

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»



ТКАЧЕНКО ІГОР ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.312:547.511+547.217.1

**АМІДОКИСЛОТИ ТА ІМІДИ РЯДУ НОРБОРЕНА В СИНТЕЗІ НОВИХ
ГЕТЕРОПОЛІЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК**

02.00.03 – Органічна хімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Дніпро – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
Тарабара Ігор Миколайович
Дніпровський національний університет
імені Олеся Гончара МОН України
завідувач кафедри органічної хімії

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Бурмістров Костянтин Сергійович
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний
університет» МОН України
провідний інженер кафедри технології органічних
речовин та фармацевтичних препаратів

кандидат хімічних наук, професор
Авдєєнко Анатолій Петрович
Донбаська державна машинобудівна академія МОН
України
завідувач кафедрою хімії та охорони праці

Захист відбудеться « 06 » грудня 2018 р. о 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.078.03 при ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8, к. 220.

З дисертацією можна ознайомитись у науково-технічній бібліотеці ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» за адресою: Україна, 49005, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8.

Автореферат розіслано « 01 » листопада 2018 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 08.078.03
кандидат хімічних наук, доцент



Янова К.В.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Велика увага до вивчення хімії сполук, які містять біциклічний каркас обумовлена тим, що серед заміщених норборненів (амінів, амідів, імідів, діамінів, сульфонамідів і т.д.) є велика кількість сполук з різноманітною та високою біологічною активністю. Жорсткі та об'ємні молекули заміщених норборненів із закріпленою в просторі орієнтацією замісників є зручними моделями для вивчення зв'язку між фармакологічною активністю та хімічною структурою. Також, останнім часом постійно зростає кількість статей присвячених дослідженню імідів, включаючи каркасні. Це говорить про затребуваність похідних імідів для органічної, медичної, комбінаторної хімії та хімії високомолекулярних сполук, зважаючи на це в даній роботі як вихідну сполуку обрано доступний ангідрид біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендиковий ангідрид), на основі якого були отримані вихідні для досліджень іміди, епоксидіміди, азиридиноіміди та амідокислоти. Наявність в молекулах цих сполук декількох різних за властивостями реакційних центрів відкриває широкі можливості як для їх подальшої трансформації в різні класи органічних сполук, так і для вивчення стереохімічних особливостей цих перетворень та впливу стереохімії на реакційну здатність.

З врахуванням окресленого вище, розробка методів синтезу нових гетероциклічних систем на основі імідів та амідокислот ряду норборнена є науково обґрунтованою та актуальною темою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було виконано в рамках держбюджетної теми *«Карбо- та гетероциклічні сполуки. Будова та реакційна здатність»*, затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти та науки України 01.01.2004 р. (№ держреєстрації 0104U000476), а також теми *«Аліциклічні та гетероциклічні оксиген- та нітрогенмісні сполуки. Синтез, структура, реакційна здатність»*, затвердженої Головним управлінням науки Міністерства освіти та науки України 01.01.2007 р. (№ держреєстрації 0107U000533).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягала в розробці методів синтезу нових гетероциклічних сполук на основі амідокислот і імідів ряду норборнена; встановлення впливу будови субстрату на хемо- та регіоселективність процесів трансформації імідів, епоксидімідів та амідокислот ряду норборнена під впливом металоорганічних сполук та інших нуклеофільних реагентів.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- Вивчити закономірності перебігу реакцій відновлення імідів, а також епоксидімідів ряду норборнену борогідридом натрію в різних умовах, встановити зв'язок між структурою та характером продуктів реакції, оптимізувати умови для досягнення високої селективності процесів гетероциклізації та високого виходу продуктів;

- Дослідити взаємодію імідів, а також епоксидних та азиридинових похідних імідів ряду норборнену з різними типами металоорганічних сполук (етил-, фенілмагній бромід, фенілацетиленмагнійбромід, N-магнійброміди на основі морфоліну, піперидину та азиридину, метил- та феніллітій); оптимізувати умови для досягнення високої селективності процесів гетероциклізації та високого виходу продуктів;

- Вивчити особливості реакцій амідокислот ряду норборнену з арилсульфонілазидами, встановити зв'язок між будовою та характером продуктів реакції;

- Дослідити структуру та хімічні властивості одержаних сполук, а також можливості стереохімічних перетворень 4,5-заміщених 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів під впливом кислот Льюїса, Бренстеда (броміду магнію, хлориду алюмінію, трифтороцтової кислоти) та гідриду натрію.

Об'єкти дослідження – іміди та амідокислоти на основі ендикового ангідриду, їх похідні.

Предмет дослідження – шляхи синтезу та хімічні властивості нових гетероциклічних сполук на основі імідів та амідокислот ряду норборнена.

Методи дослідження – органічний синтез, спектроскопія ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, газорідинна, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний та елементний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше встановлено, що відновлення епоксиімідів норборненового ряду борогідридом натрію в залежності від типу замісника біля атому Нітрогену імідного циклу вихідної сполуки може відбуватися за двома напрямками, з утворенням N-заміщених 7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів або трициклічних дигідроксипіролідонвмісних похідних, розроблені умови для ціленаправленого синтезу тетрациклічних норборненових похідних.

Вперше показано, що реакції епоксиімідів з реактивами Грін'єра, фенілацетиленмагнійбромідом та феніллітієм приводять до утворення тетрациклічних продуктів гетероциклізації (6-заміщених 9-гідрокси-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів), в той час як при їх взаємодії з N-магнійбромідами піперидину та морфоліну утворюються трициклічні амідолактони (4-заміщені 2-гідрокси-9-карбамоїл-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]-нонан-5-они).

Вперше встановлено, що обробка імідів ряду норборнену N-магнійбромідами піперидину і морфоліну приводить до утворення відповідних діамідів ряду норборнену, в той час як з реактивами Грін'єра та фенілацетиленмагнійбромідом утворюються відповідні гідроксилактони (4,5-заміщені 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-они).

Вперше показано, що циклоприєднання арилсульфонілазидів до амідокислот ряду норборнену у випадку диалкільних замісників біля імідного Нітрогену приводить до утворення цвіттеріонних 5-(диалкілімініум)-2-аміноарилсульфоніл-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксилатів, в той час як інші замісники (ароматичні, морфоліл і бензил) приводять до амідолактонів.

Встановлено, що під дією кислот Льюїса, Бренстеда та гідриду натрію на *ендо*-гідроксилактони відбувається обернення конфігурації, продемонстровано залежність структури продуктів реакції від будови субстрату.

Практичне значення отриманих результатів. Показано можливості подальшого використання в органічному синтезі продуктів трансформації промислово доступного ендікового ангідриду. Розроблені препаративні методики, оптимізовані умови синтезу ряду нових гетерополіциклических сполук на основі амідокислот, імідів та епоксидів ряду норборнена. Запропоновано оптимальні умови відновлення імідів та епоксидів, отримання тетрациклических гідроксипіролідонів у реакціях каркасних імідів та епоксидів з металоорганічними сполуками, трансформації *ендо*-гідроксилактамів в *екзо*-гідроксилактами, вивчено їх окиснення пероксимурашиною і м-хлоропероксибензойною кислотами. Отриманий патент України на корисну модель «Спосіб синтезу N-заміщених *екзо*-2-гідрокси-*ендо*-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів».

Особистий внесок здобувача включає систематизацію літературних джерел з теми, самостійне виконання експериментальних досліджень та аналіз спектральних даних. Планування експерименту, інтерпретацію та узагальнення експериментальних даних. Формулювання основних теоретичних положень роботи виконані спільно з науковим керівником доц., к.х.н. І.М. Тарабарою та проф., д.х.н. Л.І. Касьян. Рентгеноструктурні дослідження виконані С.В. Шишкиною та д.х.н. О.В. Шишкиним в НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків). Запис спектрів ЯМР ¹H, ¹³C, ІЧ-спектрів, а також мас-спектрів виконано к.х.н. В.В. Піроженко (ІОХ, м. Київ), к.х.н. І.Ф. Цимбалом (ІОХ, м. Київ), к.х.н. В.С. Феденко (ДНУ ім. О. Гончара, м. Дніпро) та к.х.н. А.В. Мазепою (Фіз.-хім. інститут ім. А.В. Богатського, м. Одеса). В роботі приймали участь студенти С.А. Руда, І.Н. Михалік, В.Ю. Олещенко.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи представлені на українських та міжнародних конференціях та симпозиумах: XXI Українська конференція з органічної хімії (Чернігів, 2007), VI Всеукраїнської конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008), I Всеукраїнська конференція студентів та аспірантів “Сучасні технології хімічних та харчових виробництв” (Дніпропетровськ 2008), Всероссийская конференция по органической химии посвященная 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зеленского РАН (Москва 2009), XXII Українська конференція з органічної хімії (Ужгород, 2010), на ряді конференцій молодих вчених.

Публікації. Основні результати досліджень опубліковані в 5 статтях в спеціалізованих наукових журналах та тезах 8 міжнародних та національних конференцій. Отриманий патент на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 166 сторінках та складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, експериментальної частини, списку використаної літератури (147 найменувань), додатку. В роботі присутні 26 таблиць та 16 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

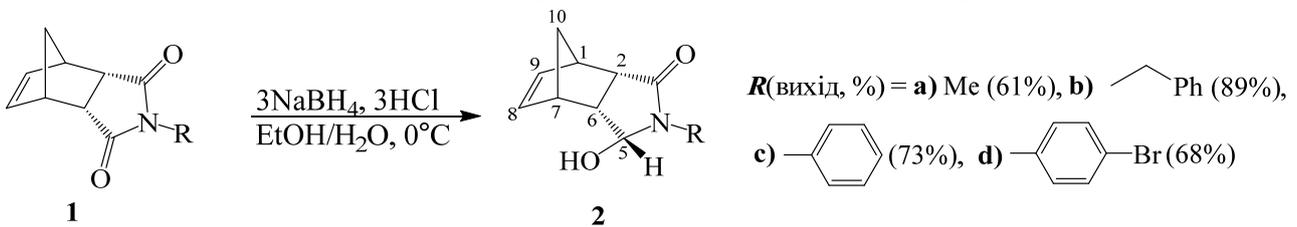
У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, відображене практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертаційної роботи, розглянуто синтез та хімічні властивості каркасних імідів. Наведено літературні дані щодо їх біологічної активності.

У **другому розділі** описано дослідження реакцій імідів та епоксидів ряду норборнена з борогідридом натрію.

Зважаючи на обмеженість даних про можливість відновлення піролідинового фрагменту імідів та епоксидів ряду норборнена за допомогою борогідридів металів, а також суперечливість даних їх відновлення алюмогідридом літію, з метою отримання нових поліфункціональних каркасних похідних вивчено взаємодію імідів і епоксидів ряду норборнена з борогідридом натрію. В процесі дослідження варіювалися розчинник, співвідношення реагентів та характер відновлювальної системи.

Показано, що хемоселективне відновлення однієї з карбонільних груп з отриманням гідроксипіролідонів **2** (схема 1) відбувається при взаємодії вихідних імідів **1** з триразовим надлишком борогідриду натрію у етанолі при додаванні до реакційної суміші 1М водного розчину хлоридної кислоти. Проведення реакції в інших умовах приводило до утворення суміші продуктів, що важко піддаються розділенню, або ж вихідні іміди **1** були виділені в незміненому вигляді.



За допомогою даних спектрів ЯМР ^1H встановлено, що відновлення імідів **1** відбувається стереоселективно з утворенням продукту, в якому гідроксильна група знаходиться виключно з внутрішньої сторони каркасу (надалі *ендо*-положення), в той час як протон H^5 знаходиться із зовнішньої сторони каркасу (надалі *екзо*-положення).

На відміну від імідів **1** відновлення епоксидів **3** борогідридом натрію в тетрагідрофурані при додаванні до реакційної суміші метанолу (схема 2) приводить до утворення двох типів продуктів: нових тетрациклічних гідроксипіролідонів **4** та трициклічних дигідроксипіролідонів **5** в залежності від природи замісника біля атому Нітрогену (продукти та виходи наведено в табл. 1). Встановлено, що реакція відбувається за присутності не менше ніж триразового надлишку борогідриду натрію.

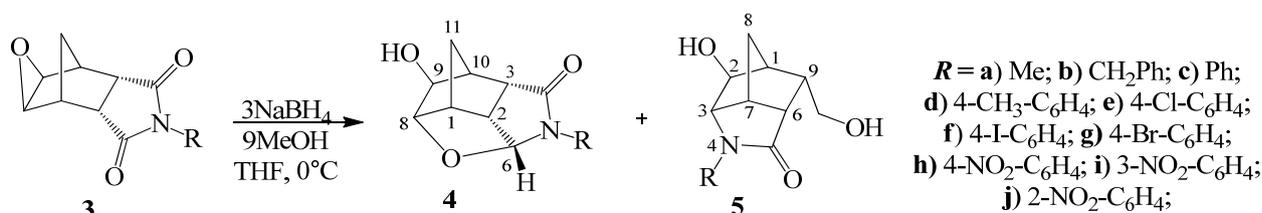


Схема 2

Таблиця 1. Виходи продуктів реакції відновлення епоксидимідів **3** борогідридом натрію за присутності метанолу при 0 °С

Сполука	Вихід продуктів відновлення, %									
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
4	64,5	84.6	61.2	74.2	78.1	63.3	-	88.4	67.0	55.2
5	-	-	30.1	-	-	-	87.5	-	-	-

Запропоновано схеми можливих механізмів утворення продуктів **4** та **5** (схема 3). У випадку сполук **3a** та **3b** утворення продукту з будовою **4** є досить логічним – оскільки алкільні замісники при атомі Нітрогену є електронодонорними, вони не спроможні стабілізувати аніон **7**, тому його утворення в даному випадку є енергетично не вигідним. У випадку ж ароматичних замісників встановити закономірність досить складно. За експериментальними даними метильна група у фенільному кільці як слабкий δ-донор приводить до утворення тетрациклічного продукту, незаміщений фенільний замісник, що слабо стабілізує аніон, утворює суміш трициклічного та тетрациклічного продуктів. Хлор у фенільному кільці як слабкий акцептор приводить до утворення тетрациклічного продукту, Бром, як ще більш слабкий акцептор, дає продукт трициклічної структури. У випадку відновлення *n*-йодфенілепоксидиміду також варто було б очікувати утворення трициклічного продукту, оскільки Йод є більш слабким акцептором ніж Бром, але утворення продукту з будовою **5** не встановлено (навіть в реакційній суміші, за даними ¹H ЯМР).

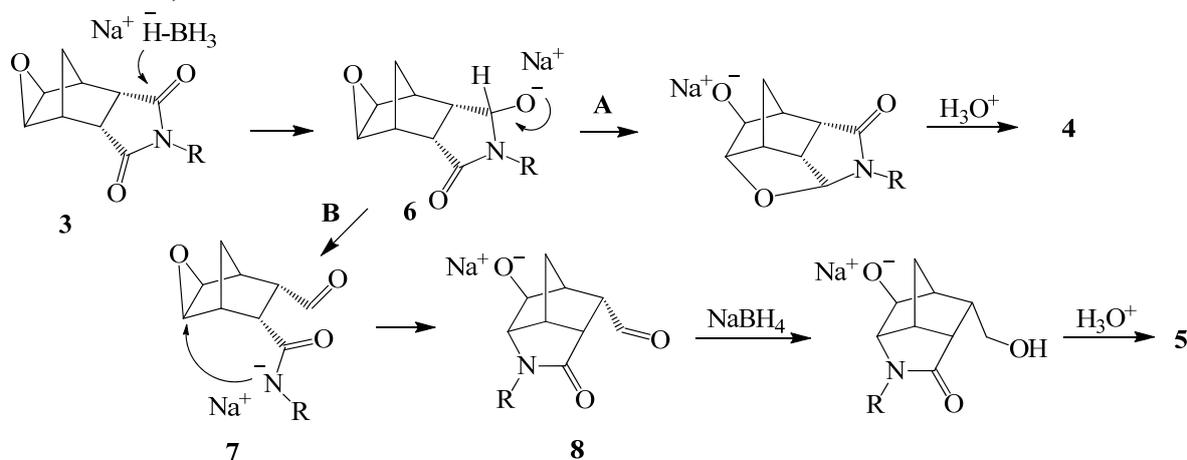


Схема 3

З іншого боку, розрив зв'язку C-N, що приводить до утворення аніону **7**, залежить лише від електронних ефектів замісника біля атома Нітрогену; оскільки аніон в усіх випадках однаковий, то ж чим більш акцепторні властивості проявляє арильний замісник, тим більше буде перекриття *n*_s орбіталі Кисню з розрихляючою орбіталлю

δ_{N-C}^* і відповідно розрив зв'язку C-N протікатиме легше. Таким чином, у випадку нітро-замісників (епоксиіміді **3h-j**) утворення аніону **7** є вигідним, але нуклеофільність атома Нітрогену в даному аніоні різко послаблена за рахунок делокалізації негативного заряду, що може бути причиною відсутності утворення трициклічного продукту при відновленні нітро-заміщених епоксидів.

Для оптимізації умов отримання продуктів з будовою **4** додатково досліджено різноманітні умови відновлення епоксидів **3**. Так, при проведенні реакції в етанолі в умовах повільного додавання 1М водного розчину хлоридної кислоти (в еквімолярній кількості до борогідриду натрію, схема 4) незалежно від природи замісника біля атома Нітрогену виділено виключно продукти тетрациклічної будови (виходи продуктів наведено в табл. 2). Утворення трициклічних сполук не встановлено. Аналогічно, при відновленні епоксидів борогідридом натрію в тетрагідрофурані при додаванні йоду (схема 4) встановлено утворення лише тетрациклічних продуктів **4**.

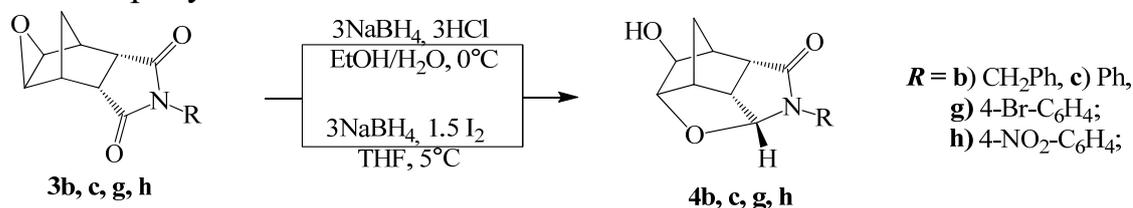


Схема 4

В процесі дослідження було вивчено також можливість селективної трансформації епоксидів борогідридом літію, утвореним *in situ* з борогідриду натрію та хлориду літію. Тетрациклічні каркаси **4** були виділені після проведення реакції у безводному тетрагідрофурані, при цьому утворення побічних продуктів не спостерігалось (схема 5).

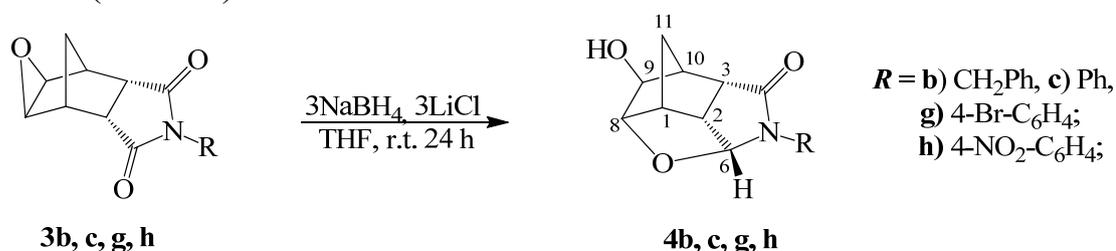


Схема 5

Таким чином, після варіювання умов відновлення епоксидів ряду норборнену борогідридом натрію в різноманітних умовах знайдено найбільш зручну

Таблиця 2. Виходи (%) продуктів відновлення (**2**) деяких епоксидів (**1**) борогідридом натрію в різних умовах

	NaBH ₄ в умовах:			
	MeOH/THF	HCl/EtOH	I ₂ /THF	LiCl/THF
4b (CH ₂ Ph)	85	75	73	82
4c (Ph)	61*	68	68	71
4g (4-BrC ₆ H ₄)	-	90	82	88
4h (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	88	82	79	84

* суміш з продуктом **5c**

методику отримання нових тетрациклічних піролідонів **4**, а саме останній спосіб – реагенти, що використовуються, є легкодоступними, всі компоненти змішуються одночасно й реакція протікає за кімнатної температури.

Структуру отриманих продуктів встановлено за допомогою комплексу спектральних методів (спектроскопія ЯМР 1H , ^{13}C , ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія), а також даних рентгеноструктурного аналізу (рис. 1).

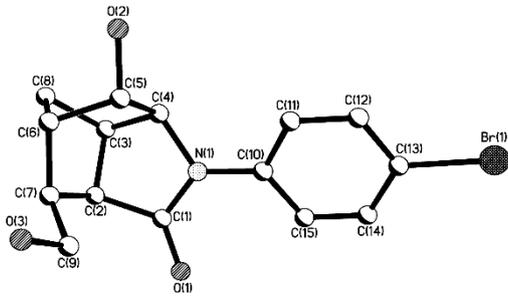


Рис. 1 Молекулярна структура сполуки **5g** за даними РСА

Спектри ЯМР 1H сполук **4** містять характерні сигнали H^8 та H^9 протонів у вигляді дублету та синглету в області 3.92-4.31 м.ч. та 3.34-3.85 м.ч., відповідно, що свідчить про близьке до трансoidного взаємне розташування, а також сигнал протону H^6 в слабкому полі при 5.11-5.78 м.ч., що відповідає запропонованій структурі. У спектрах ЯМР ^{13}C присутній сигнал у слабкому полі при 189-197 м.ч., що відповідає резонансу ядра Карбону карбонільної групи, а також весь набір необхідних сигналів у сильному полі. ІЧ-спектри підтверджують наявність гідроксильної та карбонільної груп. Спектри трициклічних сполук **5** мають значні відмінності, що дозволяють надійно відрізнити їх від тетрациклічних, в першу чергу, за рахунок наявності гідроксиметильного фрагменту (CH_2OH) – протони CH_2 є діастереотопними й резонують у вигляді двох однопротонних мультиплетів в області 3.12-2.39 м.ч.

Третій розділ дисертації присвячено дослідженню реакцій гетероциклізації імідів, епоксидів та азиридиноімідів ряду норборнена у реакціях з металоорганічними реагентами, а також гетероциклізації амідокислот ряду норборнена з арилсульфонілазидами. Відомості відносно реакційної здатності з нуклеофільними реагентами для імідів на основі ендикової кислоти представлені в невеликому обсязі. Більш того, іміди, які містять каркасний фрагмент, часто мають принципові відмінності від більшості імідів, що й викликало інтерес до їх вивчення.

Встановлено, що при проведенні реакції імідів **1** з триразовим надлишком етилмагнійброміду утворюється суміш гідроксипіролідонів **10** та продуктів їх дегідратації **11** (схема б), хроматографічне розділення яких неможливе, оскільки при контакті з силікагелем відбуваються більш глибокі хімічні перетворення продуктів.

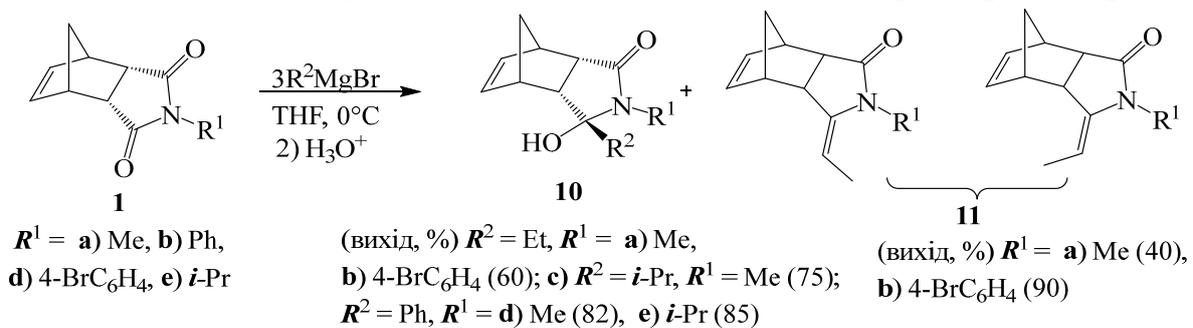


Схема б

Знайдено, що зменшення кількості реактиву Грін'єра приводить до зменшення виходу цільового продукту, в той час як збільшення ніяк не впливає на

вихід. Слід відмітити, що стійкість продуктів **10** залежить як від замісника біля атому Нітрогену, так і від вихідної магній органічної сполуки. Так, сполука **10a** виявилась абсолютно нестійкою, була ідентифікована тільки в ЯМР спектрах суміші продуктів, в той час як продукт **10b** вдалось виділити у вільному стані, але він досить швидко за кімнатної температури й повільніше при охолодженні дегідратує в **11b**. При проведенні реакції з фенілмагнійбромідом та ізопропілмагнійбромідом із задовільними виходами утворюються стабільні гідроксилактами **10c-e**.

Використання як нуклеофільного реагенту фенілацетиленмагнійброміду вже при еквімолярному співвідношенні приводить до утворення гідроксилохідних **12**, причому збільшення надлишку металоорганічного реагенту не приводить до збільшення виходу продуктів реакції (схема 7).

Структура одержаних продуктів підтверджена за допомогою даних ЯМР та ІЧ-спектроскопії, а також даних мас-спектрометрії.

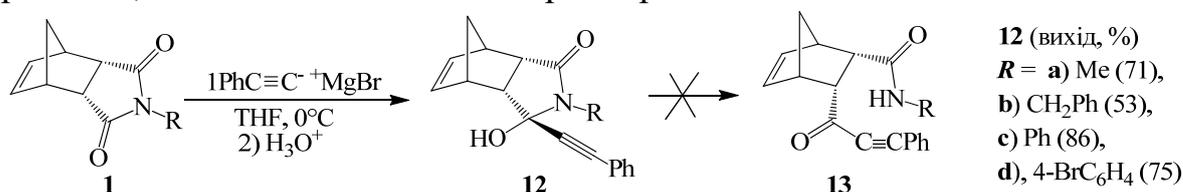


Схема 7

Для сполук **10** і **12** наявність рівноваги з нециклічними формами типу **13** у розчинах хлороформу та диметилсульфоксиду не встановлено, в той же час, при обробці імідів N-магнійбромідами на основі піперидину та морфоліну утворюються виключно продукти розкриття циклу – діаміди **14** (схема 8).

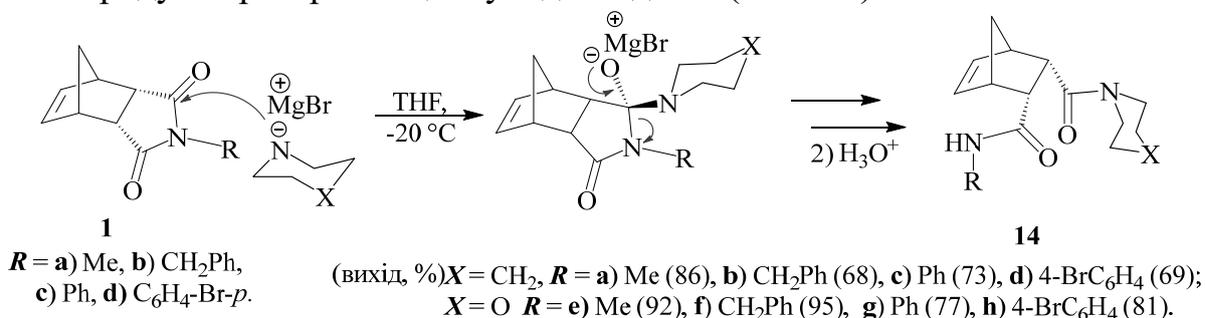


Схема 8

Відмінність в напрямках трансформації імідів під дією C-магнійбромідів та N-магнійбромідів може бути пояснена тим, що в останньому випадку розрив C-N зв'язку, який приводить до утворення діамідів, відбувається легше за рахунок оточення атома Карбону трьома електроноакцепторними групами.

Оскільки процес гетероциклізації вихідних епоксиімідів при їх відновленні борогідридом натрію та при реакціях з металоорганічними сполуками відбувається за рахунок «внутрішнього» нуклеофілу, досліджено здатність до гетероциклізації амідокислот **15** в реакціях з арилсульфонілазидами **16** (схема 9). Встановлено, що при взаємодії амідокислот **15a, b** з тозилазидом, а також амідокислоти **15a** з 4-нітрофеніл-сульфонілазидом у киплячому хлороформі утворюється суміш двох типів сполук **17** та **18**, які були легко розділені за рахунок різної розчинності у хлороформі.

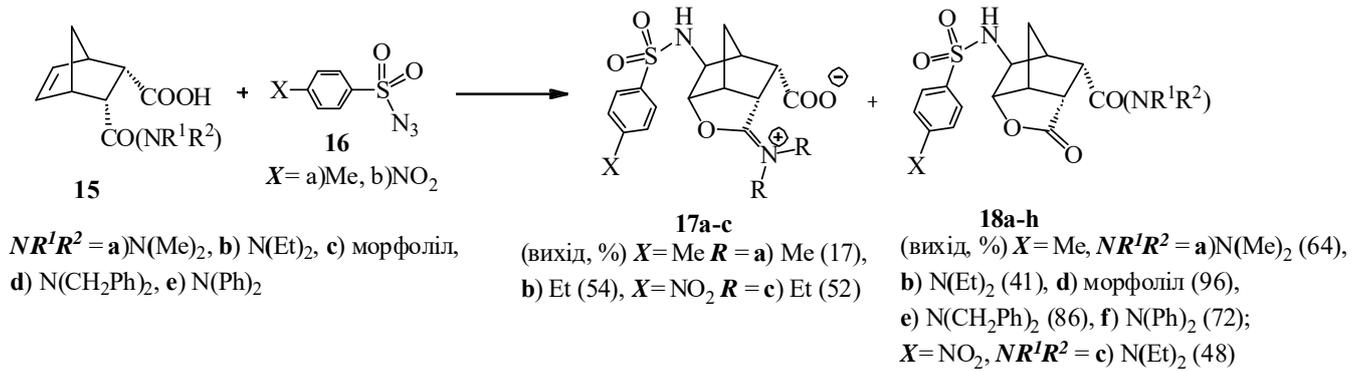


Схема 9

На відміну від інших амідокислот, для диетиламідокислоти **15b** збільшення виходу цвіттер-йонного продукту **17b** спостерігалось у випадку проведення реакції за кімнатної температури без кип'ятіння (вихід 54%, у порівнянні з 26% при кип'ятінні). У випадку амідокислот **15c-e** як єдині продукти в реакції з тозилазидом отримано нові амідолактони **18d-f**. Структура одержаних продуктів підтверджена за допомогою даних ЯМР та ІЧ-спектроскопії, а також мас-спектрометрії, у випадку сполуки **17a** будова встановлена за допомогою даних рентгеноструктурного аналізу (рис. 2). Встановлено, що в кристалі сполука **17a** існує у вигляді моногідрату.

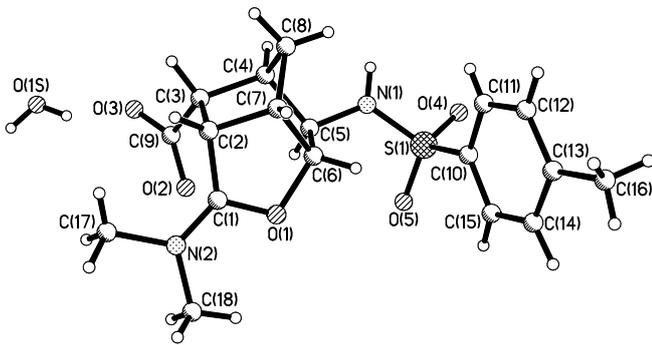


Рис. 2 Молекулярна структура моногідрату сполуки **17a** за даними РСА

Наступним етапом нашої роботи було дослідження взаємодії епоксидів та азиридиномідів норборненового ряду з реактивами Грін'єра. Встановлено, що при взаємодії епоксидів **3a-d,g** і **19a,b** з етил-, ізопропіл- або фенілмагній бромідами, незалежно від природи замісника при атомі Нітрогену, з високими виходами утворюється один тип продуктів – тетрациклічні гідроксилактами **20**, які є заміщеними по шостому положенню аналогами сполук **4** (схема 10, табл. 3).

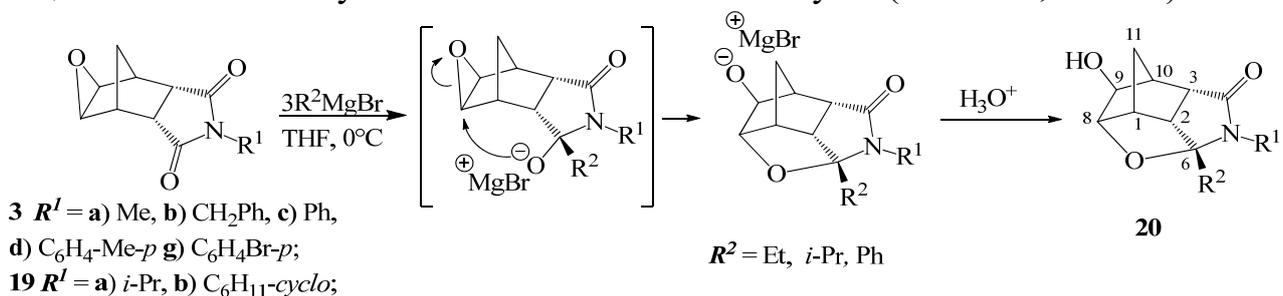


Схема 10

Слід зазначити, що для отримання тетрациклічних продуктів **20** з гарним виходом необхідно використання триразового надлишку реактиву Грін'єра, оскільки при еквімолярному співвідношенні вихідних реагентів будь-якої помітної трансформації епоксидів не встановлено. При двократному надлишку реактиву Грін'єра утворення продуктів **20** відбувається, однак з низьким виходом.

Таблиця 3. Виходи продуктів (**20**) реакції приєднання реактивів Грін'єра до епоксидів

21	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>	<i>l</i>
R^1	Me	<i>i</i> Pr	C ₆ H ₁₁ -cyclo	CH ₂ Ph	Ph	C ₆ H ₄ Me- <i>p</i>	C ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	Me	CH ₂ Ph	Ph	C ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	Me
R^2	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Ph	Ph	Ph	Ph	<i>i</i> Pr
W(%)	87	78	94	85	90	82	91	93	52	84	72	92

На прикладі нітрогенвмісних аналогів епоксидів – азиридиномідів **21a-b** продемонстровано можливість їх внутрішньомолекулярної гетероциклізації за аналогічних умов з утворенням тетрациклів **22** (схема 11).

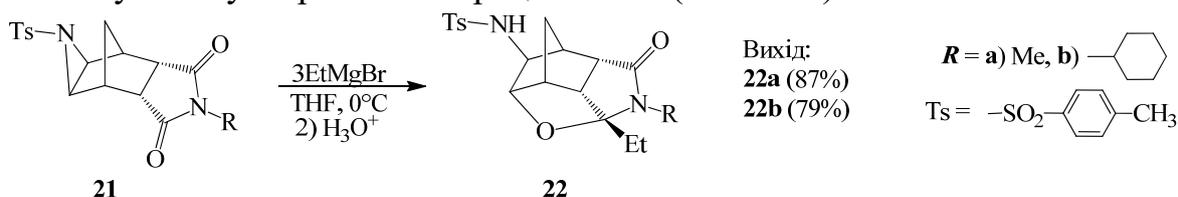


Схема 11

Для розробки альтернативного шляху отримання каркасних сполук типу **20** досліджено взаємодію епоксидів **3** з метил- та феніллітієм. Знайдено, що навіть у випадку триразового надлишку феніллітію вихід тетрациклічних продуктів **20** (схема 12) у порівнянні з фенілмагнійбромідом значно зменшується, в той час як з одно-, дво- та триразовим надлишком метиллітію епоксиди **3** взагалі не реагують. Це може бути обумовлено тим, що реакційна здатність літійорганічних сполук збільшується зі зменшенням їх асоційованості – у розчині ТГФ метиллітій існує у вигляді тетрамеру, а феніллітій у вигляді димеру. Зменшення ж реакційної здатності феніллітію у порівнянні з фенілмагнійбромідом може бути обумовлено додатковою поляризацією зв'язку C=O карбоксильної групи за рахунок координації іону Магнію з атомом Кисню, в той час як координація іону Літію з атомом Кисню значно слабша.

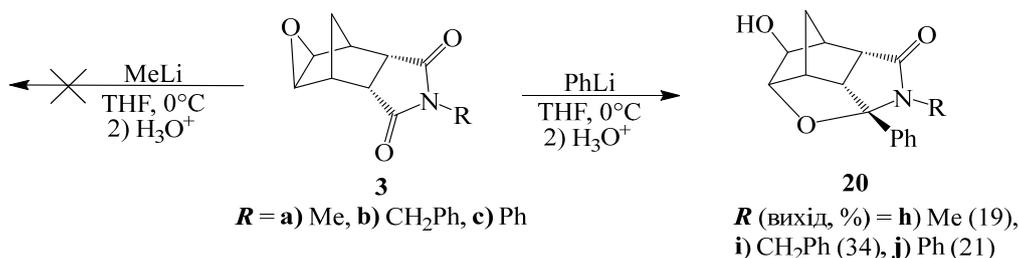


Схема 12

Разом з комплексом спектральних методів будову одного з тетрациклів доведено за допомогою даних РСА (рис. 3).

Вивчення взаємодії фенілацетиленмагнійброміду з епоксидими показало, що реакція перебігає за аналогічних умов, однак надлишок фенілацетиленмагнійброміду не є необхідним, оскільки тетрациклічні гетероцикли **23** утворюються з гарними виходами навіть при

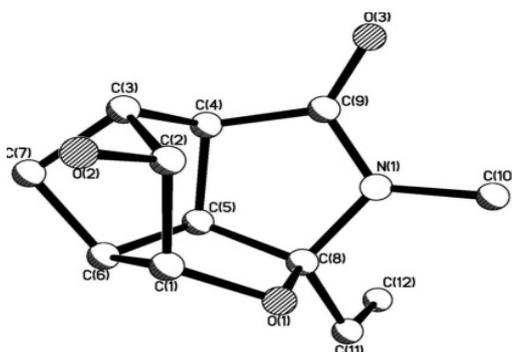


Рис. 3 Молекулярна структура сполуки **20a** за даними РСА

еквімольному співвідношенні реагентів (схема 13). Збільшення надлишку фенілацетиленмагнійброміду не впливає на вихід і не приводить до зміни структури продуктів реакції **23**. Більша реакційна здатність фенілацетиленмагнійброміду може бути обумовлена тим, що нуклеофільність металоорганічних сполук залежить від ступеня іонності зв'язку С-метал – електронегативність C_{sp^3} -гібридного атому Карбону більша, ніж у C_{sp^2} -гібридного атому Карбону, отже ступінь іонності зв'язку С-метал в реактивах Йоцича вищий, ніж у реактивів Грін'єра.

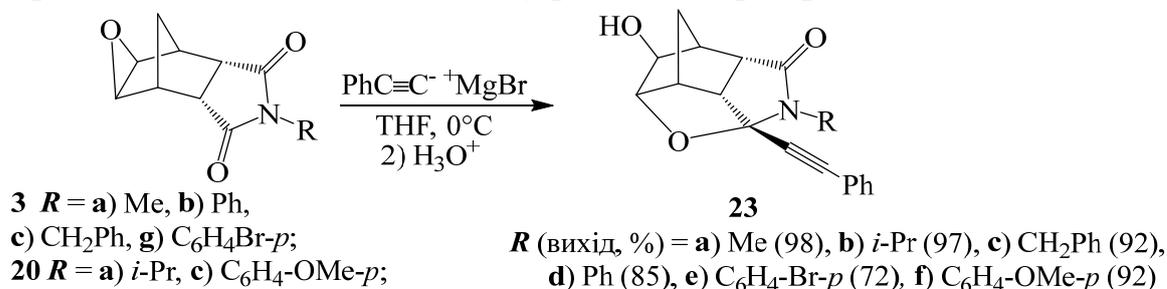


Схема 13

Принципово інші результати отримано при проведенні реакцій епоксидів з N-магнійбромідами, синтезованими з морфоліну та піперидину – в умовах, аналогічних до проведення реакцій з реактивами Грін'єра, замість очікуваних тетрациклічних гетероциклів як єдині продукти ідентифіковано відповідні амідопіролідони **25** (схема 14). Показано, що N-магнійбромід отриманий з азиридину також може бути використаний як нуклеофіл (продукт **25m**).

На схемі 14 наведено схему можливого механізму утворення продуктів **25**. Наявність трьох акцепторів біля атома Карбону приводить до того, що розрив зв'язку С-N (імідний) відбувається значно швидше, ніж розкриття епоксидного циклу алкоксианіоном, що й обумовлює утворення амідного аніону **24**, останній внутрішньомолекулярно атакує епоксидний цикл з утворенням продукту реакції.

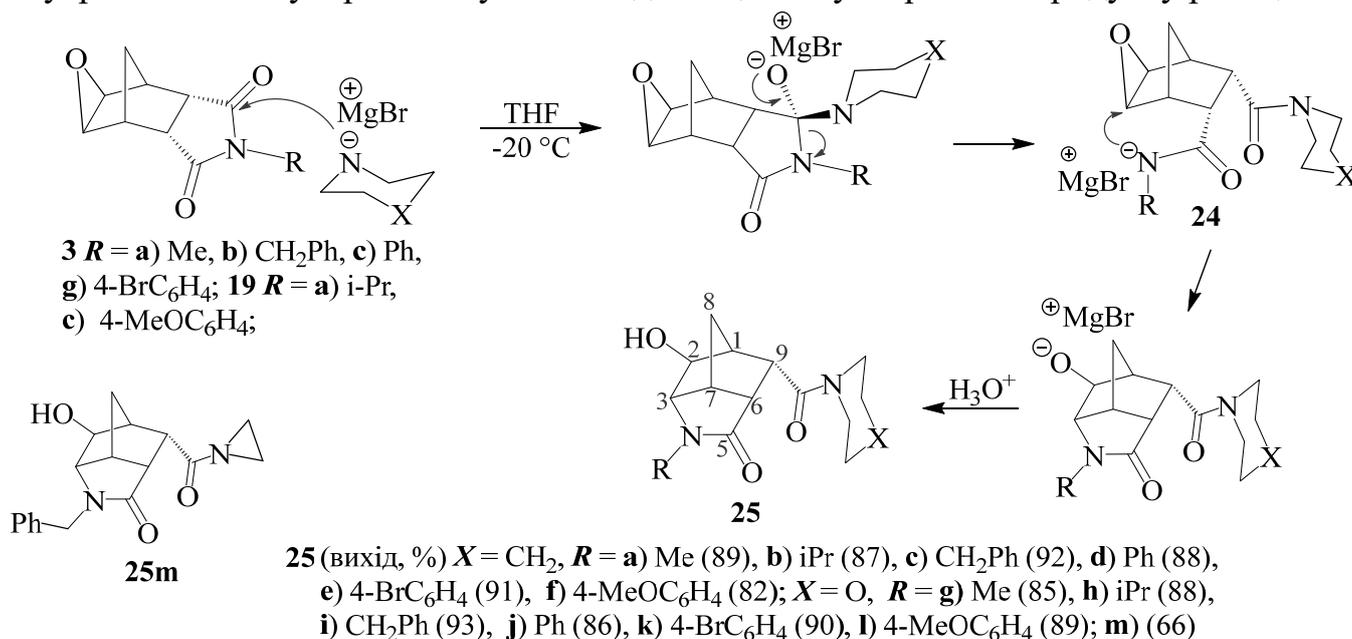


Схема 14

Для точного віднесення сигналів у спектрах ЯМР 1H та ^{13}C продуктів приєднання N-магнійбромідів до епоксидів було проведено розширене дослідження сполуки **25a** методами спектроскопії ЯМР. Окрім спектрів ЯМР на ядрах 1H та ^{13}C , було вивчено

спектри гомоядерної (*NOESY*, *COSY*) та гетероядерної ^1H - ^{13}C (*HMQC*, *HMBC*) кореляції, що дозволило абсолютно точно підтвердити структуру сполуки та правильність віднесення сигналів у спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C .

Четвертий розділ дисертації присвячено дослідженню деяких хімічних властивостей отриманих гідроксипіролідонів. Встановлено, що обробка гідроксипіролідонів **2a-c** та **10d** в тетрагідрофурані за кімнатної температури п'ятиразовим надлишком безводного броміду магнію з наступним додаванням до реакційної суміші води приводить до часткової конверсії (30-71%) *ендо*-гідроксипохідних в *екзо*- (схема 15, реакція **A**). Заміна MgBr_2 на розчин трифтороцтової кислоти (5 екв.) в дихлорметані при 0°C приводить до повної конверсії в *екзо*-гідроксилактами **26** (вихід 78-98%, схема 18, реакція **B**), однак, навіть незначний підігрів вище кімнатної температури приводить до повного осмолення реакційної суміші.

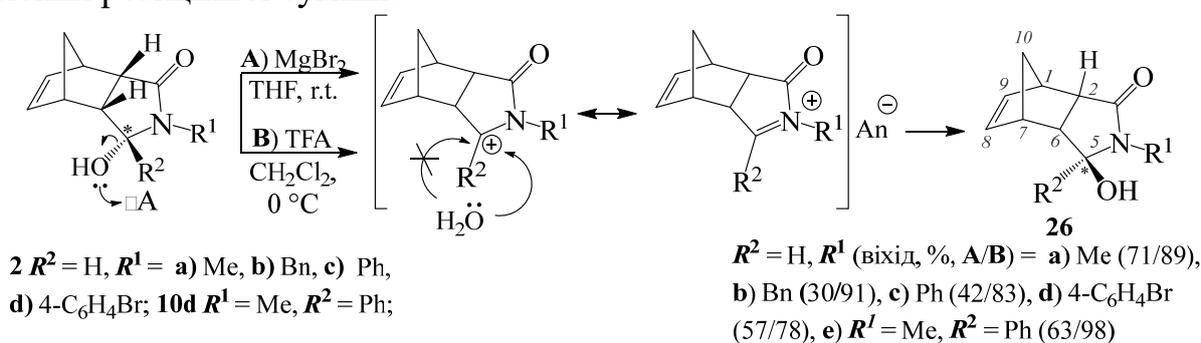


Схема 15

Запропонована можлива схема перетворення включає електрофільне приєднання кислоти Льюїса з утворенням досить стабільного ацилімінієвого катіону; стеричні перешкоди вимагають приєднання нуклеофілу до ацилімінієвого катіону лише із зовнішньої сторони каркасу, що обумовлює його розташування в *екзо*-положенні, в той час як замісник R^2 стає *ендо*-орієнтованим (при C^5 -атомі Карбону). Слід зазначити, що у випадках, коли $R^2 = \text{H}$, продукт обернення конфігурації містить об'ємну гідроксильну групу в *екзо*-положенні, що приводить до зменшення стеричної енергії в порівнянні зі сполукою, де гідроксильна група знаходиться в *ендо*-положенні. Однак, при ізомеризації сполуки **10d** перетворення відбувається навпаки з утворенням продукту з більшою стеричною напруженістю, оскільки об'ємний фенільний замісник з *екзо*-положення переходить у *ендо*-положення. Показано, що в

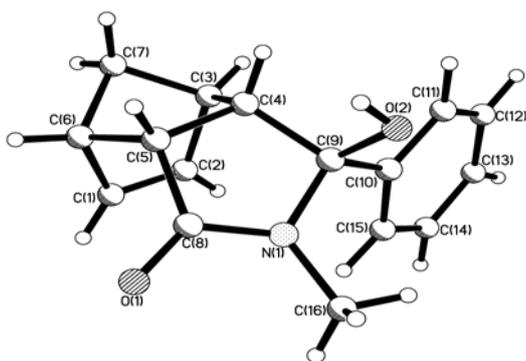


Рис. 4 Молекулярна структура сполуки **26e**, за даними РСА

деяких випадках приєднання нуклеофілів до ацилімінієвого трифторацетату може бути використано як для стереохімічної трансформації, так і для синтезу нових 5-алкоксипохідних піролідонів **27** (схема 16).

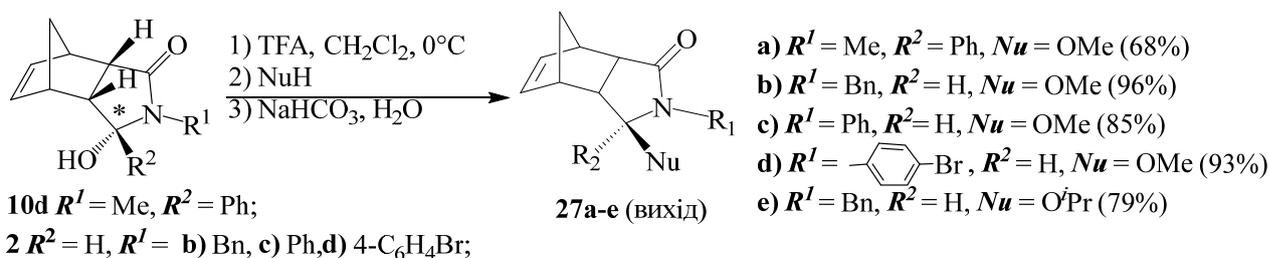


Схема 16

Спроба використання як нуклеофілів морфоліну, піперидину, метиланіліну та дифеніланіліну не привела до бажаних результатів. Структура одержаних продуктів **27a-e** підтверджена за допомогою даних ЯМР та ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, а також за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 4).

Проведено зустрічній синтез продукту **27b** алкілуванням *екзо*-гідроксилактону **26b** метилйодидом при кип'ятінні у безводному метилетилкетоні в присутності карбонату калію; після 36 годин кип'ятіння продукт **27b** отримано з виходом 45%.

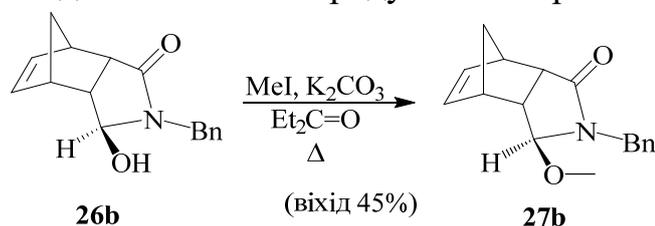


Схема 17

З метою синтезу *ендо*-ізомеру сполуки **27b** проведено алкілування *ендо*-гідроксилактону **2b** метилйодидом при кип'ятінні у диетилкетоні в присутності поташу, однак *ендо*-гідроксилактон виявився цілком інертним в даних умовах реакції. Можливою причиною, напевно, є стерична ускладненість реакційного центру – *ендо*-гідроксигрупи. Спроба іонізувати цю групу у більш жорстких умовах при обробці гідридом натрію в тетрагідрофурані приводить до обернення конфігурації з утворенням *екзо*-метоксипохідних **27b-d**, а не утворення *ендо*-метоксипохідних (схема 18). При проведенні реакції без додавання метилйодиду з наступною обробкою реакційної суміші водою було виділено продукти **26b-d** (схема 18).

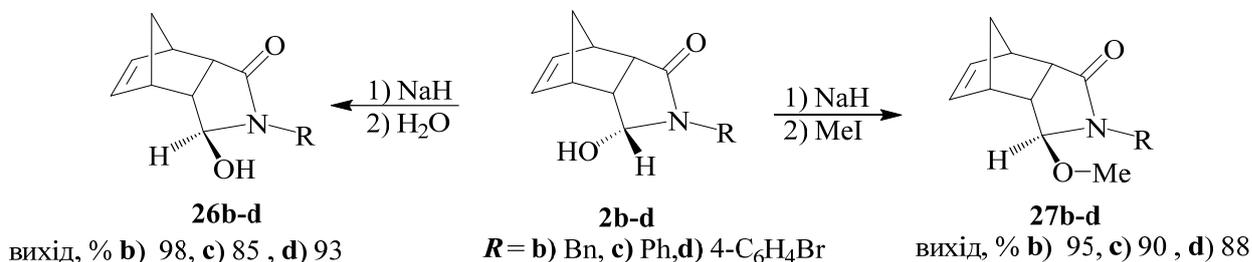


Схема 18

Слід зазначити, що в аналогічних умовах *5-екзо*-феніл-*N*-метил-*5-ендо*-гідроксилактамам **10d** по відношенню до гідриду натрію проявляє абсолютну інертність, що може бути обумовлено неможливістю гідрид-аніону наблизитись до гідроксильної групи внаслідок її екранування фенільним замісником.

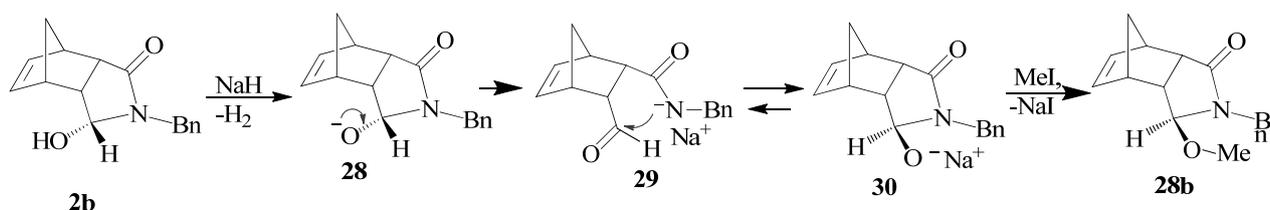


Схема 19

На наш погляд, обернення конфігурації в даному випадку принципово відрізняється від кислотно-ініційованого процесу, й відбувається за рахунок рециклізації інтермедиату **29** в *екзо*-алкокси аніон **30**. Обернення конфігурації є наслідком зміщення рівноваги в сторону *екзо*-алкоксианіону, можливо, за рахунок зменшення стеричної енергії аніону **30** у порівнянні з аніоном **28** (схема 19).

Здатність *ендо*-гідроксилактонів до внутрішньомолекулярної гетероциклізації було продемонстровано на прикладі гідроксипіролідону **2b** при його обробці йодом, що приводить до утворення тетрациклічного йод-похідного **31**. Йод-циклізація відбувається з високим виходом продукту **31** (96%) та не супроводжується побічними процесами (схема 20).

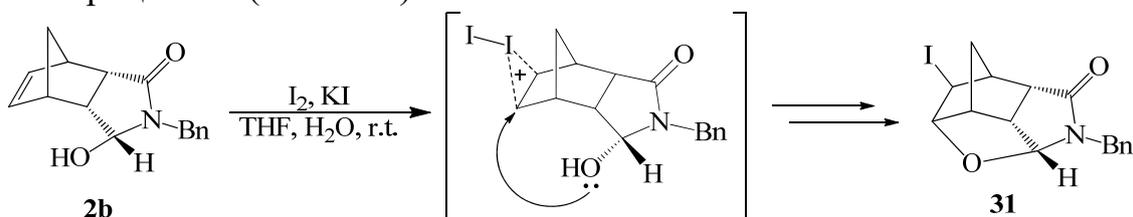


Схема 20

З метою отримання епоксिमетоксипохідного **33** на основі метоксипохідного **27b** проведено реакцію з двократним надлишком *m*-хлоропероксибензойної кислоти в присутності карбонату калію як буферу, однак, навіть в таких, досить м'яких умовах, через присутність в реакційній суміші води з *m*-хлоропероксибензойної, гідроліз метоксигрупи відбувається набагато швидше за окиснення подвійного зв'язку з утворенням трикомпонентної (за даними ЯМР 1H) суміші продуктів (схема 21). Продукт **34** було виділено за допомогою колонкової хроматографії.

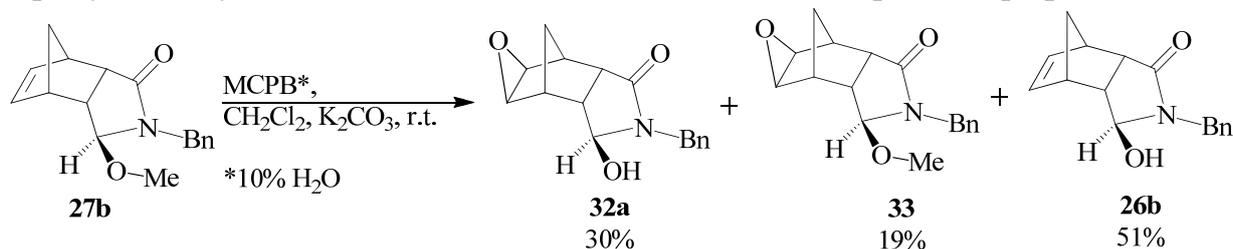


Схема 21

Окиснення сполук **26b,e** пероксимурашиною кислотою в дихлорметані за кімнатної температури приводить до утворення епоксигідроксилактамів **32a-b**, продукт тієї ж будови отримано при окисненні *екзо*-метоксипіролідону **27b** в аналогічних умовах за рахунок легкості гідролізу метоксигрупи в α -положенні до піролідонного атома Нітрогену (схема 22).

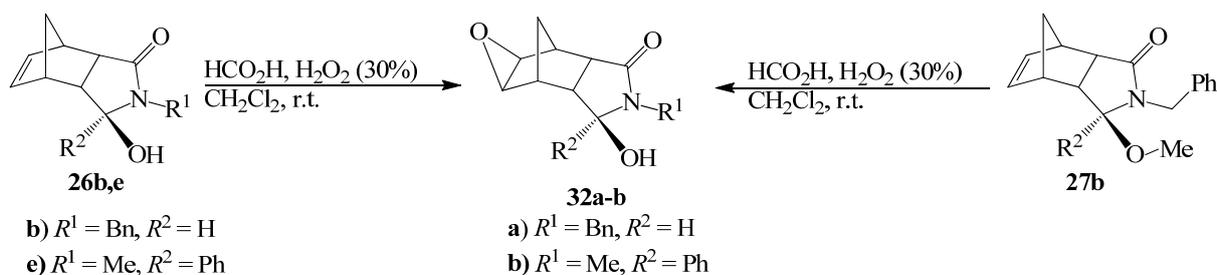


Схема 22

В той же час окисненням *ендо*-гідроксилохідного **2b** *m*-хлоропероксибензойною кислотою в дихлорметані (схема 23) отримано очікуваний продукт гетероциклізації **4b** (19%), та головним продуктом все ж був епоксигідроксилактон **32a** (52%), що є свідченням більш швидкого процесу конверсії *ендо*-гідроксилактона в *екзо*- під дією досить сильної *m*-хлорбензойної кислоти ($pK_a = 7.57$, вода, 25°C), аніж епоксидування подвійного зв'язку.

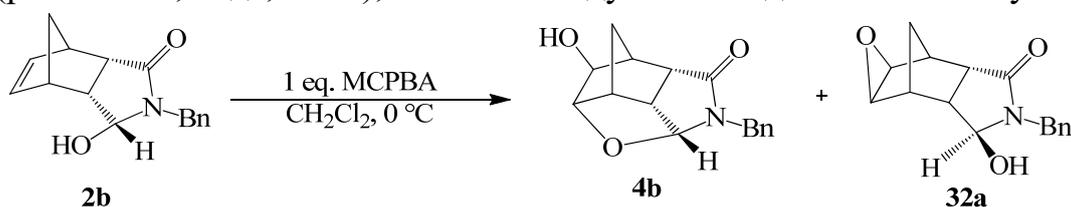


Схема 23

П'ятий розділі дисертації є експериментальною частиною, в якій наведено методи синтезу та характеристики усіх нових сполук, що описані у роботі.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання дисертаційного дослідження розроблено ряд ефективних та препаративно зручних методів синтезу нових гетероциклічних сполук на основі амідокислот та імідів ряду норборнена. З'ясовано вплив реакційних умов, електронних та просторових факторів, які впливають на перебіг процесів структурної модифікації норборненових каркасів.

1. Розроблено препаративно зручний метод синтезу N-заміщених 7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів і 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів із епоксिमідів і імідів ряду норборнена, встановлено умови для цілеспрямованої трансформації епоксिमідів в 7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-они в реакції з борогідридом натрію та хлоридом літію.

2. Проведено експериментальні дослідження по вивченню закономірностей взаємодії імідів ряду норборнена з різними типами металорганічних сполук. Знайдено, що реакції з реактивами Грін'єра та Йоцича відбуваються з утворенням продуктів приєднання по карбонільній групі, в той час як з N-магній органічними сполуками реакція супроводжується розкриттям імідного циклу та утворенням відповідних діамідів.

3. Розроблено ефективні методи синтезу раніше невідомих тетрациклічних 6-заміщених 9-гідрокси-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів і 9-аміно-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів на основі реакції епоксिमідів

норборненового ряду та їх азотних аналогів з реактивами Гріньяра та Йоцича, а також трициклічних амідопіролідонів – в реакції з N-магній бромідами.

4. Вперше виділено та однозначно підтверджено будову цвіттер-іонних продуктів реакції арилсульфонілазидів з амідокислотами ряду норборнена – 5-(диалкіл-імініум)-2-аміноарилсульфоніл-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксилатів.

Вивчено вплив умов проведення реакції, а також замісника біля атому Нітрогену амідної групи на вихід цвіттер-іону.

5. Показано, що при обробці сильними кислотами Льюїса або трифлуороцтовою кислотою 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів відбувається їх перегрупування з утворенням 5-екзо-заміщених-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів. Оптимізовано умови проведення перетворення, а також запропоновано його можливий механізм. Встановлено можливість обернення конфігурації і під дією реагентів основної природи, а саме, гідриду натрію.

6. За реакцією окиснення N-бензил-5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів реалізовано альтернативних шлях синтезу N-бензил-9-заміщених-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів, що додатково підтверджує запропоновану схему механізму утворення цих каркасів в реакції відновлення епоксинорборнанів комплексними борогідридами.

7. Окиснення напруженого подвійного зв'язку 5-екзо-заміщених-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів дозволяє отримати раніше невідомі епоксипохідні норборнену, які містять екзо-гідроксигрупу в 5 положенні.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Амидокислоти ряду норборнена в реакциях с сульфонилазидами / И.В. Ткаченко, И.Н. Тарабара, С.В. Шишкина, О.В. Шишкин, Л.И. Касьян // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45. – Вып. 8. – С. 1157-1162. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження – синтез та реакції амідокислот з арилсульфонілазидами, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.*

2. Реакционная способность, кислотно- и основно-инициируемая изомеризация 5-эндо-гидрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онов / И.В. Ткаченко, И.Н. Тарабара, И.В. Омельченко, В.А.Пальчиков // Журн. орган. химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 676-684. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь в обговоренні результатів, написання первинного варіанту статті.*

3. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Эпоксимины ряда норборнена в реакциях с фенилацетиленилмагнийбромидом // Вісник ДНУ. Хімія. – 2008. – Вип. 14. – С. 29-32. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів, написання первинного варіанту статті.*

4. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Имины ряда норборнена в синтезе каркасных γ -гидроксилактамов // Вісник ДНУ. Хімія. – 2009. – Вип. 15. – С. 123-127. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів, написання*

первинного варіанту статті.

5. Пат. 46071 Україна. МПК8 C07C 233/00. Спосіб синтезу N-заміщених екзо-2-гідрокси-ендо-9-(циклоалкіламінокарбоніл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів / І.В. Ткаченко, І.М. Тарабара, Л.І. Кас'ян // № у 2009 05582. Заявл. 01.06.2009; Опубл. 10.12.2009. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів, написання первинного варіанту патенту.*

6. Восстановление N-бензил-8,9-эпокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-3,5-диона боргидридом натрия в различных условиях / И.В. Ткаченко, В.Ю. Олещенко, И.Н. Тарабара // Вісник ДНУ. Хімія. – 2011. – Т. 19, вип. 17. – С. 70-73. *Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів, написання первинного варіанту статті.*

7. Каскадные реакции имидов ряда эпоксинонборнена / Тарабара И.Н., Ткаченко И.В., Пальчиков В.А., Касьян Л.И. // XXI Українська конференція з органічної хімії. – Чернігів. – 2007. – С. 63.

8. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Эпоксими́ды ряда норборнана в реакциях с C и N-нуклеофильными реагентами // Тез. доп. VI Всеукраїнської конф. молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії. Харків, 2008. – С. 96.

9. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Синтез замещенных эпоксилактамов на основе имидов эндиковой кислоты // Тез. доп. VI Всеукраїнської конф. молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії. Харків, 2008. – С. 97.

10. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Восстановление эпоксиимидов ряда норборнена боргидридом натрия в различных системах // Тез. доп. VI Всеукраїнської конф. молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії. Харків, 2008. – С. 98.

11. Михайлик И.Н., Ткаченко И.В., Антоненко К.С., Тарабара И.Н. Эпоксими́ды ряда норборнана в реакциях с металлоорганическими соединениями. II. Реакции с реактивами Ильковича // Тез. доп. I Всеукраїнської конф. студентів та аспірантів “Сучасні технології хімічних та харчових виробництв”. Дніпропетровськ, 2008. – С. 124.

12. Рудая С.А., Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Трансформация имидов ряда норборнена в а-замещенные лактамы. // Тез. доп. I Всеукраїнської конф. студентів та аспірантів “Сучасні технології хімічних та харчових виробництв”. Дніпропетровськ, 2008. – С. 125.

13. Бондаренко Я.С., Касьян Л.И., Тарабара И.Н., Пальчиков В.А., Ткаченко И.В. Производные эндикового ангидрида в синтезе новых гетерополициклических соединений // Тез. докл. Всероссийской конф. по орг. хим. Москва, 2009. – С. 106.

14. Тарабара И.Н., Ткаченко И.В., Касьян Л.И. Каркасные имиды и их эпоксидные производные в синтезе новых гетероциклов // Тез. доп. XXII Української конф. з орг. хімії. Ужгород, 2010. – С. 67.

АНОТАЦІЯ

Ткаченко І.В. Амідокислоти та іміди ряду норборнена в синтезі нових гетерополіциклічних сполук. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук (доктора філософії) за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – «Український державний хіміко-технологічний університет», Дніпро, 2018.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу нових гетерополіциклічних сполук на основі нітрогенвмісних похідних ендікового ангідриду, з'ясуванню основних закономірностей їх хімічної поведінки та фізико-хімічних властивостей.

Вивчено взаємодію імідів і епоксидів ряду норборнена з борогідридом натрію. Встановлено, що обробка імідів ряду норборнену N-магній бромідами піперидину і морфоліну приводить до утворення відповідних діамідів ряду норборнену. Встановлено, що при взаємодії епоксидів з реактивами Грін'єра, фенілацетиленмагній бромідом та феніллітієм незалежно від природи замісника при атому Нітрогену з високими виходами утворюється один тип продуктів – 6-заміщені тетрациклічні гідроксилактами. Знайдено, що при взаємодії епоксидів ряду норборнена з N-магній бромідами піперидину і морфоліну утворюються трициклічні амідолактони (4-заміщені 2-гідрокси-9-карбамоїл-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-они).

Вперше показано, що циклоприєднання арилсульфонілазидів амідокислотами ряду норборнена у випадку діалкільних замісників біля амідного Нітрогену приводить до утворення цвіттер-йонних 5-(діалкілімініум)-2-аміноарилсульфоніл-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]но-нан-9-карбоксилатів, в той час як інші замісники (ароматичні, морфоліл і бензил) приводять до амідолактонів.

Було знайдено, що гідроксигрупа в 5 положенні каркасу може піддаватись стереохімічній трансформації з *ендо*-положення в *екзо*- під дією як кислот так і основ. Було знайдено оптимальні умови для повної конверсії *ендо*-вихідних сполук в *екзо*-гідроксилактами.

Ключові слова: епоксиди, іміди, гідроксилактами, Грін'єр, відновлення, гетероциклізація.

АННОТАЦИЯ

Ткаченко И.В. Амидокислоты и имида ряда норборнена в синтезе новых гетерополициклических соединений. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Государственное высшее учебное заведение «Украинский государственный химико-технологический университет», Днепр, 2018.

Диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза новых гетерополициклических соединений на основе азотсодержащих производных

эндикового ангидрида, определению основных закономерностей их химических трансформаций и физико-химических свойств.

Исследовано взаимодействие имидов и эпоксиимидов ряда норборнена с борогидридом натрия. Обнаружено, что восстановление эпоксиимидов может происходить с образованием N-замещенных 7-окса-5-азатетрацикло-[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онов или трициклических дигидроксипирролидон-содержащих производных в зависимости от заместителя при атоме азота, а так же условий проведения реакции. При взаимодействии эпоксиимидов с реактивами Гриньяра, фенилацетиленмагний бромидом и фениллитием образуется – 6-замещенные тетрациклические гидроксилактамы. При взаимодействии с N-магний бромидами пиперидина и морфолина образуются трициклические амидолактоны (4-замещенные 2-гидрокси-9-карбамоил-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-оны). Показано, что циклоприсоединение арилсульфонилазидов к амидокислотам ряда норборнена в случае диалкильных заместителей у амидного атома азота приводят к образованию цвиттер-ионных структур 5-(диалкилиминий)-2-аминоарилсульфонил-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксилатов, в случае же других заместителей (морфолил, бензил и ароматических) образуются ожидаемые амидолактоны. Исследованы некоторые химические свойства экзо-гидроксилактонов, полученных при восстановлении имидов борогидридом натрия. Установлено, что гидроксильная группа может подвергаться стереохимической трансформации из *эндо*- в *экзо*-положение; определены оптимальные условия данной трансформации. Показана способность *эндо*-гидроксилактамов внутримолекулярно циклизироваться при окислении двойной связи.

Разработан метод получения эпоксидных производных *экзо*-гидроксилактамов при окислении двойной связи пероксимуравьиной и метахлорпероксибензойной кислотами.

Ключевые слова: эпоксиимиды, имиды, гидроксилактамы, норборнен, восстановление, гетероциклизация.

SUMMARY

Tkachenko I.V. Synthesis of new heterocyclic compounds based on the amidoacid and imide derivatives of the norbornene. – The manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Candidate's degree in chemistry on specialty 02.00.03 – organic chemistry. State higher educational establishment Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, 2018.

The dissertation is focused on the new approaches for the synthesis of new heteropolycyclic compounds based on the nitrogen-containing derivatives of Endic anhydride, investigation their chemical and physico-chemical properties.

Reduction of imide and epoxyimide norbornene derivatives by sodium borohydride has been investigated under different conditions, including various solvents, reagent's ratio and reduction system. The method of synthesis of 5-*endo*-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones based on 5-substituted imide norbornene derivatives

was developed. It was found that reduction of imides proceeds stereochemically with formation of product where hydroxy-group is located only on the external side of norbornene frame (*exo*-position).

One-step transformation of the 4-aza-8,9-epoxybicyclo[5.2.1.0^{2,6}]undecane-3,5-diones to the 2-hydroxy-9-(cycloalkylaminocarbonyl)-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-ones in treatment with magnesium piperidin-1-ide and morpholin-4-ide bromides was developed. The proper selection of the experimental conditions allows the formation of hardly available polycyclic lactams.

It was found that the treatment of epoxyimides with sodium borohydride results in formation of N-substituted 7-oxo-5-azatetracyclo[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-undecan-4-ones or tricyclic dihydroxypiperidone derivatives. The structure of product depends on the substituent at the nitrogen atom of imide fragment and reduction reaction conditions. The selective method of synthesis for N-substituted 7-oxo-5-azatetracyclo[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-undecan-4-ones was developed. It was found that treatment of epoxyimides with Grignard reagents, phenylacetylene magnesium bromide and phenyl lithium leads to one type of product - 6-substituted tetracyclic lactams with the structure of 3-oxo-4-aza-11-oxatetracyclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecane. It was revealed that treatment of epoxyimide norbornene derivatives with piperidin-1-ide and morpholin-4-ide bromides leads to the tricyclic amidolactones (4-substituted 2-hydroxy-9-carbamoyl-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-ones).

The formation of zwitterionic 5-(N,N-dialkyliminio)-*exo*-2-arylsulfonylamino-4-oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonane-endo-9-carboxylates as well as expected N,N-dialkyl-5-oxo-*exo*-2-arylsulfonylamino-4-oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonane-endo-9-carboxamides in the reaction of amidoacid norbornene derivatives with arenesulfonyl azides was observed.

It was established that the optimal catalyst for the reaction of oxidation and isomerization of 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones by Lewis acids (MgBr₂, AlCl₃, CF₃COOH, and NaH) is trifluoroacetic acid. The N-benzyl-3-(diphenylmethyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamide was unexpectedly isolated in the reaction of 4-benzyl-5-endo-hydroxy-4-azatricyclo-[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one with anhydrous AlCl₃ in benzene. A convenient method for the synthesis of 5-*exo*-alkoxy-4-alkyl(aryl)-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones was developed. The intermolecular cyclization of 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones was investigated.

The X-ray diffraction studies fully confirm the reliability of the obtained results for the most of classes of represented synthesized compounds.

Key words: epoxyimides, imides, hydroxylactames, norbornene, reduction, heterocyclization.