хорошо растворимы (Схема 83).

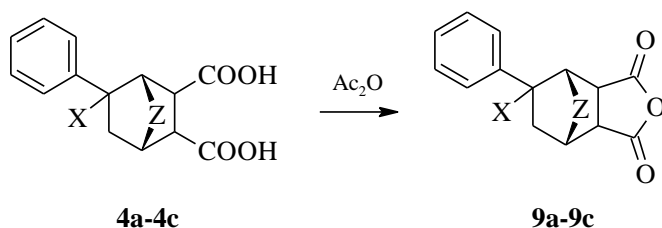


Схема 83 – Ангидридизация фенилциклоалканкарбоновых кислот **4a-4c**, где **4a**, **9a**: X – H , Z – отсутствует; **5b**, **9b**: X – CH_3 , Z – отсутствует; **5c**, **9c**: X – H , Z – CH_2 .

Нитрование ангидридов **9a-9c** проводили согласно описанным выше условиям (Схема 84). После реакции нитрования спектроскопией ИК и ЯМР 1H было установлено раскрытие ангидридного цикла и образование смеси *орто*- и *пара*- изомеров дикарбоновых кислот в соотношении 1:3 соответственно (содержание *мета*-изомера не превышает 5%).

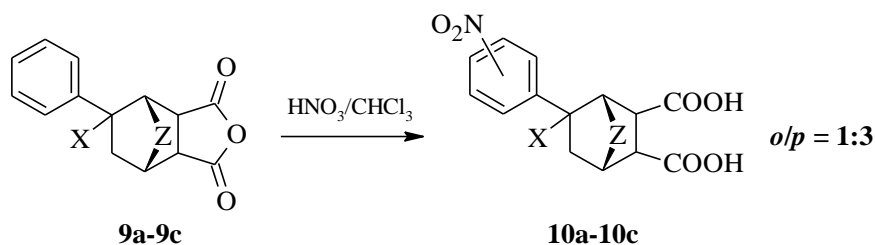


Схема 84 – Нитрование ангидридов **9a-9c**. **9a, 10a**: X – H, Z – отсутствует; **9b, 10b**: X – CH₃, Z – отсутствует; **9c, 10c**: X – H, Z – CH₂.

По причине меньшей растворимости *para*-изомера в ледяной уксусной кислоте, перекристаллизацией удается выделить *para*-продукт (Схема 85). В случае использования кислоты **10c** в процессе перекристаллизации вместо кислоты **11c** был выделен ангидрид **12c**. Можно предположить, что в связи с благоприятным расположением карбоксильных групп замыкание ангидридного цикла в кислоте **11c** происходит легко, поэтому уксусная кислота катализирует реакцию его образования.

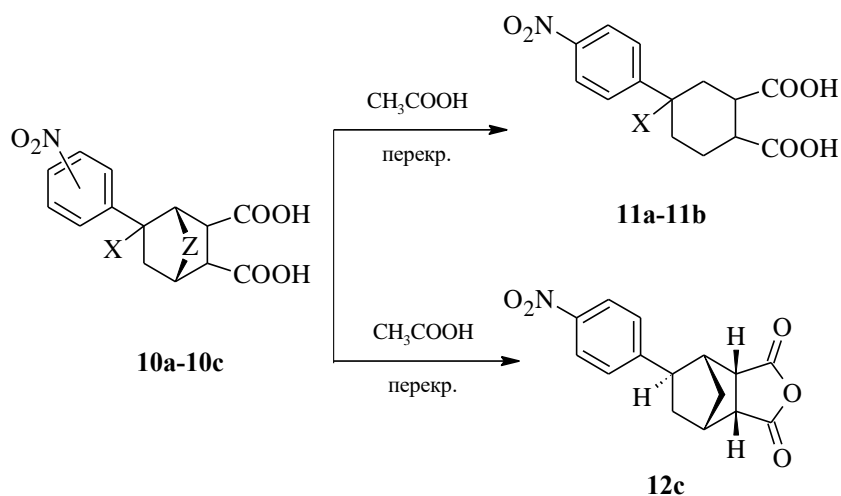


Схема 85 – Перекристаллизация полученных нитропроизводных. **10a, 11a**: X – H, Z – отсутствует; **10b, 11b**: X – CH₃, Z – отсутствует; **10c, 12c**: X – H, Z – CH₂.

Наличие только *para*-изомеров, полученных в результате перекристаллизации, было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ВЭЖХ. В спектре ЯМР ¹H наблюдаются два дублета, соответствующие сигналам ароматических протонов *para* – изомера: 7.4 (2H, d, J=8.8) и 8.1 м.д. (2H, d, J=8.8) для циклогексановых производных; 7.4 (2H, d, J=8.8) и 8.1 (2H, d, J=8.8) м.д. для норборнанового производного.

Ангидриды **12a** и **12b** нитрокарбоновых кислот были синтезированы практически с количественным выходом аналогично ангидридам **9a** и **9b** (Схема 83), нагреванием дикарбоновых кислот **11a** и **11b** в 4-х кратном избытке уксусного ангидрида.

Из ангидридов **12a-12c** были синтезировали имиды **13aa-13cc** (Схема 85). Для этого их нагревали в уксусной кислоте с природными аминокислотами (L-α-аланин, L-валин, L-лейцин) (Схема 86).

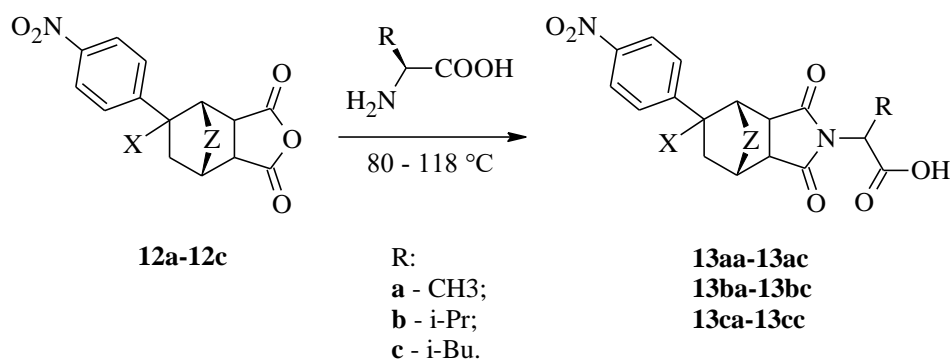


Схема 86 – Имидизация ангидридов нитрокарбоновых кислот природными аминокислотами.
12a, 13aa-13ac: X – H, Z – отсутствует; **12b, 13ba-13bc:** X – CH₃, Z – отсутствует; **12c, 13ca-13cc:** X – H, Z – CH₂.

Имидизацию ангидрида **12c** проводили в ледяной уксусной кислоте при нагревании до 80 °С в течение 4-5 часов. Установлено, что ангидрид **12c** является более реакционноспособным и легко вступает в реакцию с природными аминокислотами. Ангидриды **12a** и **12b** реагируют с образованием смеси амида и имида даже при более длительном времени выдержки и более высокой температуре (Таблица 12). Продукты реакции выделялись осаждением в воду, имиды очищали колоночной хроматографией, строение продуктов подтверждено спектроскопией ИК, ЯМР ¹H, ¹H-¹H NOESY, элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Таблица 12 – Влияние условий проведения реакции имидизации на соотношение и выход продуктов при использовании ангидридов **12a-12c**.

Ангидрид	Аминокислота	Условия реакции	Соотношение имид/амиды, %	Выход имида, %
12a	a-c	AcOH, t = 80 °С, 5 ч	15/85 – 20/80	66–79
	a-c	AcOH, t = 118 °С, 5 ч	9/91 – 13/87	72–84
	a-c	AcOH, t = 118 °С, 10 ч	9/91 – 13/87	72–84
12b	a-c	AcOH, t = 80 °С, 5 ч	18/82 – 21/79	65–78
	a-c	AcOH, t = 118 °С, 5 ч	15/80 – 18/82	71–82
	a-c	AcOH, t = 118 °С, 10 ч	15/80 – 18/82	71–82
12c	a-c	AcOH, t = 80 °С, 5 ч	100/0	83–94

Поскольку для ангидридов **12a** и **12b** происходит не полное замыкание имидного цикла при данных условиях, полученные амиды подвергались дополнительной термической обработке (нагреванием после перекристаллизации из этанола) для замыкания цикла.

Образующиеся имиды содержат хиральные атомы углерода (в первую очередь при карбоксильных группах), которые могли изменить свою конфигурацию в процессе синтеза из-за рацемизации связанной с наличием атома водорода при карбоксильных группах.

Известно [106], что α -атом углерода природной аминокислоты способен обращать конфигурацию в кислых и щелочных средах при нагревании, поэтому для синтеза мономеров оптически активных ПАИ (для которых стереохимическая чистота критически важна для образования вторичной структуры) необходимо проверить сохранение конфигурации всех хиральных центров полученных имидов.

Информация о стереохимическом результате реакции была получена при изучении электрофореграмм образующихся имидов. Обнаружено, что образующиеся имиды представляют собой смесь двух веществ с очень близкими физическими свойствами, по всей видимости диастереомеров (Рисунок 9).

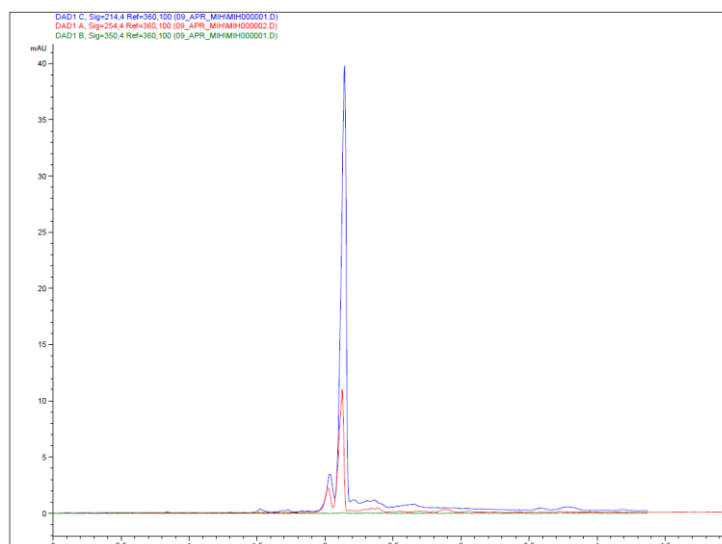


Рисунок 9 – Электрофореграмма имида **13ss**. Соотношение пиков 9/91.

Для имидов, полученных при дополнительной термической циклизации, доля минорного диастереомера, как следует из электрофореграммы, возрастает (Рисунок 10).

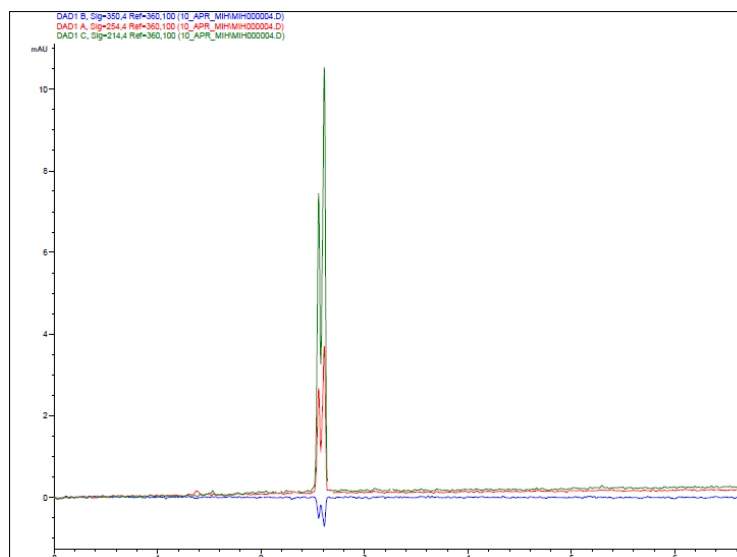


Рисунок 10 – Электрофореграмма имида **13bc**. Соотношение пиков 39/61.

Поскольку обращение конфигурации при хиральных атомах углерода могло происходить при любом хиральном центре образующегося имида и электрофореграмма не могла ответить на вопрос – при каком атоме именно это происходит, были изучены спектры ^1H - ^1H NOESY полученных диастереомеров.

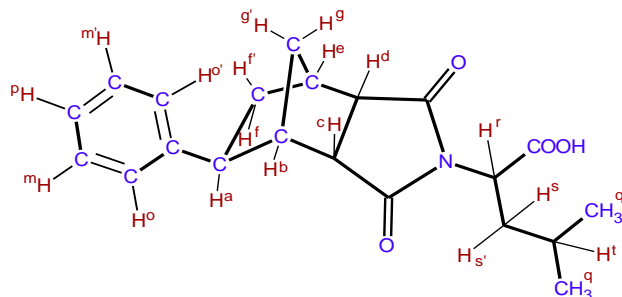


Рисунок 11 – Обозначение атомов имида **13cc**.

По данным спектроскопии ^1H - ^1H NOESY имида **13cc** (Рисунок 12 и экспериментальной части) наблюдается отсутствие кросс-пиков между протонами **d-f** и **c-a** и наличие корреляций **o/o'-f'**, **o/o'-g** и **d-c**, что указывает на экваториальное положение бензольного кольца и отсутствие обращения конфигурации у атомов углерода при карбоксильных группах.

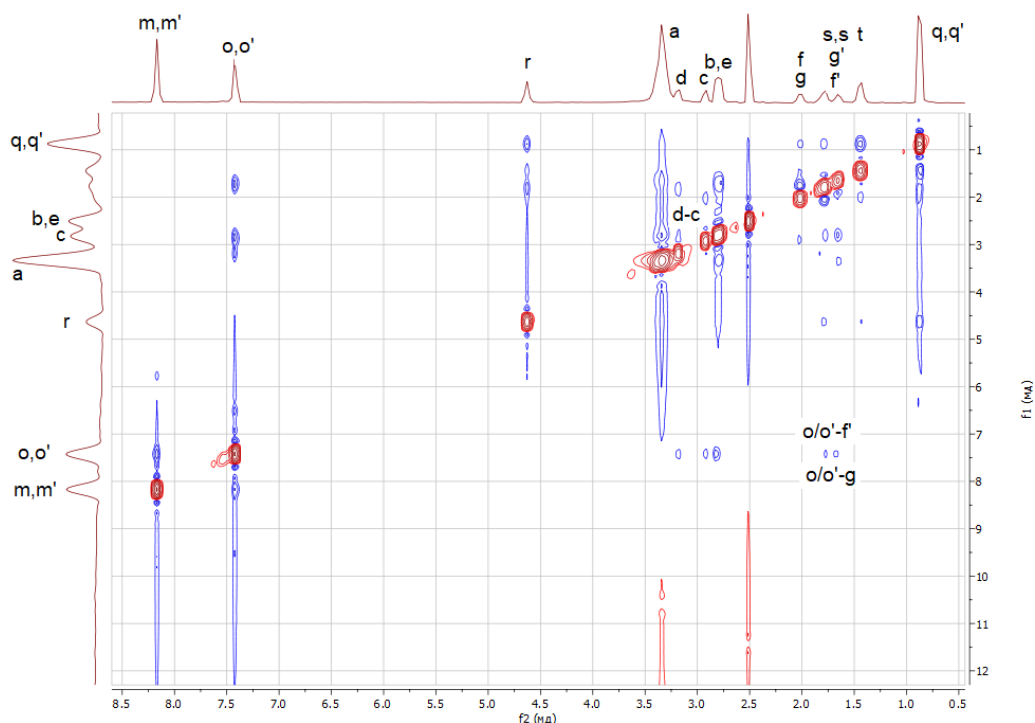


Рисунок 12 – ^1H - ^1H NOESY (500 MHz, DMSO-d_6) спектр имида **13cc**.

Для имида **13bc** (Рисунки 13-14) также наблюдается отсутствие кросс-пиков между протонами **b'-c,d** и наличие корреляций **a-c**, что указывает на экваториальное положение бензольного кольца и отсутствие обращения конфигурации у атомов углерода при карбоксильных группах.

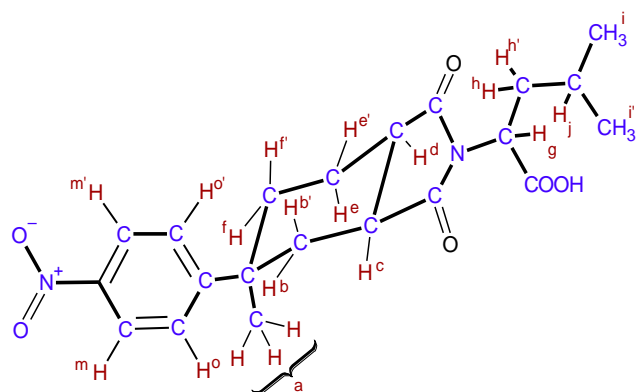


Рисунок 13 – Обозначение атомов имида **13bc**.

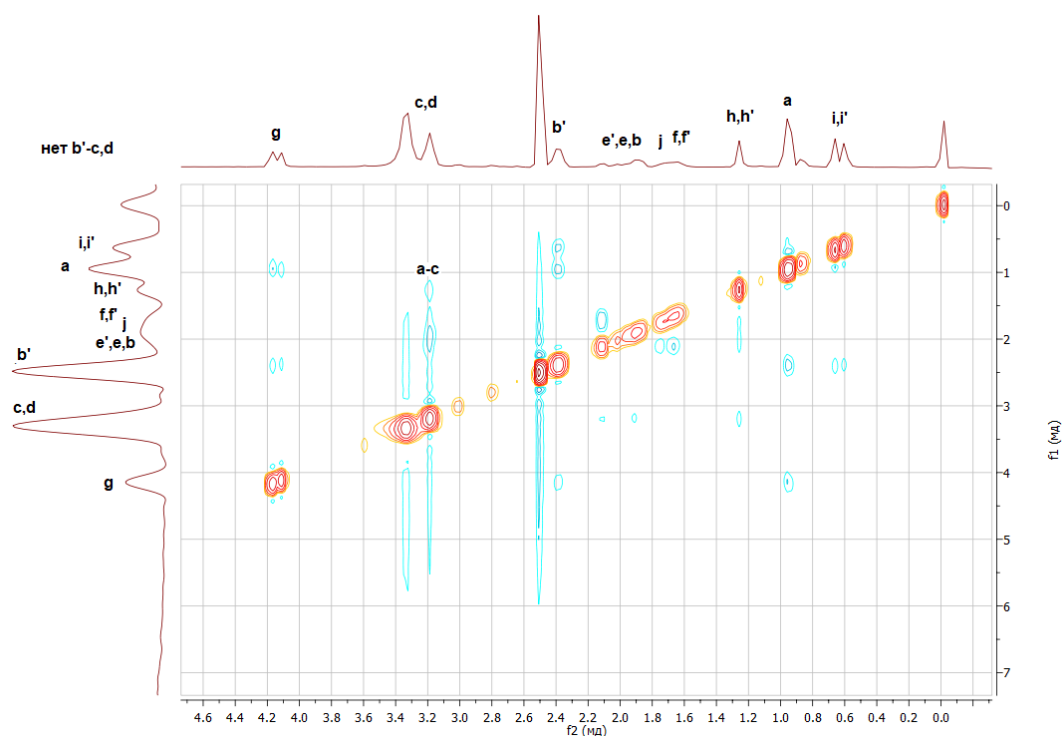


Рисунок 14 – ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, DMSO-d_6) спектр имида **13bc**.

По данным ^1H - ^1H NOESY установлено, что в ходе реакции происходит сохранение конфигурации атомов углеродов фенилциклоалкан-1,2-дикарбонового фрагмента. Поскольку данные спектра ^1H - ^1H NOESY позволяют надежно судить о конфигурации только хиральных центров, находящихся вблизи ароматического кольца, то можно предположить, что обращение конфигурации, наблюдаемое на электрофореграмме (Рисунок 9-10), происходит в результате частичного изменения конфигурации α -атома углерода природной аминокислоты (Схема 87). В подтверждение этому при сравнении двух спектров ^1H - ^1H NOESY можно отметить, что протон **г** (Рисунок 12) представляет из себя кватер, а учитывая данные по электрофореграмме данного соединения (Рисунок 9), можно судить о наличии пары изомеров, отличающихся конфигурацией атома углерода фрагмента природной аминокислоты, а протон **г** (Рисунок 14)

представляет из себя сложную комбинацию двух мультиплетов различной интенсивности, что свидетельствует о наличии пары диастереомеров, что и подтверждается данными электрофореза.

Для того, чтобы определить, происходит ли рацемизация хирального атома фрагмента аминокислоты, было измерено оптическое вращение 0.1 М растворов L-лейцина. Первый раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 5 часов, а второй при условиях проведения реакции имидизации: 80 °С в течение 5 часов. При этом происходила потеря оптической активности (первый раствор $\alpha = -0.8655^\circ$, второй $\alpha = -0.2597^\circ$). Таким образом, из-за рацемизации аминокислотного центра в ходе реакции имидизации образуются две энантиомерные пары.

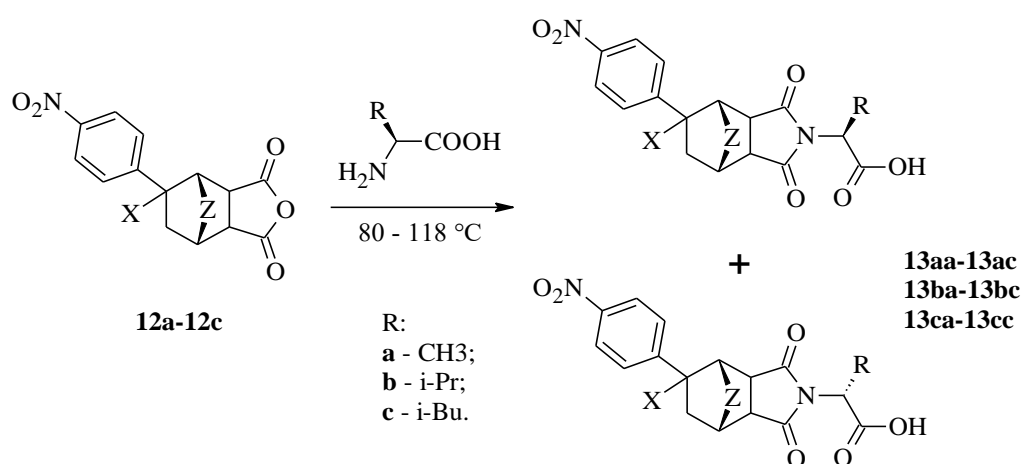


Схема 87 – Образование диастереомеров имидов в результате частичного изменения конфигурации α -атома углерода природной аминокислоты при нагревании в уксусной кислоте. 12a, 13aa-13ac: X – H, Z – отсутствует; 12b, 13ba-13bc: X – CH₃, Z – отсутствует; 12c, 13ca-13cc: X – H, Z – CH₂.

Так как для синтеза хиральных ПАИ необходимы диастереомерно чистые мономеры, то синтез имидов был проведен в ДМФА, поскольку его использование позволяет проводить реакцию синтеза имидов при комнатной температуре, в отличие от использования уксусной кислоты. В связи с плохой растворимостью образующийся имид выпадает в осадок, сдвигая равновесие реакции в сторону образования продуктов (Схема 88). Из-за мягких условий проведения реакции природная аминокислота не подвергается рацемизации и в ходе синтеза были выделены имиды с S-конфигурацией хирального атома углерода фрагмента аминокислоты, строение которых так же было доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹H-¹H NOESY, элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения. В электрофореграмме наблюдается только один сигнал имиды с S-конфигурацией хирального атома углерода (экспериментальная часть, стр. 109-114).

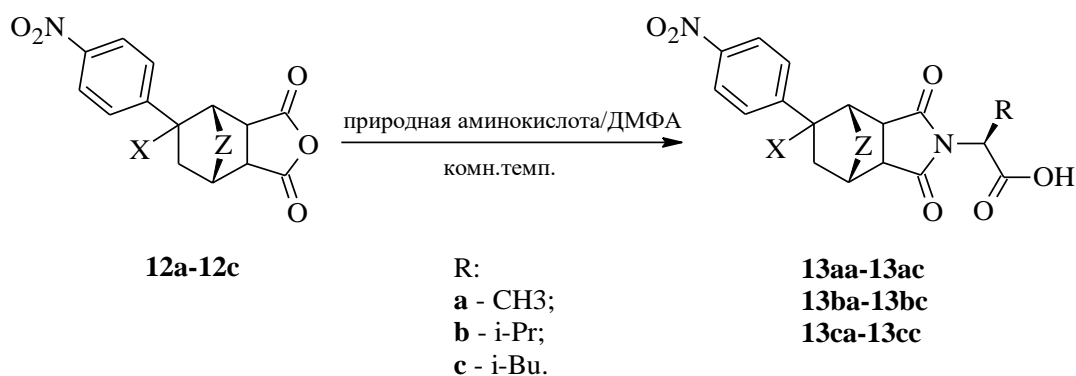


Схема 88 – Синтез диастереомерно чистых имидов. **12a, 13aa-13ac**: X – H, Z – отсутствует; **12b, 13ba-13bc**: X – CH₃, Z – отсутствует; **12c, 13ca-13cc**: X – H, Z – CH₂.

Таким образом можно сделать вывод, что данный способ является предпочтительным для синтеза диастереомерно чистых имидов нитрокарбоновых кислот на основе соединений **4a-4c**, поскольку позволяет сохранить конфигурацию всех хиральных центров.

2.5 Восстановление хиральных нитрокарбоновых кислот

Из литературных, приведенных в «Литературном обзоре», данных известно, что для получения аминокарбоновых кислот, содержащих имидный цикл, можно использованы различные восстановительные системы: олово или хлорид олова (II) и соляная кислота, дитионит натрия в воде и каталитическое восстановление водородом.

Нами было обнаружено, что при применении первой восстановительной системы (олово или хлорид олова (II) и соляная кислота) с использованием этанола в качестве растворителя наблюдается восстановление нитрогруппы до первичного амина с незначительными выходами. По данным ИК спектроскопии аминокислота находится в виде цвиттер-иона, поскольку наблюдаются валентные колебания -NH⁺ (2725 см⁻¹), -NHCO⁻ (1635, 1584 см⁻¹) и COO⁻ (1547 см⁻¹). При восстановлении хлоридом олова (II) в концентрированной соляной кислоте восстановление нитрогруппы не наблюдалось даже при нагревании до 90 °С (Схема 89).

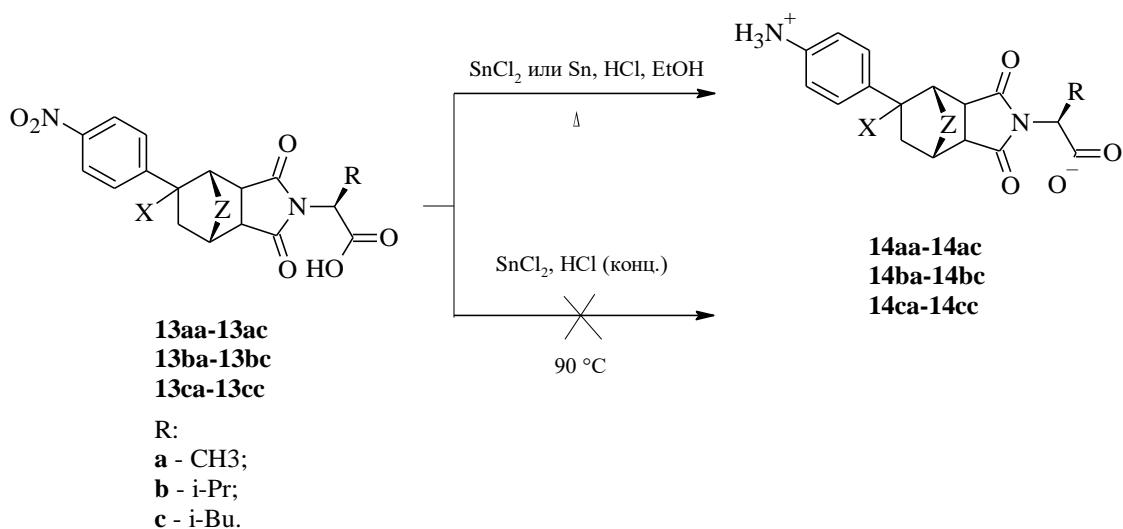


Схема 89 – Восстановление имидов нитрокарбоновых кислот оловом или хлоридом олова (II).
13aa-13ac, 14aa-14ac: X – H, Z – отсутствует; **13ba-13bc, 14ba-14bc:** X – CH₃, Z – отсутствует; **13ca-13cc, 14ca-14cc:** X – H, Z – CH₂.

Использование дитионита натрия в качестве восстановительной системы также не привело к хорошим результатам: из реакционной смеси выделяются исходные нитрокарбоновые кислоты (Схема 90). Синтез проводили в водно-щелочном растворе нагреванием до 90 °С в течение 3 часов.

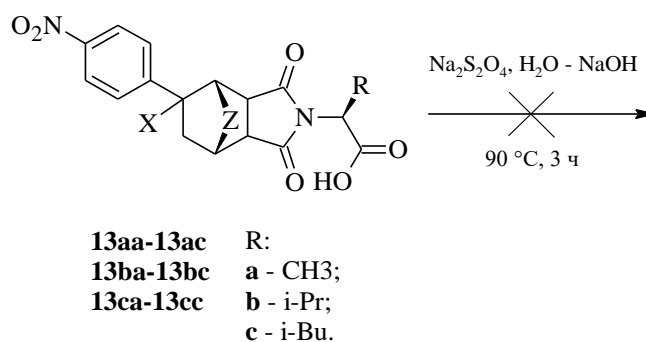


Схема 90 – Восстановление имидов нитрокарбоновых кислот дитионитом натрия в щелочной среде. **13aa-13ac:** X – H, Z – отсутствует; **13ba-13bc:** X – CH₃, Z – отсутствует; **13ca-13cc:** X – H, Z – CH₂.

Вследствие малой активности неорганических восстановительных систем и возможности разрушения имидного цикла, применено каталитическое восстановление водородом при различных условиях. В качестве катализатора были использованы палладий на угле (Pd/C), КПП (Pd/Al₂O₃) и никель Ренея с использованием в качестве растворителя ацетона или этилового спирта (Схема 91).

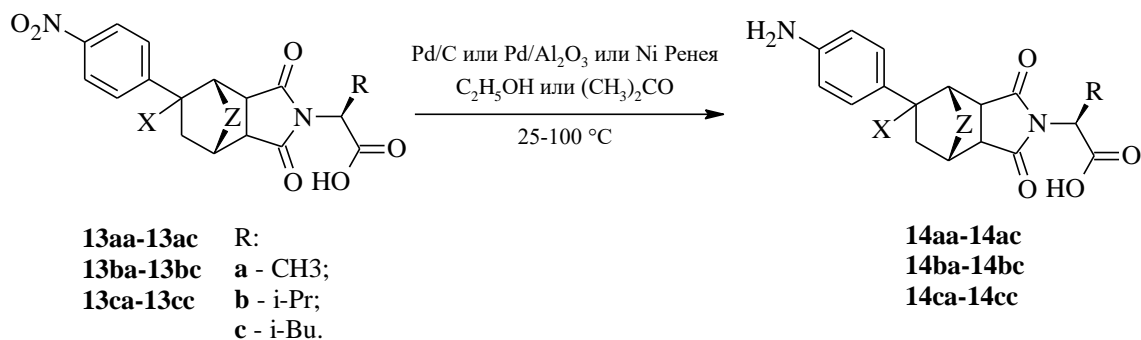


Схема 91 – Каталитическое восстановление имидов нитрокарбоновых кислот водородом.
13aa-13ac, 14aa-14ac: X – H, Z – отсутствует; **13ba-13bc, 14ba-14bc:** X – CH₃,
 Z – отсутствует; **13ca-13cc, 14ca-14cc:** X – H, Z – CH₂.

Процесс проводили при различных температурах и давлениях. Реакционную смесь анализировали с помощью ВЭЖХ и ИК спектроскопией. Данные по восстановлению нитрогруппы представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Протекание восстановления нитрогруппы в зависимости от растворителя и применяемого катализатора при различных условиях.

Катализатор	Растворитель	Температура, °C	Давление, атм	Выход амина, %
Pd/C	Этиловый спирт	25–40	25-40	0
Pd/C	Этиловый спирт	50	25	31–34
Pd/C	Этиловый спирт	65	25	34–38
Pd/C	Этиловый спирт	50	40	38–45
Pd/C	Этиловый спирт	65	40	41–48
Pd/C	Этиловый спирт	100	40	73–88
Pd/C (акт.)	Этиловый спирт	50	25	> 72
Pd/C	Ацетон	25–65	25–40	0
Pd/Al ₂ O ₃	Этиловый спирт	25–65	25–40	0
Pd/Al ₂ O ₃	Ацетон	25–40	25–40	0
Pd/Al ₂ O ₃	Ацетон	50	40	27-31
Ni-Re	Ацетон	25–65	25–40	0
Ni-Re	Этиловый спирт	25–50	25–40	0
Ni-Re	Этиловый спирт	65	40	64–71
Ni-Re	Этиловый спирт	70	65	73–81

При использовании этилового спирта в качестве растворителя и палладия на угле в качестве катализатора при давлении 25 атм восстановление нитрогруппы наблюдается только при температуре выше 50 °C (выход амина составил не выше 34 % при 50 °C и 38 % при 65 °C). Увеличение давления до 40 атм способствует более полному протеканию реакции, но восстановление нитрогруппы происходит также при температуре выше 50°C. По данным ИК спектроскопии не наблюдается образование цвиттер-иона (отсутствие сигналов COO⁻, NH⁺, но присутствие валентных колебаний группы NH₂ (3448, 3358 см⁻¹), OH (2612 см⁻¹), C=O (1705 см⁻¹) и деформационные колебания группы OH (834 см⁻¹).

В случае производных норборнана неполное восстановление возможно связано с малой растворимостью исходной нитрокислоты в этиловом спирте, поэтому растворитель был заменен на ацетон. По причине протекания побочной реакции разрушения имидного цикла процесс проводили при температуре не выше 50 °С. При использовании в качестве катализатора палладия на угле восстановление не протекает совсем и не зависит от изменения давления и температуры. Замена катализатора на КППГ приводит к восстановлению нитрогруппы, но с выходом целевого продукта не выше 31 % при 50 °С, при более низкой температуре процесс не протекает и выделяется исходная нитрокислота.

Образование аминогруппы не происходит при использовании в качестве растворителя этилового спирта и катализатора КППГ даже при температуре выше 50 °С и давлении 40 атм. Возможно неполное протекание реакции восстановления связано с малой активностью катализатора при данных условиях, потому КППГ и палладий на угле заменили на никель Ренея. Применение данного катализатора также не привело к положительному результату.

Полное восстановление нитрокислоты происходит при увеличении температуры до 100 °С при давлении 40 атм в этиловом спирте в случае использования палладия на угле, а также при увеличении температуры до 70 °С при давлении 65 атм в этиловом спирте в случае использования никеля Ренея. Данный катализатор оказывается очень чувствительным к каталитическим ядам. Так, даже небольшое количество загрязнений (например, щелочи), оставшихся после процедуры получения и отмывки катализатора приводит к его полной дезактивации. Поэтому синтез с применением никеля Ренея хотя и возможен, но с практической точки зрения является неудобным. В отличии от этого более удобным является синтез с применением в качестве катализатора палладия на угле после его дополнительной активации водородом. После этого полное восстановление нитрогруппы протекает при более низкой температуре и давлении (50 °С, 25 атм). Выделение продукта проводилось фильтрацией катализатора с последующей отгонкой этилового спирта. Строение аминокарбоновых кислот было подтверждено методами ИК спектроскопии, спектрами ЯМР ¹Н, элементным анализом и масс-спектрометрией высокого разрешения.

2.6 Синтез мономеров оптически активных полиамидоимидов на основе хиральных аминокислот

Хиральные аминокарбоновые кислоты **14aa-14ac**, **14ba-14bc**, **14ca-14cc** отвечают всем требованиям, сформулированным ранее для мономеров оптически активных полимеров, поскольку данные соединения содержат в своей структуре аминогруппу, отвечающую за образование амидных связей; имидный цикл, который обладает потенциалом для придания полимеру высокой термостабильности; алифатический фрагмент, позволяющий увеличить

растворимость полимера в органических растворителях; хиральный фрагмент природной аминокислоты, необходимый для образования вторичной структуры, поэтому данные кислоты были использованы для синтеза мономеров ПАИ.

Выбор наиболее подходящих кислот был произведен с использованием моделей молекул, построенных при помощи компьютерного моделирования с учетом углов и длин связей. На рисунке 15 представлены трехмерные модели молекул **14bc-анти**, **14bc-син**, **14bb-син** и **14cc-анти**. При рассмотрении моделей указанных кислот был сделан вывод, что аминокислоты, содержащие в *син*-положении ароматическое кольцо, способны к закручиванию молекулы полимера и, соответственно, более склонны к образованию вторичной структуры, чем диастереомеры с *анти*-расположением фенильного фрагмента, а увеличение размеров алифатического фрагмента в природной аминокислоте не оказывает значительного влияния на расположение молекул в пространстве, поэтому в качестве объектов для синтеза мономеров ПАИ были использованы вещества **14bb-син** и **14bc-син**.

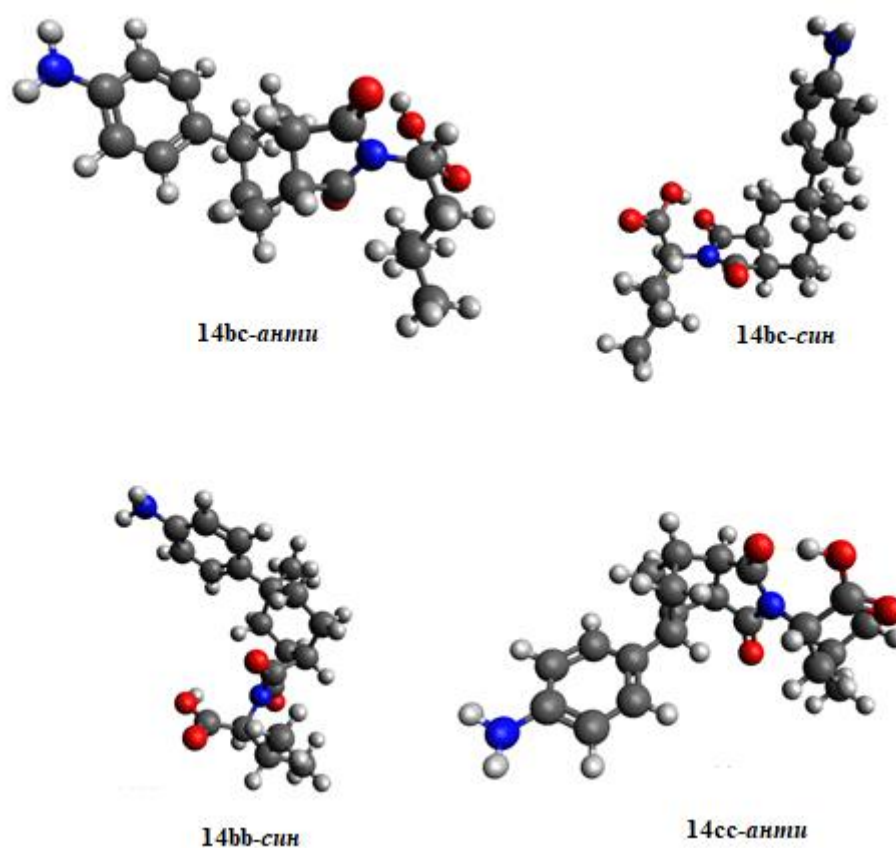


Рисунок 15 - Модели аминокислот, склонных к созданию вторичной структуры хирального полимера.

Синтез мономеров ПАИ осуществлялся в две стадии. На первой стадии аминокислоты **14bb-син** и **14bc-син** подвергли взаимодействию с диангидридом 3,3',4,4'-дифенилоксидтетракарбоновой кислоты (ДФО). Поскольку ранее установлено, что α -углерод фрагмента

природной аминокислоты при нагревании в кислой среде способен к обращению конфигурации, то реакцию проводили при невысоких температурах (40 °С) в смеси уксусной кислоты и пиридина, взятых в соотношении 3:2, в течение 5 часов (Схема 92).

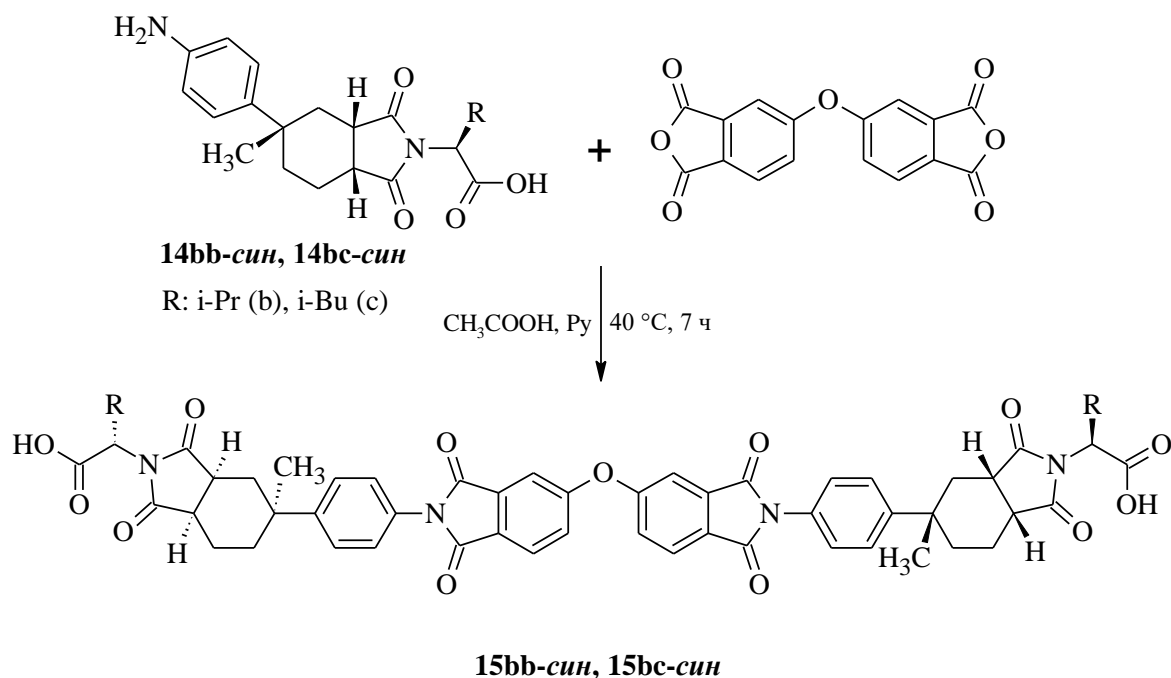


Схема 92 – Получение предшественника мономера для получения хиральных ПАИ.

На второй стадии полученные дикарбоновые кислоты **15bb-син** и **15bc-син** переводили в дихлорангидриды двумя путями: с использованием тионилхлорида и при помощи системы трифенилфосфин – четырехлористый углерод.

Синтез полимерных материалов осуществлялся на основе полученных дихлорангидридов карбоновых кислот с ароматическими диамидами в условиях низкотемпературной поликонденсации, который описан в «Приложение Б». ПАИ легко растворимы во многих органических растворителях, характеризуются высоким уровнем термостойкости и температурой стеклования

Автор работы выражает благодарность док. хим. наук, заведующему лабораторией синтеза высокотермостойких полимеров ФГБУ ИВС РАН Светличному В.М. за помощь в проведении поликонденсации и изучении свойств, полученных ПАИ.

3 Экспериментальная часть

3.1 Исходные соединения

Использовались коммерчески доступные реактивы марки «ч» или «хч» отечественного производства: малеиновый ангидрид, циклопентадиен, 1,3-бутадиен, 2-метил-1,3-бутадиена, алюминий хлористый, триэтиламин, тионилхлорид, дитионит натрия, гидразингидрат, пропиленоксид. Другие используемые реактивы – коммерчески доступные соединения, приобретались по каталогам «Acros», «Lancaster» и «Aldrich».

Растворители перед использованием осушали и перегоняли по описанным методикам [107].

Катализатор никель Реня получали в соответствии с методикой [108].

Дымящую азотную кислоту получали по методике [109].

Диазометан получали по методике [110].

3.2 Применяемые методы анализа

Спектроскопия ЯМР. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе «Bruker DRX-500» с рабочими частотами 500 МГц. Спектры ЯМР ^{13}C записывали на приборе «Bruker DRX-500» с рабочей частотой 125 МГц и на приборе «Bruker AM-300» с рабочей частотой 75 МГц. Спектры ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC записывали на приборе «Bruker DRX-500». Спектры записывали для растворов анализируемых соединений в $\text{DMSO-}d_6$ и CDCl_3 .

Хромато-масс-спектрометрия. Масс-спектры записывали на приборе GC/MS Perkin-Elmer «Clarus 500». Масс спектрометр – квадрупольный, тип ионизации электронный удар (электронная ионизация), энергия ионизации 70 эВ, температура источника ионизации 180 °С, частота сканирования – 5 с⁻¹, диапазон масс – 30-500 Да. Настройка масс-спектрометра проводилась по перфтортрибутилмину. Колонка газового хроматографа – капиллярная Elite 5MS, длина 30 м, диаметр 0,25 мм, толщина фазы 0.25 мкм.

ИК спектроскопия Инфракрасные спектры соединений записывали на приборе SpektrumRX-1 (PerkinElmer). Образец готовили в виде суспензии в вазелиновом масле между пластинками из бромистого калия. ИК спектры полимеров получали на спектрометре Vertex_70 фирмы Bruker с применением микроприставки однократно нарушенного полного внутреннего отражения (ОНПВО) Pike с рабочим элементом, изготовленным из ZnSe. При регистрации спектров ОНПВО вводилась поправка, учитывающая глубину проникновения в зависимости от длины волны.

Рентгеноструктурный анализ проводился в ресурсном центре «Рентгенодифракционные методы исследования» СПбГУ.

Экспериментальные интенсивности отражений измеряли на дифрактометре Agilent Technologies (Oxford Diffraction) «Supernova» двумерный высокоскоростной CCD ($\lambda(\text{Mo-K}\alpha)=0.71073 \text{ \AA}$). Материалы анода: микрофокусные источники излучения – MoK α , CuK α ; номинальный режим работы источников рентгеновского излучения: 40 кВ/1.5 мА. Расшифровку и уточнение структур проводили по программе SHELXTL с использованием Intrinsic Phasing и уточнены с помощью пакета уточнений SHELXTL, включенного в пакет программ OLEX22, с использованием минимизации методом наименьших квадратов. Эмпирическая коррекция поглощения была применена в программном комплексе CrysAlisPro3 с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK.

Монокристалл для рентгеновского анализа был выращен медленным испарением раствора дикарбоновой кислоты **3a** в бензоле при комнатной температура. Подходящий кристалл был выбран для изучения и находился при 100 °К во время сбора данных.

Газожидкостная хроматография. Хроматографический анализ проводили на хроматографе «Хром-5» с ионизационно-пламенным детектором на колонке с внутренним диаметром 3 мм и длиной 1.5 м. Жидкая фаза – 5 % SE-30 на Chromaton N-AW. Температура испарителя 260 °С. Температура в термостате колонки – 200 °С. Скорость газа носителя (азота) – $6.3 \cdot 10^{-7} \text{ м}^3/\text{сек}$.

Жидкостная хроматография. Чистоту синтезированных соединений определяли методом жидкостной хроматографии растворов в ацетонитриле на приборе Perkin Elmer «Series LS-200». Колонка C-18 (l 15 см, d 2 мм) с УФ-детектором ($\lambda_{\text{max}} = 210 \text{ нм}$). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды в объемном соотношении 80:20.

Тонкослойная хроматография (ТСХ). Тонкослойная хроматография осуществлялась на пластинках «Sulifol 201S», элюент петролейный эфир : этилацетат : метанол в соотношении 1:3:0,05 (об.).

Неводное потенциометрическое титрование кислот проводили с помощью иономера И-160МИ. Навеску образца, взвешенную с точностью до 0,0002 г, растворяли в смеси изопропанол – ацетон (1:1 об.). В качестве титранта использовали 0,1 М раствор КОН в этаноле.

Температуру плавления соединений определяли на приборе NAGEMA РНМК-05 и Electrothermal IA 9300 Series.

Приведенную вязкость синтезированных полимеров измеряли, используя вискозиметр Уббелоде.

Термогравиметрический анализ синтезированных полиамидоимидов проводили на приборе TG 209F1 фирмы Netzsch (Германия) в интервале температур 30 – 800 °С при скорости нагрева $10 \text{ град} \cdot \text{мин}^{-1}$ в инертной среде (аргон).

ДСК измерения проводили на приборе DSC 204 F1 фирмы Netzsch (Германия) при скорости подъема температуры 5 град·мин⁻¹ в интервале 60–300°C.

Удельное вращение синтезированных соединений определяли с помощью автоматического поляриметра Autopol III фирмы Rudolph Research Analytical (США).

Элементный анализ синтезированных соединений был выполнен на элементном анализаторе Vario EL III (Германия).

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 В) ионах. Интервал сканирования масс — m/z 50–3000 Д, калибровка — внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовали шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока 3 мкл·мин⁻¹. Газ-распылитель - азот (4 л·мин⁻¹), температура интерфейса 180 °С.

Капиллярный электрофорез проводили с помощью капиллярного электрофореза системы Agilent G7100A (США) с диодно-матричным детектором. Разделение проводили в кварцевом капилляре с внешним полиимидным покрытием (внутренний диаметр = 50 мкм, эффективная длина = 24,5 см). В качестве фонового электролита использовали водный раствор тетрабората натрия с концентрацией 20 mM (pH = 8). Регистрацию сигнала проводили в УФ-области спектра (214 нм). Ввод пробы осуществляли гидродинамически, напряжение составляло -15 кВ.

3.3 Методики синтеза соединений

3.3.1 Синтез ангидридов циклоалкен-1,2-дикарбоновых кислот 2a-2c

Ангидрид (1R,2S)/(1S,2R)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты 2a был получен согласно методике, изложенной в работе [96]. Выход 92%.

Ангидрид (1R,2S)/(1S,2R)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты 2b был получен согласно методике, изложенной в работе [97]. Выход 94%.

Ангидрид (1R,2S,3R,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислотой 2c был получен согласно методике, изложенной в работе [95]. Выход 97%.

3.3.2 Синтез циклоалкен-1,2-дикарбоновых кислот 3a-3c

0,5 моль соединений **2a-2c** внесли в химический стакан вместимостью 1000 см³, содержащий 500 см³ дистиллированной воды и нагрели при перемешивании при 95 °С до полного растворения осадка. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры,

выпавший осадок отфильтровали на воронке Бюхнера. Влажные кристаллы высушили при 50 °С.

(1R,2S)/(1S,2R)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновая кислота 3a: Выход 92%. $T_{пл} = 166-167$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2657 (ОН); 1693 (C=O); 1261 (C-O); 951 (ОН). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 3.18–3.34 (2H, m), 3.37–3.54 (2H, m), 3.85 (2H, t, $^3J_{CH-CH} = 5.15$), 6.62 (2H, s), 13.04 (2H, s).

(1R,2S)/(1S,2R)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновая кислота 3b: Выход 95%. $T_{пл} = 155-157$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2644 (ОН); 1699 (C=O); 1263 (C-O); 940 (ОН). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 2.64 (3H, s), 3.06-3.40 (4H, m), 3.71–3.87 (2H, m), 6.31 (1H, s), 13.00 (2H, s).

(1R,2S,3R,4S)-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновая кислота 3c: Выход 90%. $T_{пл} = 174-176$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2722 (ОН); 1711 (C=O); 1229 (C-O); 912 (ОН). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.28 (2H, dd, $^2J_{H-C-H} = 13.2$; $^3J_{CH-CH} = 4.1$), 3.02 (2H, s), 3.18 (2H, s), 6.10 (2H, s), 12.03 (2H, s).

3.3.3 Алкилирование бензола циклоалкен-1,2-дикарбоновыми кислотами 3a-3d

Методика I: В одnogорлую круглодонную колбу, вместимостью 1000 $см^3$, снабженную обратным холодильником, внесли 450 $см^3$ (5,29 моль) бензола и прибавляли 0,25 моль кислоты **3a-3d**. Реакционную смесь нагревали при перемешивании до 90 °С, затем смесь охлаждали до 55 °С и постепенно прибавляли в течение 1 часа 98,8 г (0,75 моль) хлорида алюминия. Через 2 ч смесь охлаждали, переносили в химический стакан вместимостью 2000 $см^3$ и приливали 1100 $см^3$ 3,5%-ной соляной кислоты. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили при температуре 50 °С.

В химический стакан вместимостью 500 $см^3$ внесли 400 $см^3$ 60 % уксусной кислоты и растворили в ней при перемешивании высушенный осадок, нагрели до 110 °С, выдержали при данной температуре при перемешивании до полного растворения осадка, а затем охладили полученный раствор до комнатной температуры. Смесь выдержали в течение 1 часа, затем выпавший осадок отфильтровывали на воронке Бюхнера. Влажные кристаллы высушили при 50 °С.

Методика II: В трехгорлую круглодонную колбу вместимостью 1000 $см^3$, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещали 98,8 г (0,75 моль) хлорида алюминия и 450 $см^3$ (5,29 моль) бензола. Реакционную смесь нагревали до 55 °С и добавляли в течение 1 часа 0,25 моль кислоты **3a-3d**. Затем полученную смесь нагревали еще в течение 1 часа. Через 2 часа полученную смесь выливали в 1100 $см^3$ 3,5 % раствора соляной кислоты. Выпавший осадок белого цвета отфильтровывали на воронке Бюхнера и сушили при температуре 50 °С. В химическом стакане вместимостью 2000 $см^3$ растворили полученное вещество в 400 $см^3$ 60 %

уксусной кислоте при комнатной температуре, нагрели до 110 °С, выдержали при данной температуре при перемешивании до полного растворения осадка, а затем охладили полученный раствор до комнатной температуры. Смесь выдержали в течение 1 часа, затем выпавший осадок отфильтровали на воронке Бюхнера. Влажные кристаллы высушили при 50 °С

(1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота 4a-син: Выход 61 %. $T_{пл} = 173\text{--}176$ °С. ИКС, см^{-1} : 2520 (ОН); 1680 (C=O); 1250 (C-O); 930 (ОН); 740, 710 (монозамещение в ароматическом кольце). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): $f' = 1.47$ (1H, qd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.6$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.4$), $b', f = 1.81$ (2H, td, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.1$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.4$), $a, e' = 1.87\text{--}2.01$ (2H, m), $b = 2.15$ (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.4$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 2.9$), $e, c = 2.43\text{--}2.51$ (2H, m), $d = 3.19$ (1H, m), $m, m', p = 7.15\text{--}7.23$ (3H, m), $o, o' = 7.29$ (2H, t, $J = 7.6$), COOH = 12.11 (2H, s). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 6=21.35; 8=24.17; 7=32.98; 5=35.19; 4=41.47; 3=41.93; 12=126.11; 11,11'=126.67; 10,10'=128.41; 9=146.22; 1=174.75; 2=174.83. ЯМР $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.47–32.98; 1.81–35.19; 1.83–32.98; 1.90–21.35; 2.15–35.19; 2.47–24.17; 2.47–41.93; 3.19–41.47; 7.19–126.67; 7.28–126.11; 7.29–128.41. ЯМР $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.47–1.81; 1.81–2.15; 1.83–1.47; 1.83–2.48; 1.91–2.15; 1.91–2.47; 2.15–1.81; 2.47–1.81; 2.47–3.19; 3.19–1.81; 3.19–2.15; 3.19–2.47; 7.19–6.96; 7.29–7.06. ЯМР $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.47–1.81; 1.47–2.47; 1.83–2.47; 1.83–3.19; 1.91–2.47; 1.97–1.47; 1.97–2.47; 2.15–1.47; 2.15–2.47; 2.15–3.19; 2.44–1.47; 2.44–1.81; 2.44–2.48; 2.48–3.19; 7.25–7.30. ЯМР $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.81–174.83; 1.90–174.75; 2.46–128.41; 2.46–146.22; 2.46–174.83; 7.18–127.67; 7.29–128.41; 7.29–146.22. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (%): C, 67.73; H, 6.50; O, 25.78, найдено: C, 67.69; H, 6.55; O, 25.76.

(1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-метил-4-метилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота 4b-анти: Выход 58 %. $T_{пл} = 174\text{--}177$ °С. ИКС, см^{-1} : 2678 (ОН); 1704 (C=O); 1263 (C-O); 944 (ОН); 764, 699 (монозамещение в ароматическом кольце). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): $a = 1.1$ (3H, s), $f = 1.37$ (1H, dt, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.4$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 3.0$), $b' = 1.49$ (1H, tt, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.4$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.0$), $b = 1.88\text{--}1.96$ (1H, m), $e = 1.97$ (1H, t, $^2J_{\text{H-C-H}} = 3.15$), $f' = 2.17$ (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.8$), $d = 2.29$ (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 11.7$), $e' = 2.48$ (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 3.14$), $c = 2.86$ (1H, m), $p = 7.15\text{--}7.22$ (1H, m), $m, m', o, o' = 7.30\text{--}7.38$ (4H, m), COOH = 12.15 (2H, s). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 5=24.17; 7=33.20; 9=34.06; 8=34.86; 3=39.40; 4=40.43; 6=68.23; 13=125.60; 11,11'=125.81; 12,12'=128.37; 10 = 146.38; 1=174.82; 2=174.93. ЯМР $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.10–34.06; 1.37–33.20; 1.49–24.17; 1.92–24.17; 1.97–34.86; 2.17–33.20; 2.29–34.86; 2.29–39.40; 2.48–40.43; 7.18–125.60; 7.15–128.37; 7.35–125.81; 7.35–128.37. ЯМР $^1\text{H-}^1\text{H}$ NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.10–1.97; 1.37–2.17; 1.49–1.92; 1.92–1.49; 1.97–2.48; 2.17–7.35; 2.29–7.35; 2.48–7.35; 2.29–1.49; 2.48–1.97; 2.86–1.49; 2.86–1.92; 2.86–2.29; 7.34–2.29. ЯМР $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.37–1.49; 1.37–1.91; 1.37–2.17; 1.49–1.91; 1.49–2.86; 1.91–2.17; 1.91–2.48; 1.91–2.86; 2.15–1.49; 2.15–2.48; 2.29–1.96; 2.27–2.48; 2.29–2.86; 7.20–7.35. ЯМР $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HMBC (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.1–33.2; 1.1–39.40; 1.1–

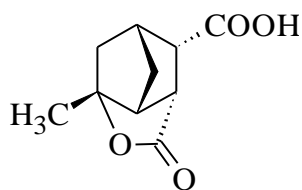
146.38; 1.37–24.17; 1.93–40.43; 1.93–146.38; 1.99–146.38; 7.19–125.60; 7.19–128.37; 7.30–128.37; 7.30–146.38; 7.38–125.81; 7.38–128.27. Вычислено для C₁₅H₁₈O₄ (%): С, 68.68; Н, 6.92; О, 24.40, найдено: С, 68.76; Н, 6.97; О, 24.27.

(1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота 4b-син: Выход 47 %. T_{пл} = 185–186 °С. ИКС, см⁻¹: 2661 (ОН); 1693 (С=О); 1267 (С-О); 935 (ОН); 759, 696 (монозамещение в ароматическом кольце). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): a=1.23 (3H, s), f'=1.53 (1H, dt, ²J_{H-C-H} = 13.7; ³J_{CH-CH} = 6.9), f=1.61–1.70 (1H, m), e, b=1.88–1.97 (2H, m), e'=2.03(1H, dq, ²J_{H-C-H} = 13.9; ³J_{CH-CH} = 3.5), b'=2.12 (1H, t, ²J_{H-C-H} = 13.0), c=2.74 (1H, dt, ³J_{CH-CH} = 12.4; ³J_{CH-CH} = 4.3), d=3.02–3.08 (1H, s), p=7.17 (1H, t, J=7.2), m, m'=7.31 (2H, m), o, o'=7.37 (2H, m), COOH=12.12 (2H, s). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 8=23.71; 9=24.56; 7=32.94; 5=35.19; 3=38.64; 4=40.29; 6=68.08; 11,12=124.78; 13=125.49; 11',12'=128.02; 10=151.29; 1=174.64; 2=175.07. ЯМР ¹H-¹³C HSQC (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.23–24.59; 1.53–32.94; 1.65–35.94; 1.94–23.71; 1.97–35.19; 2.03–23.71; 2.12–35.19; 2.74–38.64; 3.05–40.29; 7.17–125.49; 7.31–128.02; 7.31–127.68; 7.37–124.78; 7.37–128.02. ЯМР ¹H-¹H NOESY (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.23–1.96; 1.23–2.74; 1.23–7.37; 2.74–1.23; 2.74–1.97; 2.74–3.06; 3.06–1.97; 3.06–2.74; 7.37–1.23; 7.37–1.62; 7.37–2.03. ЯМР ¹H-¹H COSY (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.53–1.65; 1.55–1.94; 1.55–2.03; 1.65–2.03; 1.94–3.06; 1.97–2.12; 2.12–2.74; 2.74–3.05; 7.17–7.31; 7.17–7.31. ЯМР ¹H-¹³C HMBC (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.23–32.94; 1.23–35.19; 1.23–38.64; 1.23–151.29; 1.65–40.29; 1.98–35.19; 2.12–40.29. Вычислено для C₁₅H₁₈O₄ (%): С, 68.68; Н, 6.92; О, 24.40, найдено: С, 68.52; Н, 7.05; О, 24.43.

(1R,2S,3R,4S,5S)/(1S,2R,3S,4R,5R)-4-фенилбицикло-[2.2.1]-гептан-1,2-дикарбоновая кислота 4c-анти: Выход 94 %. T_{пл} = 174–176 °С. ИКС, см⁻¹: 2530 (ОН); 1690 (С=О); 1603 (Ar); 1240 (С-О); 930 (ОН); 740, 710 с (монозамещение в ароматическом кольце). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): g'=1.38 (1H, d, ²J_{H-C-H} = 9.6), f', g=1.55 (2H, d, ²J_{H-C-H} = 7.0), f=2.04 (1H, t, ²J_{H-C-H} = 4.0), b=2.41 (1H, d, ²J_{H-C-H} = 2.6), e=2.55 (1H, s), c=2.90 (1H, dd, ³J_{CH-CH} = 11.6; ³J_{CH-CH} = 3.6), d=3.04 (1H, dd, ³J_{CH-CH} = 11.6; ³J_{CH-CH} = 3.6), a=3.46 (1H, t, ³J_{CH-CH} = 7.6), p=7.15 (1H, t, J=7.0), o, o'=7.23 (2H, d, J=7.0), m, m'=7.29 (2H, t, J=7.0), COOH=11.99 (2H, s). ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 7=33.03; 9=36.63; 6=39.50; 8=40.99; 3=45.36; 5=45.93; 4=47.21; 13=125.48; 11,11'=127.01; 12,12'=128.29; 10=146.42; 1=173.44; 2=173.62. ЯМР ¹H-¹³C HSQC (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.38–36.63; 1.55–33.03; 1.55–36.63; 2.04–33.03; 2.41–45.93; 2.55–40.99; 2.90–47.21; 3.04–45.36; 3.46–39.50; 7.15–125.38; 7.23–127.01; 7.29–128.29. ЯМР ¹H-¹H NOESY (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.38–1.55; 1.55–2.04; 1.55–3.46; 2.04–3.46; 1.38–2.41; 1.55–2.41; 2.41–2.90; 2.55–1.38; 2.55–1.55; 2.55–2.04; 2.55–3.03; 2.90–1.38; 2.9–3.04; 3.26–2.55; 7.23–1.55; 7.23–2.41; 7.23–3.46. ЯМР ¹H-¹H COSY (ДМСО-*d*₆) (δ, м.д.): 1.38–1.55; 1.38–2.04; 1.38–2.41; 1.38–2.55; 1.55–2.04; 1.55–2.41; 1.55–2.55; 1.55–3.46; 2.04–3.46; 2.41–2.9; 1.58–2.55; 2.55–3.04. ЯМР ¹H-¹³C HMBC (ДМСО-*d*₆) (δ,

м.д.): 1.38–33.03; 1.38–39.50; 1.38–40.99; 1.38–45.93; 1.38–47.21; 1.55–33.03; 1.55–39.50; 1.55–40.99; 1.55–45.36; 1.55–47.21; 1.55–146.42; 2.04–36.63; 2.04–40.99; 2.04–45.36; 2.04–45.93; 2.04–146.42; 2.41–33.03; 2.41–39.50; 2.41–40.99; 2.41–45.36; 2.41–45.93; 2.41–146.42; 2.55–39.50; 2.55–45.93; 2.55–47,21; 2.90–39.50; 2.90–45.36; 3.04–33.03; 3.04–39.50; 3.04–47,21; 3.46–33.03; 3.46–36.63; 3.46–40.99; 3.46–45.93; 3.46–47,21; 3.46–127.01; 3.46–146.42; 7.15–127.01; 7.15–128.29; 7.23–125.48; 7.23–127.01; 7.23–128.29; 7.29–125.48; 7.29–128.29; 7.29–146.42. Вычислено для C₁₅H₁₆O₄ (%): С, 69.22; Н, 6.20; О, 24.59, найдено: С, 69.24; Н, 6.29; О, 24.47.

При использовании в качестве исходной кислоты **1d** в процессе синтеза образуется **(3R,3aR,5R,6aR,7S)-6a-метил-2-оксогексагидро-2H-3,5-метаноциклопента[b]фуран-7-карбоновая кислота**



Выход 83 %. T_{пл} = 201–203 °С. ИКС, см⁻¹: 2723, 2666 (ОН); 1778 (С=О лактон); 1710 (С=О кислота); 1226 (С-О-С); 916 (ОН). ЯМР ¹Н (ДМСО-*d*₆), δ (м. д.), J (Гц): 0.51-1.17 (1H, m), 1.20 (1H, t, ²J_{Н-С-Н} = 16.5), 1.55 (1H, m), 1.73–2.18 (2H, m), 2.21–2.47 (1H, m), 2.52–2.67 (1H, m), 2.69–2.96 (1H, m), 3.32 (3H, s), 11,98 (1H, s). Вычислено для C₁₀H₁₂O₄ (%): С, 61.22; Н, 6.16; О, 32.62, найдено: С, 61.30; Н, 6.21; О, 32.49.

Диметилловые эфиры (1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты, (1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты, (1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты и (1R,2S,4S)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой

(1R,2S,3R,4S,5S)/(1S,2R,3S,4R,5R)-4-фенилбицикло-[2.2.1]-гептан-1,2-дикарбоновой кислоты. Диметилловые эфиры получали метилированием диазометаном в хлороформе. В склянку Дрекселя помещают 0,5 см³ насыщенного водного раствора гидроксида натрия и добавляют 0,1 см³ гидразингидрата. Реактор герметизируют крышкой с резиновой прокладкой. К полученному раствору шприцем вводят 0,1 см³ смесь хлороформа и этанола (соотношение 50:50) со скоростью 0,1 см³ в 1 минуты. Из бокового отверстия склянки в пробирку с раствором кислоты поступает газообразный диазометан. Полученную реакционную смесь выдерживают в течение 10 минут. Об избытке диазометана в реакционной смеси судят по появлению светло-желтой окраски раствора.

Диметилловый эфир (1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты: МС (*m/z*; I_{отн}, %): 276 (M⁺, 42), 244 (18), 216 (18), 212 (27), 185 (30), 172 (12), 157 (56),

145 (32), 143(24), 129 (46), 117 (39), 104 (100), 91 (65), 78 (18), 65 (10), 59 (17). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.34 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.7$), 1.66 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.23 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.4$), 2.67 (1H, m), 3.09 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.79 (6H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.6$), 6.98 (2H, t, $J = 8.0$); 7.09 (3H, d, $J = 8.0$). (HRMS (ESI): найдено m/z 277.1441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.1434$.

Диметиловый эфир (1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты: МС (m/z ; $I_{\text{отн}}$, %): 276 (M^+ , 10), 244 (21), 216 (40), 185 (9), 157 (45), 156 (100), 143 (12), 129 (17), 115 (15), 104 (16), 91 (31), 78 (11), 59 (10). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.49 (1H, qd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.6$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.4$), 1.76-1.97 (3H, m), 1.92-2.06 (1H, m), 2.13 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.4$), 2.45 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.5$), 2.58-2.72 (1H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.61 (6H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 12.6$), 7.13-7.23 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J = 7.5$). HRMS (ESI): найдено m/z 277.1441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277.1434$.

Диметиловый эфир (1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты: МС (m/z ; $I_{\text{отн}}$, %): 290 (M^+ , 5), 244 (50), 201 (68), 188 (22), 172 (20), 155 (45), 143 (55), 131 (48), 118 (100), 117 (39), 103 (22), 91 (53), 76 (28), 64 (10), 50 (15). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.09 (3H, s), 1.38 (1H, m), 1.51 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 18.4$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 9.3$), 1.81-2.04 (2H, m), $f^{\circ} = 2.16$ (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.5$), 2.45 (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.0$), 2.98 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 3.8$), 3.30 (1H, s), 3.58 (6H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 9.6$), 7.15-7.22 (1H, m), 7.30-7.38 (4H, m). HRMS (ESI): найдено m/z 291.1594 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.1591$.

Диметиловый эфир (1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-метил-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты: МС (m/z ; $I_{\text{отн}}$, %): 290 (M^+ , 30), 243 (39), 215 (53), 199 (27), 172 (29), 171 (53), 155 (100), 143 (38), 129 (57), 118 (70), 117 (34), 105 (30), 91 (66), 76 (26), 58 (20). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.21 (3H, s), 1.63 (2H, s), 1.89-2.06 (3H, m), 2.15 (1H, m), 2.53 (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 9.2$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.3$), 3.08 (1H, s), 3.56 (6H, s), 7.17 (1H, t, $J = 7.1$), 7.27-7.38 (4H, m). HRMS (ESI): найдено m/z 291.1594 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 291.1591$.

Диметиловый эфир (1R,2S,3R,4S,5S)/(1S,2R,3S,4R,5R)-4-фенилбицикло-[2.2.1]-гептан-1,2-дикарбоновой кислоты: МС (m/z ; $I_{\text{отн}}$, %): 288 (M^+ , 10), 256 (13), 228 (53), 142 (100), 128 (15), 114 (39), 104 (12), 91 (25), 77 (10), 58 (8). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м. д.), J (Гц): 1.42 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 10.0$), 1.60 (2H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 9.7$), 1.91-1.98 (1H, m), 2.47 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 2.6$), 2.55 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 7.9$), 3.08 (1H, dd, $^3J_{\text{CH-CH}} = 11.7$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 3.7$), 3.20 (1H, dd, $^3J_{\text{CH-CH}} = 11.4$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.5$), 3.35 (1H, t, $^3J_{\text{CH-CH}} = 7.6$), 3.59 (6H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 8.3$), 7.16 (1H, t, $J = 7.0$), 7.23 (2H, d, $J = 7.0$), 7.29 (2H, t, $J = 7.0$). HRMS (ESI): найдено m/z 289.1435 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.1434$.

3.3.4 Алкилирование бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотой **3a** в декане

Алкилирование бензола кислотой **3a** в декане проводили аналогично методике **I**, описанной в п. 3.3.3, за исключением того, что вместо бензола в качестве растворителя использовался декан, взятый в количестве 5,04 моль, а бензол в качестве реагента был взят в количестве 0,3 моль. Выход продукта составил 15 %.

3.3.5 Синтез диэтилового эфира (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты **5a**

В трехгорлую колбу вместимостью 50 см³ внесли 25 см³ (0,43 моль) этилового спирта растворили в нем при перемешивании 5 г (0,043 моль) кислоты **3a**. Затем в реакционную смесь постепенно вносили по каплям тионилхлорид, взятый в количестве 3,1 см³ (0,043 моль). Смесь нагревали до 70 °С и выдерживали при этой температуре в течение 4 часов. После этого к колбе присоединяли прямой холодильник и из реакционной смеси под вакуумом отгоняли избыток этилового спирта и остаток тионилхлорида. Продукт в исходной колбе представлял собой светло-желтую легкоподвижную жидкость.

*Диэтиловый эфир (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты:* Выход 79%. ИКС, см⁻¹: 1732 (C=O); 1656 (C=C), 1299 (C-O); 1199 (C-O-C). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.15 (6H, t, ²J_{H-C-H} = 7.1), 2.18–2.44 (4H, m), 3.01 (2H, t, ³J_{CH-CH} = 5.0), 3.94–4.13 (4H, m), 5.53 (2H, s). Вычислено для C₁₂H₁₈O₄ (%): C, 63.70; H, 8.02; O, 28.28, найдено: C, 63.74; H, 8.03; O, 28.23.

3.3.6 Алкилирование бензола диэтиловым эфиром (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислоты **5a**

Алкилирование бензола диэтиловым эфиром **5a** проводили аналогично методике **I** и методике **II**, описанным в п. 3.3.3.

Методика **I**: выход 83 %.

Методика **II**: выход 85 %.

ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.28 (6H, s), 1.51 (2H, m), 1.73 (2H, m), 2.04 (2H, d, ²J_{H-C-H} = 11.2), 2.42 (2H, d, ²J_{H-C-H} = 11.3), 2.51 (1H, m), 2.62 (1H, dd, ²J_{H-C-H} = 26.0, ³J_{CH-CH} = 13.1), 4.05–4.36 (3H, m), 6.78–7.60 (5H, m).

3.3.7 Синтез иминов **7ab-7ac**, **7cb-7cc** на основе циклоалк-4-ен-1,2-дикарбоновых кислот

Имины **7ab-7ac**, **7cb-7cc** были получены согласно методике, изложенной в работе [104]. Выход 83–93 %.

2-(1,3-диоксо-1,3,3а,4,7,7а-дигидроизоиндол-2-ил)-3-метилбутановая кислота 7ab: Выход 84%. $T_{пл} = 123–127$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2728, 2661, 2594, 901 (ОН); 1769, 1744, 1673 (C=O, имид); 1192 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.20 (3H, m), 1.50 (3H, m), 1.80 (2H, m), 2.51 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.72 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.45 (1H, m), 6.03 (2H, s), 12.61 (1H, s).

2-(1,3-диоксо-1,3,3а,4,7,7а-дигидроизоиндол-2-ил)-3-метилпентановая кислота 7ac: Выход 87%. $T_{пл} = 132–134$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2591, 950 (ОН); 1701 (C=O, имид); 1616 (C=C); 1263 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.79 (6H, m), 1.28 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.22 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.49 (1H, m), 5.84 (2H, s), 12.77 (1H, s)

2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил)-3-метилбутановая кислота 7cb: Выход 83%. $T_{пл} = 105–108$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2728, 2603, 901 (ОН); 1769, 1706, (C=O, имид); 1682 (C=C); 1192 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.83 (6H, m), 1.31 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.81 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.42 (2H, m), 4.41 (1H, m), 6,03 (2H, s), 12.86 (1H, s).

2-(3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил)-3-метилпентановая кислота 7cc: Выход 93%. $T_{пл} = 103–105$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2723, 2656, 2597, 904 (ОН); 1746, 1706 (C=O, имид); 1677 (C=C); 1190 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.71 (3H, m), 0.93 (3H, m), 1.56 (1H, m), 2.23 (2H, m), 2.34 (2H, m), 3.37 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.07 (1H, m), 6.01 (2H, s), 11.95 (1H, s).

3.3.8 Алкилирование бензола имидами **7ab-7ac**, **7cb-7cc**

Методика I: Алкилирование бензола имидами **7ab-7ac**, **7cb-7cc** проводили аналогично методике I и методике II, описанной в п. 3.3.3.

Методика II: В круглодонную колбу вместимостью 25 $см^3$ перенесли 3 $см^3$ сухого бензола, растворяли 0,1 г имида **7ab-7ac**, **7cb-7cc**, добавляли 0,05 г хлорного железа и кипятили в течение 5 часов. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в химический стакан вместимостью 50 $см^3$, содержащий 15 $см^3$ воды, бензольный слой отделяли и несколько раз промывали водой, затем бензол отгоняли.

Методика III: Смесь 50 $см^3$ бензола и 9,2 г (5 $см^3$) концентрированной серной кислоты ($\rho=1,84$ г/ $см^3$) охлаждали в бане со льдом при перемешивании, добавляли 0,2 моль соответствующего имида **7ab-7ac**, **7cb-7cc**. Перемешивание продолжали в течение часа. Затем

реакционную смесь выливали в кристаллизатор, заполненный льдом, избыток бензола отгоняли в вакууме, а выпавший осадок фильтровали и сушили.

3.3.9 Синтез ангидридов фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот 9а-9с

В одnogорлую круглодонную колбу вместимостью 50 см³, снабженную обратным холодильником, загружали 0,02 моль кислоты **9а-9с** и 25 см³ уксусного ангидрида. Реакционную смесь довели до кипения и кипятили в течение 2 часов. Затем из реакционной смеси под вакуумом отгоняли избыток уксусного ангидрида. Выпавший осадок промывали петролейным эфиром и сушили при 50 °С.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-фенилгексагидро-2-бензофуран-1,3-дион **9а-син:**

Выход 82 %. $T_{пл} = 105-107$ °С. ИКС, см⁻¹: 1845, 1765 (C=O); 900 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.52 (2H, m), 1.68–1.86 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.47 (1H, d, ³*J*_{CH-CH} = 1.8), 3.15 (1H, m), 3.75 (1H, t, ³*J*_{CH-CH} = 6.8), 7.19–7.24 (3H, m); 7.25–7.33 (2H, m). Вычислено для C₁₄H₁₄O₃ (%): C, 73.03; H, 6.13; O, 20.85, найдено: C, 73.11; H, 6.08; O, 20.81.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-5-фенилгексагидро-2-бензофуран-1,3-дион

9b-анти: Выход 75 %. $T_{пл} = 143-145$ °С. ИКС, см⁻¹: 1855, 1781 (C=O); 908 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.1 (3H, s), 1.37 (1H, dt, ²*J*_{H-C-H} = 13.4; ³*J*_{CH-CH} = 3.0), 1.49 (1H, m), 1.88–1.96 (1H, m), 1.97 (1H, t, ²*J*_{H-C-H} = 3.15), 2.17 (1H, d, ²*J*_{H-C-H} = 13.8), 2.35 (1H, d, ³*J*_{CH-CH} = 11.7), 2.48 (1H, d, ²*J*_{H-C-H} = 3.14), 2.87 (1H, m), 7.15–7.22 (1H, m), m, m', o, o' = 7.30–7.38 (4H, m). Вычислено для C₁₅H₁₆O₃ (%): C, 73.75; H, 6.60; O, 19.65, найдено: C, 73.67; H, 6.81; O, 19.52.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-5-фенилгексагидро-2-бензофуран-1,3-дион

9b-син: Выход 73 %. $T_{пл} = 155-157$ °С. ИКС, см⁻¹: 1820, 1770 (C=O); 899 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.23 (3H, s), 1.53 (1H, dt, ²*J*_{H-C-H} = 13.7; ³*J*_{CH-CH} = 6.9), 1.61–1.70 (1H, m), 1.88–1.97 (2H, m), 2.06 (1H, dq, ²*J*_{H-C-H} = 13.9; ³*J*_{CH-CH} = 3.5), 2.12 (1H, t, ²*J*_{H-C-H} = 13.0), 2.75 (1H, dt, ³*J*_{CH-CH} = 12.4; ³*J*_{CH-CH} = 4.3), 3.01–3.08 (1H, s), 7.17 (1H, t, *J* = 7.2), 7.31 (2H, m), 7.37 (2H, m). Вычислено для C₁₅H₁₆O₃ (%): C, 73.75; H, 6.60; O, 19.65, найдено: C, 73.58; H, 6.74; O, 19.68.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-фенилгексагидро-4,7-метано-2-бензофуран-

1,3-дион 9с-анти: Выход 91 %. $T_{пл} = 102-104$ °С. ИКС, см⁻¹: 1835, 1760 (C=O); 905 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.63 (1H, d, ²*J*_{H-C-H} = 10,0), 1.74–1.99 (3H, m), 2.81 (3H, m), 3.57 (2H, dd, ³*J*_{CH-CH} = 11.6; ³*J*_{CH-CH} = 3.6), 7.15 (1H, t, *J* = 7.0), 7.23 (2H, d, *J* = 7.0), 7.29 (2H, t, *J* = 7.0). Вычислено для C₁₅H₁₄O₃ (%): C, 74.36; H, 5.82; O, 19.81, найдено: C, 74.27; H, 6.05; O, 19.68.

3.3.10 Синтез дихлорангидридов фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот **10a-син** и **10c-анти**

Методика I: В двугорлую колбу вместимостью 25 см³ с обратным холодильником помещали 0,44 см³ (0,006 моль) тионилхлорида и 0,01 см³ ДМФА. Колбу нагревали на водяной бане до 60 °С и прибавляли в течение часа при этой температуре 0,002 моль кислоты **4a-син**, **4c-анти**. После добавления кислоты реакцию смесь кипятили с обратным холодильником еще полчаса, после чего убирали обратный холодильник и отгоняли непрореагировавший тионилхлорид.

Методика II: В трехгорлую колбу вместимостью 100 см³, снабженную обратным холодильником и трубкой с осушителем загрузили 20 см³ (0,207 моль) четыреххлористого углерода и 0,012 моль кислоты **4a-син**, **4c-анти**. К этому раствору добавили 8,18 г (0,0312 моль) трифенилфосфина и перемешиваемую реакцию смесь нагревали с обратным холодильником при 60 °С в течение 1 часа. Эту смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем добавили 12 см³ предварительно осушенного диэтилового эфира и продолжали перемешивать еще в течение 5 минут.

Осадок трифенилфосфинооксида отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали 20 см³ диэтилового эфира. Растворитель отгоняли из объединенного фильтрата под вакуумом. Продукт очищали перекристаллизацией из диэтилового эфира.

(1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-фенилциклогексан-1,2-дикарбонил дихлорид 10a-син: Выход 78–83 %. ИКС, см⁻¹: 1896, 1773 (C=O); 1602 (Ar); 897 (C-O); 744, 723 (C-Cl). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1.51–1.71 (1H, m), 1.87–2.06 (1H, m), 2.06–2.27 (2H, m), 2.38 (1H, dd, ²J_{H-C-H} = 13.9, ³J_{CH-CH} = 3.7), 2.51–2.68 (1H, m), 2.75 (1H, dd, ²J_{H-C-H} = 14.3, ³J_{CH-CH} = 2.1), 2.89–3.05 (1H, m), 3.94 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 7.1), 7.28 (1H, d, J = 6.9), 7.32–7.44 (2H, m). ЯМР ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, м.д.): 25.10; 29.29; 32.41; 35.42; 54.11; 54.76; 126.60; 127.01; 128.83; 143.92; 173.99; 174.66. Вычислено для C₁₄H₁₄Cl₂O₂ (%): C, 58.97; H, 4.95; Cl, 24.86; O, 11.22, найдено: C, 59.02; H, 4.88; Cl, 25.01; O, 11.09.

(1R,2S,3R,4S,5S)/(1S,2R,3S,4R,5R)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбонил дихлорид 10c-анти: Выход 81–85 %. ИКС, см⁻¹: 1861, 1782 (C=O); 1601 (Ar); 898 (C-O); 748, 722 (C-Cl). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1.64 (1H, d, ²J_{H-C-H} = 10,2), 1.80–2.16 (3H, m), 2.87–3.05 (3H, m), 3.52 (2H, s), 7.13–7.27 (3H, m), 7.28–7.40 (2H, m). ЯМР ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (δ, м.д.): 33.24; 39.81; 40.23; 40.60; 42.17; 46.39; 49.45; 50.17; 126.49; 126.91; 128.74; 143.76; 171.98. Вычислено для C₁₅H₁₄Cl₂O₂ (%): C, 60.62; H, 4.75; Cl, 23.86; O, 10.77, найдено: C, 60.67; H, 4.65; Cl, 24.01; O, 10.67.

3.3.11 Методика синтеза иминов из (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)/(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-фенилбицикло-[2.2.1]-гептан-1,2-дикарбоновой кислота 4*c-анти* с производными трифторметиланилина

Методика I: В колбе вместимостью 25 см³, растворили при перемешивании 0,001 моль кислоты 4*a-анти* в 3 см³ ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,001 моль амина 8*a-8d*, тщательно перемешали. Реакционную смесь кипятили в течение 5 часов. Раствор вылили в холодную воду, выпавший осадок отфильтровали. Влажные кристаллы высушили при 50 °С. Выход 74–82 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

Методика II: В колбе вместимостью 25 см³, растворили при перемешивании 0,001 моль кислоты 4*a-анти* в 3 см³ ледяной уксусной кислоты, добавляли 0,001 моль амина 8*a-8d*, тщательно перемешали. Реакционную смесь кипятили в течение 2 ч, затем в реакционную смесь внесли 0,1 см³ (0,001 моль) уксусного ангидрида и продолжили нагревание еще в течение 3 часов. Раствор вылили в воду, полученный осадок отфильтровали. Влажные кристаллы высушили при 50 °С. Выход 77–81 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

Методика III: Полученную по методике I смесь имида и амида (0,001 моль) перенесли в фарфоровую чашку, добавили 2 см³ этанола, перемешали стеклянной палочкой до полного растворения и нагревали до 78 °С до полного испарения этанола. Выход 35–46 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

3.3.12 Методика синтеза дикарбоновой кислоты 4*a-син* и 4*c-анти* с производными трифторметиланилина в присутствии электрофильных катализаторов

Методика I: К смеси 0,0025 моль дикарбоновой кислоты 4*a-син*, 4*a-анти* и 4 см³ используемого растворителя (ДМСО, ацетон, метилен хлористый) добавляли 0,97 г (0,006 моль) EDI. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли 0,0025 моль амина 8*a-8d*. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем выливали в 25 см³ воды (в случае использования хлористого метилена растворитель сначала выпаривали при пониженном

давлении, а остаток разбавляли водой). Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход $\leq 6\%$.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

Методика II: Синтез осуществляется аналогично методике I, но в качестве катализатора использовался CDI в количестве 0,97 г (0,006 моль). Выход $\leq 5\%$.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

3.3.13 Методика синтеза иминов из ангидрида **9a-син** с производными трифторметиланилина

Методика I: В колбу вместимостью 25 см³ с обратным холодильником помещали 3 см³ ДМФА, 0,002 моль амина **8c** или **8d** и 0,33 см³ (0,0024 моль) ТЭА и перемешивали в течение 10 минут, затем в реакционную смесь добавили 0,46 г (0,002 моль) ангидрида **9a-син** и нагревали при 150 °С в течение 5 ч. После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали разбавленной 5 %-ной соляной кислотой, влажные кристаллы сушили при 50 °С. Выход 48–56 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

Методика II: В колбу вместимостью 25 см³ с обратным холодильником помещали 3 см³ толуола, 0,002 моль амина **8c** или **8d** и 0,33 см³ (0,0024 моль) ТЭА и перемешивали в течение 10 минут, затем в реакционную смесь добавили 0,46 г (0,002 моль) ангидрида **9a-син** и нагревали при 110 °С в течение 5 ч. После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали 20 см³ диэтилового эфира. Органический слой высушивали при комнатной температуре, образовавшийся осадок сушили при 50 °С. Выход 67–72 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

Методика III: В колбу вместимостью 25 см³, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещали 0,002 моль амина **8c** или **8d** и 8,2 см³ смеси уксусной кислоты и пиридина в соотношении 3:2 (4,9 см³ уксусной кислоты и 3,3 см³ пиридина). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения амина. Затем в колбу добавляли 0,46 г (0,002 моль) ангидрида **9a-син** и реакционную смесь выдерживали при 110 °С в течение 5 ч. После охлаждения раствор выливали в воду, экстрагировали 20 см³ диэтилового эфира.

Органический слой оставляли выпариваться при комнатной температуре, образовавшийся осадок сушили при 50 °С. Выход 32–34 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

3.3.14 Синтез иминов из дихлорангидридов *10a-син* и *10c-анти* и производных трифторметиланилина

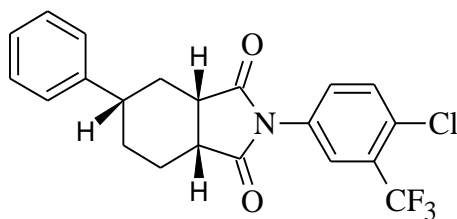
В колбу вместимостью 25 см³ с обратным холодильником помещали 4,1 мл (0,05 моль) пиридина, 0,002 моль дихлорангидрида *10a-син* или *10c-анти* и перемешивали до полного растворения дихлорангидрида, затем в реакционную смесь добавляли 0,002 моль амина **8a-8d** и выдерживали при перемешивании при температуре 50 °С в течение 2 часов. После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали 20 см³ диэтилового эфира, затем органический слой промывали разбавленной 5 %-ной соляной кислотой, разбавленной щелочью (1 г NaOH на 200 см³ воды) и водой. Органический слой оставляли выпариваться. Выход 70–76 %.

Характеристики синтезированных иминов представлены в экспериментальной части п. 3.3.15.

3.3.15 Методика one-pot реакции дикарбоновых кислот *4a-син*, *4b-анти*, *4b-син* и *4c-анти* с производными трифторметиланилина

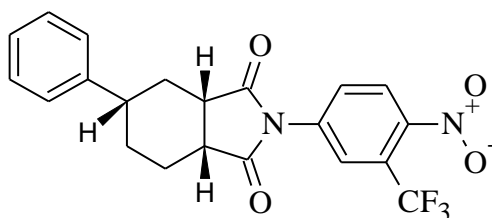
В колбу на 25 см³ с обратным холодильником помещали 4,1 мл (0,05 моль) пиридина, 0,002 моль кислоты *4a-син*, *4b-анти*, *4b-син* или *4c-анти* и 0,002 моль амина **8a-8d** и 0,44 см³ (0,006 моль) тионилхлорида. Колбу выдерживали в течение получаса, после чего, если не происходило газовыделения, нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа при температуре 65 °С. После окончания реакции реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали 20 см³ диэтилового эфира, затем органический слой промывали разбавленной 5 %-ной соляной кислотой, разбавленной щелочью (1 г NaOH на 200 см³ воды) и водой. Органический слой оставляли выпариваться. Выход 76–85 %.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-2-[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



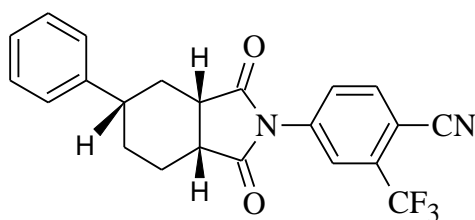
Выход 76 %. $T_{\text{пл}} = 104\text{--}106\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1779, 1716 (C=O имид); 1596, 1514 (Ar); 1185 (C-O); 1145 (CF_3), 771, 703 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.67–1.86 (2H, m), 1.87–1.98 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.24–2.36 (1H, m), 2.54 (2H, s), 2.64 (1H, m), 2.97 (1H, m), 7.21–7.27 (2H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.72 (1H, d, $J=9.2$), 7.89 (2H, m). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (%): C, 61.85; H, 4.20; Cl, 8.69; F, 13.98; N, 3.43; O, 7.85, найдено: C, 61.88; H, 4.23; Cl, 8.61; F, 13.96; N, 3.51; O, 7.81.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-2-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



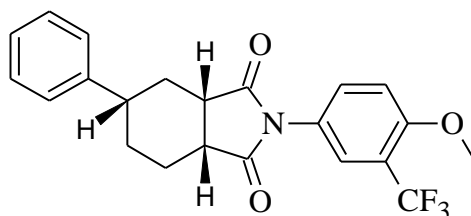
Выход 81 %. $T_{\text{пл}} = 158\text{--}160\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1776, 1708 (C=O имид); 1603, 1508 (Ar); 1185 (C-O); 1145 (CF_3), 771, 703 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.40–1.52 (1H, m), 1.77 (2H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 5.0$), 1.81–1.86 (2H, m), 2.13 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.3$), 2.38–2.48 (2H, m), 3.17 (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 2.5$), 6.80 (1H, dd, $J_1=9.1$; $J_2=2.4$), 7.04 (1H, d, $J=2.4$), 7.16–7.23 (3H, m), 7.27 (2H, d, $J=7.4$), 8.00 (1H, d, $J=9.1$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_4$ (%): C, 60.29; H, 4.10; F, 13.62; N, 6.70; O, 15.29, найдено: C, 60.31; H, 4.06; F, 13.65; N, 6.78; O, 15.20.

4-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-1,3-диоксо-5-фенилоктагидро-2H-изоиндол-2-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил:



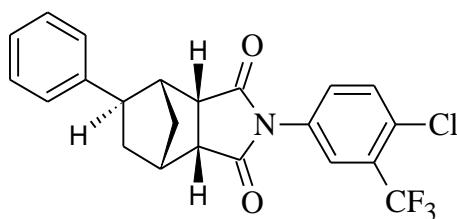
Выход 86 %. $T_{пл} = 65-68\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 2219 (CN), 1749, 1706 (C=O имид); 1601, 1510 (Ar); 1185 (C-O); 1138 (CF_3), 764, 699 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.55 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 24.6$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 11.7$), 1.77 (2H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 5.0$), 1.81-1.86 (2H, m), 2.13 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.3$), 2.51-2.66 (2H, m), 3.17 (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 2.5$), 6.81 (1H, dd, $J_1=8.6$; $J_2=1.8$), 7.00 (1H, d, $J=1.8$), 7.27-7.35 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.5$), 7.96 (1H, d, $J=8.3$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 66.33; H, 4.30; F, 14.31; N, 7.03; O, 8.03, найдено: C, 66.34; H, 4.36; F, 14.34; N, 7.09; O, 7.87.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгексагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



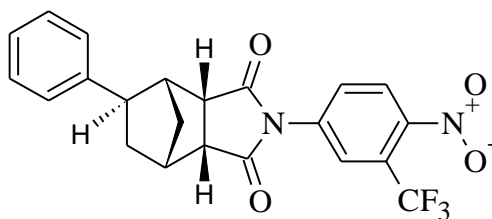
Выход 83 %. $T_{пл} = 79-81\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1784, 1710 (C=O имид); 1603, 1506 (Ar); 1183 (C-O); 1127 (CF_3), 757, 701 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.40-1.52 (1H, m), 1.80 (2H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 5.0$), 1.86-1.96 (2H, m), 2.13 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.3$), 2.38-2.48 (2H, m), 3.17 (1H, s), 7.13-7.30 (5H, m), 7.93 (2H, d, $J=20.7$), 8.57 (1H, s). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ (%): C, 65.50; H, 5.00; F, 14.13; N, 3.47; O, 11.90, найдено: C, 65.51; H, 5.08; F, 14.15; N, 3.58; O, 11.68.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-2-[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]-5-фенилгексагидро-1H-4,7-метанизоиндол-1,3(2H)-дион:



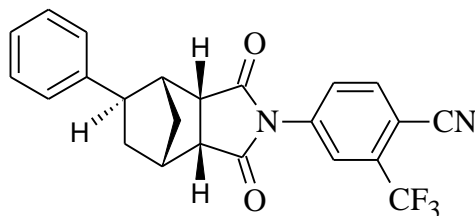
Выход 75 %. $T_{пл} = 112-113\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1778, 1718 (C=O имид); 1596, 1515 (Ar); 1318, 1140 (CF_3); 1175 (C-O); 740, 700 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.41 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 27.1$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 9.8$), 1.60 (2H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 10.2$), 1.75 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 10.3$), 1.77-1.80 (1H, m), 2.59 (1H, s), 2.78 (1H, d, $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.4$), 3.01-3.16 (1H, m), 3.61 (1H, t, $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.5$), 7.19 (1H, s), 7.21 (2H, s), 7.27 (2H, s), 7.60-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, dd, $J_1=8.8$; $J_2=2.3$), 8.22 (1H, dd, $J_1=21.7$; $J_2=2.3$). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (%): C, 62.94; H, 4.08; Cl, 8.44; F, 13.58; N, 3.34; O, 7.62, найдено: C, 62.97; H, 4.13; Cl, 8.36; F, 13.55; N, 3.46; O, 7.53.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-2-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгексагидро-1H-4,7-метанизоиндол-1,3(2H)-дион:



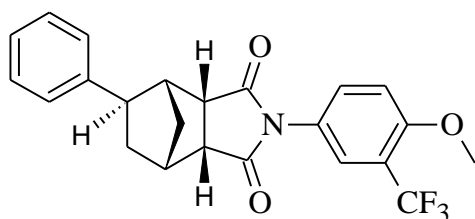
Выход 71 %. $T_{пл} = 81-82$ °C. ИКС, cm^{-1} : 1777, 1706 (C=O имид); 1599, 1511 (Ar); 1539, 1347 (NO₂); 1315, 1137 (CF₃); 1187 (C-O); 751, 704 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.60 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 10.3$), 1.75 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 10.3$), 1.81 (2H, d, ² $J_{H-C-H} = 6.3$), 2.72–2.83 (3H, m), 3.58 (2H, dq, ³ $J_{CH-CH} = 23.8$; ³ $J_{CH-CH} = 9.9$), 6.80 (1H, dd, $J_1=9.1$; $J_2=2.4$), 6.98 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=2.3$), 7.17–7.24 (2H, m), 7.30 (1H, t, $J=7.6$), 8.00 (1H, d, $J=9.0$). Вычислено для C₂₂H₁₇F₃N₂O₄ (%): C, 61.40; H, 3.98; F, 13.24; N, 6.51; O, 14.87, найдено: C, 61.47; H, 4.03; F, 13.27; N, 6.56; O, 14.67.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-2-[4-циано-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-4,7-метанизоиндол-1,3(2H)-дион:



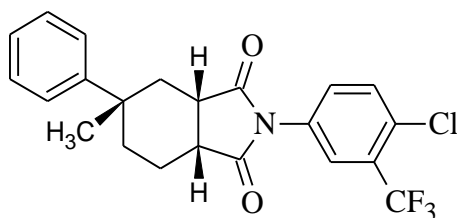
Выход 76 %. $T_{пл} = 127-128$ °C. ИКС, cm^{-1} : 2219 (CN), 1784 1710 (C=O имид); 1615, 1510 (Ar); 1316, 1138 (CF₃): 1185 (C-O); 749, 701 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.60 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 10.3$), 1.78 (3H, dd, ² $J_{H-C-H} = 2.4$; ³ $J_{CH-CH} = 8.3$), 2.67–2.84 (3H, m), 3.52–3.64 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J_1=9.1$; $J_2=2.4$), 7.18 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J=7.7$), 7.29 (2H, d, $J=7.3$), 7.97 (1H, d, $J=7.7$), 8.03 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.0$). Вычислено для C₂₃H₁₇F₃N₂O₂ (%): C, 67.31; H, 4.18; F, 13.89; N, 6.83; O, 7.80, найдено: C, 67.37; H, 4.23; F, 13.88; N, 6.91; O, 7.61.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-2-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-4,7-метанизоиндол-1,3(2H)-дион:



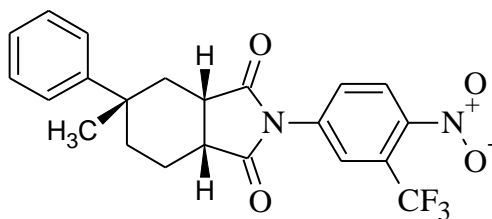
Выход 73 %. $T_{пл} = 97-99$ °C. ИКС, $см^{-1}$: 1776, 1708 (C=O имид); 1598, 1508 (Ar); 1324, 1132 (CF₃); 1173 (C-O); 742, 703 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.61 (1H, d, $J=10.3$), 1.70–1.88 (2H, m), 2.67–2.83 (2H, m), 3.22–3.00 (1H, m), 3.36 (1H, dd, $^3J_{CH-CH} = 15.0$; $^3J_{CH-CH} = 7.6$), 3.51–3.66 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.95 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (2H, s), 7.28 (2H, d, $J=7.0$), 7.30 (1H, s), 7.65 (1H, t, $J=11.0$), 7.81 (1H, d, $J=13.2$). Вычислено для C₂₃H₂₀F₃NO₃ (%): C, 66.50; H, 4.85; F, 13.72; N, 3.37; O, 11.55, найдено: C, 66.48; H, 4.92; F, 13.77; N, 3.45; O, 11.38.

(3*aS*,5*S*,7*aR*)/(3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-метил-2-[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]-5-фенилгексагидро-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион:



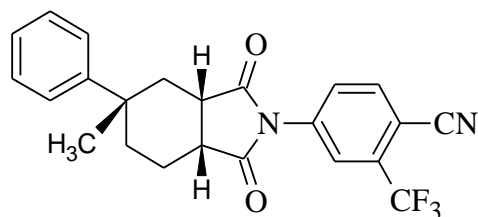
Выход 79 %. $T_{пл} = 132-133$ °C. ИКС, $см^{-1}$: 1773, 1714 (C=O имид); 1605, 1506 (Ar); 1182 (C-O); 1131 (CF₃), 765, 701 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.32 (3H, s), 1.91 (1H, m), 2.12 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.54 (2H, s), 2.84 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.34 (2H, t, $J=7.7$), 7.42 (2H, d, $J=7.9$), 7.72 (1H, d, $J=9.6$), 7.87 (1H, d, $J=8.6$), 7.92 (1H, m). Вычислено для C₂₂H₁₉ClF₃NO₂ (%): C, 62.64; H, 4.54; Cl, 8.40; F, 13.51; N, 3.32; O, 7.59, найдено: C, 62.68; H, 4.59; Cl, 8.32; F, 13.49; N, 3.41; O, 7.51.

(3*aS*,5*S*,7*aR*)/(3*aR*,5*R*,7*aS*)-5-метил-2-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгексагидро-1*H*-изоиндол-1,3(2*H*)-дион:



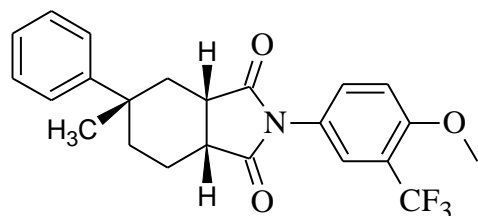
Выход 81 %. $T_{пл} = 158-160$ °C. ИКС, $см^{-1}$: 1776, 1708 (C=O имид); 1603, 1508 (Ar); 1185 (C-O); 1145 (CF₃), 771, 703 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.40–1.52 (1H, m), 1.77 (2H, d, $^2J_{H-C-H} = 5.0$), 1.81–1.86 (2H, m), 2.13 (1H, d, $^2J_{H-C-H} = 13.3$), 2.38–2.48 (2H, m), 3.17 (1H, d, $^3J_{CH-CH} = 2.5$), 6.80 (1H, dd, $J_1=9.1$; $J_2=2.4$), 7.04 (1H, d, $J=2.4$), 7.16–7.23 (3H, m), 7.27 (2H, d, $J=7.4$), 8.00 (1H, d, $J=9.1$). Вычислено для C₂₂H₁₉F₃NO₄ (%): C, 61.11; H, 4.43; F, 13.18; N, 6.48; O, 14.80, найдено: C, 61.19; H, 4.51; F, 13.16; N, 6.62; O, 14.52.

4-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-1,3-диоксо-5-фенилоктагидро-2H-изоиндол-2-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил:



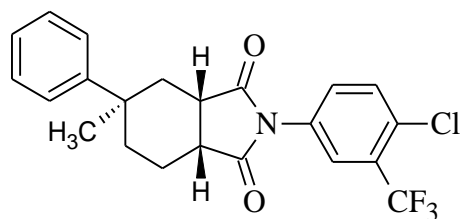
Выход 86 %. $T_{пл} = 65-68$ °C. ИКС, $см^{-1}$: 2219 (CN), 1749, 1706 (C=O имид); 1601, 1510 (Ar); 1185 (C-O); 1138 (CF₃), 764, 699 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.55 (1H, dd, ² $J_{H-C-H} = 24.6$; ³ $J_{CH-CH} = 11.7$), 1.77 (2H, d, ² $J_{H-C-H} = 5.0$), 1.81-1.86 (2H, m), 2.13 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 13.3$), 2.51-2.66 (2H, m), 3.17 (1H, d, ³ $J_{CH-CH} = 2.5$), 6.81 (1H, dd, $J_1=8.6$; $J_2=1.8$), 7.00 (1H, d, $J=1.8$), 7.27-7.35 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.5$), 7.96 (1H, d, $J=8.3$). Вычислено для C₂₃H₁₉F₃N₂O₂ (%): C, 66.98; H, 4.64; F, 13.82; N, 6.79; O, 7.76, найдено: C, 67.04; H, 4.73; F, 13.81; N, 6.92; O, 7.50.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-2-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



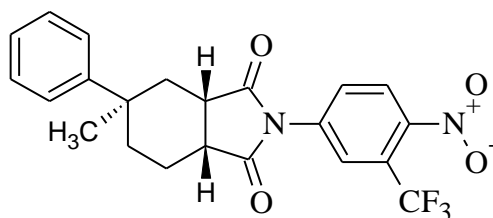
Выход 83 %. $T_{пл} = 79-81$ °C. ИКС, $см^{-1}$: 1784, 1710 (C=O имид); 1603, 1506 (Ar); 1183 (C-O); 1127 (CF₃), 757, 701 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.40-1.52 (1H, m), 1.80 (2H, d, ² $J_{H-C-H} = 5.0$), 1.86-1.96 (2H, m), 2.13 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 13.3$), 2.38-2.48 (2H, m), 3.17 (1H, s), 7.13-7.30 (5H, m), 7.93 (2H, d, $J=20.7$), 8.57 (1H, s). Вычислено для C₂₃H₂₂F₃NO₂ (%): C, 66.18; H, 5.13; F, 13.65; N, 3.36; O, 11.50, найдено: C, 66.10; H, 5.18; F, 13.67; N, 3.49; O, 11.56.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-2-[3-(трифторметил)-4-хлорфенил]-5-фенилгексагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



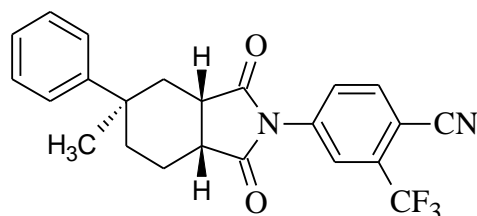
Выход 79 %. $T_{пл} = 144–146\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1778, 1711 (C=O имид); 1603, 1507 (Ar); 1181 (C-O); 1135 (CF_3), 763, 699 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.11 (3H, dt, $^2J_{\text{H-C-H}} = 14.0$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 9.3$), 1.31 (2H, s), 1.42–1.63 (1H, m), 1.91 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.8$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 7.2$), 1.97–2.12 (2H, m), 2.42 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 19.0$), 2.54 (1H, s), 5.71 (1H, s), 7.23–7.29 (2H, m), 7.31–7.46 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J_1=8.5$; $J_2=2.3$), 7.83–7.90 (1H, m), 7.92 (1H, s). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2$ (%): C, 62.64; H, 4.54; Cl, 8.40; F, 13.51; N, 3.32; O, 7.59, найдено: C, 62.64; H, 4.52; Cl, 8.43; F, 13.52; N, 3.39; O, 7.50.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-2-[4-нитро-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгексагидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



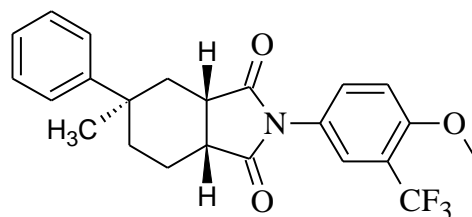
Выход 81 %. $T_{пл} = 173–175\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1779, 1705 (C=O имид); 1602, 1511 (Ar); 1182 (C-O); 1146 (CF_3), 770, 705 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.04–1.16 (3H, m), 1.32 (1H, s), 1.35–1.45 (1H, m), 1.90 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 20.1$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 11.1$), 2.15 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 17.0$), 2.28 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 15.3$), 2.55 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 8.0$), 2.77–2.93 (1H, m), 6.80 (1H, dd, $J_1=9.1$; $J_2=2.4$), 6.96 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=2.3$), 7.15–7.23 (1H, m), 7.28–7.39 (2H, m), 7.96–8.06 (1H, d, $J=9.1$). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_4$ (%): C, 61.11; H, 4.43; F, 13.18; N, 6.48; O, 14.80, найдено: C, 61.21; H, 4.56; F, 13.19; N, 6.54; O, 14.50.

4-[(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-1,3-диоксо-5-фенилоктагидро-2H-изоиндол-2-ил]-2-(трифторметил)-бензонитрил:



Выход 86 %. $T_{пл} = 101–102\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 2263 (CN), 1772, 1713 (C=O имид); 1603, 1506 (Ar); 1183 (C-O); 1133 (CF_3), 765, 701 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.06–1.11 (3H, m), 1.27 (1H, s), 1.41–1.63 (1H, m), 1.95 (2H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 25.4$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 12.2$), 2.16 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 13.0$), 2.43 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 16.4$), 2.63 (1H, s), 2.81 (1H, m), 6.81 (1H, d, $J=8.54$), 7.01 (1H, s), 7.12–7.26 (2H, d, $J=1.8$), 7.35–7.50 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.6$). Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): C, 66.98; H, 4.64; F, 13.82; N, 6.79; O, 7.76, найдено: C, 67.02; H, 4.68; F, 13.85; N, 6.88; O, 7.57.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-2-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-5-фенилгекса-гидро-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион:



Выход 83 %. $T_{пл} = 107-109$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 1787, 1709 (C=O имид); 1599, 1504 (Ar); 1179 (C-O); 1131 (CF₃), 754, 699 (монозамещение по ароматическому кольцу). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.11 (2H, d, ² $J_{H-C-H} = 15.9$), 1.18–1.39 (2H, m), 1.39–1.65 (1H, m), 1.96 (2H, s), 2.15 (1H, s), 2.24 (2H, m), 2.81 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 19.2$), 3.88 (3H, d, ² $J_{H-C-H} = 39.4$), 7.19 (2H, s), 7.37 (4H, d, $J=21.7$), 7.77 (2H, m). Вычислено для C₂₃H₂₂F₃NO₂ (%): C, 66.18; H, 5.13; F, 13.65; N, 3.36; O, 11.50, найдено: C, 66.23; H, 5.21; F, 13.64; N, 3.45; O, 11.47.

3.3.16 Синтез производных 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот 11a-син, 11b-анти, 11b-син и 12c-анти

В колбе на 100 см³ поместили в кристаллизатор, заполненный льдом, внесли 60 см³ хлороформа и 0,062 моль ангидрида **9a-син**, **9b-анти**, **9b-син**, **9c-анти** и тщательно перемешивали. Затем по каплям прибавляли 8 см³ дымящей азотной кислоты ($\rho=1,513$ г/см³), не допуская перегрева смеси и перемешивали в течение двадцати четырех часов при комнатной температуре. После прекращения реакции реакцию смесь вылили в кристаллизатор, заполненный льдом. Выпавший осадок фильтровали и несколько раз промывали водой.

В химический стакан вместимостью 100 см³ внесли 40 см³ 60 % уксусной кислоты и растворили в ней при перемешивании высушенный осадок, нагрели до 110 °С, выдержали при данной температуре при перемешивании до полного растворения осадка, а затем охладили полученный раствор до комнатной температуры. Смесь выдержали в течение 1 часа, затем выпавший осадок отфильтровали на воронке Бюхнера. Влажные кристаллы высушили при 50 °С.

(1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-(4-нитрофенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота

11a-син: Выход 53 %. $T_{пл} = 176-185$ °С. ИКС, $см^{-1}$: 2723 (OH); 1702 (C=O); 1608 (Ar); 1515, 1342 (NO₂); 1260 (C-O); 935 (OH). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.62 (1H, qd, ² $J_{H-C-H} = 12,7$, ² $J_{H-C-H} = 4,0$), 1.80 2.0 (5H, m), 2.13 (1H, d, ² $J_{H-C-H} = 13,0$), 2.89 (1H, t, ² $J_{H-C-H} = 11,6$), 3.12 (1H, s); 7.45 (1H, t, $J=7.8$), 7.62 (1H, d, $J=7.8$), 7.67 (1H, t, $J=7.8$), 7.78 (1H, d, $J=7.8$), 12,3 (2H, s). Вычислено для C₁₄H₁₅NO₆ (%): C, 57.34; H, 5.16; N, 4.78; O, 32.73, найдено: C, 57.37; H, 4.83; N, 5.24; O, 32.56.

(1R,2S,4R)/(1S,2R,4S)-4-метил-4-(4-нитрофенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота 11b-анти: Выход 49 %. $T_{пл} = 183-185^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 2718 (OH); 1710 (C=O), 1514, 1347 (NO₂), 1601 (Ar), 1261 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.17 (3H, s), 1.48 (2H, d, ²*J*_{H-C-H} = 9.6 Гц), 1.92–2.10 (2H, m), 2.19–2.29 (1H, m), 2.86(1H, m), 7.64 (2H, d, *J* = 8.7), 8.17 (2H, d, *J* = 8.7), 12.05 (2H, s). Вычислено для C₁₅H₁₇NO₆ (%): C, 58.63; H, 5.58; N, 4.56; O, 31.24, найдено: C, 58.57; H, 4.60; N, 5.67; O, 31.16.

(1R,2S,4S)/(1S,2R,4R)-4-метил-4-(4-нитрофенил)циклогексан-1,2-дикарбоновая кислота 11b-син: Выход 53 %. $T_{пл} = 197-199^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 2716 (OH); 1717 (C=O), 1516, 1349 (NO₂), 1603 (Ar), 1263 (C-O). ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.17 (3H, s), 1.46(2H, d, ²*J*_{H-C-H} = 9.3 Гц), 2.01 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.86(1H, s), 7.64 (2H, d, *J* = 8.4), 8.18 (2H, d, *J* = 8.4), 12.13 (2H, s). Вычислено для C₁₅H₁₇NO₆ (%): C, 58.63; H, 5.58; N, 4.56; O, 31.24, найдено: C, 58.41; H, 4.64; N, 5.63; O, 31.32.

(3aS,4R,5R,7S,7aR)-5-(4-нитрофенил)гексагидро-4,7-метано-2-бензофуран-1,3-дион 12c-анти: Выход 48%. $T_{пл} = 190-195^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1844, 1775 (C=O), 1515, 1351 (NO₂), 1594 (Ar), 1228 (C-O). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), *J* (Гц): 1.70 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.80–3.00 (3H, m), 3.50–3.70 (2H, m), 7.50 (1H, dd, *J*₁=8.8; *J*₂=1.8), 8.15 (1H, dd, *J*₁=8.8; *J*₂=1.8). Вычислено для C₁₅H₁₃NO₅ (%): C, 62.72; H, 4.56; N, 4.88; O, 27.85, найдено: C, 62.79; H, 4.73; N, 4.66; O, 27.82.

3.3.17 Синтез ангидридов 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот 12a-син, 12b-анти и 12b-син

Синтез ангидридов 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот 12a-син, 12b-анти и 12b-син проводили аналогично методике описанной в п. 3.3.9.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-нитрофенил)гексагидро-2-бензофуран-1,3-дион 12a-син: Выход 84 %. $T_{пл} = 152-155^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1779 (C=O ангидрид); 1598 (Ar); 1514, 1348 (NO₂); 1187 (C-O). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), *J*(Гц): 1.57 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.68 (1H, m), 3.19(1H, m); 3.79 (1H, t, ³*J*_{CH-CH} = 7,1), 7.51(2H, d, *J*=8.8), 8.16 (2H, d, *J*=8.8). Вычислено для C₁₄H₁₃NO₅ (%): C, 61.09; H, 4.76; N, 5.09; O, 29.06, найдено: C, 61.16; H, 4.82; N, 5.05; O, 28.99.

(3aS,5R,7aR)/(3aR,5S,7aS)-5-метил-(4-нитрофенил)гексагидро-2-бензофуран-1,3-дион 12b-анти: Выход 88 %. $T_{пл} = 172-174^{\circ}\text{C}$. ИКС, см^{-1} : 1780 (C=O, ангидрид); 1601 (Ar); 1514, 1347(NO₂); 1261(C-O). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), *J*(Гц):1.17 (3H, s), 1.48 (2H, d, ²*J*_{H-C-H} = 9,6), 1.92–2.10 (2H, m), 2.19–2.29 (1H, m), 2.86(1H, m), 7.64 (2H, d, *J* = 8.7 Гц), 8.17 (2H, d, *J* = 8.7). Вычислено для C₁₅H₁₅NO₅ (%): C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84; O, 27.65, найдено: C, 62.29; H, 5.21; N, 4.87; O, 27.63.

(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-(4-нитрофенил)гексагидро-2-бензофуран-1,3-дион 12b-син: Выход 82 %. $T_{пл} = 177 - 179$ °С. ИКС, cm^{-1} : 1781 (C=O, ангидрид); 1598 (Ar); 1517, 1348(NO₂); 1187(C-O). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 1.17 (3H, s), 1.46(2H, d, ² $J_{H-C-H} = 9,3$), 2.01 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.86(1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$), 8.18 (2H, d, $J = 8.4$). Вычислено для C₁₅H₁₅NO₅ (%): C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84; O, 27.65, найдено: C, 62.21; H, 5.12; N, 4.75; O, 27.46.

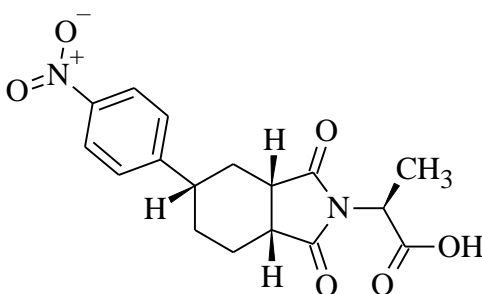
3.3.18 Синтез иминов 13aa-13cc

Методика I: В круглодонную колбу вместимостью 50 см³, снабженную обратным холодильником, помещали 0,005 моль аминокислоты, эквимолярное количество ангидрида **12a-син**, **12b-анти**, **12b-син** и **12c-анти** и 15 см³ ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятили на масляной бане в течение пяти часов при температуре 80 °С в случае использования ангидрида **12c-анти** и 110 °С в случае использования других ангидридов. Реакционную смесь выливали в химический стакан вместимостью 100 см³ с водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали на воронке Шотта и промывали водой. Высушивали при температуре 50 °С.

Смесь имида и амида, полученных из **12a-син**, **12b-анти**, **12b-син** подвергли термической ангидридизации. Смесь веществ (0,004 моль) перенесли в фарфоровую чашку, добавили 8 см³ этанола, перемешали стеклянной палочкой до полного растворения и нагрели до 78 °С. После испарения этанола выпал осадок. Выход 61–94 %.

Методика II: В круглодонную колбу вместимостью 50 см³, внесли 5 см³ ДМФА и по 0,001 моль аминокислоты и ангидрида **12a-син**, **12b-анти**, **12b-син** и **12c-анти** и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь выливали в химический стакан вместимостью 100 см³ с 20 см³ 5 % соляной кислоты. Осадок отфильтровывали на воронке Шотта и промывали водой. Высушивали при температуре 50 °С. Выход 75–92 %.

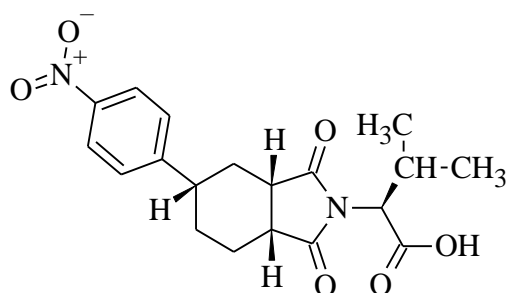
(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]пропановая кислота 13aa:



Выход: 79 %, $T_{пл} = 102-105$ °С. ИКС, cm^{-1} : 2731, 918 (OH); 1737, (C=O имид); 1702 (C=O, карбоксил); 1601 (Ar); 1517, 1353 (NO₂); 1183 (C-O). ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.35 (3H, m), 1.59 (1H, s), 1.65 (1H, s), 1.70 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.80 (1H,

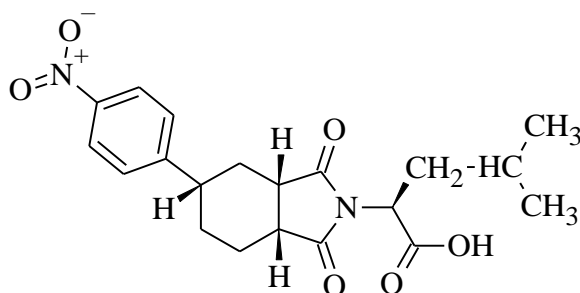
m), 2.92 (3H, m), 3.14 (2H, m), 4.67 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 7.73 (2H, d, $J=8.7$), 8.21 (2H, d, $J=8.1$), 13.0 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.35–4.67; 1.65–2.15; 7.67–1.62; 7.73–1.65; 7.73–2.15; 7.73–2.92; 7.73–8.21; 12.60–3.14. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.59–2.92; 1.65–2.15; 1.65–2.92; 1.70–1.65; 2.15–1.59; 2.80–2.15; 3.14–1.65; 4.67–1.35; 7.73–8.21. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): C, 58.96; H, 5.24; N, 8.09; O, 27.72, найдено: C, 59.01; H, 5.26; N, 8.15; O, 27.58. HRMS (ESI): найдено m/z 345.1091 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.1081$.

(2S)-3-метил-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]бутановая кислота 13ab:



Выход: 79 %, $T_{\text{пл}} = 108\text{--}109$ °C. ИКС, cm^{-1} : 2731, 918 (OH); 1737, (C=O имид); 1702 (C=O, карбоксил); 1601 (Ar); 1517, 1353 (NO_2); 1183 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.05(6H, m), 1.30–1.66 (3H, m), 1.90 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.41 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.21 (1H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.4$), 8.21 (2H, d, $J=8.4$), 12.88 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.05–1.90; (1.30–1.66)–1.90; (1.30–1.66)–4.21; (1.30–1.66)–7.72; 2.41–1.90; 7.72–8.21. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.05–(1.30–1.66); (1.30–1.66)–1.90; (1.30–1.66)–4.21; 1.91–4.21; 7.72–8.21. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): C, 60.95; H, 5.92; N, 7.48; O, 25.64, найдено: C, 61.01; H, 5.95; N, 7.56; O, 25.48. HRMS (ESI): найдено m/z 375.1557 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.1551$.

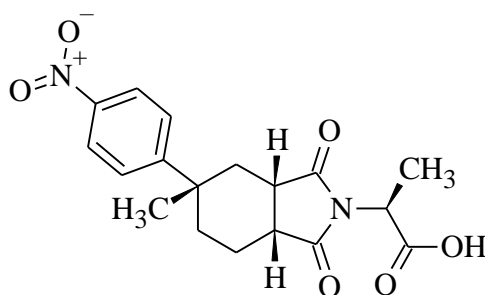
(2S)-4-метил-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]пентановая кислота 13ac:



Выход: 75 %, $T_{\text{пл}} = 122\text{--}125$ °C. ИКС, cm^{-1} : 2726, 920 (OH); 1736, (C=O имид); 1704 (C=O, карбоксил); 1598 (Ar); 1513, 1355 (NO_2); 1184 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.86 (6H, m), 1.48 (3H, m), 1.77 (3H, m), 2.15 (3H, m), 3.00 (1H, m), 3.33 (2H, m), 4.45 (1H, m), 7.45

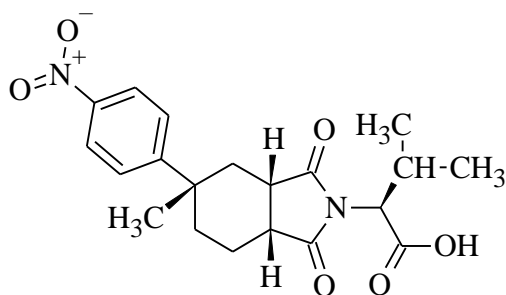
(2H, d, $J=8.7$), 8.11 (2H, d, $J=8.1$), 13.0 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.86–2.15; 0.86–4.45; 1.77–2.15; 3.33–0.86; 3.33–1.48; 7.45–8.11. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.86–2.15; 1.77–3.33; 2.15–3.00; 2.10–3.16; 2.15–4.45; 1.77–2.15; 2.15–3.33; 7.45–8.11. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): С, 61.85; Н, 6.23; N, 7.21; O, 24.71, найдено: 61.81; Н, 6.29; N, 7.27; O, 24.63. HRMS (ESI): найдено m/z 389.1711 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.1707$.

(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]пропановая кислота 13ba:



Выход: 79 %, $T_{\text{пл}} = 108\text{--}109$ °С. ИКС, см^{-1} : 2731, 918 (ОН); 1737, (C=O имид); 1702 (C=O, карбоксил); 1601 (Ar); 1517, 1353 (NO_2); 1183 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.35 (3H, m), 1.42(3H, s), 1.59 (1H, s), 1.65 (1H, s), 1.70 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.26 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.92 (3H, m), 3.14 (2H, m), 4.67 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 7.73 (2H, d, $J=8.7$), 8.21 (2H, d, $J=8.1$), 13.0 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.35–4.67; 1.35–7.73; 1.42–4.67; 1.65–2.15; 7.67–1.62; 7.73–1.65; 7.73–2.15; 7.73–2.92; 7.73–8.21; 12.60–3.14. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.42–2.15; 1.42–4.67; 1.59–2.00; 1.59–2.92; 1.65–2.00; 1.65–2.15; 1.65–2.92; 1.70–1.65; 2.15–1.59; 2.80–2.15; 3.14–1.65; 4.67–1.35; 7.73–8.21. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): С, 59.99; Н, 5.59; N, 7.77; O, 26.64, найдено: С, 59.91; Н, 5.63; N, 7.88; O, 26.58. HRMS (ESI): найдено m/z 361.1391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361.1394$.

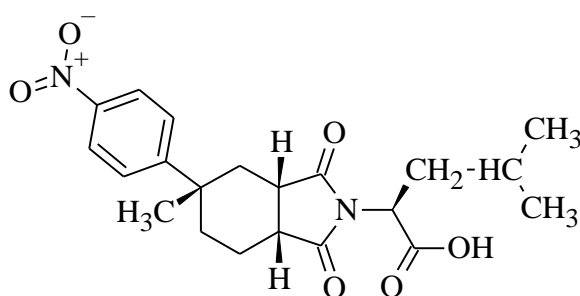
(2S)-3-метил-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]бутановая кислота 13bb:



Выход: 84 %, $T_{\text{пл}} = 124\text{--}127$ °С. ИКС, см^{-1} : 2672, 914 (ОН); 1745, 1708 (C=O имид); 1680 (C=O к-та); 1603 (Ar); 1517, 1347 (NO_2); 1187 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.75 (3H,

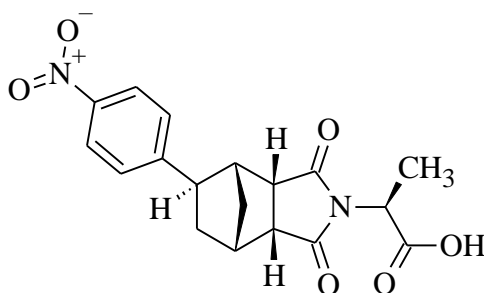
m), 1.05(6H, m), 1.29–1.67 (3H, m), 1.90 (1H, m), 2.15 (1H, m), 2.41 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.21 (1H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.4$), 8.21 (2H, d, $J=8.4$), 12.88 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.75–1.05; 0.75–1.05; 0.75–4.21; 1.05–1.90; (1.29–1.67)–0.75; (1.29–1.67)–1.90; (1.29–1.67)–4.21; (1.29–1.67)–7.72; 2.41–1.90; 7.72–8.21. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.75–1.05; 0.75–(1.29–1.67); 1.05–(1.29–1.67); (1.29–1.67)–1.90; (1.29–1.67)–4.21; 1.91–4.21; 7.72–8.21. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): С, 61.85; Н, 6.23; N, 7.21; O, 24.70, найдено: С, 61.81; Н, 6.12; N, 7.29; O, 24.78. HRMS (ESI): найдено m/z 389.1711 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.1707$.

(2S)-4-метил-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]пентановая кислота 13bc:



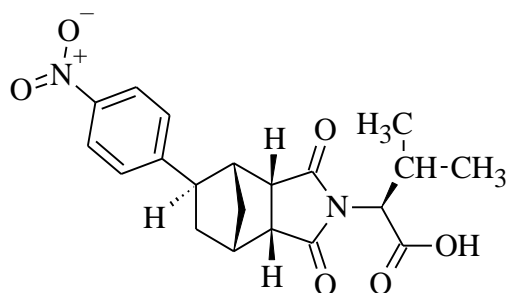
Выход: 89 %, $T_{\text{пл}} = 78\text{--}80$ °С. ИКС, cm^{-1} : 2668, 911 (OH); 1748, 1706 (C=O имид); 1679 (C=O к-та); 1601 (Ar); 1519, 1347 (NO_2); 1189 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0,62 (3H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 18.3$; $^3J_{\text{CH-CH}} = 6.8$), 0,94 (3H, t, $^2J_{\text{H-C-H}} = 6.8$), 1,25 (3H, s), 1,69 (2H, m), 1,87 (3H, m), 2,10 (3H, m), 2,37 (1H, m), 3,16 (2H, s), 4,12 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 8.2$), 7,64 (2H, d, $J=8.7$), 8,11 (2H, d, $J=8.6$), 12,54 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0,62–2,37; 0,94–2,37; 0,94–4,12; 1,69–2,37; 1,87–2,10; 3,16–0,94; 3,16–1,25; 7,64–8,11. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0,62–2,10; 0,94–2,37; 1,69–3,16; 1,87–3,16; 2,10–3,16; 2,37–4,12; 1,69–2,37; 1,87–3,16; 7,64–8,11. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): С, 62,67; Н, 6,51; N, 6,96; O, 23,85, найдено: С, 62,71; Н, 6,52; N, 6,09; O, 24,68. HRMS (ESI): найдено m/z 403.1866 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.1864$.

(2S)-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]пропановая кислота 13ca:



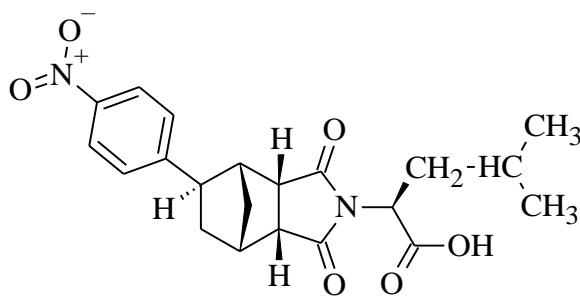
Выход: 91 %, $T_{пл} = 196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, cm^{-1} : 2673, 920 (OH); 1737 (C=O имид); 1680 (C=O, карбоксил); 1596 (Ar); 1517, 1355 (NO_2); 1182 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.45 (3H, s), 1.73 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 11.6$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 3.6$), 3.25 (1H, m), 3.34 (1H, s), 4.61 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.9$), 7.42 (2H, d, $J=8.8$), 8.10 (2H, d, $J=8.8$), 13.0-13.3 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.45-1.73; 1.45-4.61; 1.73-2.79; 1.73-1.46; 1.73-2.04; 1.73-2.79; 1.73-4.61; 1.73-7.42; 2.79-7.42; 3.34-4.61; 2.79-2.90; 2.79-7.42; 7.42-8.10. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 1.46-1.73; 1.73-2.04; 1.73-2.91; 1.73-3.25; 1.73-4.61; 2.04-3.25; 2.04-4.61; 7.42-8.10. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): C, 60.29; H, 5.08; N, 7.83; O, 26.80, найдено: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; O, 26.79. HRMS (ESI): найдено m/z 359.1241 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.1238$.

(2S)-3-метил-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксоотагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]бутановая кислота 13cb:



Выход: 83 %, $T_{пл} = 232-234\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, cm^{-1} : 2671, 920 (OH); 1739 (C=O имид); 1680 (C=O, карбоксил); 1598 (Ar); 1517, 1353 (NO_2); 1183 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.75 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.46 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 9.6$), 1.73 (1H, m), 2.04 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.90 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 11.6$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 3.6$), 3.25 (1H, m), 3.34 (1H, s), 4.61 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.9$), 7.42 (2H, d, $J=8.8$), 8.10 (2H, d, $J=8.8$), 13.0-13.3 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.75-1.46; 0.75-4.61; 1.04-1.46; 1.73-2.79; 1.73-1.46; 1.73-2.04; 1.73-2.79; 1.73-4.61; 1.73-7.42; 2.79-7.42; 3.34-4.61; 2.79-2.90; 2.79-7.42; 7.42-8.10. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.75-1.46; 0.75-2.79; 1.46-1.73; 1.73-2.04; 1.73-2.91; 1.73-3.25; 1.73-4.61; 2.04-3.25; 2.04-4.61; 7.42-8.10. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (%): C, 62.20; H, 5.72; N, 7.23; O, 24.85, найдено: C, 62.17; H, 5.74; N, 7.25; O, 24.84. HRMS (ESI): найдено m/z 387.1553 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.1550$

(2S)-4-метил-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксоотагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]пентановая кислота **13сс:**



Выход: 83 %, $T_{\text{пл}} = 198\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИКС, cm^{-1} : 2671, 920 (OH); 1739 (C=O имид); 1680 (C=O, карбоксил); 1597 (Ar); 1516, 1353 (NO_2); 1183 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (6H, s), 1.46 (1H, d, $^2J_{\text{H-C-H}} = 9.6$), 1.73 (3H, m), 2.04 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.79 (1H, m), 2.91 (1H, dd, $^2J_{\text{H-C-H}} = 11.6$, $^3J_{\text{CH-CH}} = 3.6$), 3.25 (1H, m), 3.34 (1H, s), 4.61 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 5.9$), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$), 8.10 (2H, d, $J = 8.8$), 13.0-13.3 (1H, s). ЯМР ^1H - ^1H NOESY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.85-1.46; 0.85-1.73; 0.85-4.61; 1.73-2.79; 1.73-1.46; 1.73-2.04; 1.73-2.79; 1.73-4.61; 1.73-7.42; 2.79-7.42; 3.34-4.61; 2.79-2.91; 2.79-7.42; 7.42-8.10. ЯМР ^1H - ^1H COSY (ДМСО- d_6) (δ , м.д.): 0.85-1.46; 0.85-2.79; 1.46-1.73; 1.73-2.04; 1.73-2.91; 1.73-3.25; 1.73-4.61; 2.04-3.25; 2.04-4.61; 7.42-8.10. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (%):(%) : C, 63.00; H, 6.02; N, 7.03; O, 23.95, найдено: C, 63.03; H, 6.04; N, 7.00; O, 23.93. HRMS (ESI): найдено m/z 401.1711 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 401.1707$.

3.3.19 Методика некаталитического восстановления нитросоединений **13аа-13сс**

Методика I: 0,002 моль **13аа-13сс** и 0,0035 моль $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ перемешивали в 50 мл 36 % HCl при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 часа. После охлаждения реакцию смесь подщелачили 25%-ным водным аммиаком до pH 7-8. Осадок отфильтровали на воронке Бюхнера и высушили при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем осадок внесли в 100 мл безводного этилового спирта и нагрели до кипения при перемешивании в течение 0,5 часа. Горячий раствор отфильтровали. После охлаждения спирта выпавший осадок отфильтровали.

Методика II: В круглодонную колбу вместимостью 25 cm^3 внесли 10 cm^3 5% раствора NaOH в этиловом спирте и при перемешивании растворили в нем 0,002 моль дитионита натрия. В химическом стакане вместимостью 50 cm^3 растворили 0,002 моль **13аа-13сс** в 10 cm^3 этанола. Колбу с раствором дитионита натрия нагрели на водяной бане до $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям медленно добавляли раствор **13аа-13сс**. Полученную смесь выдержали при перемешивании при температуре $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в химический стакан

вместимостью 100 см³ с 20 см³ 5 % соляной кислоты. Осадок отфильтровывали на воронке Шотта и промывали водой. Высушивали при температуре 50 °С.

Методика III: синтез проводили аналогично методике I за исключением того, что вместо хлорида олова было взято металлическое гранулированное олово в количестве 0,0035 моль.

3.3.20 Общая методика каталитического восстановления нитросоединений 13aa-13cc

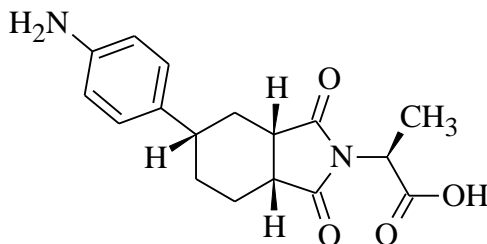
В реактор для гидрирования загружали 0,0015 моль имида **13aa-13cc** и 10 масс. % используемого катализатора (Ni Ренея, КПГ, Pd/C) и растворили в 11 см³ используемого растворителя (этиловый спирт или ацетон) при необходимой температуре и давлении. Гидрирование проводили в течение 30 минут. По завершению реакции раствор отфильтровывали от катализатора, а из образовавшегося титранта отгоняли растворитель. Образовавшийся осадок отфильтровывали на воронке Шотта и промывали водой. Высушивали при температуре 50 °С.

При использовании Pd/C необходима предварительная активация катализатора, для этого необходимое количество катализатора и 5 см³ этанола загружали в реактор для гидрирования и продували водородом в течение 20 минут при температуре 70 °С и давлении 40 атм. Затем после охлаждения реактора добавляли 0,0015 моль имида растворенного в 6 см³ этанола. Гидрирование проводили аналогично, только при более низкой температуре и давлении (50 °С, 25 атм).

Синтез аминокарбоновых кислот 14aa-14cc:

В реактор гидрирования внесли 1,5 ммоль карбоновой кислоты и 11,0 мл этанола и 5 % (0,15 ммоль) Pd/C. Смесь нагревали до температуры кипения (~100 °С) при избыточном давлении 40 атм. Затем избыток этанола отгоняли при пониженном давлении, остаток промывали этанолом и высушивали под вакуумом.

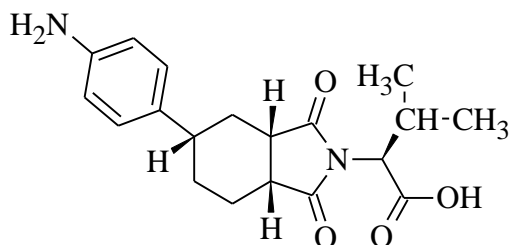
(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-изоиндол-2-ил]пропановая кислота 13aa:



Выход: 88 %, T_{пл} = 103–104 °С. ИКС, см⁻¹: 3371, 3346 (NH₂), 2662 (OH); 1699, (C=O имид, кислоты); 1614 (Ar); 1517, 1186 (C-O). ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ (м.д.), J (Гц): 1.35 (3H, m), 1.59

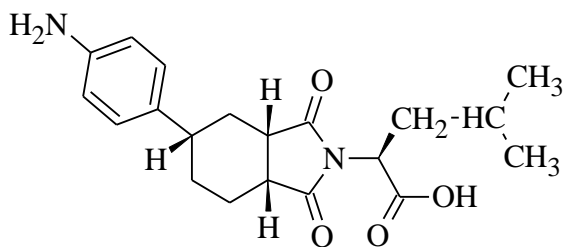
(1H, m), 1.83 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.63 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.13-3.24 (4H, m), 4.57 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 6.50 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$), 6.84 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86; O, 20.23, найдено: C, 64.61; H, 6.26; N, 8.95; O, 20.18.

(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-индол-2-ил]-3-метилбутановая кислота 13ab:



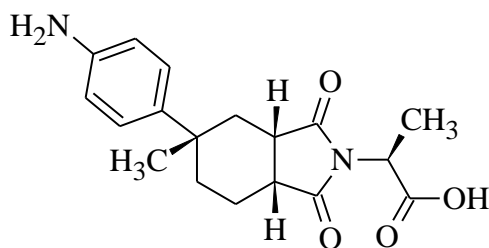
Выход: 78 %, $T_{\text{пл}} = 114\text{--}116$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3369, 3342 (NH_2), 2661 (OH); 1701, (C=O имид, кислоты); 1614 (Ar); 1515, 1187 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.05 (6H, m), 1.59 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.63 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.13–3.24 (4H, m), 4.57 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 6.50 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$), 6.84 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 66.26; H, 7.02; N, 8.13; O, 18.58, найдено: C, 66.31; H, 7.06; N, 8.05; O, 18.58.

(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксооктагидро-2H-индол-2-ил]-4-метилпентановая кислота 13ac:



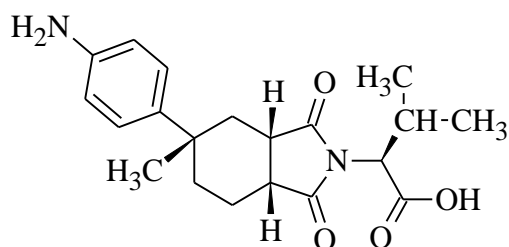
Выход: 77 %, $T_{\text{пл}} = 163\text{--}166$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3368, 3347 (NH_2), 2662 (OH); 1698, (C=O имид, кислота); 1614 (Ar); 1516, 1187 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.73–0.96 (6H, m), 1.2 (1H, m), 1.31–1.4 (3H, m), 1.49–1.86 (3H, m), 1.9–2.43 (4H, m), 2.84–3.36 (4H, m), 4.57 (1H, m), 6.50 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$); 6.84 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 66.83; H, 7.57; N, 8.79; O, 16.81, найдено: C, 66.79; H, 7.66; N, 8.82; O, 16.73.

(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-2H-изо-индол-2-ил]пропановая кислота 13ba:



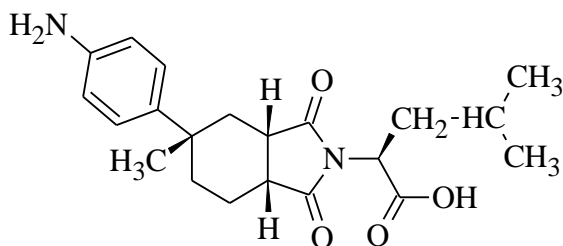
Выход: 91 %, $T_{пл} = 116-118$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3368, 3348 (NH_2), 2664 (OH); 1700, (C=O имид, кислота); 1613 (Ar); 1517, 1185 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 1.35 (3H, m), 1.31–1.4 (3H, m), 1.59 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.2 (2H, m), 2.63 (2H, m), 3.19 (1H, m), 3.13–3.24 (3H, m), 4.57 (1H, q, $^3J_{CH-CH} = 4.55$), 6.50 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$), 6.84 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $C_{18}H_{22}N_2O_4$ (%): C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48; O, 19.37, найдено: C, 65.61; H, 6.66; N, 8.55; O, 19.18.

(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-2H-изо-индол-2-ил]-3-метилбутановая кислота 13bb:



Выход: 72 %, $T_{пл} = 87-89$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3365, 3350 (NH_2), 2602 (OH); 1704, (C=O имид, кислота); 1603 (Ar); 1516, 1189 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (6H, m), 1.02 (3H, m), 1.32–2.08 (6H, m), 2.35 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.09 (1H, s), 3.45 (2H, m), 4.55 (1H, q, $^3J_{CH-CH} = 4.55$), 6.55 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$), 7.02 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $C_{20}H_{26}N_2O_4$ (%): C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82; O, 17.85, найдено: C, 67.11; H, 7.36; N, 7.96; O, 17.57.

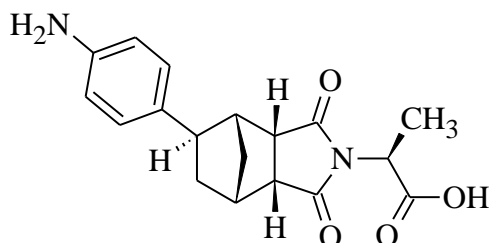
(2S)-2-[(3aS,5S,7aR)/(3aR,5R,7aS)-5-(4-аминофенил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-2H-изо-индол-2-ил]-4-метилпентановая кислота 13bc:



Выход: 80 %, $T_{пл} = 72-73$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3467, 3393 (NH_2), 2600 (OH); 1707, (C=O имид, кислота); 1603 (Ar); 1517, 1193 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (6H, m), 1.02

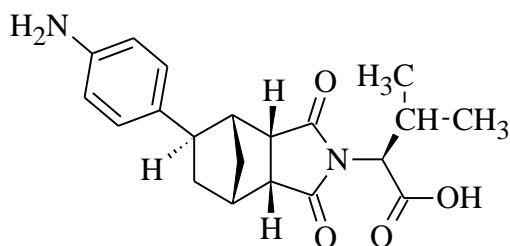
(3H, m), 1.18 (2H, m), 1.32-2.08 (6H, m), 2.35 (1H, m), 2.91 (2H, m), 3.09 (1H, s), 3.45(2H, m), 4.55 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 6.55 (2H, dd, $J_1=8.4$; $J_2=12.0$), 7.02 (2H, dd, $J_1=8.0$; $J_2=14.8$). Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 67.72; H, 7.58; N, 7.52; O, 17.18, найдено: C, 67.61; H, 7.62; N, 7.56; O, 17.21.

(2S)-3-метил-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксоотагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]пропановая кислота 13ca:



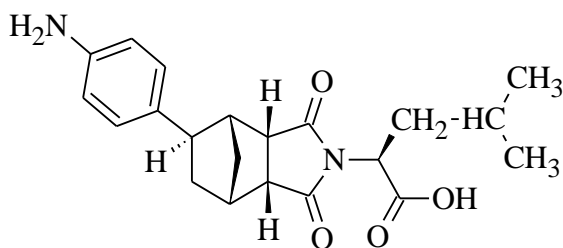
Выход: 81 %, $T_{\text{пл}} = 156\text{--}158$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3369, 3339 (NH_2), 2667 (OH); 1694, (C=O имид, кислота); 1612 (Ar); 1515, 1192 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.71 (3H, m), 1.15 (1H, m), 1.47–1.84 (6H, m), 2.37 (3H, m), 2.57–3.03 (2H, m), 3.14–3.37 (2H, m), 4.26 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 6.48 (2H, d, $J=8.4$), 6.77 (2H, d, $J=8.5$). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53; O, 19.49, найдено: C, 65.71; H, 6.22; N, 8.56; O, 19.51.

(2S)-3-метил-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксоотагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]-3-метилбутановая кислота 13cb:



Выход: 83 %, $T_{\text{пл}} = 152\text{--}155$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3370, 3346 (NH_2), 2665 (OH); 1701, (C=O имид, кислота); 1614 (Ar); 1515, 1189 (C-O). ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.83 (6H, s), 0.93–1.8 (5H, m), 2.42 (3H, m), 2.59-3.03 (3H, m), 3.2 (2H, m), 4.25 (1H, q, $^3J_{\text{CH-CH}} = 4.55$), 6.95 (2H, d, $J=8.4$), 6.81 (2H, d, $J=8.4$). Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ (%): C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86; O, 17.96, найдено: C, 67.41; H, 6.82; N, 7.96; O, 17.81.

(2S)-3-метил-2-[(3aS,4R,5R,7S,7aR)/(3aR,4S,5S,7R,7aS)-5-(4-аминофенил)-1,3-диоксоотагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил]-4-метилпентановая кислота 13сc:



Выход: 87 %, $T_{пл} = 135-137$ °C. ИКС, cm^{-1} : 3370, 3346 (NH_2), 2665 (OH); 1701, (C=O имид, кислота); 1614 (Ar); 1515, 1189 (C-O). ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.76 (6H, s), 0.92–2.11 (8H, m), 2.42 (3H, m), 2.59–3.03 (2H, m), 3.2 (2H, m), 4.25 (1H, q, $^3J_{CH-CH} = 4.55$), 6.95 (2H, d, $J=8.4$), 6.81 (2H, $J=8.4$). Вычислено для $C_{21}H_{26}N_2O_4$ (%): C, 68.09; H, 7.07; N, 7.56; O, 17.28, найдено: C, 68.11; H, 7.14; N, 7.62; O, 17.13.

3.3.21 Синтез дикарбоновых кислот 15bb-син и 15bc-син

В колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещали 0,00327 моль аминокислоты **14bb-син** и **14bc-син** и 6,7 cm^3 смеси уксусной кислоты и пиридина в соотношении 3:2 (2 cm^3 уксусной кислоты и 2,7 cm^3 пиридина). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до растворения аминокислоты. Затем в колбу добавляли 0,51 г (0,001635 моль) диангидрида ДФО и реакционную смесь выдерживали при 40 °C в течение 7 часов. После охлаждения раствор выливали в воду. Полученный осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме при $T = 40$ °C.

Дикарбоновая кислота (S)-2-((3aR,7aS)-5-(4-(5-(2-(4-((3aS,7aR)-2-((R)-1-карбокси-3-метилбутил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)фенил)-5-метил-1,3-диоксо-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)-3-метилбутановой кислоты 14bb-син: Выход 69 %. $T_{пл} = 146-149$ °C. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.15 (20H, m), 3.15 (6H, s), 4.55 (2H, m), 7.18–7.65 (12H, m), 8.02 (2H, m), 12.9 (2H, s). HRMS (ESI): найдено m/z 990.3687 [M+]. $C_{56}H_{54}N_4O_{13}$. Вычислено [M+] = 990.3685.

Дикарбоновая кислота (S)-2-((3aR,7aS)-5-(4-(5-(2-(4-((3aS,7aR)-2-((R)-1-карбокси-3-метилбутил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)фенил)-5-метил-1,3-диоксо-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-ил)-4-метилпентановой кислоты 14bc-син: Выход 60 %. $T_{пл} = 142.0-144.7$ °C. ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.15 (24H,

m), 3.15 (6H, s), 4.55 (2H, m), 7.18–7.65 (12H, m), 8.02 (2H, m), 12.9 (2H, s). HRMS (ESI): найдено m/z 1018.4000 [M+]. C₅₆H₅₄N₄O₁₃. Вычислено [M+] = 1018.3995.

3.3.22 Синтез дихлорангидридов из дикарбоновых кислот 15bb-син и 15bc-син

Дихлорангидриды были получены согласно методике I и методике II, описанных в п. 3.3.10.

Дихлорангидрид (S)-2-((3aR,7aS)-5-(4-(5-(2-(4-((3aS,7aR)-2-((R)-1-карбокси-3-метилбутил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)фенил)-5-метил-1,3-диоксо-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H, 5H,6H,7H,7aH)-ил)-3-метилбутановой кислоты: Выход 87%. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.15 (20H, m), 3.15 (6H, s), 4.55 (2H, m), 7.18–7.65 (12H, m), 8.02 (2H, m). Вычислено для C₅₆H₅₂N₄O₁₁ (%): C, 65.44; H, 5.06; N, 5.45; Cl, 6.90; O, 17.53, найдено: C, 66.27; H, 5.21; N, 5.45; Cl, 5.54; O, 17.53.

Дихлорангидрид (S)-2-((3aR,7aS)-5-(4-(5-(2-(4-((3aS,7aR)-2-((R)-1-карбокси-3-метилбутил)-5-метил-1,3-диоксооктагидро-1H-изоиндол-5-ил)-фенил)-1,3-диоксоизоиндолин-5-илокси)-1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)фенил)-5-метил-1,3-диоксо-1H-изоиндол-2(3H,3aH,4H, 5H,6H,7H,7aH)-ил)-4-метилпентановой кислоты: Выход 92%. ЯМР ¹H (CDCl₃), δ (м.д.), J (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.15 (24H, m), 3.15 (6H, s), 4.55 (2H, m), 7.18–7.65 (12H, m), 8.02 (2H, m). Вычислено для C₅₈H₅₆N₄O₁₁ (%): C, 65.97; H, 5.31; N, 5.31; Cl, 6.70; O, 16.68, найдено: C, 65.81; H, 5.84; N, 5.26; Cl, 6.34; O, 16.75.

3.3.23 Синтез ПАИ низкотемпературной поликонденсацией

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, помещали 0,1843 г (0,000922 моль) ДАДФЭ и 1,5 см³ NMP. Перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре до полного растворения диамина. Затем колбу помещали в баню со льдом и солью. После охлаждения раствора до –10°C к нему прибавляли раствор 0,000966 моль дихлорангидрида в 3,2 см³ NMP и перемешивали в течение 30 минут. После этого баню убирали и при комнатной температуре добавляли 0,1 мл пропиленоксида (для связывания выделяющегося HCl). Реакционную смесь перемешивали еще 7 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в метанол. Осадок отфильтровывали и сушили при 50 °C в вакууме.

ПАИ-1: Выход 95%. ИКС, см⁻¹: 1780, 1715, 1378 (C=O, имид); 3340 (NH, амид), 1670 (C=O, амид); 1530 (NH); 1600 (Ar); 3060 (C-H ароматического кольца); 2970, 2940, 2870 см

(C-H и CH₃-группы в изопротильном фрагменте); 1270 (Ar-O-Ar). ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.85 (26H, m), 4.55–4.9 (2H, m), 6.95 (4H, m), 7.25–7.75 (16H, m), 8.05 (2H, s).

ПАИ-2: Выход 93%. ИКС, см⁻¹: 1783, 1711, 1379 (C=O, имид); 3339 (NH, амид), 1672 - (C=O, амид); 1528 (NH); 1601 (Ar); 3063 (C-H ароматического кольца); 2970, 2942, 2865 см (C-H и CH₃-группы в изобутильном фрагменте); 1269 (Ar-O-Ar). ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ (м.д.), *J* (Гц): 0.85 (12H, m), 1.02–2.85 (30H, m), 4.55–4.9 (2H, m), 6.95 (4H, m), 7.25–7.75 (16H, m), 8.05 (2H, s).

4 Основные публикации автора по теме работы

1. **Баканова А.А.**, Байков С.В., Бетнев А.Ф., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Соснина В.В. Синтез фенилциклоалкиламинокарбоновых кислот, содержащих имидный цикл // Изв. вузов: химия и хим.технология. – 2012. – Т. 55, № 12. – С. 32-34.

2. **Баканова А.А.**, Назарова А.А., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г., Бетнев А.Ф. Синтез 2,4-динитрофенилнорборнанкарбоновых кислот, содержащих имидный цикл // Изв. вузов: химия и хим.технология. – 2013. – Т. 56, № 12. – С. 138-139.

3. **Баканова А.А.**, Субботина Л.И., Кофанов Е.Р., Попова Е.Н., Власова Е.Н., Светличный В.М. Оптически активные полиамидоимиды на основе аминокислот, содержащих циклогексановый фрагмент // Журнал прикладной химии. - 2015. - Т. 88, № 10 – С. 55-61.

4. **Коверда А.А.**, Коверда М.Н., Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г. Стереохимия реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами // Бутлеровские сообщения. – 2018. – Т. 55, № 9 – С. 106-114.

5. **Коверда А.А.**, Коверда М.Н., Коршунова А.И., Сечин Е.Н. Синтез мономеров для получения оптически активных полиамидоимидов. Часть 1. Синтез хиральных имидов нитрофенилцикло-алкандикарбоновых кислот, содержащих фрагмент природной аминокислоты // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т. 57, № 1 – С. 27-40.

6. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р., Красовская Г.Г. Получение не природных аминокислот // Всероссийская молодежная конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск – 2012. – С. 45.

7. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение не природных аминокислот // IX Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки-специалисту нового века», Иваново – 2012, - С. 86.

8. **Баканова А.А.**, Назарова А.А., Кофанов Е.Р. Синтез мономеров для полиамидоимидов // IX Региональная студенческая научная конференция с международным участием «Фундаментальные науки-специалисту нового века», Иваново – 2012, - С. 129.

9. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение аминокислот – мономеров для полиимидамов, содержащих циклогексановый и норборнановый фрагменты // III Всероссийская конференция по органической химии в рамках кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013», Санкт-Петербург – 2013. – С. 46.

10. **Bakanova A.A.**, Kofanov E.R., Krasovskaja G.G., Betnev A.F. Synthesis of dinitrocarboxylic acids containing imide and norbornane cycles // Международная научно-практическая конференция «Общество, наука и инновации», Уфа – 2013. – С. 175.

11. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Синтез оптически активных нитрокарбоновых кислот, на основе 4'-нитро-4-метилфенилциклогександикарбоновой кислоты // Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алканов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург -2014. – С.21.

12. **Баканова А.А.**, Единов А.Ю., Конанова Д.М., Кофанов Е.Р. Исследование реакции алкилирования бензола норборнендикарбоновой кислотой и синтез мономеров на его основе // Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения и проблемы современной химии», Санкт-Петербург - 2014. – С. 44.

13. **Баканова А.А.**, Субботина Л.И., Кофанов Е.Р., Светличный В.М. Синтез полиамидоимодов на основе аминокислот, содержащих циклогексанный фрагмент // 10-ая Санкт-Петербургская конференция молодых ученых «Современные проблемы науки о полимерах», Санкт-Петербург - 2014. – С. 63

14. **Баканова А.А.**, Кофанов Е.Р. Получение аминокислот, содержащих норборнанный фрагмент // 66 региональная научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2013. – С. 57.

15. **Баканова А.А.**, Зудина Н.Ю., Кофанов Е.Р. Синтез (1*R**,2*S**,4*S**)-4-метил-2-[5-метил-5-(4-нитрофенил)-1,3-диоксооктагидроизоиндол-2-ил]-бутановой кислоты // 67 региональная научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2014. – С. 67.

16. **Коверда А.А.**, Буланина В.Д., Кофанов Е.Р. Синтез имидов на основе (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-фенилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дикарбоновой кислоты и производных 3-трифторметиламинобензола // 66 региональная научно-техническая конференция студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием, Ярославль – 2018 – С. 181.

17. **Коверда А.А.**, Коршунова А.И, Коверда М.Н., Кофанов Е.Р. Синтез имидов на основе фенилциклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты и производных 3-трифторметиланилина // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии, г. Владикавказ – 2018 – С. 352.

5 Список принятых сокращений

BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn	Бензил
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
Cp	Циклопентадиен
DBTDL	Лауратдибутилолова
DCC	Дициклогексилкарбодиимид
DMAc	Диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
NMP	<i>N</i> -метил-2-пирролидон
PG	Тетрагидропиранил
Pu	Пиридин
Tf	Трифлат/трифторметансульфо кислота
TMPL	<i>N</i> -тримеллитилмидо- <i>L</i> -изолейцин
TRP	Трифенилфосфин
БАВ	Биологически активные вещества
ДАДФЭ	4,4'-диаминодифениловый эфир
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформаимид
ДФО	Диангидрид 3,3',4,4'-дифенилоксидтетракарбоновой кислоты
4-НФЦДК	4-нитрофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновая кислота
ПАИ	Полиамидоимид
ПИ	Полиимид
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТГФ	Тетрагидрофуран
ТЭА	Триэтиламин
ФМЦДК	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)/(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-4-метилфенилциклогексан-1,2-дикарбоновая кислота
ФЦДК	Фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновая кислота
ЦДК	1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> -циклогекса-4-ен-1,2-дикарбоновая кислота

6 Выводы

1. Изменение порядка смешивания реагентов в реакции алкилирования бензола (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой и (1*R*,2*S*)/(1*S*,2*R*)-4-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоновой кислотами в присутствии хлорида алюминия позволяет регулировать стереохимический результат реакции. На основе этого были разработаны методики синтеза фенилциклоалкандикарбоновых кислот и способы разделения их изомеров с целью получения необходимого диастереомера. Установленная зависимость позволила предположить механизм реакции, исходя из представлений о наиболее предпочтительном месте подхода молекулы хлорида алюминия к кислотам

2. Синтез новых хиральных имидов 4-фенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых и 4-нитрофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых кислот, содержащих фрагменты трифторметиланилина или природной аминокислоты не может быть осуществлён имидизацией исходных неопределённых вицинальных дикарбоновых кислот и последующим их алкилированием из-за раскрытия имидного цикла в ходе алкилирования, поэтому необходимо подвергать имидизации уже полученные алкилированные производные дикарбоновых кислот или их ангидриды.

3. Ангидрид, содержащий норборнанный фрагмент, является более реакционноспособным и легко вступает в реакцию с природными аминокислотами в отличие от ангидридов циклогексановых производных, что определяется строением циклоалканового фрагмента и позволяет синтезировать чистые хиральные имиды с высокими выходами (83-94 %).

4. Проведение реакции имидизации 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот с природными аминокислотами при комнатной температуре, в отличие от других способов имидизации, позволяет синтезировать имиды на основе 4-нитрофенилциклоалкан-1,2-дикарбоновых и природных аминокислот с сохранением конфигурации всех хиральных центров.

5. Исследование различных методов восстановления нитрогруппы имидов 4-нитрофенилциклоалкандикарбоновых кислот с природными аминокислотами позволило подобрать каталитический метод получения соответствующих аминсоединений без изменения конфигурации и с сохранением имидного цикла.

6. На основе показанной последовательности реакций были синтезированы новые хиральные мономеры, из которых были получены новые оптически активные (удельное вращение +2,47 - +5,52), термостойкие (T_g 229–257 °C), растворимые в различных

органических растворителях (этанол, ацетон, ДМФА, NMP, ДМСО и частичная растворимость при нагревании в диоксане и тетрагидрофуране) полиамидоимиды.

7 Список литературы

1. Mallakpour S., Zadehnazari A. Advances in synthetic optically active condensation polymers - A review // *eXPRESS Polymer Letters*. – 2011. – Vol. 5, No. 2, P. 142–181.
2. Okamoto Y. Chiral polymers // *Progress in Polymer Science*. – 2000. – Vol. 25, No. 2, P. 159–162.
3. Nakano T. Optically active synthetic polymers as chiral stationary phases in HPLC // *Journal of Chromatography A*. – 2001. – Vol. 906, P. 205–225.
4. Okamoto Y. Chiral polymers for resolution of enantiomers // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2009. – Vol. 47, No. 7, P. 1731–1739.
5. Wang Y., Li Q. Light-Driven Chiral Molecular Switches or Motors in Liquid Crystals // *Advanced materials*. – 2012. – Vol. 24, P. 1926–1945.
6. Fu Y.S., Schwöbel J., Hla S.W., Dilullo A., Hoffmann G., Klyatskaya S., Ruben M., Wiesendanger R. Reversible chiral switching of bis(phthalocyaninato)terbium(III) on a metal surface // *Nano Letters*. – 2012. – Vol. 12, No. 8, P. 3931–3935.
7. Blaser H.U. The Chiral Switch of (S)-Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2002. – Vol. 344, No. 1, P. 17–31.
8. Hutt A.J., Valentová J. The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates // *Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae*. – 2003. – Vol. 50, P. 7–23.
9. Somogyi A., Bochner F., Foster D. Inside the isomers: the tale of chiral switches // *Australian Prescriber*. – 2004. – Vol. 27, No. 2, P. 47–49.
10. Takata T., Furusho Y., Murakawa K.I., Endo T., Matsuoka H., Hirasa T., Matsuo J., Sisido M. Optically Active Poly(aryl carbonates) Consisting of Axially Chiral Units. Chiral Binaphthyl Group Induced Helical Polymer // *Journal of the American Chemical Society*. – 1998. – Vol. 120, No. 18, P. 4530–4531.
11. Kononova S.V., Korytkova E.N., Romashkova K.A., Kuznetsov Y.P., Gofman I.V., Svetlichnyi V.M., Gusarov V.V. Nanocomposite Based on Polyamidoimide with Hydrosilicate Nanoparticles of Varied Morphology // *Russian Journal of Applied Chemistry*. – 2007. – Vol. 80, No. 12, P. 2142–2148.
12. Kudo K., Nonokawa D., Li J., Shiraishi S. Synthesis of Optically Active Alicyclic Polyimides from a Chiral, Nonracemic Dianhydride // *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*. – 2001. – Vol. 40, P. 4038–4044.

13. Fang X., Yang Z., Zhang S., Gao L., Ding M. Synthesis and properties of polyimides derived from cis- and trans-1,2,3,4-cyclohexanetetracarboxylic dianhydrides // *Polymer*. – 2004. – Vol. 45, P. 2539–2549.
14. Göksu G., Gül M., Öcal N., Kaufmann D.E. Hydroarylation of bicyclic, unsaturated dicarboximides: access to aryl-substituted, bridged perhydroisoindoles // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Vol. 49, P. 2685–2688.
15. Bagdatli E., Öcal N., Kaufmann D.E. An Investigation into Domino-Heck Reactions of N-Acylamino-Substituted Tricyclic Imides: Synthesis of New Prospective Pharmaceuticals // *Helvetica Chimica Acta*. – 2007. – Vol. 90, P. 2380–2385.
16. Ranganathan D., Haridas V., Kurur S., Thomas A., Madhusudanan K.P., Nagaraj R., Kunwar A.C., Sarma A.V.S., Karle I.L. Demonstration of endo-cis-(2S,3R)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarbonyl Unit as a Reverse-Turn Scaffold and Nucleator of Two-Stranded Parallel α -Sheets: Design, Synthesis, Crystal Structure, and Self-Assembling Properties of Norborneno Peptide Analogues // *Journal of the American Chemical Society*. – 1998. – Vol. 120, P. 8448–8460.
17. Gul M., Ocal N. Heck-type hydroarylations and 1,3-dipolar cycloaddition reactions of new tricyclic hydrazones // *Canadian Journal of Chemistry*. – 2010. – Vol. 88, P. 323–330.
18. Salvati M., Et. all. Structure based approach to the design of bicyclic-1H-isoindole-1,3(2H)-dione based androgen receptor antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15, P. 271–276.
19. Torma V., Gyenes T., Szakács Z., Noszál B., Némethy A., Zrínyi M. Novel amino acid-based polymers for pharmaceutical // *Polymer Bulletin*. – 2007. – Vol. 59, P. 311–318.
20. Sogawa H., Terada K., Masuda T., Sanda F. Synthesis and properties of amino acid-derived optically active photo-responsive polymers // *Polymer Bulletin*. – 2009. – Vol. 63, P. 803–813.
21. Wulff G. Main-chain chirality and optical activity in polymers consisting of C–C chains // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1989. – Vol. 28, P. 21–37.
22. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Roohipour-fard R. Direct polycondensation of N-trimellitylimido-L-leucine with aromatic diamines // *European Polymer Journal*. – 2000. – Vol. 36, No. 11, P. 2455–2462.
23. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Shahmohammadi M.H. Direct Polycondensation of N-Trimellitylimido-L-isoleucine with Aromatic Diamines // *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 89, No. 1, 2003. P. 116–122.
24. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., HABIBI S. Synthesis of Novel Poly(amide-imide)s Containing Trimellitylimido-DL/L-Alanine Moieties via Direct Polycondensation // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2001. – Vol. 80, No. 8, P. 1312–1318.

25. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Habibi S. Synthesis of new poly(amide–imide)s derived from trimellitylimido-L-phenylalanine // *Polymer International*. – 2001. – Vol. 50, P. 331–337.
26. Mallakpour S., Rafiemanzelat F. Diisocyanate route as a convenient method for the preparation of novel optically active poly(amide–imide)s based on N-trimellitylimido-S-valine // *European Polymer Journal*. – 2005. – Vol. 41, P. 2945–2955.
27. Mallakpour S., Khani M. Novel optically active poly(amide-imide)s derived from N-trimellitylimido-L-isoleucine and different diisocyanates // *Polymer Bulletin*. – 2007. – Vol. 59, P. 587–596.
28. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Habibi S. Facile synthesis of new optically active poly(amide–imide)s derived from N,N'-(pyromellitoyl)-bis-L-leucine diacid chloride and aromatic diamines under microwave irradiation // *European Polymer Journal*. – 2001. – Vol. 37, P. 2435–2442.
29. Mallakpour S., Shahmohammadi M.H. Microwavepromoted rapid synthesis of new optically active poly(amide imide)s derived from N,N'-(pyromellitoyl)-bis-L-isoleucine diacid chloride and aromatic diamines // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2004. – Vol. 92, P. 951–959.
30. Mallakpour S., Shahmohammadi M.H. Synthesis of new optically active poly(amide-imide)s derived from N,N'-(pyromellitoyl)-bis-S-valine diacid chloride and aromatic diamines under microwave irradiation and classical heating // *Iranian Polymer Journal*. – 2005. – Vol. 14, P. 473–483.
31. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Zamanlou M.R. Novel optically active poly(amide–imide)s from N,N'-(4,4'-carbonyldiphthaloyl)-bis-L-phenylalanine diacid chloride and aromatic diamines by microwave irradiation // *European Polymer Journal*. – 2002. – Vol. 38, P. 475–485.
32. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Faghihi K. Microwave-assisted synthesis of optically active poly(amide–imide)s with benzophenone and L-alanine linkages // *European Polymer Journal*. – 2001. – Vol. 37, P. 119–124.
33. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Zamanlou M.R. Synthesis of optically active poly(amide-imide)s derived from N,N'-(4,4'-carbonyldiphthaloyl)-bis-L-leucine diacid chloride and aromatic diamines by microwave radiation // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2001. – Vol. 39, P. 177–186.
34. Mallakpour S.E., Dabbagh A.H., Faghihi K. Synthesis of novel optically active poly(amide-imide)s with benzophenone and L-alanine moieties // *Iranian Polymer Journal*. – 2000. – Vol. 9, P. 41–48.
35. Mallakpour S., Kowsari E. Application of microwave irradiation for synthesis of novel optically active poly(amide imides) derived from diacid chloride containing epiclone and L-isoleucine with aromatic diamines // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2004. – Vol. 93, P. 2218–2229.

36. Mallakpour S.E., Hajipour A.R., Zamanlou M.R. Microwave-assisted synthesis of optically active poly(amide imide)s derived from diacid chloride containing epiclon and L-leucine with aromatic diamines // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2003. – Vol. 41, P. 1077–1090.
37. Mallakpour S., Kowsari E. Synthesis and characterization of new optically active poly(amide-imide)s containing epiclon and L-methionine moieties in the main chain // *Polymers for Advanced Technologies*. – 2005. – Vol. 16, P. 732–737.
38. Mallakpour S., Zamanlou M.R. Synthesis of new optically active poly(amide-imide)s containing EPICLON and L-phenylalanine in the main chain by microwave irradiation and classical heating // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2004. – Vol. 91, P. 3281–3291.
39. Mallakpour S., Kowsari E. Synthesis and properties of organosoluble and optically active poly(amideimide)s based on epiclon and (S)-(+)-valine under microwave irradiation // *Iranian Polymer Journal*. – 2005. – Vol. 14, P. 81–90.
40. Faghihi K., Zamani K., Mallakpour S.E. Synthesis and characterization of optically active poly(amideimide)s with hydantoin and thiohydantoin derivatives in the main chain // *Iranian Polymer Journal*. – 2002. – Vol. 11, P. 339–347.
41. Faghihi K., Foroughifar N., Mallakpour S.E. Facile synthesis of novel optically active poly(amide-imide)s derived from N,N-(pyromellitoyl)-bis-l-alanine diacid chloride, tetrahydropyrimidinone and tetrahydro-2-thioxopyrimidine by microwave-assisted polycondensation // *Iranian Polymer Journal*. – 2004. – Vol. 13, P. 93–99.
42. Faghihi K., Zamani K., Mirsamie A., Mallakpour S.E. Facile synthesis of novel optically active poly (amide-imide)s containing N,N'-(pyromellitoyl)-bis-l-phenylalanine diacid chloride and 5,5-disubstituted hydantoin derivatives under microwave irradiation // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2004. – Vol. 91, P. 516–524.
43. Song N., Gao L., Ding M. Optically active poly(amide-imide)s containing axially dissymmetric 1,1'-binaphthyl moieties // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 1999. – Vol. 37, P. 3147–3154.
44. Bailey B. Degradation of Some Reduced Quinoline and Indole Bases // *Journal of the Chemical Society*. – 1954. – P. 967–976.
45. Zuzack J.W. Bridging with pyrrolidines // *Synthetic Communications*. – 1992. – Vol. 22, No. 14, P. 2011–2017.
46. Tarabara I.N., Bondarenko Y.S., Kas'yan L.I. Features of Reactions between (3,5-Dioxo-4-azatricyclo-[5.2.1.0²-endo,6-endo]dec-8-en-4-yl)carboxylic Acids and p-Nitrophenyl Azide // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – Vol. 45, No. 2, P. 234–241.

47. Zhubanov B.A., Boiko G.I., Abdulin K.A., Umerzakova M.B., Ibraeva Z.K. Tricyclodecenetetracarboxydiimides and their antitumor activity // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 1991. – Vol. 25, No. 1, P. 38–40.
48. Polonski T., Milewska M.J., Gdaniec M., Gilski M. Molecular Geometry and Circular Dichroism Spectra of Bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dicarboxylic Anhydrides and Imides // *Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – Vol. 58, No. 11, P. 3134–3139.
49. Baloch S.K., Maa L., Wang X.L., Shi J., Zhu Y., Wu F.Y., Pang Y.J., Lu G.H., Qi J.L., Wang X.M., Gu H.W., Yang Y.H. Design, Synthesis and Mechanism of Novel Shikonin Derivatives as Potent Anticancer Agents // *RSC Advances*. – 2015. – Vol. 5, P. 31759–31767.
50. Kikuo I., Atsuyuki K., Fujio A., Ikutaro S., Mayumi Y. Succinimide Derivatives. II.1 Synthesis and Antipsychotic Activity of N-[4-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]butyl]-1,2-cis-cyclohexanedicarboximide (SM-9018) and Related Compounds 2,3 // *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1995. – Vol. 43, No. 12, P. 2139–2151.
51. Salakhov M.S., Umaeva V.S., Ibragimova M.M. Synthesis of 1,8,11,12-Tetrachlorotricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodec-2-ene-4,5:9,10-bis(dicarboximides) // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 41, No. 6, P. 825–827.
52. Coles M.P., Gibson V.C., Mazzariol L., North M., Teasdale W.G., Williams C.M., Zamuner D. Amino Acid derived Homochiral Polymers via Ring-opening Metathesis Polymerisation // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1994. – Vol. 7, P. 2505–2506.
53. Biagini S.C.G., Bush S.M., Gibson V.C., Mazzariol L., North M., Teasdale W.G., Williams C.M., Zagotto G., Zamuner D. The Synthesis of N-Norbornenyl-Amino Acids and Esters: Monomers for the Preparation of Well Defined Polymers // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51, No. 26, P. 7247–7262.
54. Hackenberger C.P.R., Schiffers I., Runsink J., Bolm C. General Synthesis of Unsymmetrical Norbornane Scaffolds as Inducers for Hydrogen Bond Interactions in Peptides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – Vol. 69, P. 739–743.
55. Shefczik E. Friedel-Crafts-Reaktionen mit Ad-Tetrahydrophthalsäurederivaten // *Chemische Berichte*. – 1965. – Vol. 98, P. 1270–1281.
56. Sugita K., Tamura S. Stereochemical Studies in Friedel-Crafts Reactions. I. The Reactions of cis- and trans-4-Tetrahydrophthalic Acid and Its Dimethyl Ester with Benzene // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1971. – Vol. 44, No. 12, P. 3383–3387.
57. Sugita K., Tamura S. Stereochemical Studies in Friedel-Crafts Reactions. II. The Reactions of 4-Substituted Cyclohexenes with Benzene // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1971. – Vol. 44, No. 12, P. 3388–3391.

58. Шетнев А.А., Кулешова Е.С. Алкилирование бензола и его производных 4-циклогексен-1,2-дикарбоновыми кислотами // Известия ВУЗов, Химия и химическая технология. – 2011. – Т. 54, № 11, С. 44–45.

59. Колобов А.В., Борисов П.В. О селективном получении (1*R**,2*S**,4*R**)-4-(4-нитрофенил)циклогексан-1,2-дикарбоновой кислоты // Известия ВУЗов, Химия и химическая технология. – 2007. – Т. 50, № 4, С. 56–58.

60. Stajer G., Virag M., Szabo A.E. Regioselective Synthesis of 3-endo-Hydroxymethyl-5-exo-phenylbicyclo[2.2.1]heptan-2-endo-amine and its Transformation into Saturated or Partially Saturated Di-endo-fused Heterocycles // Acta Chemica Scandinavica. – 1996. – Vol. 50, P. 922–930.

61. Sugita K. Stereochemical studies in Friedel-Crafts reactions. IV. The reactions of 1,2-substituted 4-cyclohexenes with benzene // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1971. – Vol. 44, No. 10, P. 2866–2867.

62. Arcadi A., Marinelli F., Bernocchi E. Palladium-catalyzed preparation of exo-aryl derivatives of the norbornane skeleton // Journal of Organometallic Chemistry. – 1989. – Vol. 368, P. 249–256.

63. Stork G., Isaacs R.C. Cine substitution in vinylstannane cross-coupling reactions // Journal of the American Chemical Society. – 1990. – Vol. 112, No. 20, P. 7399–7400.

64. Keenan R.M. A Convenient Synthesis of 5-Aryltropones // Synthetic Communications. – 1989. – Vol. 19, No. 5-6, P. 793–798.

65. Celika C., Kulua I., Ocal N., Kaufmann D.E. Domino-Heck Reactions of Carba- and Oxabicyclic, Unsaturated Dicarboximides: Synthesis of Aryl-Substituted, Bridged Perhydroisoindole Derivatives // Helvetica Chimica Acta. – 2009. – Vol. 92, P. 1092–1101.

66. Tan B.H., Yoshikai N. Cobalt-Catalyzed Addition of Arylzinc Reagents to Norbornene Derivatives through 1,4-Cobalt Migration // Organic Letters. – 2014. – Vol. 16, P. 3392–3395.

67. Yuan K.A. Highly Efficient Palladacycle Catalyst for Hydrophenylation of C-, N-, and O-Substituted Bicyclic Alkenes under Aerobic Condition // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 70, No. 15, P. 6085–6088.

68. Miklós F., Csende F., Stájer G. Synthesis and structure of methanobenocyclooctene derivatives // Acta Chemica Scandinavica. – 1998. – Vol. 52, P. 322–327.

69. Miklós F., Sohár P., Csámpai A. Isomerization and application of aroylnorbornenecarboxylic acids for stereoselective preparation of heterocycles // HeteroCycles. – 2012. – Vol. 57, No. 12, P. 2309–2320.

70. Stájer G., Csende F., Bernáth G. 4. Preparation and steric structure of tricyclic and tetracyclic saturated or partially saturated 1,3-heterocycles containing a saturated isoindolone moiety // HeteroCycles. – 1994. – Vol. 37, No. 2, P. 883–890.

71. Nishimura S. Handbook of heterogeneous catalytic hydrogenation for organic synthesis. A Wiley-Interscience Publication. – 2001.
72. Freifelder M. Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis. Procedures and Commentary. New York: Wiley-Interscience. – 1978. – 27 P.
73. Freifelder M. Ref. – 86. – 27 P.
74. Hatsutori K., Kitagawa Y., Miki J. JP 06298727. – 1994.
75. McAlees A.J., McCrindle R., Sneddon D.W. Promotion of the Catalytic Hydrogenation of Phthalimide and Substituted // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1977. – P. 2038–2040.
76. Maj A.M., Suisse I., Pinault N., Robert N., Agbossou-Niedercorn F. Efficient Catalytic Hydrogenation of N-Unsubstituted Cyclic Imides to Cyclic Amines // ChemCatChem. – 2014. – Vol. 6, No. 9, P. 2621–2625.
77. Ito M., Sakaguchi A., Kobayashi C., Ikariya T. Chemoselective Hydrogenation of Imides Catalyzed by Cp*Ru(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine // Journal of the American Chemical Society. – 2007. – Vol. 129, P. 290–291.
78. Sideridou-Karayannidou I., Karayannidis G. Synthesis of pyrrones based on the reduction and cyclization of their o-nitrosubstituted polyimides precursors // Die Angewandte Makromolekulare Chemie. – 1990. – Vol. 180, P. 121–129.
79. Process for the asymmetric hydrogenation of imides, WO 2010145024A1. – 2010.
80. Kerrigan J.E., Walters M.C., Forrester K.J., Crowder J.B., Cristopher L.J. 6-Acylamino-2-[(alkylsulfonyl)oxy]-1H-isoindole-1,3-dione Mechanism-Based of Human Leukocyte Elastase // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2000. – Vol. 10, P. 27–30.
81. Kerrigan J.E., Shirley J.J. 2-[(alkylsulfonyl)oxy]-6-substituted-1H-isoindole-1,3(2H)-dione mechanism-based inhibitors of human leukocyte elastase // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1996. – Vol. 6, No. 4, P. 451–456.
82. Hou D.R., Wang M.S., Chung M.W., Hsieh Y.D., Gavin Tsai H.H. Formation of 4,5,6,7-Tetrahydroisoindoles by Palladium-Catalyzed Hydride Reduction // The Journal of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 72, P. 9231–9239.
83. Chan C.L., Lien E.J., Tokes Z.A. Synthesis, Biological Evaluation, and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of 2-Hydroxy-1H-isoindole-1,3-diones as New Cytostatic Agents // Journal of Medicinal Chemistry. – 1987. – Vol. 30, P. 509–514.
84. Mertz E., Mattei S., Zimmerman S.C. Synthetic Receptors for CG Base Pairs // Organic Letters. – 2000. – Vol. 2, No. 19, P. 2931–2934.

85. Hankovszky O.H., Ka'lai T., Hideg E., Jeko J., Hideg K. Synthesis and study of double (epr active and fluorescent) chemosensors in the presence of Fe³⁺ ion // *Synthetic Communications*. – 2001. – Vol. 31, No. 7, P. 975–986.
86. Neelakantan S., Surjawan I., Karacelik H., Hicks C.L., Crooks P.A. Synthesis of novel isoluminol probes and their use in rapid bacterial assays // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19, P. 5722–5726.
87. Nicolaou K.C., Scott S.A., Montagnon T., Vassilikogiannakis G. The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2002. – Vol. 41, P. 1668–1698.
88. Смит В.А., Дильман А.Д. Основы современного органического синтеза. М.: Бином. – 2009. – 750 С.
89. Stocking E.M., Williams R.M. Chemistry and biology of biosynthetic Diels-Alder reactions // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Vol. 42, No. 27, P. 3078–3115.
90. Левина Р.Я., Скварченко В.Р., Шабаров Ю.С. Практические работы по органической химии, выпуск V. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1978. – 248 С.
91. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия, часть 1. М.: Бином, 2012. – 567 С.
92. Fringuelli F., Taticchi A. The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods. New-York: John Wiley & Sons Inc. – 2002. – 351 P.
93. Ruli's'ek L., Sý ebek P., Havlas Z., Hrabal R., Cý apek P., Svatoš A. An Experimental and Theoretical Study of Stereoselectivity of Furan-Maleic Anhydride and Furan-Maleimide Diels-Alder Reactions // *Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 70, P. 6295–6302.
94. Коновалов А.М. Реакционная способность аддендов в реакции диенового синтеза // *Успехи химии*. – 1983. – Т. 52, С. 1852–1878.
95. Онищенко А.С. Диеновый синтез [Текст]. М.: Изд-во Акад. наук СССР. – 1963. – 650 С.
96. Core A.C., Hirrick E.C. cis-Δ⁴-tetrahydrophthalic anhydride [4-Cyclohexene-1,2-dicarboxylic anhydride, cis-] // *Organic Syntheses*. – 1950. – No. 30, P. 93.
97. Hall H.K., Nogues J.P., Rhoades J.W., Sentman R.C., Petar M. (Carbomethoxy)maleic Anhydride, a Highly Reactive New Dienophile and Comonomer // *Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – No. 47, P. 1451–1455.
98. Беллами Л. Инфракрасные спектры молекул. М.: Издательство иностранной литературы. – 1957. – 444 С.
99. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. М.: Издательство «Мир». – 1971. – 318 С.
100. Смит А. Прикладная ИК-спектроскопия. М.: Издательство «Мир». – 1982. – 328 С.

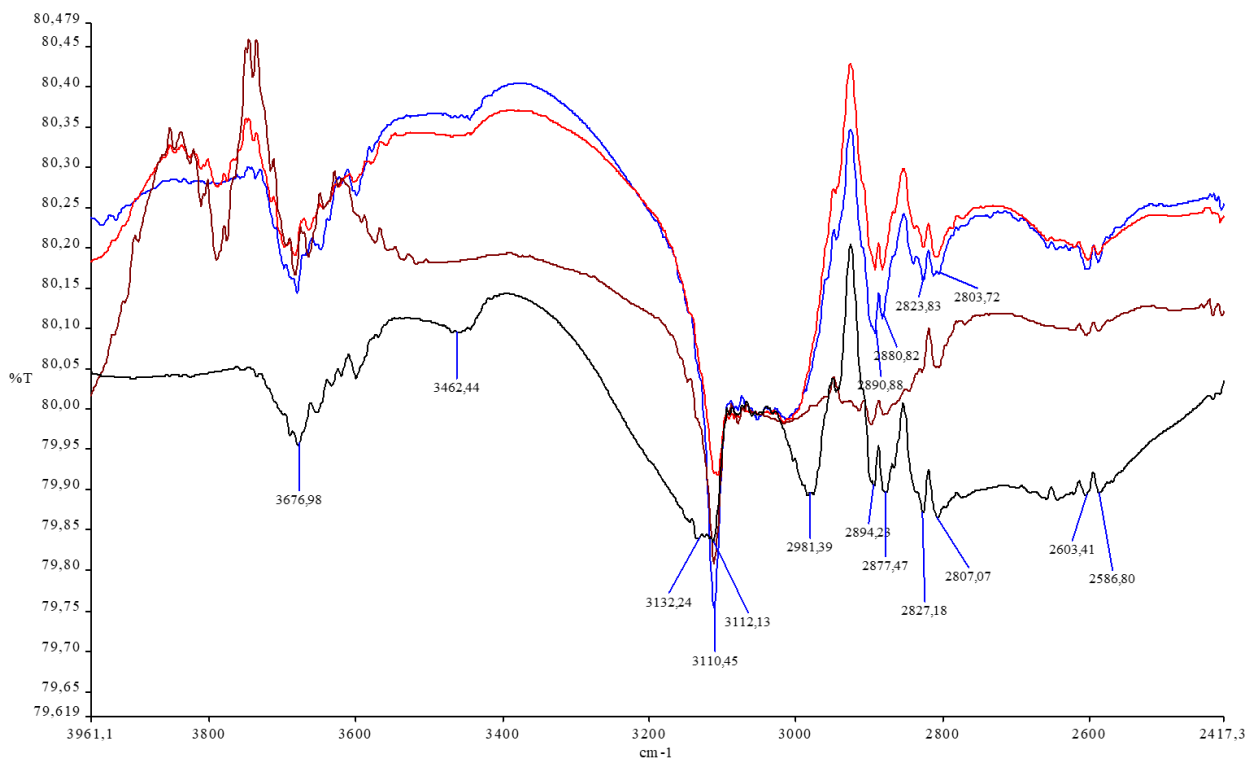
101. Пиментел Дж., Мак-Клеллан О. «Водородная связь»; пер. с англ.- М.: Издательство «Мир». – 1964. – 462 С.
102. Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений; пер. с англ.- М.: БИНОМ. Лабораторные знания. – 2012. – 557 С.
103. Соколов Н.Д. Водородная связь // Успехи физической химии. – 1955. – Т. 57, Вып. 2, С. 205–278.
104. Фирстова А.А. Синтез ди- и трикарбоновых кислот с циклоалкановым и циклоалкеновыми фрагментами и их азотсодержащих производных. Дис. ... канд. химич. наук. – Ярославль. – 2018. – 145 С.
105. Борисов П.В. Синтез, строение и реакционная способность фенилциклоалкандикарбоновых кислот. Дис. ... канд. химич. наук. – Ярославль. – 2009. – 118 С.
106. Илиел Э. Основы стереохимии. М.: БИНОМ. – 2014. – 428 С.
107. Беккер Г., Беккер В., Домшке Г. Органикум [Текст]. Т. 2. М.: Мир. – 1992. – 474 С.
108. Augustine R.L. Catalytic Hydrogenation [Текст]. NY: Marcel Dekker. – 1965. – 155 P.
109. Карякин Ю.В. Чистые химические вещества [Текст]. М.: Химия. – 1974. – 407 С.
110. Почкаева Т.И. Органикум. Т. 2. Мир. – 1979. – 173 С.
111. Потапов В.М. Стереохимия [Текст] / 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Химия. – 1988. – 464 С.
112. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия в органической химии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2003. – 493 С.

Приложение А

Таблица – Растворимость кислоты **3a** в различных растворителях при комнатной температуре.

Масса кислоты на 0,025 л растворителя			
Бензол	Дихлорметан	Четыреххлористый углерод	
0,0036	0,0033	0,0023	
0,0020	0,0022	0,0015	
	0,0015	0,0011	
		0,0005	
Растворимость, г/л	0,08	0,06	-

– минимальная масса кислоты, которая способна растворится при комнатной температуре.



*ИК спектр растворов кислоты **3a** в бензоле в диапазоне 2400-3900 см⁻¹ при одинаковой толщине кюветы (0,02 см) и различных концентрациях:
 ____ - $c=3,24 \cdot 10^{-4}$; ____ - $c=1,29 \cdot 10^{-4}$; ____ - $c=5,19 \cdot 10^{-5}$; ____ - $c=2,08 \cdot 10^{-5}$.*

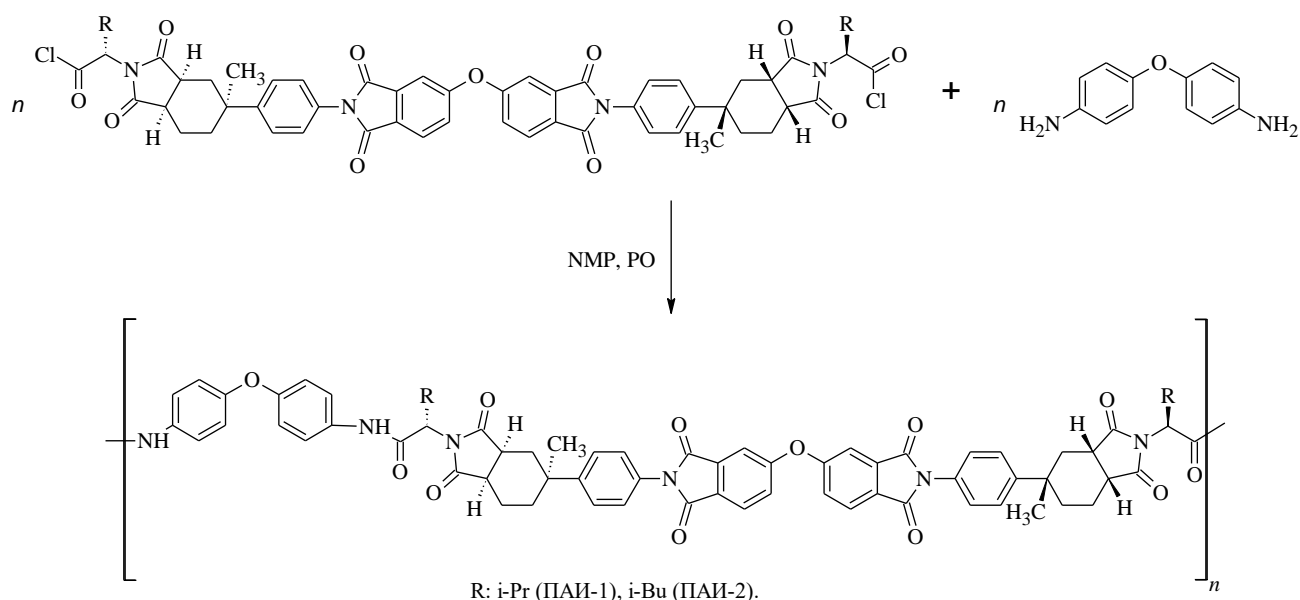
Оценка достоверности полученных результатов с помощью закона Бугера-Ламберта-Бера.

Для проверки соблюдения закона Бугера-Ламберта-Бера при исследовании данных ИК спектроскопии кислоты **За** была сделана серия растворов различной концентрации. Коэффициент пропускания записываем исходя из полученных ИК спектров, а затем рассчитываем молярный коэффициент поглощения. Данные представлены в таблице:

№	1	2	3	4
m, г	0,002	0,0008	0,00032	0,000128
ω , г/л	0,08	0,032	0,0128	0,00512
c, моль/л	$3,24 \cdot 10^{-4}$	$1,29 \cdot 10^{-4}$	$5,19 \cdot 10^{-5}$	$2,08 \cdot 10^{-5}$
T λ , %	78,62	79,89	80,37	80,59
$\epsilon\lambda$, л/(см*моль)	1608	3752	9130	22538

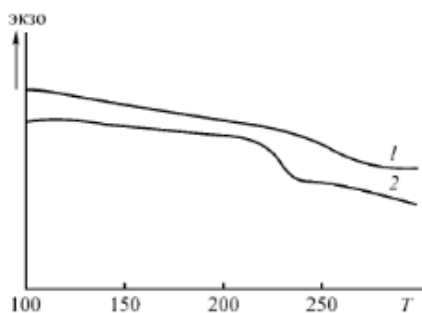
Приложение Б

Известно, что введение циклоалифатических блоков в имидсодержащие полимеры облегчает слабые полимер-полимерные взаимодействия и повышает их растворимость в органических растворителях. В связи с этим в качестве мономеров использовались дихлорангидриды, содержащие в структуре имидоароматические группировки, циклоалкановые фрагменты и фрагменты природных аминокислот. Полиамидоимиды получали методом низкотемпературной поликонденсации дихлорангидридов с 4,4'-диаминодифениловым эфиром (ДАДФЭ). Синтез проводили в NMP сначала при охлаждении до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут, а затем при комнатной температуре в течение 7 часов. Для связывания выделяющегося HCl использовали пропиленоксид (PO).



Строение синтезированных ПАИ подтверждено методами ИК-спектроскопии и ^1H ЯМР.

По данным ДСК были определены температуры стеклования T_g для ПАИ-1 и ПАИ-2 — 257°C и 229°C соответственно. Более высокое значение температуры стеклования для ПАИ-1, вероятно, связано с более сильными межмолекулярными взаимодействиями за счет водородных связей амидных групп с имидными карбонильными группами в полимере, содержащем в боковой цепи изопропильные фрагменты. Введение в боковую цепь полимера ПАИ-2 более объемных изобутильных фрагментов по сравнению с изопропильными группами ПАИ-1 приводит, вероятно, к уменьшению межмолекулярных взаимодействий и, как следствие, к снижению температуры стеклования.



Кривые ДСК. T — температура ($^{\circ}\text{C}$). 1 — ПАИ-1, 2 — ПАИ-2.

Синтезированные ПАИ легко растворимы в различных органических растворителях (этанол, ацетон, ДМФА, NMP и ДМСО), частично растворимы при нагревании в диоксане и тетрагидрофуране. По данным ТГА полиамидоимиды характеризуются высоким уровнем термостойкости (τ_5 и τ_{10} для ПАИ-1 составляет 342, 376 соответственно, а для ПАИ-2 – 352 и 387 $^{\circ}\text{C}$). В таблице также представлены значения приведенной вязкости и величины $[\alpha]_D^{25}$ удельных вращений синтезированных полимеров и аминокислот.

Полимер	τ_5	τ_{10}	η , $\text{дцл}\cdot\text{г}^{-1}$	$[\alpha]_D^{25}$
	$^{\circ}\text{C}$			
ПАИ-1	342	376	0.11	+5.52 (в NMP)
ПАИ-2	352	387	0.16	+2.47 (в NMP)

* τ_5 и τ_{10} - температуры, при которых наблюдается 5 и 10 % - ная потеря массы образца по данным ТГА при нагревании со скоростью 10 $\text{град}\cdot\text{мин}^{-1}$ в атмосфере азота; η - приведенная вязкость, измеренная в NMP при 20 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ – удельное вращение.