

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. О. ГОНЧАРА**

**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "УКРАЇНСЬКИЙ
ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ТКАЧЕНКО ІГОР ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.312:547.511+547.217.1

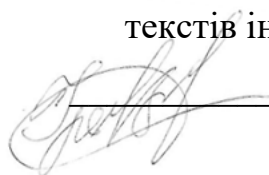
ДИСЕРТАЦІЯ

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

02.00.03 – органічна хімія

02 – хімічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня **кандидата хімічних наук** Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І.В. Ткаченко (підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник
ТАРАБАРА Ігор Миколайович
кандидат хімічних наук, доцент

Дніпро – 2018

АНОТАЦІЯ

Ткаченко І.В. Синтез нових гетероциклічних сполук на основі амідокислот та імідів ряду норборнена. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

Дисертаційна робота присвячена розробці препаративних підходів до ряду нових гетерополіциклічних сполук на основі нітрогенвмісних похідних ендикового ангідриду, з'ясуванню основних закономірностей їх хімічної поведінки та фізико-хімічних властивостей. Показано можливості подальшого використання в органічному синтезі продуктів амінолізу промислово доступного ендикового ангідриду. Розроблені препаративні методики та оптимізовано умови синтезу ряду нових гетерополіциклічних сполук на основі нітрогенвмісних похідних ендикового ангідриду.

Вивчено взаємодію імідів і епоксидів ряду норборнена з борогідридом натрію. В процесі дослідження варіювалися розчинник, співвідношення реагентів та характер відновлювальної системи.

Розроблено препаративно зручний метод синтезу 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів із N-заміщених імідів норборнена. Встановлено, що відновлення імідів відбувається стереоселективно з утворенням продукту, в якому гідроксильна група знаходиться виключно з внутрішньої сторони каркасу (надалі *ендо*-положення), в той час як протон Н⁵ знаходиться із зовнішньої сторони каркасу (надалі *екзо*-положення).

Знайдено, що відновлення епоксидів норборненового ряду борогідридом натрію в тетрагідрофурані з додаванням до реакційної суміші метанолу відбувається з утворенням N-заміщених 7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-онів, N-заміщених 2-гідрокси-9-(гідроксиметил)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-онів, або їх суміші – в

залежності від замісника біля атому Нітрогену імідного циклу вихідної сполуки. Варіювання систем відновлення епоксидів ряду норборнену дозволило розробити оптимальні умови для ціленаправленого синтезу тетрациклічних продуктів, не залежно від замісника біля атому Нітрогену. Так, найбільш зручною виявилась методика відновлення утвореним *in situ* борогідридом літію, з борогідриду натрію та хлориду літію. Реагенти, що використовуються, є легкодоступними, всі компоненти змішуються одночасно й реакція протікає за кімнатної температури у безводному тетрагідрофурані; при цьому утворення побічних продуктів не спостерігалось.

Встановлено, що обробка імідів ряду норборнену N-магнійбромідами піперидину і морфоліну, одержаних при додаванні відповідного аміну до розчину етилмагнійброміду у тетрагідрофурані, приводить до утворення відповідних діамідів ряду норборнену, в той час як з реагентами 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). Знайдено залежність виходу продуктів реакції від співвідношення реагентів, встановлено що замісник біля атому Нітрогену не впливає на структуру продукту реакції, вивчено деякі фізико-хімічні властивості отриманих діамідів. Запропоновано можливе пояснення відмінності напрямків трансформації імідів ряду норборнану під дією C- та N-нуклеофілів.

Встановлено, що при взаємодії епоксидів з етил-, ізопропіл- або фенілмагнійбромідами, незалежно від природи замісника біля атому Нітрогену, з високими виходами утворюється один тип продуктів –тетрациклічні гідроксилактами. Таким чином, розроблено ефективні методи синтезу тетрациклічних 6-заміщених 9-гідрокси-7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-онів на основі реакції епоксидів норборненового ряду з реагентами Грін'єра та фенілацетиленмагнійбромідом. В процесі дослідження вивчено вплив умов проведення та співвідношення вихідних реагентів на вихід продуктів реакції. Продемонстровано можливість внутрішньомолекулярної

гетероциклізації азотних аналогів епоксидів – азиридиноїмідів ряду норборнену при їх взаємодії з етилмагнійбромідом з утворенням 9-аміно-7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів.

Досліджено альтернативний шлях отримання 6-заміщених 9-гідрокси-7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-онів взаємодію епоксиїмідів з феніллітієм, реакцію проводили у тетрагідрофурані. Знайдено, що навіть у випадку триразового надлишку феніллітію вихід тетрациклічних продуктів (у порівнянні з фенілмагнійбромідом) значно зменшується, в той же час з одно-, двох- та трьохразовим надлишком метиллітію досліджені епоксиїміди взагалі не реагують.

Будова тетрациклічного продукту: N-метил-6-етил-9-гідрокси-7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-ону – встановлена за допомогою даних рентгеноструктурного аналізу.

Встановлено, що при взаємодії епоксиїмідів ряду норборнена з N-магнійбромідами піперидину і морфоліну, на відміну від реакції з реактивами Грін'єра та Йоїча, утворюються не тетрациклічні продукти, а трициклічні амідолактони (4-заміщені 2-гідрокси-9-карбамоїл-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-они).

Вперше показано, що циклоприєднання арилсульфонілазидів до амідокислот ряду норборнену у випадку диалкільних замісників біля амідного атома Нітрогену приводить до утворення раніше не описаних цвіттер-йонних структур: 5-(диалкілімініум)-2-аміноарилсульфоніл-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксилатів, в той час як реакції з іншими замісниками (ароматичні, морфоліл і бензил) протікають з утворенням амідолактонів 5-оксо-2-аміноарилсульфоніл-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксамідів.

Будова цвіттер-йонного продукту: 5-(диметилімініум)-2-амінотозил-4-оксатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-9-карбоксилату – встановлена за допомогою даних рентгеноструктурного аналізу.

Досліджено деякі хімічні властивості отриманих 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів. Встановлено, що обробка гідроксипіролідонів п'ятикратним надлишком безводного Магній броміду (в якості кислоти Льюїса) в тетрагідрофурані за кімнатної температури з наступним додаванням до реакційної суміші води приводить до часткової конверсії (30-71%) *ендо*-гідроксипохідних в *екзо*-. Заміна Магній броміду на трифлуороцтову кислоту (5 екв.) приводить до повної конверсії в *екзо*-гідроксилактами, вихід продуктів становить 78-98%. Запропоновано можливу схему механізму кислотно-ініційованого обернення конфігурації 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів.

Будова продукту обернення конфігурації на прикладі N-метил-5-екзо-гідрокси-5-ендо-феніл-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ону встановлена за допомогою даних рентгеноструктурного аналізу.

Показано, що в деяких випадках приєднання нуклеофілів до ацилімінієвого трифлуороацетату може бути використано не лише для стереохімічної трансформації, а і для синтезу нових 5-алкоксипохідних піролідонів. Так, додавання до реакційної суміші спиртів – метанолу та ізопропанолу дозволяє отримати відповідні алкокси-похідні – 5-екзо-метокси- та 5-екзо-ізопропілокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-они з гарними виходами.

Вивчено деякі хімічні властивості гідроксильної групи 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів. Показано, що алкілування метилйодидом *ендо*-гідроксилактону за присутності поташу не відбувається, спроба застосування більш сильної основи – гідриду натрію приводить до обернення конфігурації C⁵-хірального центру – у продуктах реакції метокси-група знаходиться в *екзо*-положенні. Показано, що N-метил-5-*ендо*-гідрокси-5-екзо-феніл-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-он є абсолютно інертним по відношенню до гідриду натрію, розглянуті можливі причини хімічної

інертності – це може бути обумовлено через екранування гідроксильної групи об'ємним фенільним замісником та норборненовим фрагментом.

На прикладі реакції йодциклізації N-бензил-5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ону продемонстровано здатність ендо-гідроксипіролідонів до внутрішньомолекулярної гетероциклізації із задіянням напруженого подвійного зв'язку з утворенням N-бензил-9-йод-7-оксо-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-ону. Слід відмітити, що йодоциклізація відбувається з високим виходом продукту та не супроводжується побічними процесами.

Розроблено метод отримання раніше не відомого N-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8,9-епокси-3-ону, шляхом окиснення пероксимурашиною кислотою напруженого подвійного зв'язку N-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ону. Знайдено, що використання замість пероксимурашиної *m*-хлоропероксибензойної кислоти приводить до утворення трикомпонентної (за даними ЯМР ¹H) суміші продуктів, яку було розділено за допомогою колонкової хроматографії, встановлено утворення: N-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8,9-епокси-3-ону, N-бензил-5-екзо-метокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8,9-епокси-3-ону та N-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ону. Розглянуто вплив стереохімічного фактору та умов проведення реакції на будову кінцевих продуктів, а також їх вихід.

Ключові слова: епоксиди, іміди, ендо-гідроксилактами, екзо-гідроксилактами, норборнен, відновлення, гетероциклізація, реактиви Грін'єра, реактиви Йоїча, N-металоорганічні сполуки, цвіттер-іон ацилімінієві катіони, обертання конфігурації.

Список публікацій здобувача

1. Амидокислоты ряда норборнена в реакциях с сульфонилами / 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.

Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних положень. Шишкіна С. В. та Шишкін О. В. виконали рентгеноструктурні дослідження. Касьян Л. І. приймала участь в обговоренні теоретичних положень.

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.

Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних положень. Омельченко І. В. проведення частини експериментального дослідження. Пальчиков В. А. приймав участь в обговоренні результатів експериментів та теоретичних положень.

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.

Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних положень.

4. Ткаченко І.В., Тарабара І.Н., Касьян Л.І. Имиды 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.

Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних положень. Касьян Л. І. приймала участь в обговоренні теоретичних положень.

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.

Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних положень. Касьян Л. І. приймала участь в обговоренні теоретичних положень.

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.

Олещенко, І. Н. проведення частини експериментального дослідження. Тарабара І. М. поставив завдання даного дослідження, приймав участь в обговоренні результатів експериментів, механізмів реакцій та теоретичних

положень. Касьян Л. І. приймала участь в обговоренні теоретичних положень.

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

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

8. Ткаченко И.В., Тарабара И.Н. Эпоксимины 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.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

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

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

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

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

11. Михайлик И.Н., Ткаченко И.В., Антоненко К.С., Тарабара И.Н. Эпоксимины 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.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

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

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

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.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

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.

Особистий внесок автора: виконання експериментального дослідження, інтерпретація спектральних даних, участь у обговоренні результатів.

ABSTRACT

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

Thesis for a candidate's degree by specialty 02.00.03 «Organic chemistry». – Ukrainian State Chemical Technology University (USCTU), Dnipro, 2018.

Dissertation is devoted to the development of preparative synthesis of new heterocyclic compounds based on amidoacid and imide derivatives of norbornene, investigation of their main chemical behavior and physico-chemical properties. The ability of further applying in organic chemistry for the products of aminolysis of commercially available Endic anhydride was shown. The preparative methods and

optimized conditions for the synthesis of new hetero-polycyclic compounds based on nitrogen-containing derivatives of Endic anhydride were developed.

The reaction of imide and epoxyimide derivatives of norbornene with sodium borohydride was investigated. The solvent, reagent ratio and the type of reduction reaction system have been varied during the research.

The convenient method for the synthesis of 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3-ones has been developed. It was established, that reduction of imides proceeds stereoselectively. The hydroxy group is located exclusively on the internal side of the molecular frame (*endo*-position), while the proton H⁵ is located on the external side of the molecular frame (*exo*-position) in the reaction products.

Reduction of epoxyimide derivatives of norbornene by sodium borohydride (with tetrahydrofuran/methanol as a solvent) has been occurred in three directions depending on the substituent at the nitrogen atom of reactant imide cycle and reaction conditions. It was resulted in formation of the N-substituted 7-oxa-5-azatetracyclo[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]undecane-3-ones, the N-substituted 2-hydroxy-9-(hydroxymethyl)-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-ones or the mixture of these products. The optimal reaction conditions were developed for the target synthesis of tetracyclic products regardless of the substituent at the nitrogen atom by varying of reduction reaction system for epoxyimide derivatives of norbornene. So, the reduction by lithium borohydride (generated *in situ* from lithium chloride and sodium borohydride) was revealed to be the most favorable method of the synthesis of tetracyclic pyrrolidones. The used reagents are easily accessible, all components are being mixed simultaneously and reaction is being carried out at room temperature in anhydrous tetrahydrofuran without formation of the side products.

It was found that the reaction of norbornene imides with N-magnesium bromide derivatives of morpholine and piperidine, which were generated by adding the secondary amine to the solution of ethyl magnesium bromide in tetrahydrofuran, gives N,N'-substituted bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-dicarboxyamides as products. At the meanwhile

the reaction of the same norbornene imides with Grignard reagents and phenylethynyl magnesium bromide gives corresponding hydroxylactones (4,5-substituted 5-endo-hydroxy-4-azatrycyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-ene-3-ones). The dependence of the yields of reaction products on the reagent ratio, the influence of the substituent at the nitrogen atom in the structure of reaction products and certain physico-chemical properties of obtained compounds were shown. The possible reason of the difference in imide transformations in reactions with C- and N-nucleophiles was proposed.

It was discovered that reactions of epoxyimides with ethyl-, isopropyl- and phenyl magnesium bromide proceed with formation of tetracyclic hydroxylactams regardless from the substituent at the nitrogen atom. Thus, the method of the synthesis of 6-substituted 9-hydroxy-7-oxa-5-azatetracyclo-[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]undecane-4-ones during the reaction of epoxyimides with Grignard reagents and phenylethynyl magnesium bromide has been developed. The effect of the reaction conditions and reagent ratio on the yield of products has been also studied. The reaction of aziridinoimides as analogues of epoxyimides with ethyl magnesium bromide led to the intramolecular cyclization reaction with formation of 9-amino-7-oxa-5-azatetracyclo[6.3.0^{2,6}.0^{3,10}]undecan-4-ones.

The alternative pathway for the formation of 5,9-substituted 7-oxa-5-azatetracyclo[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]undecane-4-ones by reaction of epoxyimides with phenyl lithium was investigated. It was found that the yield of tetracyclic hydroxypyrrolidone is being extremely decreased in the reaction with more than 3 eq of phenyl lithium comparing to the same reaction with phenyl magnesium bromide. At the same time, 1, 2 or 3 eq of methyllithium do not react with epoxyimides at all.

The structure of tetracyclic product (N-methyl-6-ethyl-9-hydroxy-7-oxa-5-azatetracyclo[6.3.0^{2,6}.0^{3,10}]undecan-4-one) was proved by X-ray analysis.

It was found that reaction of epoxyimide derivatives of norbornene with N-magnesium bromides of piperidine and morpholine in contrast to Grignard reagents and phenylethynyl magnesium bromide does not result in formation of tetracyclic products, but leads to tricyclic amidolactones (4-substituted 2-hydroxy-9-amido-4azatrycyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonan-5-ones).

It was firstly showed that cycloaddition reaction of arylsulfonyl azides with amidoacid derivatives of norbornene leads to the formation of undescribed zwitterionic product with a structure of 5-(N,N-dialkyliminio)-exo-2-arylsulfonylamino-4-oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonane-endo-9-carboxylates in case of dialkyl substituents at the nitrogen atom of amide. Meanwhile, the same reaction of amidoacids with other substituents (aromatic, morpholyl and phenyl) results in formation of N,N-dialkyl-5-oxo-exo-2-arylsulfonylamino-4-oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonane-endo-9-carboxamides.

The structure of zwitterionic product (5-(N,N-dimethyl)-exo-2-arylamino-4-oxatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonane-endo-9-carboxylate) was proved by X-ray analysis.

Certain chemical properties of obtained 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones have been investigated. It was revealed that the reaction of hydroxypyrrolidones with more than 5 eq of anhydrous magnesium bromide (as Lewis acid) and subsequent treatment of the reaction mixture with water at room temperature leads to the partial conversion (30-71%) of *endo*- to *exo*-hydroxypyrrolidones. Replacement of magnesium bromide by trifluoroacetic acid (5 eq) leads to the full conversion to *exo*-hydroxypyrrolidones with 78-98% yields. The possible mechanism of the acid-initiated configuration inversion of 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones was proposed.

The structure of product with inverted configuration at C⁵ chiral center (N-methyl-5-exo-hydroxy-5-endo-phenyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one) was proved by X-ray analysis.

It was discovered that the nucleophile addition to the acyliminium ion can be used not only for the stereochemical transformations, but also for the synthesis of new 5-alkoxy derivatives of pyrrolidones in some cases. So, using of alcohols (methanol and isopropanol) as nucleophiles allows to get the corresponding alkoxy-derivatives – 5-exo-methoxy- and 5-exo-isopropoxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones with significant yields. The reactivity of hydroxy group of 5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ones was investigated. It was shown that alkylation of endo-hydroxylactones by methyl iodide with potassium carbonate does not occur, but

the same reaction leads to configuration inversion at C⁵ chiral center in case of using sodium hydride, the stronger base. The products of this reaction have methoxy group in exo-position. It was shown that N-methyl-5-endo-hydroxy-5-exo-phenyl-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one is fully inert towards to the sodium hydride. The possible reason for chemical inactivity of the hydroxy group is the shielding of hydroxyl group by phenyl and norbornene fragments.

The possibility of intramolecular heterocyclization with involvement of strained double bond of endo-hydroxylactones has been demonstrated at the example of iodine-lactonization of N-benzyl-5-endo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one. This reaction leads to the formation of N-benzyl-9-iodine-7-oxa-5-azatetracyclo[6.3.1.0.^{2,6}.0^{3,10}]undecan-4-one. It should be noted that the cyclization results in formation of the pure product in high yield.

The method of the synthesis of new N-benzyl-5-exo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8,9-epoxy-3-one was developed by oxidation of the strained double bond of N-benzyl-5-exo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8,9-epoxy-3-one by peroxyformic acid. It was found that reaction of the same compound with m-chloroperoxybenzoic acid instead of peroxyformic acid leads to the formation of three component mixture (by ¹H NMR). The product mixture was separated by column chromatography to the fractions of: N-benzyl-5-exo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8,9-epoxy-3-one, N-benzyl-5-exo-methoxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8,9-epoxy-3-one and N-benzyl-5-exo-hydroxy-4-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-one. The effect of stereochemical factor and reaction conditions on the structure of products and product yields were examined.

Key words: epoxyimides, imides, endo-hydroxylactams, exo-hydroxylactams, norbornene, reduction, heterocyclization, Grignard reagents, phenylethynyl magnesium bromide, N-metal-organic compounds, zwitterion, acyliminium ion, configuration inversion.

ЗМІСТ

ВСТУП		17
РОЗДІЛ 1	СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ІМІДІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ КАРКАСНИЙ ФРАГМЕНТ (Огляд літератури)	23
1.1	Іміди ряду норборнена та їх застосування	23
1.2	Методи одержання імідів з каркасним фрагментом	25
1.3	Реакційна здатність імідів ряду норборнена	37
1.3.1	Реакції за участю напруженого подвійного зв'язку імідів	37
1.3.2	Реакції карбонільних груп імідів	43
РОЗДІЛ 2	РЕАКЦІЇ ІМІДІВ ТА ЕПОКСИІМІДІВ РЯДУ НОРБОРНЕНА З БОРОГІДРИДОМ НАТРІЮ	51
2.1	Іміди в реакціях з борогідридом натрію	51
2.2	Реакції епоксидів з борогідридом натрію	56
РОЗДІЛ 3	ІМІДИ, ЕПОКСИІМІДИ, АЗИРИДИНОІМІДИ ТА АМІДОКИСЛОТИ РЯДУ НОРБОРНЕНА В РЕАКЦІЯХ З МЕТАЛООРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ ТА АРИЛСУЛЬФОНІАЗИДАМИ	70
3.1	Іміди ряду норборнена в реакціях з металоорганічними сполуками	70
3.2	Гетероциклізація амідокислот ряду норборнена в реакціях з арилсульфоніазидами	75
3.3	Реакції епоксидів та азиридиноімідів з металоорганічними сполуками, які містять зв'язок С-метал	85
3.4	Реакції епоксидів з металоорганічними сполуками, які містять зв'язок N-метал	99
РОЗДІЛ 4	РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 5-ЕНДО-ГІДРОКСИ-4-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0 ^{2,6}]ДЕЦ-8-ЕН-3-ОНІВ	109
4.1	Трансформації гідроксилактамів за участі гідроксильної групи. Кислотно- та основно-ініційовані перегрупування	109
4.2	Реакції гідроксилактамів за участю напруженого подвійного зв'язку	122
ВИСНОВКИ		128
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА		130

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	150
--------------------------------	-----

Додаток А. Рисунки ЯМР, ІЧ та мас-спектрів основних типів синтезованих сполук	167
---	-----

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Значні фармакофорні властивості біциклічного каркасу обумовлюють велику увагу, що приділяється хімії похідних норборнена, серед заміщених норборненів (амінів, амідів, імідів, діамінів, сульфонамідів і т.п.) є велика кількість сполук, що мають різноманітну та високу біологічну активність. 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.

Останнім часом особливого значення надається синтезу та дослідженню піролідинвмісних похідних, що обумовлено наявністю цих структурних фрагментів у великій кількості природних сполук та високою біологічною активністю притаманною більшості з них.

В даній роботі як вихідну сполуку обрано доступний ангідрид біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо,ендо-2,3-дикарбонової кислоти (ендіковий ангідрид), на основі якого були отримані вихідні для досліджень іміді, епоксидиміді, азиридиноіміді 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 нітрогеномісні 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, епоксидимідів 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 епоксидимідів 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

(бромиду магнію, хлориду алюмінію, трифтороцтової кислоти) та гідриду натрію.

Об'єкти дослідження – іміди та амідокислоти на основі ендікового 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 , ^{13}C , ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, газорідинна, тонкошарова та колонкова хроматографія, рентгеноструктурний та елементний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено, що відновлення епоксидів 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 норборенових похідних.

Вперше показано, що реакції епоксидів з реагентами 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 діамінів ряду норборнену, в той час як з реагентами 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 амідного Нітрогену приводить до утворення цвіттерійонних 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 *m*-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».

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 167 сторінках та складається з вступу, 4 розділів, висновків, експериментальної частини, списку використаної літератури, додатків. В роботі присутні 26 таблиць та 16 рисунків. В першому розділі узагальнені та систематизовані данні про методи синтезу, хімічні та біологічні властивості імідів, які містять каркасний фрагмент та їх похідних. Результати особистих досліджень автора представлені в другому, третьому та четвертому розділах. В другому розділі розглядається відновлення імідів та епоксидів ряду норборнена борогідридом натрію в різних умовах. В третьому розділі вивчені реакції гетероциклізації норборненвмісних похідних з

нуклеофільними реагентами – реактивами Гріньяра, Йоцича, літійорганічними сполуками, N-магнійбромідними похідними піперидину і морфоліну. Досліджено взаємодію імідів з цими реагентами, а також гетероциклізацію амідокислот ряду норборнена в реакціях з арилсульфонілазидами. В четвертому розділі розглянуті деякі реакції синтезованих 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло-[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів за участю гідроксильної групи та подвійного зв'язку.

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 симпозіумах: 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.

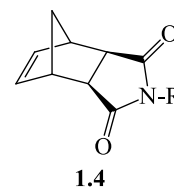
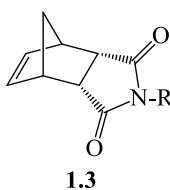
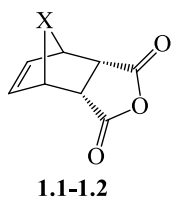
Публікації. Основні результати досліджень опубліковані в 5 статтях в спеціалізованих наукових журналах та тезах 8 міжнародних та національних конференцій. Отримано патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ІМІДІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ КАРКАСНИЙ ФРАГМЕНТ

1.1 Іміди ряду норборнена та їх застосування

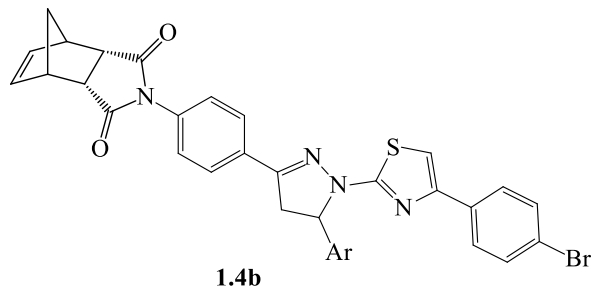
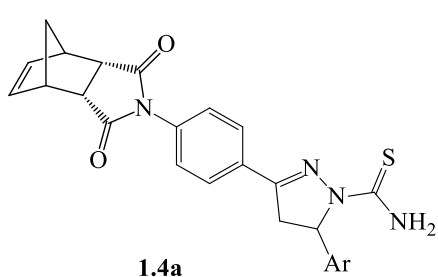
Іміди – похідні дикарбонових кислот, у котрих обидві карбоксильні групи зв'язані з одним атомом Нітрогену. Відомі лінійні та циклічні іміди, серед яких найбільше значення мають циклічні представники [1], наприклад, фталімід, сахарин та ін. На відміну від амідів іміди не мають властивостей основ та є слабкими кислотами. Найбільш вивченими серед імідів є сукцинімід, малеїмід та фталімід [2, 3, 4]. Хімія імідів, які включають аліциклічні фрагменти на основі ендикового ангідриду **1.1** ($X = \text{CH}_2$), а також його алкіл-[5], арил-[6], галогензаміщені [7, 8] похідні та окса-аналоги **1.2** ($X = \text{O}$) є не так досконало вивченою.



Іміди на основі ендикового ангідриду (*ендо*- і *екзо*-стереоізомери **1.3** і **1.4**), а також їх похідні мають достатньо широкий спектр застосування. Зокрема, імідам властива фармакологічна активність: психотропна [9], антидепресантна дія [10, 11, 12], використовуються для лікування захворювань центральної нервової системи [13], системи кровообігу [14], як протиаритмічні засоби [15], антагоністи андрогенних рецепторів [16], засоби, яким властиві протизапальні та противірусні властивості [17], застосовуються в якості стероїдоподібних етерів [18], синтонів в синтезі антибіотиків [19, 20], розглядаються як потенційно протиракові засоби [21, 22, 23, 24]. Ряд імідів використовується в аграрному секторі в якості інсектицидів [25], гербіцидів, регуляторів росту рослин [25, 26].

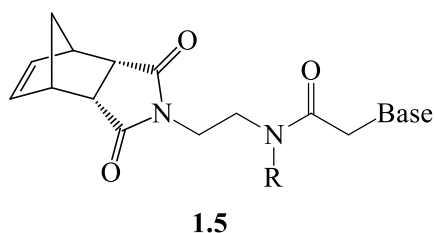
У 2017 р. знайдено нову групу каркасних імідів **1.4а,б** з високою антибактеріальною активністю проти *Staphylococcus aureus* ATCC 29213,

Proteus Vulgaris KUEN 1329, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 1213, and *Escherichia coli* AÜ. Також ці сполуки виявились інгібіторами ацетилхолінестерази (AChE) [27].



Вперше фундаментальне дослідження методів синтезу імідів ряду норборнену було виконано В. Арнольдом і Н. Сіалі [28]. Автори приводять методики синтезу більше двадцяти алкіл-, циклоалкіл- та арилімідів на основі ендікового ангідриду, а також отримані сполуки були досліджені на наявність інсектицидної активності. В якості основного метода синтезу імідів була запропонована азеотропна відгонка води із розчину реагентів (ендікового ангідриду і аміну) в бензені.

Досить важлива здатність імідів до перетворень в полімерні композиції з рядом цінних властивостей – високою вологостійкістю та гарними адгезійними властивостями [29-36]. Біфункціональність імідів на основі норборнену є

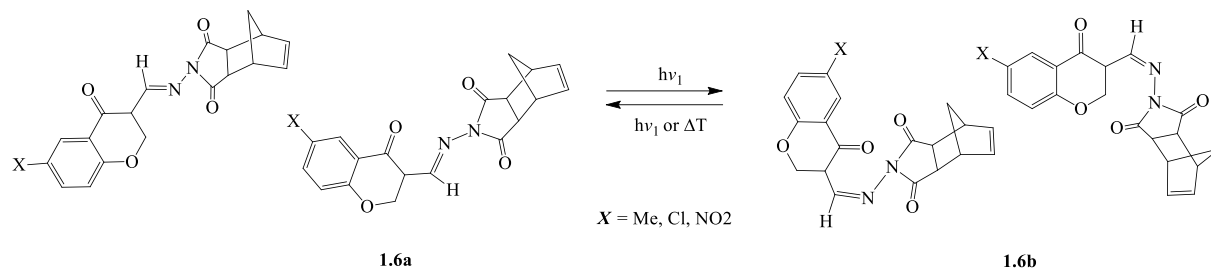


причиною підвищеної уваги до цих об'єктів [37], як до синтонів для отримання на їх основі біополімерів. Так, Гарет Девіс з співробітниками вивчили велику кількість імідів загальної формули **1.5** (Base – похідні аденіну) в якості мономерів для синтезу розчинних біополімерів [38].

У більш ранніх роботах [39, 40] повідомляється про успішне застосування імідів в якості модифікаторів для підвищення світло-, тепло- та вогнестійкості полімерних матеріалів.

Ангідрид **1.1** знайшов застосування в техніці як зв'язуюча речовина для отримання антифрикційних композицій в складі олігоіміду з

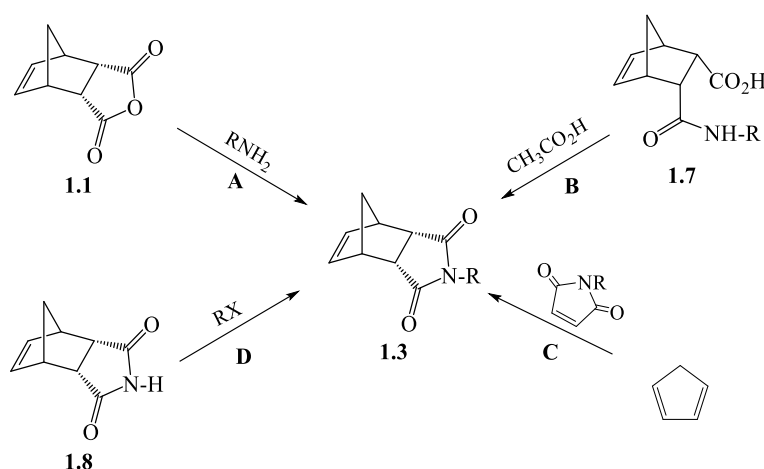
поліамінофеніленом [41]. На основі імідів **1.6a,b** автори статті [42] вивчали явища фото- та термохромізму.



1.2 Методи одержання імідів з каркасим фрагментом

Не дивлячись на широке застосування імідів в сучасній хімії, медицині, в сільському господарстві та інших галузях, потрібно відмітити обмежену кількість підходів до формування імідного циклу. До основних методів отримання каркасних дикарбоксамідів **1.3** відносяться наступні:

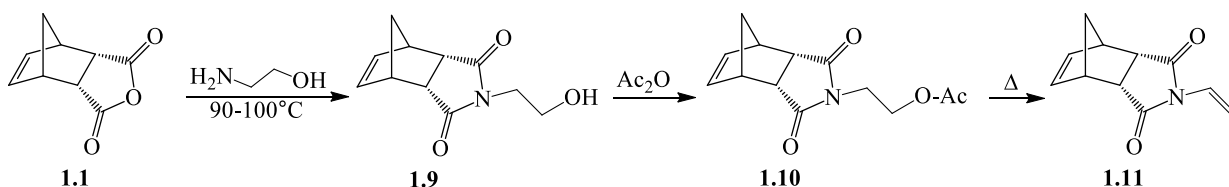
- конденсація з дегідратацією ендікового ангідриду **1.1** і амінів при високих температурах (*метод А*);
- дегідратація амідокислот ряду норборнену **1.7**, первинних продуктів взаємодії аміну і ангідриду в м'яких умовах (*метод В*);
- дієновий синтез на основі циклопентадієну і малеїміду або його заміщених аналогів (*метод С*);
- алкілування по атому Нітрогену незаміщеного біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-карбоксиіміду **1.8** (*метод D*).



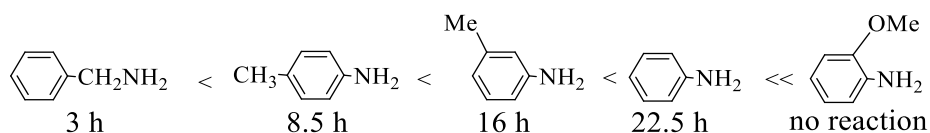
До недавнього часу основним методом вважався, *метод А*, останнє було пов'язано, в першу чергу, з невеликою доступністю амідокислот ряду

норборнену **1.7**, загальна методика отримання яких була запропонована Кас'ян Л.І. та співробітниками [43, 44].

В реакціях ендікового ангідриду **1.1** з амінами (*метод А*) важливу роль відіграє розчинник. Відомо використання таких висококиплячих розчинників як оцтова кислота [25, 45, 46], толуен [28, 47, 48], ксилен [49] і декалін [50]. При кип'ятінні ендікового ангідриду з амінокислотами в абсолютному піридині були отримані відповідні імідокарбонові кислоти [28]. В роботі [51] наводиться приклад синтезу β -оксиетиліміду **1.9** шляхом нагрівання еквімолярних кількостей ангідриду і аміноетанолу до 90-100 °С без розчинника, описано ацилпохідне **1.10** та трансформація останнього до відповідного N-вініліміду **1.11**:



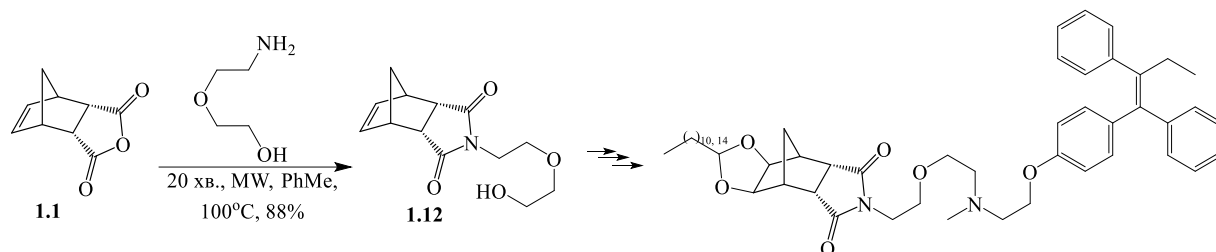
Кип'ятіння ангідриду з аміном з наступною відгонкою азеотропної суміші з водою найбільш успішно відбувається в толуені, оскільки температура кипіння бензену часто виявляється недостатньою для дегідратації, а кип'ятіння в ксилені призводить в ряді випадків до суттєвого осмолення реакційної маси. Цей метод виявився невдалим при отриманні імідів з *o*-толуїдином і *p*-нітроаніліном. За тривалістю реакції з ендіковим ангідридом в толуені групу амінів можна розташувати в наступному порядку (дані ТШХ) [43]:



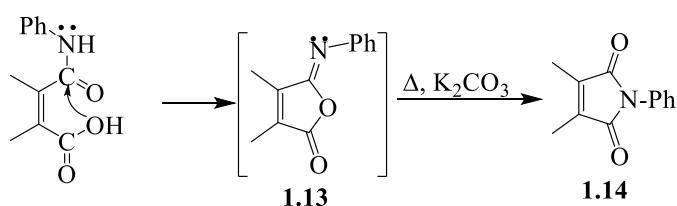
Ці дані разом із зазначеними фактами можна трактувати як результат спільної і конкурентної взаємодії електронного та стеричного факторів на стадії внутрішньомолекулярної атаки атому нітрогену амідної групи по атому карбону карбоксильного фрагменту в амідокислоті-інтермедіаті.

У 2013 р. для синтезу іміду **1.12** за цим методом використано мікрохвильове опромінення реакційної суміші. Кінцевими продуктами стали

амфіфільні похідні протиракового препарату Тамоксифен [52]. З цього прикладу можна зробити висновок про значне прискорення реакції під дією мікрохвиль.



Одним з зручних методів отримання імідів також є дегідратація амідокислот (*метод В*). Автори [53] вважають, що в м'яких умовах спочатку утворюються ізоіміди **1.13**, котрі, хоч і недостатньо стабільні в порівнянні з імідами **1.14**, але можуть бути виділені. Нижче наведена схема утворення ізоіміда **1.13** на основі карбоксиміду малеїнової кислоти.

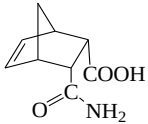
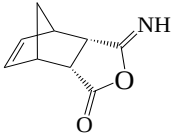
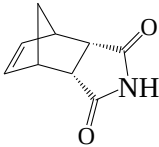


При обробці сполуками основного характеру, наприклад, карбонатом калію ізоіміди перегруповуються в термодинамічно більш стійкі іміди. Перегрупуванню сприяє нагрівання в інертних розчинниках, таких як хлорбензен, діоксан, нітробензен, нітрометан, ДМФА.

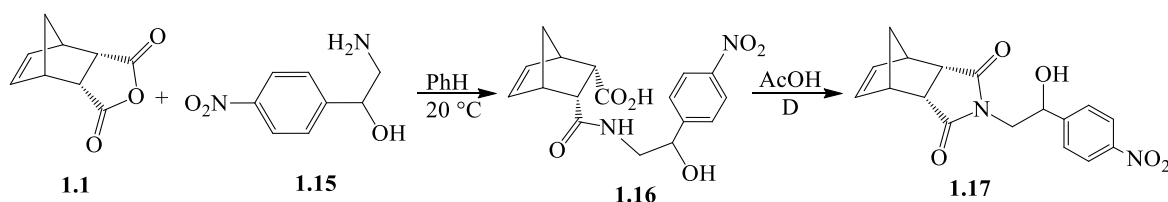
Наведені в роботі [43] значення сумарної стеричної енергії, теплот утворення та напруженості, які були розраховані методом молекулярної механіки (метод *ММХ*), для ізоіміду, аміду і іміду на основі ендикового ангідриду свідчать про те, що ізоімід має найбільш напружену та найменш енергетично вигідну будову (табл. 1.1). Ці характеристики істотно знижують вірогідність виділення ізоімідів ряду норборнена в якості інтермедіатів.

Таблиця 1.1

Сумарна стерична енергія ($MM_{\chi E}$), теплота утворення (H_f) та енергія напруженості (E_n) для найпростішої амідокислоти, ізоїміду і іміду ряду норборнена

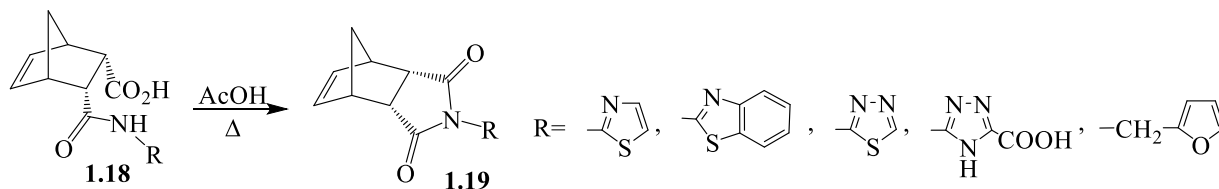
Енергія \ Структура			
$MM_{\chi E}$, кДж/моль	102.66	150.17	45.21
Теплота утворення (H_f), кДж/моль	-458.34	-57.53	-331.55
Енергія напруженості (E_n), кДж/моль	115.94	132.92	44.04

В більшості робіт перетворення амінокислот в іміди проводять кип'ятінням в оцтовій кислоті [43]. Саме цим способом проведено перетворення амідокислоти **1.16** (яка була отримана взаємодією ендікового ангідриду з продуктом амінолізу *n*-нітрофенілоксирану **1.15**) в імід **1.17** [54]:

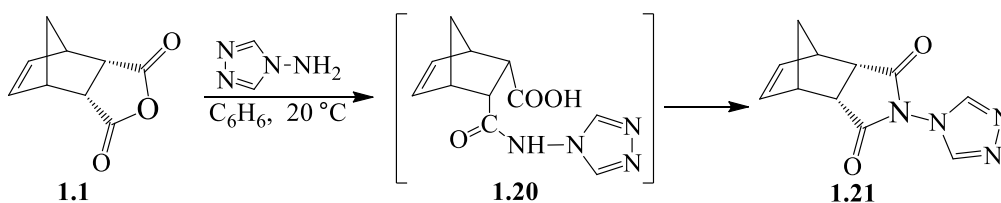


Августин і Куппе [55] отримали амідокислоти на основі ангідриду **1.1** та наступних амінів: 2-амінобензоксазол, 5-*R*-2-амінобензімідазоли та 6-*R*-2-амінобензотіазоли (де, *R* це алкоксигрупа); реакцію автори проводили кип'ятінням еквімолярних кількостей реагентів в абсолютному розчиннику (ТГФ, бензен, етер або дихлорометан). Далі кислоти були трансформовані у відповідні іміди при обробці оцтовим ангідридом та безводним ацетатом калію при нагріванні (70-90 °С). Також авторами було описано, що аналогічні продукти були отримані при кип'ятінні вихідних сполук (ангідриду **1.1** та амінів) в льодяній оцтовій кислоті [55].

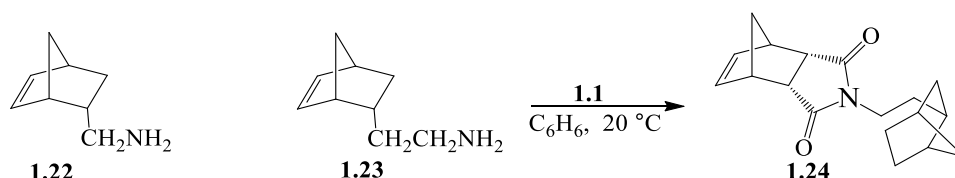
В статті [56] описано велику групу імідів **1.19**, включно з гетероароматичні фрагментами, котрі були отримані дегідратацією раніше не описаних амідокислот **1.18**.



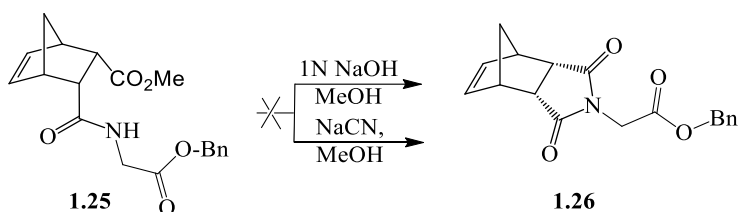
Також були описані незвичні випадки утворення імідів ряду норборнену в м'яких умовах при синтезі амідокислот (бензен, 20 °C) на основі різних гідразинів: 1,1-диметилгідразину, *o*-нітро-, *n*-нітро-, *o*-, *n*-динітрофенілгідразину і N-(2-бензотіазолил)гідразину [57]. Імовірно, утворення імідів в реакціях ангідриду **1.1** з гідразинами може бути пояснено підвищенням кислотності атома Гідрогену NH-групи в гідразидокислоті-інтермедіаті під впливом сусідньої NH₂-групи. Також утворення імиду **1.21** в м'яких умовах, без виділення проміжної амідокислоти **1.20**, спостерігалось при використанні 1-аміно-1,3,4-триазолу, який формально має структуру гідразиду [56].



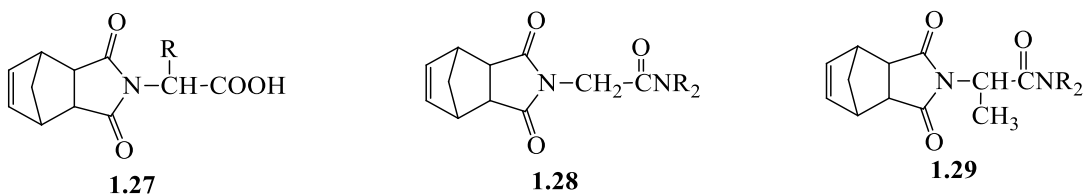
В роботах [58, 59] відмічено вплив довжини метиленового містка, який відділяє каркас від аміногрупи **1.22**, **1.23** на структуру продуктів амінолізу ангідриду **1.1**. Так, амін **1.22** та його N-метил аналог, при взаємодії з ангідридом **1.1**, в бензені при охолодженні, утворюють амідокислоти [60], в той час як амін **1.23** з більш довгим метиленовим ланцюгом, в тих же умовах одразу перетворюється в імід **1.24** [56]. Цей факт можна пояснити зменшенням просторових утруднень при дегідратації амідокислоти з більш віддаленим один від одного каркасними фрагментами, як у випадку аміну **1.23**.



В роботі [61] автори описують утворення іміду **1.26** при спробі гідролізу естерної групи сполуки **1.25** в 1N розчині гідроксиду натрію в метанолі за кімнатної температури. Використання замість гідроксиду натрію більш м'якого ціаніду натрію, також не привело до утворення бажаних продуктів, і з гарним виходом був виділений вихідний імід **1.25**.



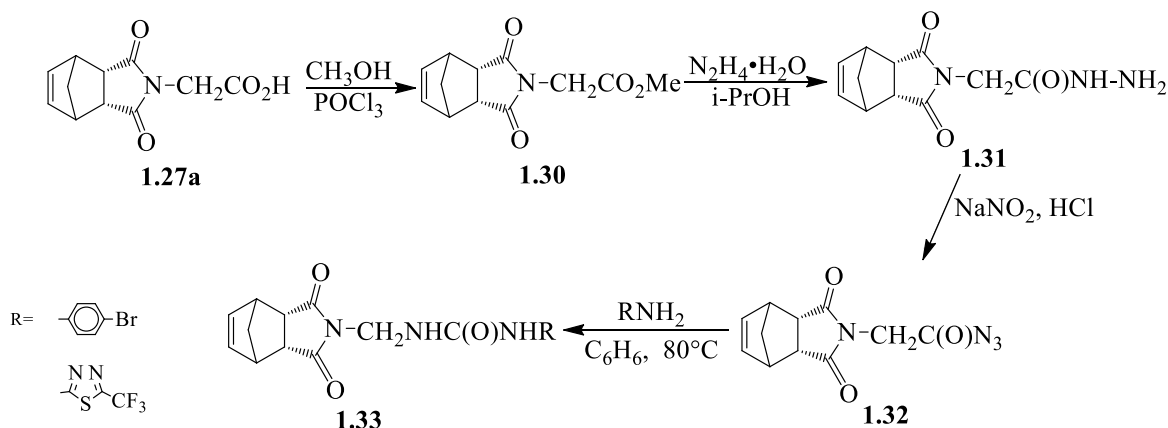
Кохом та співр. були отримані біциклічні аналоги талідоміда **1.27** [$R = \text{a) H, b) CH}_3, \text{c) C}_2\text{H}_5$] – продукти взаємодії ендикового ангідриду з амінокислотами при кип'ятінні в льодяній оцтовій кислоті [28]. Пізніше була вивчена реакція ангідриду **1.1** з гідрохлоридами метилових естерів гліцину, аланіну, феніл гліцину, валіну, ізолейцину, серину і цистину, які були використані як в рацемічній, так і оптично активній формах [36].



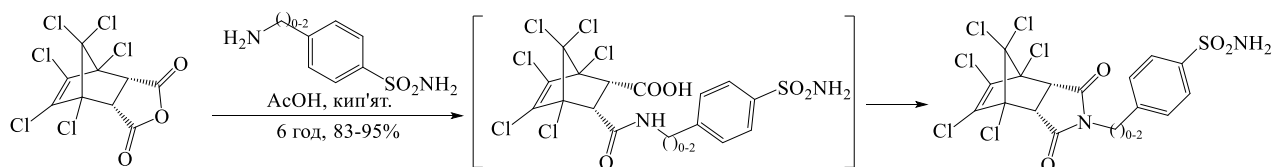
В нещодавніх роботах [59, 62] описано синтез похідних кислот **1.27**. На основі іміду **1.27a** ($R = \text{H}$) [59] був отриманий ряд амідів **1.28** з циклічними аліфатичними, ароматичними та гетероароматичними амінами, охарактеризовані основні фізико-хімічні властивості сполук, що були отримані, а також проведено аналіз спектрів ЯМР ^1H . Для правильного віднесення сигналів спектрів був проведений розрахунок хімічних зсувів ядер ^1H однієї з сполук методом функціонала густини (B3LYP). Пізніше [62] були отримані

аміди **1.29** на основі 2-(біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-ендо-2-ендо-3-дикарбоксимідо)-пропанової кислоти.

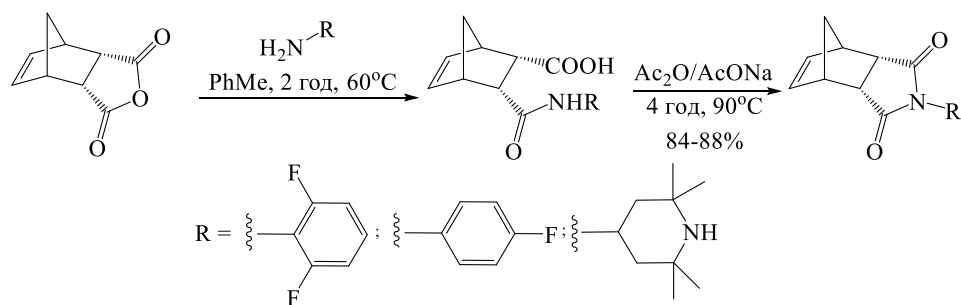
На основі кислоти **1.26a**, з проміжним отриманням метилового естеру **1.30**, гідразиду **1.31** і азиду **1.32**, були синтезовані сечовини **1.33** [63]. Також, аналогічним шляхом, амід на основі β -аланіну був трансформований в різноманітні сечовини [64].



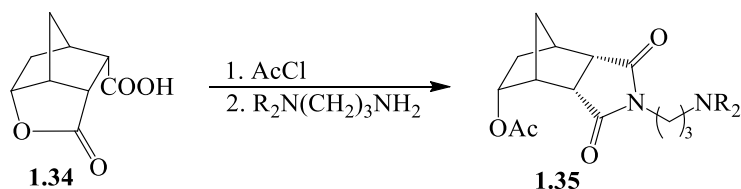
Окрім оцтової кислоти в якості розчинника при отриманні імідів з амідокислот із залишками ароматичних амінів використовували метилетилкетон, диметилацетамід і бензен [10, 36, 47, 65, 66]. Відомі і інші випадки трансформації, яка була згадана вище – при півгодинному нагріванні амідокислот над паладієвим каталізатором при 140°C [67], хемоселективний алкоголіз ацилсечовин з використанням метилату натрію в метанолі при 0 °C, бензилатом літію в діетиловому етері або при нагріванні амідокислот до температури плавлення [68]. У 2017 р. утворення амідокислот та їх подальша циклізація в іміді проведена one-pot методом. При цьому синтезовано велику групу хлорованих імідів, інгібіторів карбонат дегідратази I, II, IV та IX [69].



З метою синтезу нових термостабільних полімерів на основі імідів, авторами [70] використано суміш оцтовий ангідрид/ацетат натрію.

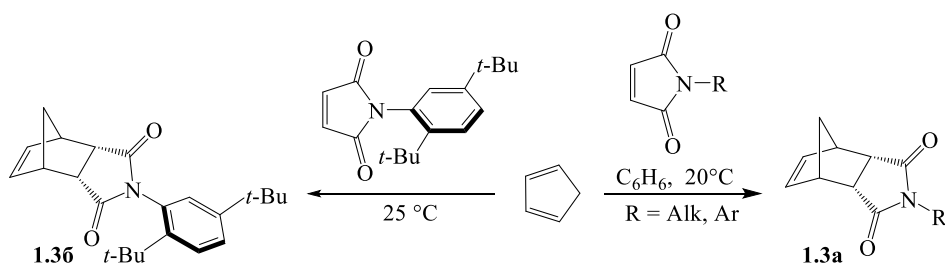


М. Іширо з співробітниками розробили метод синтезу імідів ендікової кислоти **1.35** ($\text{NR}_2 = \text{NMe}_2, \text{NHMe}, \text{NEt}_2, \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix}, \text{N} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}, \text{NMeOC(O)CH}_2\text{CCl}_3$); $\text{Ac} = \text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-}n, \text{C(O)C}_6\text{H}_5; \text{C(O)C}_6\text{H}_2(\text{OMe})_3, \text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{Cl-}n, \text{C(O)C}_6\text{H}_4\text{Br-}n$) із лактону **1.34**, який отримали в результаті гідратації ангідриду **1.1** [14, 15].



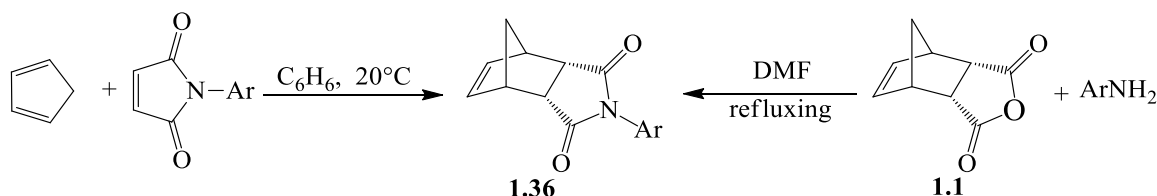
За сукупністю переваг саме метод **B** став основним способом синтезу вихідних імідів, які використано у цій дисертаційній роботі.

Одним із методів синтезу похідних ендікового ангідриду є реакція Дільса-Альдера – циклоприєднання цикlopентадієну до N-заміщених малеїмідів (метод **C**) [71]. Вона відбувається виключно стереоселективно, з утворенням *ендо*-адуктів **1.3a** (дані спектрів ЯМР ^1H). Реакцію, як правило, проводять в бензеновому розчині, з використанням свіжеперегнаного дієну. Відомо також отримання цим способом конформаційно ригідного іміду **1.36**, реакція проведена без розчинника. [72].

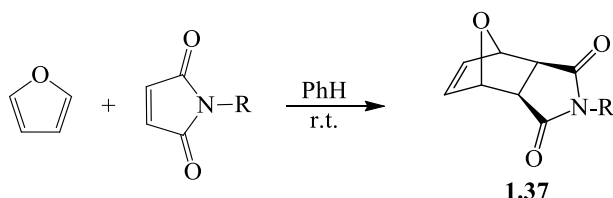


М.С. Салахов зі співр. [39, 73] провели аналогічний синтез групи N-арилімідів *ендо*-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбонової кислоти **1.36** ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5, n\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4, n\text{-HOC}_6\text{H}_4, n\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4, m\text{-H}_3\text{COC}_6\text{H}_4, n\text{-BrC}_6\text{H}_4, o\text{-ClC}_6\text{H}_4$,

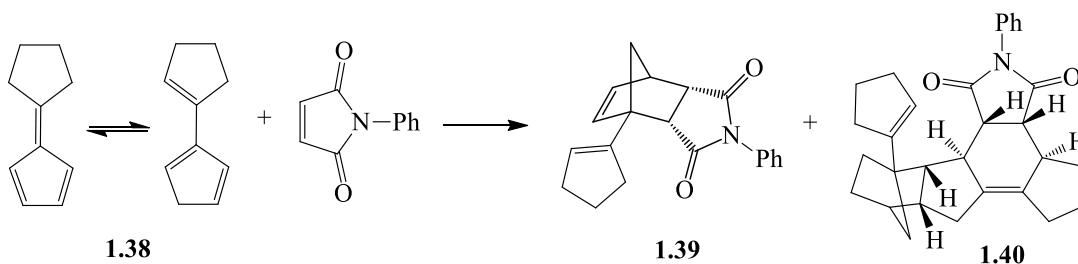
m-ClC₆H₄, *n*-ClC₆H₄, *n*-(O₂N)C₆H₄) циклоприєднанням відповідних N-арилімідів до цикlopентадієну. Будову отриманих імідів було підтверджено зустрічним синтезом – взаємодією ангідриду **1.1** з відповідними заміщеними анілінами при кип'ятінні в ДМФА.



На відміну від цикlopентадієну, фуран взаємодіє з малеїмідом з утворенням виключно *екзо*-адукту **1.37** [74].

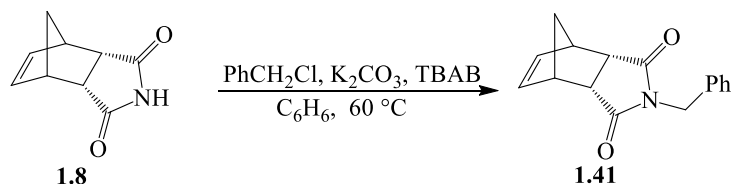


В роботі [75] вивчено поведінку фенілмалеїміду в реакції Дільса-Альдера з адуктом цикlopентадієна з цикlopентаном **1.38**. Поряд з очікуваним імідом **1.39** був виділений більш складний поліциклічний імід **1.40**, на основі спектрів ПМР отриманим сполукам було приписано *ендо*-орієнтацію імідного фрагменту відносно каркасу.

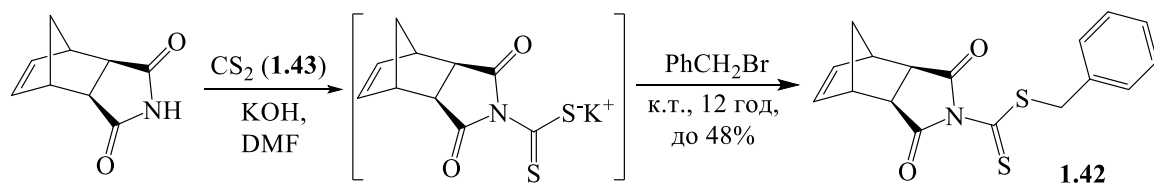


Четвертий метод синтезу N-похідних ендикового ангідриду (*метод D*) включає алкілювання незаміщеного іміду **1.8** в м'яких умовах міжфазного каталізу в системі рідина/тверде тіло, та забезпечує високий вихід продукту заміщення **1.41** [43]. Класичним підходом реакції алкілювання не заміщених імідів **1.8** є їх тривалий (8–9 ч) нагрів в середовищі абсолютного спирту (або толуєну) в присутності гідроксиду калію (або карбонату калію) з наступним додаванням алкілгалогеніду. В більш нових методиках [76], де в якості

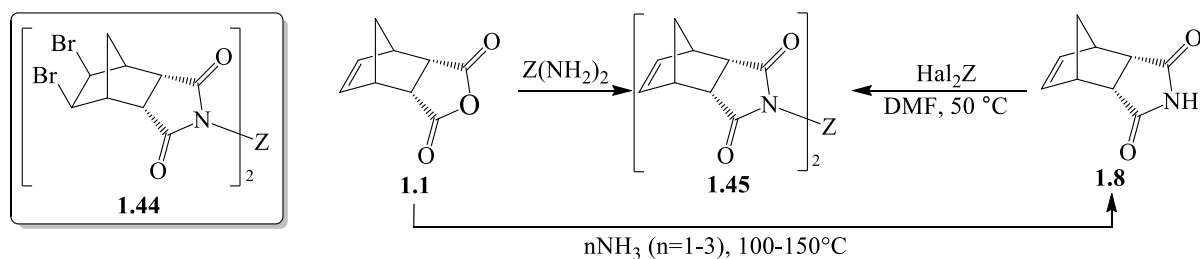
розчинника використовують ДМФА, а реакцію, наприклад, іміду **1.8** і транс-1,4-дихлорбут-2-ену проводять при нагріванні (90-100 °С, 2 ч) в присутності карбонату калію, повідомляється про досить високий вихід продукту алкілювання (90%).



Імід **1.42** з дітіокарбаматною групою є дуже цінним мономером для RAFT (reversible addition-fragmentation chain transfer) та ROMP (ring-opening metathesis) полімерізації [77]. Методика з використанням сірковуглецю **1.43** дає виходи лише у межах 35–48%, що відкриває широкі можливості для її покращення.

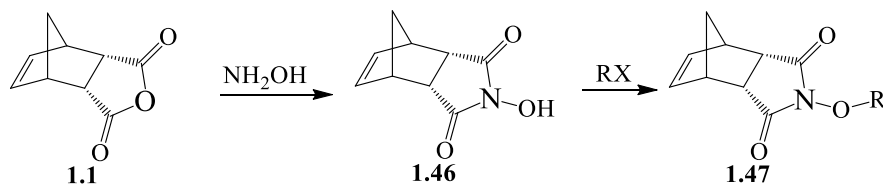


З метою отримання речовин, які можуть бути використані як добавки до полімерів, паперу, каучуку, дерева для зниження їх горючості, американськими вченими був розроблений спосіб отримання діімідів [40] загальної формули **1.44**, де Z – простий зв'язок між атомами Нітрогену або алкілен (довжина ланцюга до C₄), іноді додатково бромований. Цілий ряд бісімідів **1.45** був отриманий за загальною схемою з ангідриду **1.1**:

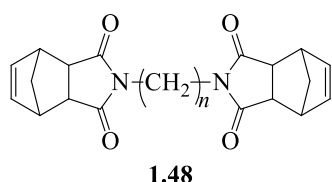


Далі, автори вивчали бромовання ненасичених бісімідів **1.45** в середовищі хлороформу, бензену або 1,4-діоксану при різних температурах.

Із гідроксиіміду **1.46** або його натрієвої солі були отриманні О-алкіл-, ацил-, алкенілохідні, серед яких знайдені активні гербіциди **1.47** ($R = -CHMe_2, -CH_2-CH=CH_2$) [78]. Також описані аналоги зі зв'язком N-S-R [26, 79].

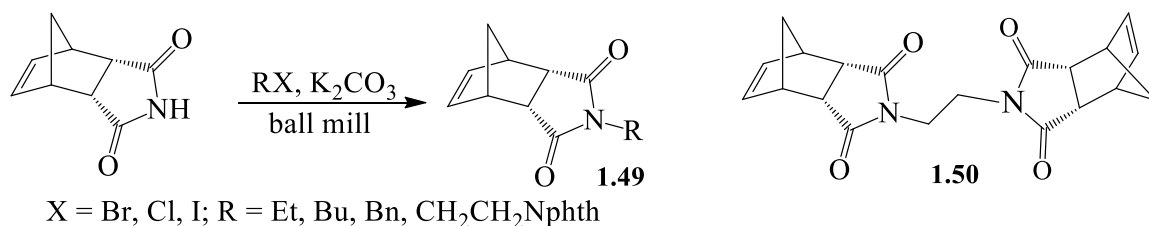


Також цей спосіб знайшов своє застосування для отримання поліметилеобіс-імідів **1.48** $n = 8 \div 12$, та був запатентований Хіроеси зі співробітниками [80].

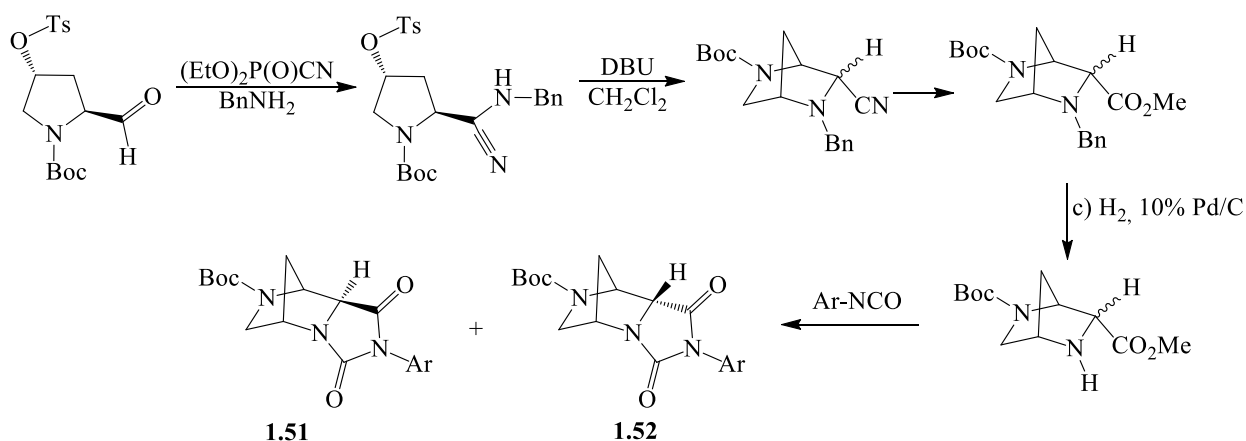


На основі діімідів **1.48** були створені полімери, що володіють цілим спектром цінних якостей, зокрема висока зносостійкість та біодеградабельність [29, 81-83].

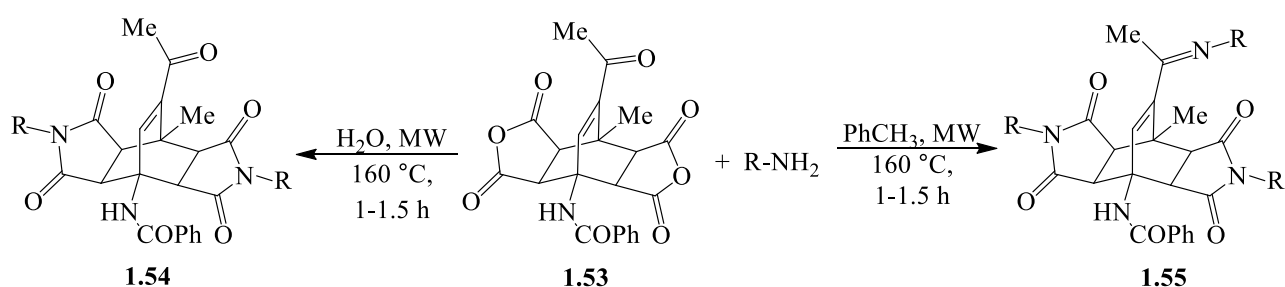
Нещодавно (2017 р.) розроблено механохімічний спосіб одержання імідів **1.49** (різновид загального методу **D**) [84]. Суть способу полягає у нетривалому (до 2 годин), але ефективному перемішуванні вихідних реагентів, у сталевому млині. При використанні дигалогенпохідних основним продуктом є *біс*-іміди, наприклад **1.50**.



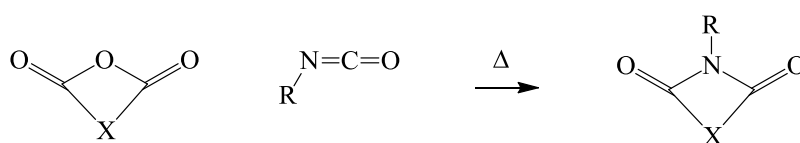
Для синтезу деяких більш складних молекул, які містять імідний фрагмент, розроблено спеціальні підходи. Автори статті [85] описують складний синтез *екзо*- та *ендо*-гідантоїнів **1.51** та **1.52**, котрі можна розглядати як біциклічні іміди, які містять в каркасі атом Нітрогену.



Протягом останнього часу особливу увагу приділяють “зеленій хімії” – адаптації хімічних процесів і методів до використання менш токсичних реагентів та розчинників, зменшенню кількостей побічних продуктів, використанню меншої кількості енергії. Актуальними в цьому відношенні є синтези з використанням мікрохвильового випромінювання, де в більшості випадків вдається провести реакцію без використання органічних розчинників або ж у воді. В статті [86] описаний спосіб трансформації біцикло[2.2.2]окт-2-єна похідного ангідриду бурштинової кислоти **1.53** в іміди **1.54-1.55** без використання високотоксичних розчинників в умовах мікрохвильового випромінювання, і показаний вплив розчинника на ступінь перетворення вихідного ангідриду.



До методів отримання циклічних імідів, які б не включали в себе внутрішньомолекулярне заміщення, відноситься і реакція приєднання ізоціанатів до ангідридів кислот [1]:



Також відомий спосіб отримання не заміщених імідів шляхом сплавлення циклічних ангідридів з сечовиною [87].

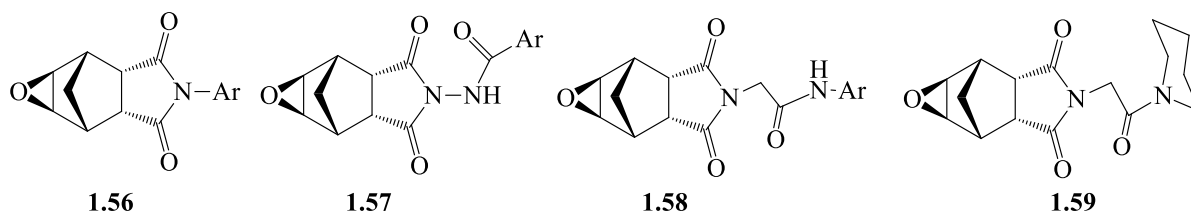
1.3 Реакційна здатність імідів ряду норборнена

Найбільша кількість робіт, де вивчаються хімічні трансформації імідного циклу, присвячена малеїмідам, фталімідам та їх похідним [88]. Значно менше уваги в літературі приділено хімічним перетворенням імідів ряду норборнена та норборнана. Останні є поліфункціональними сполуками, які включають напружений подвійний зв'язок та реакційно здатні карбонільні групи імідного фрагменту. Фіксована орієнтація цих фрагментів в просторі та їх стерична напруженість робить ці сполуки зручними моделями для вивчення ряду внутрішньомолекулярних перетворень.

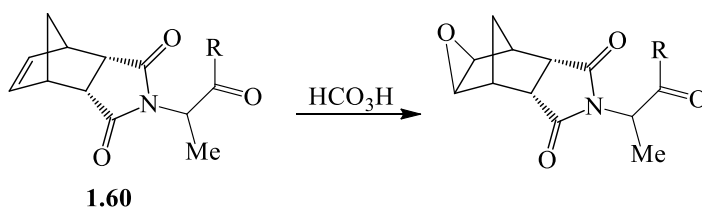
1.3.1 Реакції за участю напруженого подвійного зв'язку імідів

Вивчення епоксидування імідів ряду норборнена та аналізу хімічних властивостей епоксидних похідних даного ряду присвячений огляд [89] та окремі роботи [44, 59, 62].

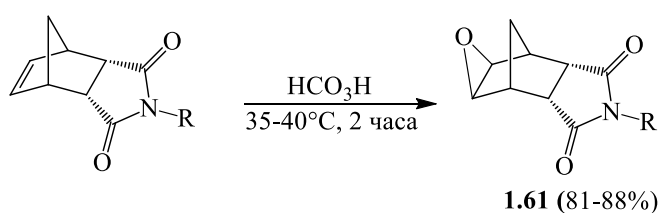
За допомогою оптимального епоксидуючого агента (пероксимурашиної кислоти в момент її утворення з мурашиної кислоти і концентрованого розчину пероксиду водню) отримані різноманітні епоксиариліміди **1.56** [43], епоксиарилгідрозиди **1.57** [57] та епоксипохідні імідоамідів **1.58** і **1.59** [59].



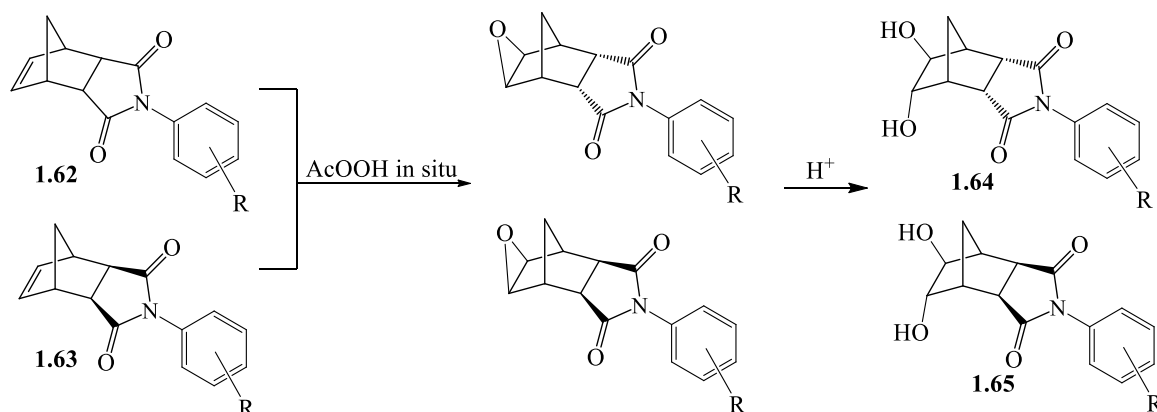
За допомогою того ж окисника описано епоксидування похідних 2-(біцикло[2.2.1]-гепт-5-ен-ендо-2-ендо-3-дикарбоксимідо)пропанової кислоти **1.60**, $R = \text{NHC}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-м}$, NHCH_2Ph , $\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{S}$, $\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}-\text{S}$ [62].



Пероксимурашина кислота, отримана з 70%-ного пероксиду водню і 80%-ної мурашиної кислоти, була успішно використана в синтезі ряду N-R-2,3-дикарбоксимідо-5,6-епоксинорборнанів **1.61**, ($R = \text{H}$; OH ; $\text{HO}(\text{CH}_2)_n$, $n = 1 \div 5$; Hal ; Alk ; Ph). Останні були використані в якості інтермедіатів в синтезі лікарських засобів, пестицидів та інших хімічних сполук [90].

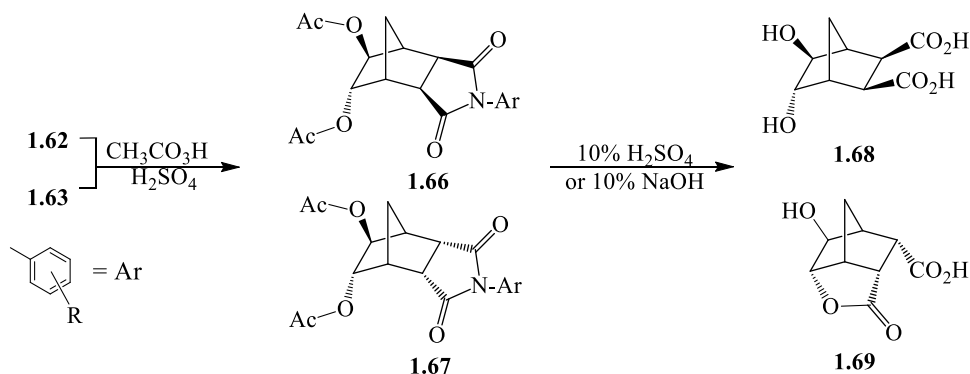


Вченими [91] на прикладі N-арилімідів *ендо*- і *екзо*-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбонових кислот **1.62** та **1.63**, вивчена стереохімія реакцій окиснення норборненового подвійного зв'язку. Встановлено, що незалежно від природи замісника та орієнтації імідного циклу відносно каркасу, окиснення надоцтовою кислотою *in situ* приводить до утворення відповідних імідодіолів. Показано, що розкриття епоксидного циклу легко відбувається в кислому середовищі та приводить до утворення *транс*-імідодіолів **1.64** і **1.65**:

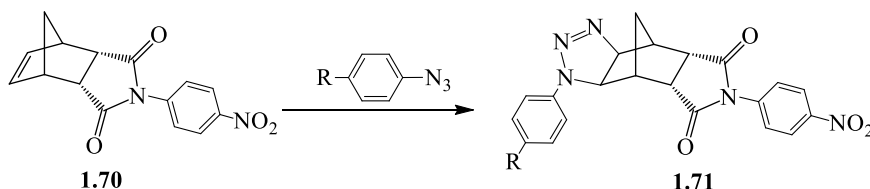


Останні перетворюються в ацетати при взаємодії з оцтовим ангідридом. В більш пізній роботі [92] показана можливість одностадійного способу трансформації **1.62** і **1.63** у відповідні діацетати при окисненні імідів в

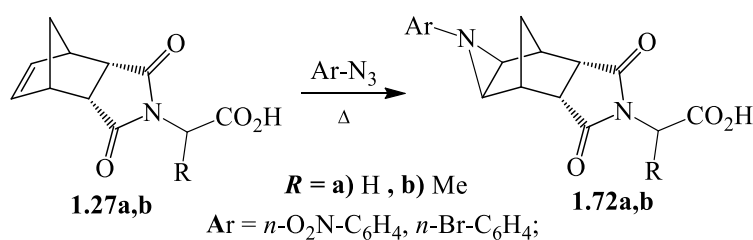
присутності сірчаної кислоти. В залежності від орієнтації імідного фрагменту отримані діацетати при гідролізі утворюють дигіроксикислоту **1.68** або гідроксилактонокислоту **1.69**:



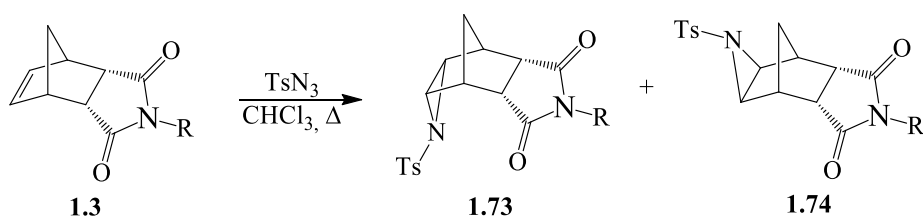
Достатньо велику кількість публікацій присвячено вивченню 1,3-диполярного циклоприєднання за участі норборненового подвійного зв'язку, внаслідок його високої напруженості, і як результат легкості протікання цієї реакції. В роботі [93] вивчено циклоприєднання до імідів ряду норборнену, зокрема до *n*-нітрофеніліміду **1.70**, арилазидів (Ar-N_3 , $\text{Ar} = o\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $n\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $n\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-}$) з утворенням триазолінів **1.71**.



У недавній роботі, яка виконана співробітниками нашої кафедри [94] показана можливість утворення не триазолінового, а азиридинового фрагменту при проведенні реакції з імідокислотами **1.27a** та **1.27b**. Автори запропонували можливий механізм даної реакції. Він включає спочатку протонування триазолінового циклу, його перегрупування, далі елімінування азоту з утворенням відповідного азиридину **1.72a,б** [94].

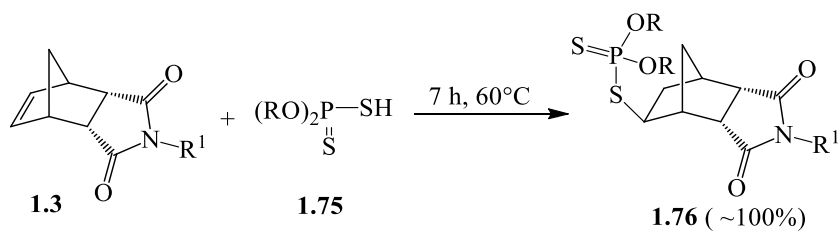


Окрім арилазидів, в якості реагентів по напруженому подвійному зв'язку вивчені сульфонілазиди [12, 95]. Для продуктів реакції, виходячи зі спектральних даних, автори запропонували будову відповідних сульфонілазиридинів **1.73** і **1.74** – продуктів трансформації спочатку утворених триазолінів ($R = \text{H, Me, } i\text{-Pr, } n\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4, n\text{-H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4, o,n\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3, m,n\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, \alpha\text{-піридил}$). Як було показано бразильськими вченими [95], на відміну від епоксидування, реакція приєднання арилсульфонілазидів (наприклад, приєднання тозилазиду) до імідів ряду норборнена відбувається з утворенням суміші *екзо*- **1.73** і *ендо*-стереоізомерних азиридинів **1.74**. Причому, при переході від алкільного до арильного замісника біля амідного атому нітрогену, кількість *ендо*-ізомеру збільшується.



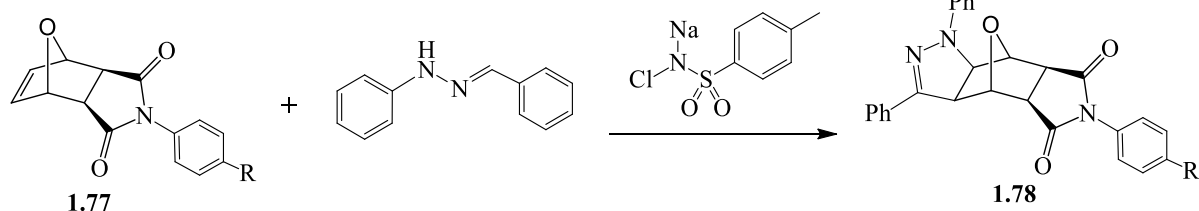
Описано розділення отриманих стереоізомерів за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі в системі EtOAc:Me₂CO:гексан в співвідношенні 3:3:6. Також для сполук **1.73** та **1.74** було вивчено антидепресантну активність.

В роботі [96] показано можливість приєднання до подвійного зв'язку імідів О,О-диалкілдитіофосфорних кислот загальної формули **1.75**. З виходами, близькими до кількісних, було виділено адукти (**1.76**, $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $R^1 = \text{H, C}_2\text{H}_5, i\text{-C}_3\text{H}_7$), що застосовуються як синергісти піретрума для знешкодження комах.

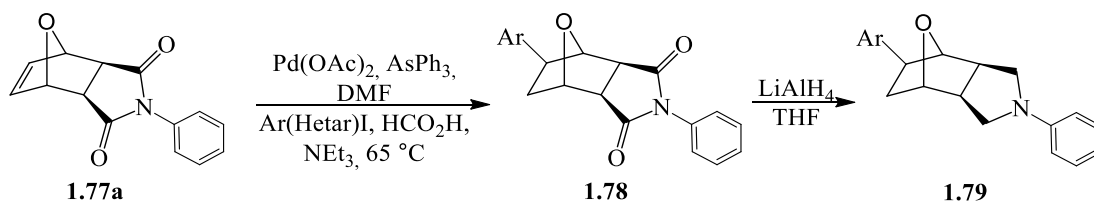


Китайськими вченими була вивчена реакція 1,3-диполярного циклоприєднання N-бензиліден-N'-фенілгідразину і його похідних до імідів **1.77**, ($R = \text{Cl, Me}$) в присутності "Хлораміну-Т" [97]. Роль "Хлораміну-Т" полягала в генерації *in*

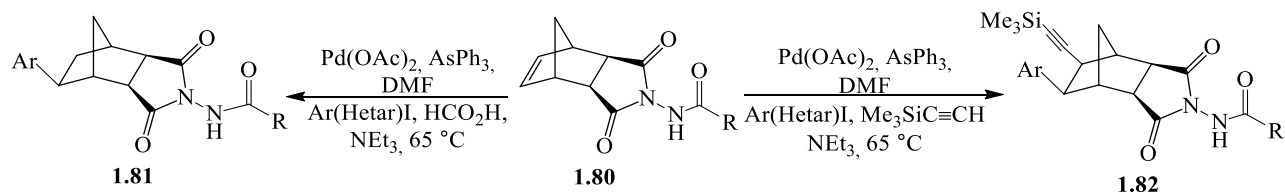
situ нітриліміну із гідразину, який, власне, і вступав в реакцію циклоприєднання. Авторами відзначено високі показники деяких типів біологічної активності для сполук **1.78**, зокрема анальгетична.



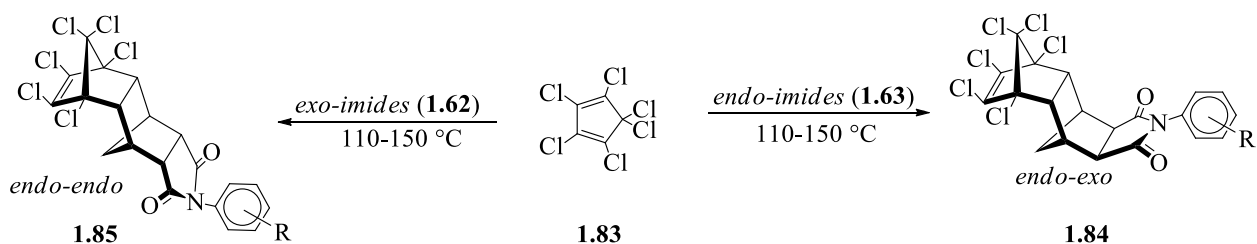
В статті [99] з метою пошуку біологічно активних сполук описуються гідроарилування норборненового подвійного зв'язку феніліміду **1.77a** у відновлювальних умовах реакції Хека. При подальшому відновленні імідів **1.78** алюмогідридом літію отримані відповідні похідні пергідроізоіндолу **1.79**.



В статті [98] вивчена поведінка N-ацилгідрозидів **1.80** (R = Ph, *t*-Bu) в умовах реакцій Хека і доміно-Хека. Конфігурація отриманих сполук **1.81** та **1.82** (R = Ph, *t*-Bu) була вивчена авторами за допомогою ^1H -ЯМР, ^1H -COSY та HSQS спектроскопії.

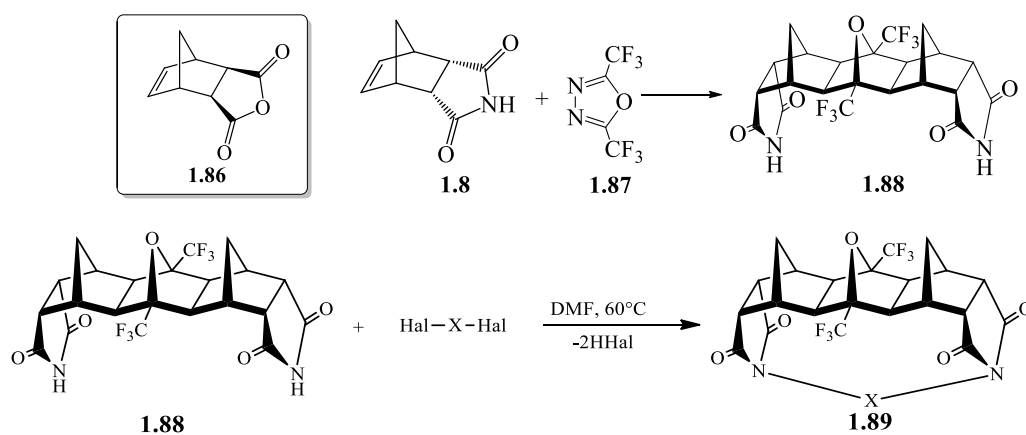


В ряді робіт [39, 73, 100] вивчені кінетика, механізм і стереохімія дієнової конденсації гексахлорциклопентадієну **1.83** з *екзо*- і *ендо*-імідами ряду норборнена **1.62-1.63**, (R = H, *n*-OH, *n*-O-CH₃, CH₃, *m*-OCH₃, *n*-Br, *o*-Cl, *m*-Cl, *n*-Cl, *n*-NO₂).

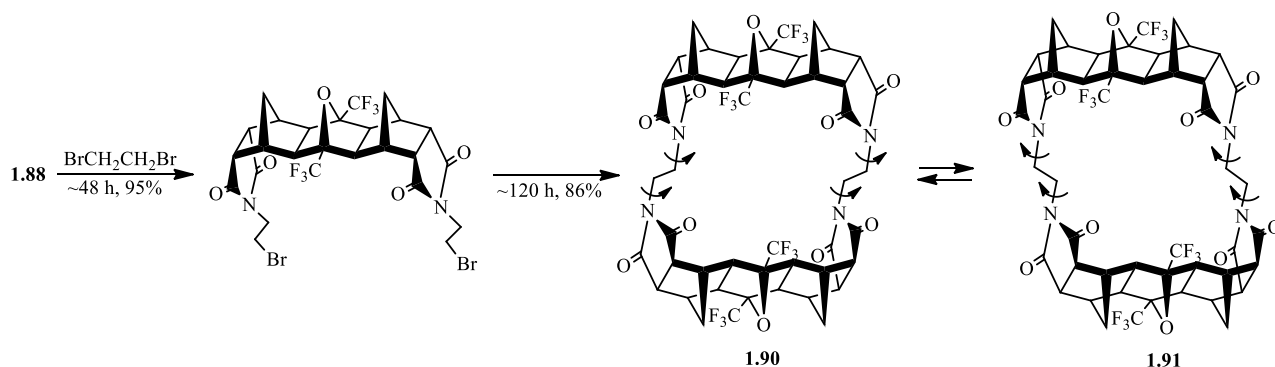


В якості адуктів виділені відповідні N-ариліміди 1,2,3,4,11,11-гексахлоротетрацикло[6.2.1.1.0^{5.1.0}]додец-2-ен-7,8-дикарбонової кислоти, **1.84** (*ендо-екзо*) і **1.85** (*ендо-ендо*). Максимальний вихід (98-99%) було досягнуто взаємодією вихідних сполук за температури 150 °C протягом 3-6 год [73]. Показано, що в реакції Дільса-Альдера N-ариліміди **1.62** і **1.63** більш активні ніж відповідні *ендо*- (**1.1**) і *екзо*- (**1.86**) ангідриди біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбонової кислоти, при цьому *екзо*-ізомери **1.62** більш реакційно здатні, ніж *ендо*-ізомери **1.63**.

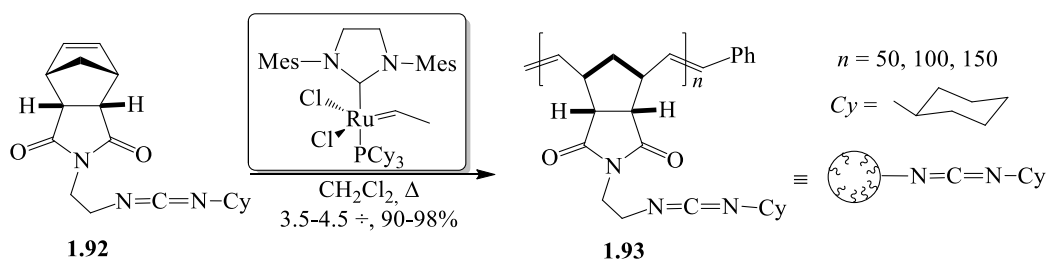
Незаміщений імід **1.8** був введений в реакцію з дієном **1.87** для отримання *син*-орієнтованого *біс*-сукциніміду **1.88**, який використано як вихідну сполуку для синтезу групи більш складно побудованих імідів **1.89** ($\text{Hal} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{X} = (\text{CH}_2)_6, \text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n, n = 1\div 3$) [101].



Показано можливість встановлення конформаційної рівноваги між двома формами **1.90** та **1.91**:



В статті [102] трансформація іміду ряду норборнена **1.92** по подвійному зв'язку під дією каталізатора Граббса розглядається як спосіб отримання розчинного олігомерного алкілциклогексилкарбодііміду **1.93**. З виходом близьким до кількісного був виділений полімер **1.93**, котрий знайшов застосування для дегідратації кислот з різними спиртами, амінами, тіолами та фенолами (з утворенням естерів, амідів тощо). Автори відзначають високу ефективність реагента, легкість обробки реакційного середовища, високі виходи та чистоту отриманих продуктів реакції [102]. Оскільки нами знайдено десятки статей (2000-2018 рр.), присвячених використанню імідів ряду норборнена в хімії високомолекулярних сполук і всі вони здебільшого описують однаковий спосіб функціоналізації подвійного зв'язку, ми обмежилися лише цим прикладом.

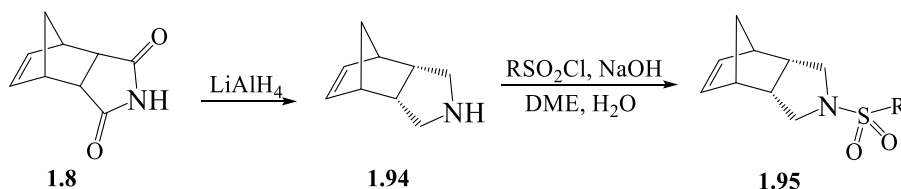


1.3.2 Реакції карбонільних груп імідів

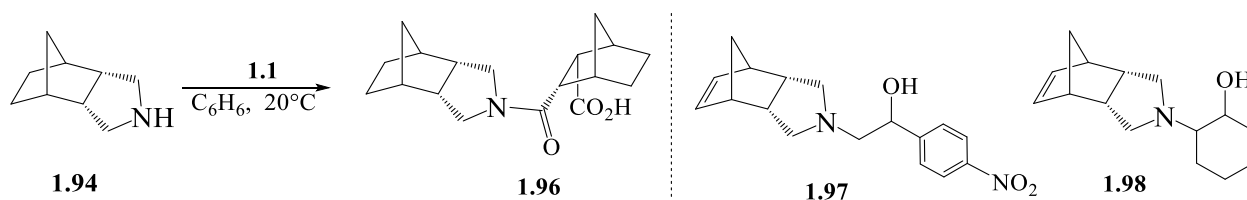
Дані, що стосуються реакційної здатності карбонільних груп імідів ряду норборнена, представлені в літературі досить обмежено та уривчасто, на відміну від, наприклад, сукцинімідів і фталімідів [103].

В 50-х роках минулого століття Вілдер з співробітниками провели відновлення найпростішого іміду ендикової кислоти алюмогідридом літію, і з високим виходом отримали 4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен **1.94** [104]. Були

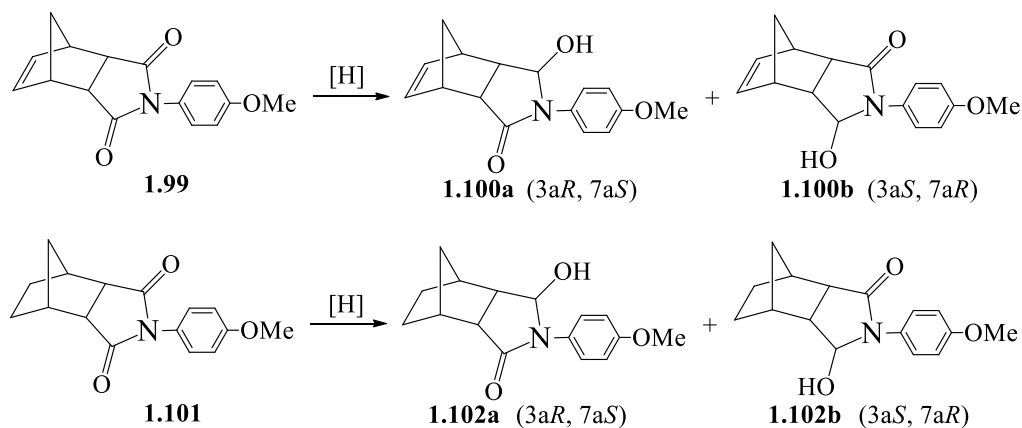
вивчені [105, 106] властивості трициклічного аміну **1.94**. Взаємодією аміну з сульфонілхлоридами були отримані N-[арил(бензил, циклогексил, пропіл)-сульфоніл]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ени **1.95**.



Отриманий ряд карбонільних похідних аміну **1.94**, зокрема, карбоксаміди [105], сечовини і тіосечовини [105, 107]. Взаємодією біциклічного аміну **1.94** з ендиковим ангідридом була отримана амідокислота **1.96** [105]. В реакціях аміну **1.94** з епоксидами (*n*-нітрофенілоксираном, циклогексаноксираном) синтезовані аміноспирти **1.97** та **1.98** [107].

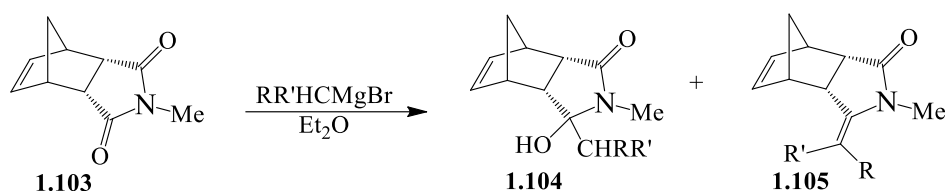


У більш пізній роботі [108] показана можливість енантіоселективного відновлення однієї з карбонільних груп в молекулі N-*n*-метоксифенілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоксиміду **1.99** та його насиченого аналога – іміда ряду норборнена **1.101** з утворенням гідроксипіролідонів **1.100a,b** і **1.102a,b**.

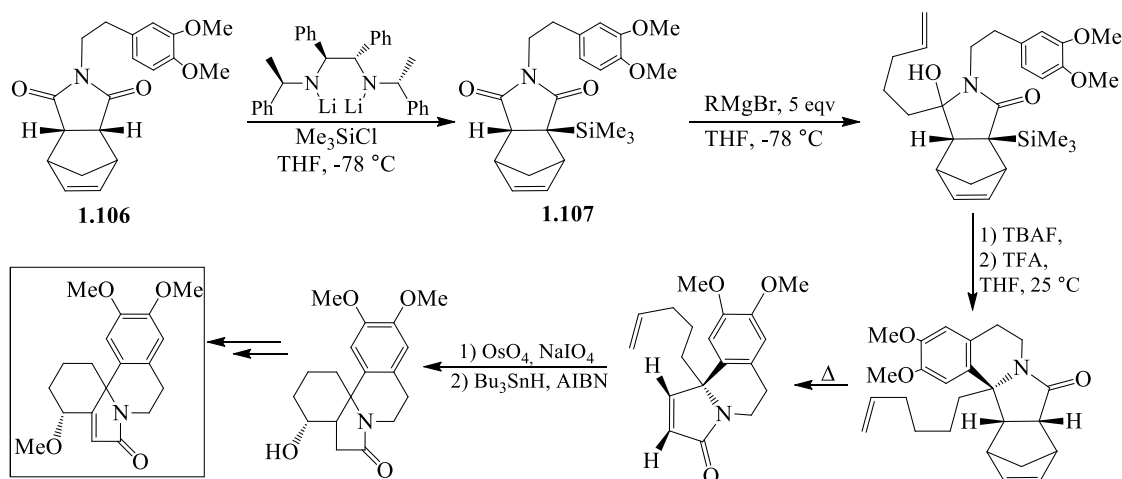


Авторами роботи [109] вивчено взаємодію метиліміду **1.103** ендикової кислоти з різними реактивами Грін'єра ($RR'HC = Me, Pr, \text{циклогексил}, Ph$).

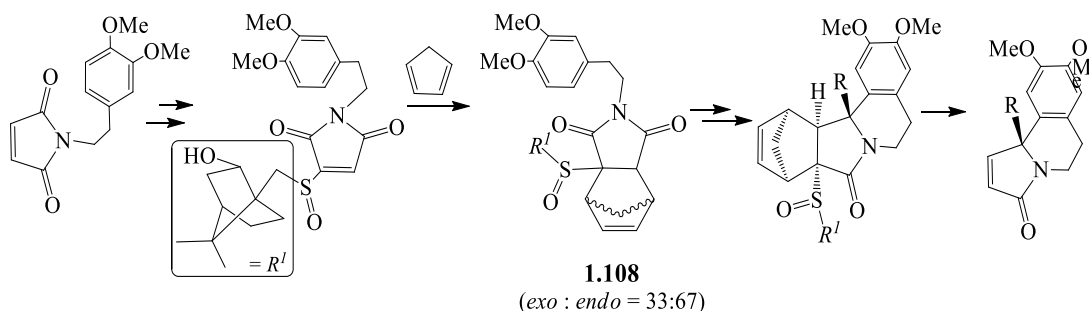
Виявлено залежність будови отриманих продуктів від умов проведення реакції, зокрема, від температури. У випадку проведення реакції за кімнатної температури і наявності протонів в α -положенні була виділена суміш продуктів приєднання реактива Грін'єра **1.104** та продукти дегідратації **1.105**. Охолодження реакційної суміші приводило до виділення термолабільних гідроксипіролідонів **1.104** з високими виходами. Отримані сполуки розглядалися авторами як потенційні протимікробні засоби. Тим не менш, залишається відкритим питання стереохімічної будови кінцевих продуктів. Просторова орієнтація гідроксильної групи матиме ключове значення при подальшому дослідженні реакційної здатності.



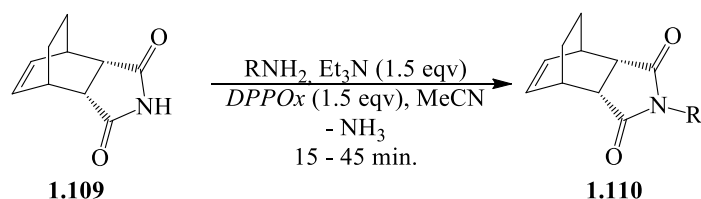
В сучасній синтетичній хімії іміди на основі норборнена розглядаються як можливі білдинг-блоки в синтезі складних біомолекул внаслідок легкості десиметризації цих молекул. Так, авторами статті [110] описаний повний синтез алкалоїда (+)-Erysotramidine. Обробка іміду **1.106** хіральною основою – біслітіямідом дозволяє десиметризувати вихідний імід (для подальшого отримання продукту потрібної конфігурації) з високим енантіоселективним виходом (92-94%). Наявність об'ємного триметилсілільного замісника в **1.107** призводить до інактивації прилеглої карбонільної групи, таким чином всі подальші трансформації відбуваються за участі неекранованої карбонільної групи.



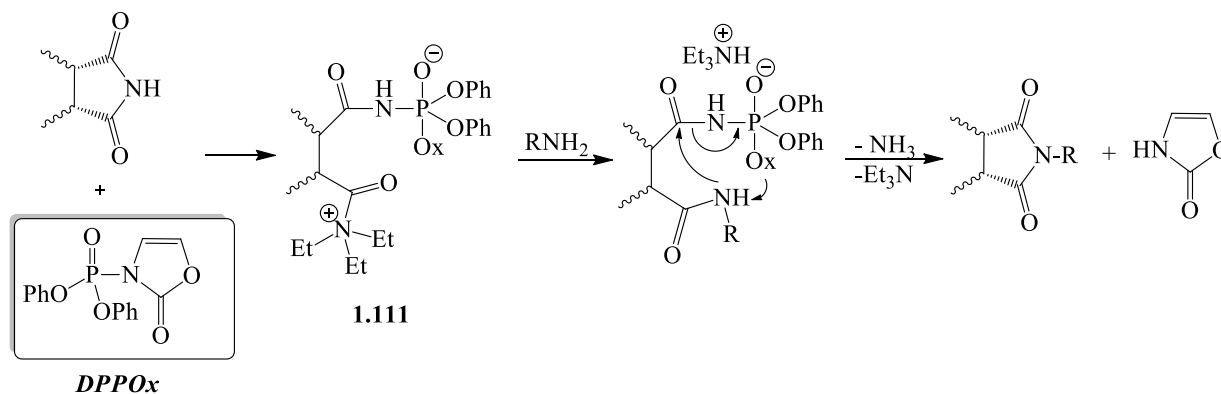
Автори [109] використовують дещо інший підхід до енантіоселективного синтезу дигідропіроло[2.1 α]ізохінолінів. Ключовою сполукою для отримання продукту з бажаною конфігурацією стереоцентру є імід **1.108**.



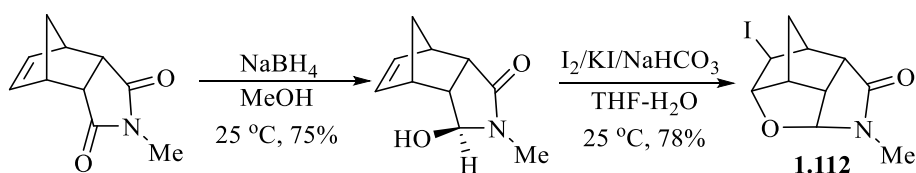
В роботі [17] автори вивчали реакцію взаємодії незаміщеного іміду **1.109** з різними амінами при нагріванні (40 °C) в ацетонітрилі з використанням каталізатора *DPPOx*. В результаті реакції відбувається виділення аміаку з заміщенням його на вихідний амін; повідомляється про високу швидкість перебігу реакції. Авторами відмічається вирішальна роль аміну RNH₂ на вихід продукту, який зменшується при зменшенні основності атому нітрогену та збільшенні довжини алкільного залишку. Вивчено вплив отриманих імідів на цитотоксичність і здатність зв'язуватись з ДНК.



Імовірно, механізм включає утворення цвітер-іону **1.111** з пентакоординаним атомом фосфору, його взаємодію з аміном і циклізацію за рахунок більш основного атому нітрогену:



Однією із перших робіт, в яких досліджено відновлення каркасних імідів борогідридом натрію, стало дослідження Ву та співавторів [111]. Лактам **1.112** є першим представником нової октагідро-5*H*-1-окса-6-аза-2,4-метаноциклопента-[*cd*]пентален-5-онової системи. Ця робота відкриває широкі перспективи подальшого використання комплексних гідридів металів в хімії імідів з метою синтезу нових гетерополіциклічних систем.



З наведеного огляду та проведеного за допомогою бази Scopus додаткового літературного пошуку можна зробити наступні висновки, які і визначили найперспективніші напрямки наших подальших синтетичних досліджень:

- ✓ кількість статей, присвячених дослідженням імідів (включаючи каркасні) на протязі ХХІ ст. постійно росте (рис. 1.1). Це говорить про затребуваність похідних імідів для синтетичної органічної, медичної, комбінаторної хімії та хімії високомолекулярних сполук.

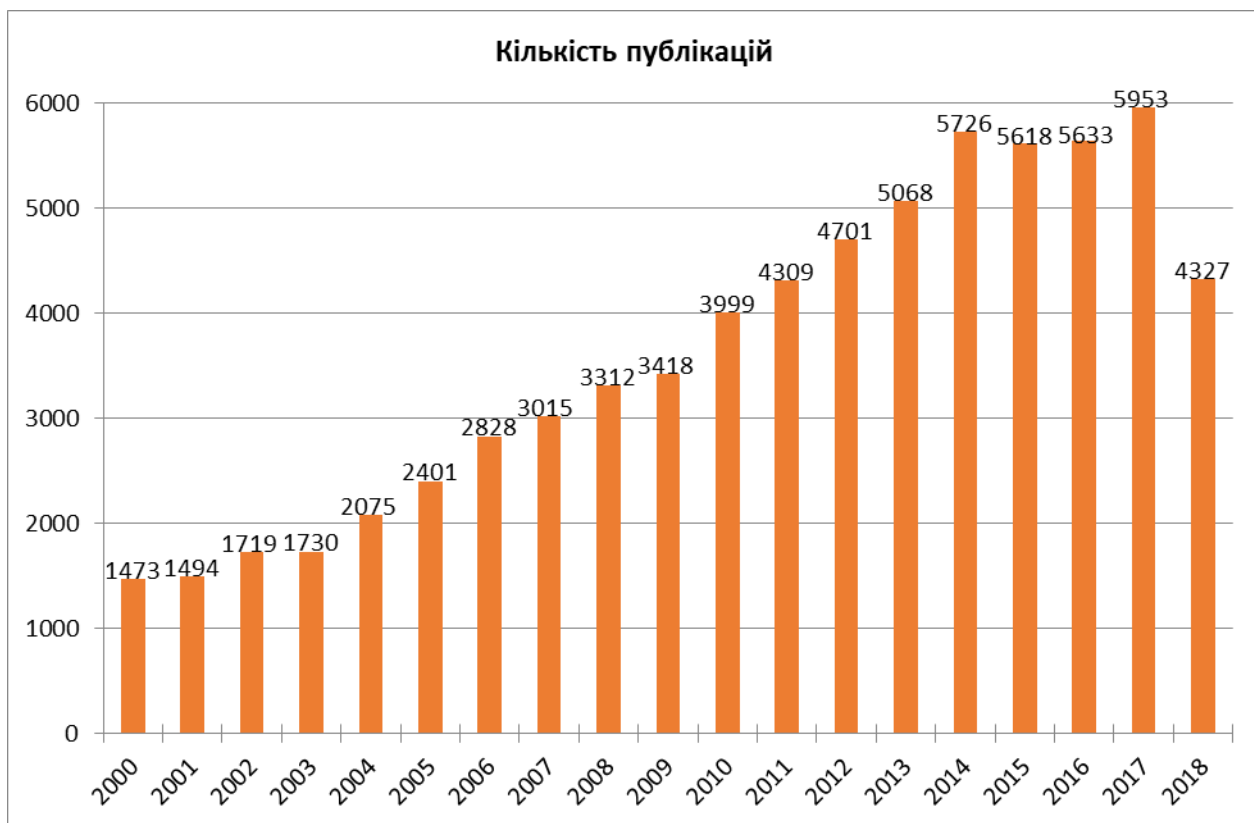


Рис. 1.1. Кількість опублікованих статей, присвячених синтезу, реакційній здатності та дослідженню властивостей імідів згідно даних бази Scopus за 2000 р. – серпень 2018 р.

- ✓ Більшість робіт, які стосуються реакційної здатності каркасних імідів, направлено на дослідження синтетичного потенціалу окремих фрагментів (подвійного зв'язку, карбонільних груп, NH групи). Залучивши до наших досліджень епоксидні похідні імідів, є можливість за рахунок цього реакційного центру провести реакцію по доміно-типу. Наприклад, часткове відновлення $C=O$ зв'язку може супроводжуватися утворенням гідроксильної групи здатної (при сприятливій орієнтації) до подальшої внутрішньомолекулярної гетероциклізації.
- ✓ Нами не знайдено робіт, присвячених функціоналізації каркасних імідів за рахунок реагентів, які включають потрійний $C\equiv C$ зв'язок. Уведення цього нового реакційного центру робить можливим подальше проведення реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання, циклоізомеризації, різного

роду каплінгів. Це відкриває широкі можливості для розробки таких методів.

- ✓ Аналіз літературних даних по біологічно значимим субструктурам **1.113-1.119** (рис. 1.2), синтез яких можливий на основі епоксинорборнанових похідних (більшою частиною епоксимиідів), вказує на недостатню вивченість субтипу **1.113**. Тому, на дослідження шляхів синтезу саме цього скаффолду буде направлено частину дисертаційної роботи. Вказаний субтип об'єднує такі фармакофорні фрагменти як норборнановий, тетрагідрофурановий та пірролідиновий, що безумовно представляє інтерес для фармацевтичної хімії у плані пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних цього тетрациклу.



Рис. 1.2. Біологічно важливі субструктури **1.113-1.119**, що включають норборнановий фрагмент (* - загальна кількість публікацій).

- ✓ Серед експериментальних досліджень епоксипохідних норборнанового ряду загальної структури **1.120**, що виконані на кафедрі органічної хімії ДНУ за останні 20 років, найбільш перспективними виявилися напрямки трансформації, зазначені на рис. 1.3. У представленій дисертаційній роботі доцільно продовжити дослідження методів синтезу та реакційної здатності каркасних імідів, лактонів та лактамів, залучивши такі реагенти як комплексні гідриди металів, реактиви Грин'єра та їх N-аналоги, тощо.

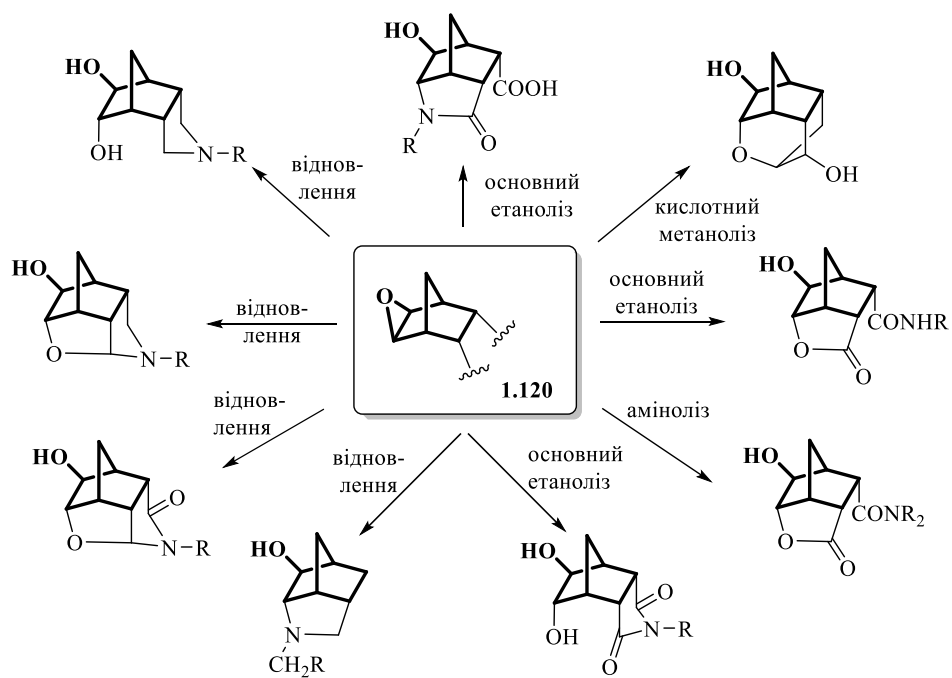


Рис. 1.3. Напрямки трансформації епоксинорборнанів.

РОЗДІЛ 2

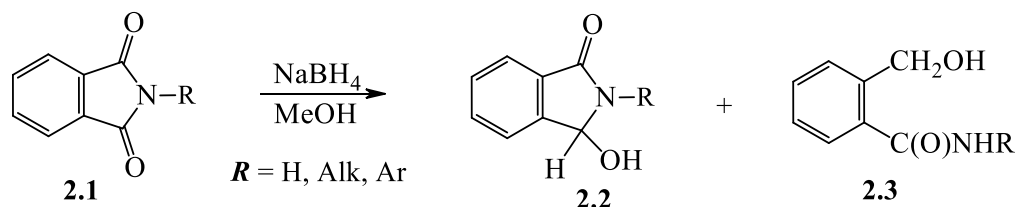
РЕАКЦІЇ ІМІДІВ ТА ЕПОКСИІМІДІВ РЯДУ НОРБОРНЕНА З БОРОГІДРИДОМ НАТРІЮ

2.1 Іміди в реакціях з борогідридом натрію

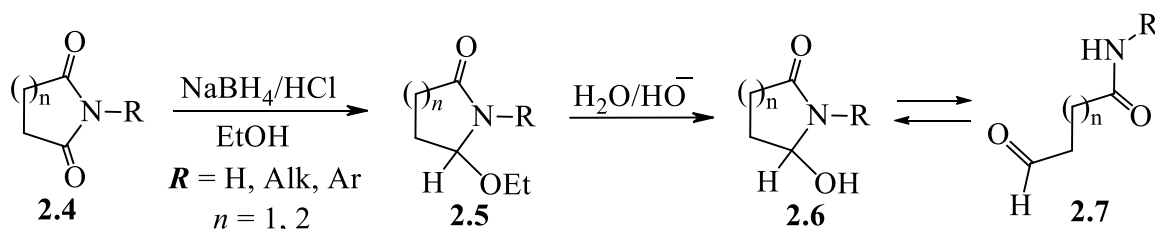
Гідроборування – важливий метод препаративної органічної хімії, який має широку сферу застосування. Свідченням цього є дві Нобелівські премії з хімії за вивчення реакцій гідроборування (1979 р., Герберт С. Браун, Георг Віттіг) та хімічних перетворень боранів (1976 р., Вільям Н. Ліпскомб). Особливе місце в реакціях гідроборування займають борогідриди лужних та лужноземельних металів. Найбільш важливим, зважаючи на стійкість та легкість отримання, є борогідрид натрію, який у поєднанні з різними добавками (кислоти Бренстеда і Льюїса, солі перехідних металів, спирти і т.д.) може бути відновником практично для будь-якої функціональної групи [112]. Бор є більш електронегативним елементом, ніж алюміній, а натрій є більш слабкою кислотою Льюїса, ніж літій, за рахунок чого реакційна здатність борогідриду натрію значно нижче в порівнянні з алюмогідридом літію. З цієї причини реакції відновлення з використанням борогідриду натрію протікають більш селективно, що робить цей реагент дуже важливим в тонкому органічному синтезі. Наприклад, в протонних розчинниках (етанол, вода) борогідрид натрію є м'яким, селективним відновлюючим агентом для альдегідів, в той час як інші функціональні групи (кислоти, естери, лактони, епоксиди) не відновлюються [113].

У літературі представлена велика кількість методів відновлення різних імідів борогідридом натрію в різноманітних умовах [114]. Можливість селективного відновлення однієї з карбонільних груп імідного циклу продемонстрована ще в 60-х роках минулого століття в реакціях фталіміду і ряду його N-заміщених похідних **2.1** з борогідридом натрію в метанолі,

причому в цих умовах процес відновлення часто ускладнювався утворенням продуктів більш повного відновлення **2.3** поряд з цільовими гідроксипохідними **2.2** [115].

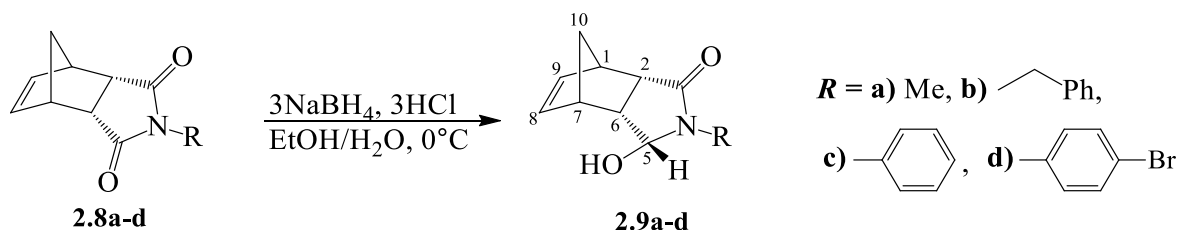


Хемоселективна трансформація однієї з карбонільних груп імідного циклу була досягнута в реакціях сукцин- і глутарімідів **2.4** з борогідридом натрію в спирті за присутності хлоридної кислоти [116]. В цих умовах в якості продуктів були отримані відповідні етоксипохідні **2.5**, лужна обробка яких дозволила отримати цільові гідроксилактами **2.6** із задовільним виходом; рівновага з нециклічною формою **2.7** не описується [116].



Однак, дані відносно відновлення борогідридом натрію імідів на основі ендикової кислоти відсутні, що обумовило мету данного дослідження.

Нами було встановлено, що при проведенні реакції імідів **2.8a-d** з триразовим надлишком борогідриду натрію в розчині водного етанолу при 0°C з додаванням до реакційної суміші 1М розчину хлоридної кислоти відбувається стереоселективне відновлення однієї карбонільної групи з утворенням гідроксипохідних **2.9a-d** (табл. 2.1, методика 2.1).



Спроба відновлення імідів **2.8a-d** за класичною методикою з борогідридом натрію в тетрагідрофурані при додаванні метанолу не приводить до утворення будь-яких продуктів.

Слід зазначити, що у відповідності до правила *екзо*-атаки Альдера відновлення імідів **2.8** відбувається стереоселективно з утворенням продукту, в якому гідроксильна група знаходиться виключно з внутрішньої площини каркасу (надалі *ендо*), в той час як протон H⁵ знаходиться з зовнішньої площини каркасу, займаючи *екзо*-положення.

Таблиця 2.1

Фізичні властивості та результати елементного аналізу сполук **2.9a-d**

Сполука	Вихід %	Т. пл., °C (2-пропанол)	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Бруто- формула	% N, знайдено / розраховано
2.9a	61	249-250	3335, 3010, 2980, 1665, 1390	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	7.82
					7.68
2.9b	89	202-203	3350, 3214, 2999, 1645, 1433	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	5.49
					5.51
2.9c	73	224-226	3360, 3010, 2985, 1680, 1460	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	5.81
					5.77
2.9d	68	193-194	3355, 3015, 2990, 1675, 1540	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂	4.37
					4.29

Структуру отриманих сполук **2.9** було підтверджено за допомогою даних спектрів ЯМР ¹H (табл. 2.2, додаток А, рис. А1.1-А1.3) та ІЧ-спектроскопії (табл. 2.2, додаток А, рис. А2.1), а також мас-спектрометрії (додаток А, рис. А3.1). На відміну від спектрів вихідних імідів (додаток А, рис. А1.14), які відрізняються відносною простотою внаслідок симетрії молекул, спектри синтезованих сполук є більш складними, але разом з тим достатньо інформативним. Сигнал протону H⁵ знаходиться в області 4.91-5.00 м.ч. представлений у вигляді дублета за рахунок спін-спінової взаємодії з протоном H⁶ з КССВ біля 7.8 Гц, що свідчить про наближеність їх взаємного

розташування до планарного і узгоджується із запропонованою стереохімією продуктів **2.9**.

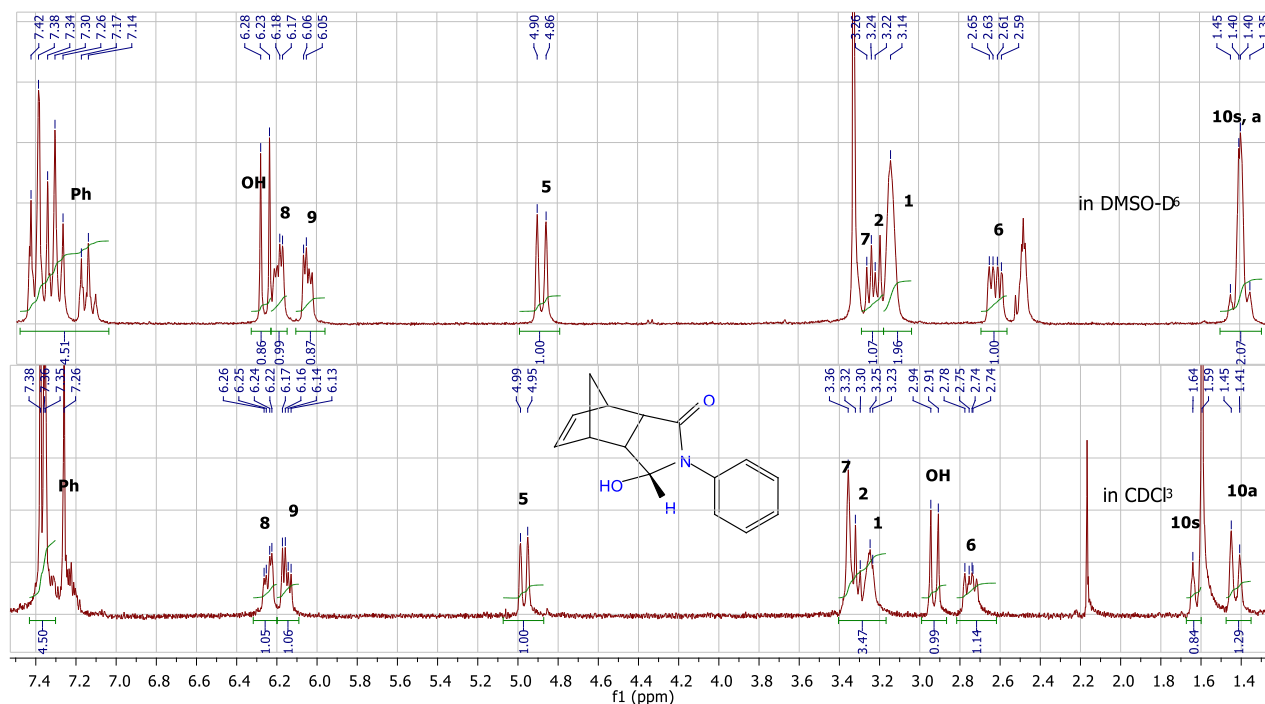
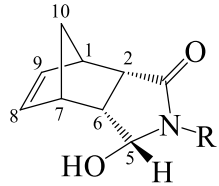


Рис. 2.1 Спектри ЯМР ¹H *N*-феніл-ендо-5-гідрокси-3-4-азатрицикло-[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ону **2.9с**, які були виміряні при 300 МГц в різних розчинниках

Незаперечний доказ появи гідроксильної групи був отриманий при вимірюванні спектрів в розчинниках різної природи (рис. 2.1) – у випадку сполуки **2.9с** сигнал протону гідроксильної групи знаходиться в області 2.15 м.ч. при вимірюванні в дейтерохлороформі, але зазнає зсуву в слабке поле (6.25 м.ч.) при вимірюванні спектра в дейтеродиметилсульфоксиді.

ІЧ-спектри гідроксипіролідонів **2.9** (табл. 2.2, додаток А, рис. А2.1) на відміну від спектрів вихідних імідів містять смугу поглинання гідроксильної групи в межах 3360-3335 см⁻¹, а також смугу валентних коливань карбонільної групи в області 1680-1665 см⁻¹.

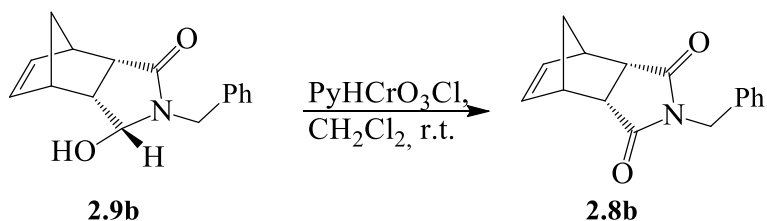


Таблиця 2.2

Параметри спектрів ЯМР ^1H сполук **2.9a-d**, δ , м.д., КССВ, Гц (300 MHz, CDCl_3)

Сполука, <i>R</i>	H^1	H^2	H^5	H^6	H^7	H^8	H^9	$\text{H}^{10s} \text{H}^{10a}$	Замісники
2.9a Me	3.07	3.15 $^2J_{2,6} 9.0$	4.91 $^2J_{5,6} 7.0$	3.00	3.29	6.25		1.58 1.45 $^2J_{10s,10a} 8.5$	3.52 (s, 3H, Me), 2.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, -OH)
2.9b PhCH ₂	3.04	3.17 $^2J_{2,6} 9.2$	5.00 $^2J_{5,OH} 9.6$, $^2J_{5,6} 7.8$	3.13	3.31	6.23		1.60 1.42 $^2J_{10s,10a} 8.4$	7.39-7.15 (m, 5H, CH ₂ Ph), 4.64, 4.08 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, CHHPh), 2.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, -OH)
2.9c Ph	3.14	3.19 $^2J_{2,6} 9.1$	4.98 $^2J_{5,6} 7.3$	2.71	3.37	6.31	6.15 $J_{8,9} 5.7$	1.62 1.43 $^2J_{10s,10a} 9.1$	7.44-7.30 (m, 1H, Ph), 2.93 (d, $J = 7.46$ Hz, 1H, - OH),
2.9d 4-Br-C ₆ H ₄	3.25	3.29 $^2J_{2,6} 9.1$	4.95 $^2J_{5,6} 7.1$	2.73	3.41	6.27 $J_{8,9} 5.7$	6.18 $J_{8,9} 5.7$	1.63 1.44 $^2J_{10s,10a} 9.4$	7.48, 7.40(d, $J = 9.1$ Hz, 2H, Ar), 2.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, - OH),

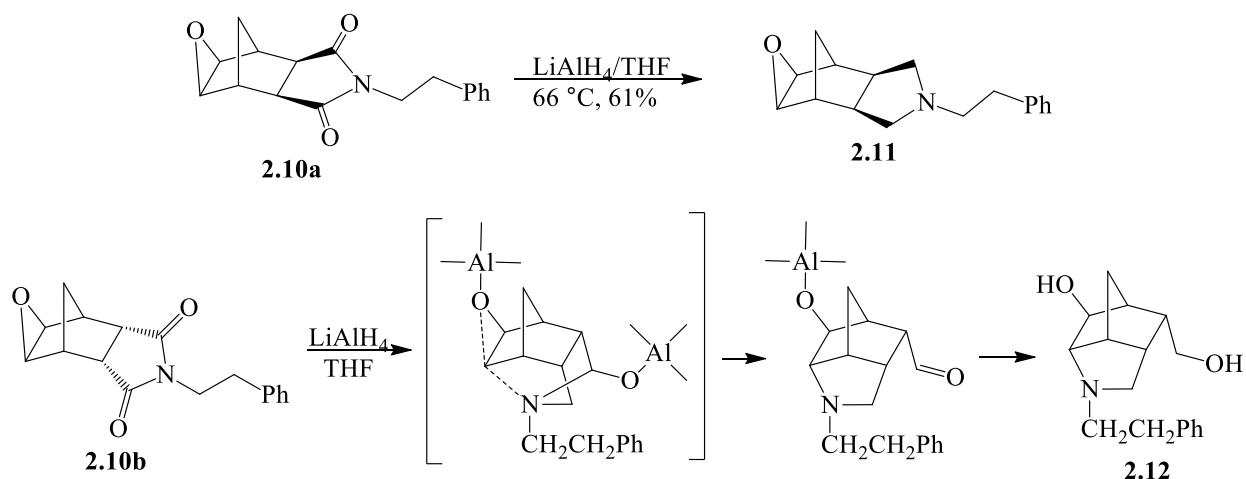
Окиснення гідроксипіролідону **2.9b** хлорхроматом піридинію в дихлорметані за кімнатної температури приводить до утворення вихідного іміду **2.8b** з високим виходом (68%, фізико-хімічні властивості наведені в експериментальній частині, методика 2.2), що додатково підтверджує будову отриманих гідроксипіролідонів.



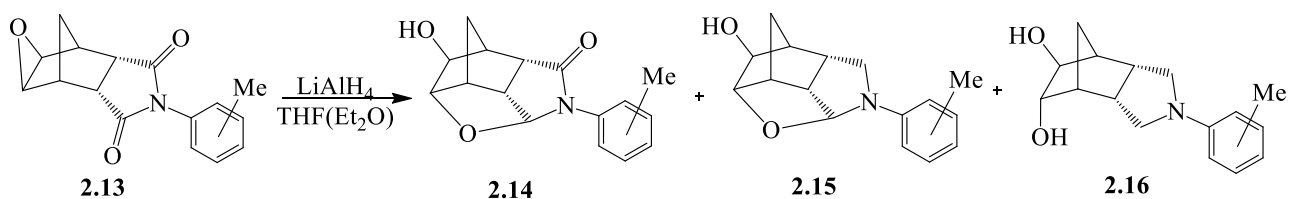
В четвертому розділі вивчені деякі хімічні властивості отриманих трициклічних гідроксипіролідонів, зокрема їх стереохімічні трансформації.

2.2 Реакції епоксидів з борогідридом натрію

Виходячи з літературних даних, реакції відновлення епоксидів ряду норборнена борогідридами металів є маловивченими, а наявні дані з відновлення алюмогідридом літію суперечливі. Зокрема, А. Грей і Д. Хайтмайер [117] дослідили вплив орієнтації імідного фрагменту в стереоізомерних епоксидідах **2.10a, b** на кінцевий продукт відновлення. Спочатку, незалежно від ізомеру, відбувалось хемоселективне відновлення імідного фрагменту. Для *екзо*-ізомеру **2.10a** реакція на цьому етапі закінчувалась утворенням епоксиду **2.11**; при відновленні *ендо*-ізомеру **2.10b** як кінцевий продукт був отриманий азабрідан **2.12**, що, на думку авторів, можна пояснити внутрішньомолекулярним розкриттям епоксидного циклу атомом Нітрогену і подальшим перегрупуванням, яке приведено нижче на схемі. На жаль, параметри спектрів ЯМР для отриманих продуктів авторами не наведено.



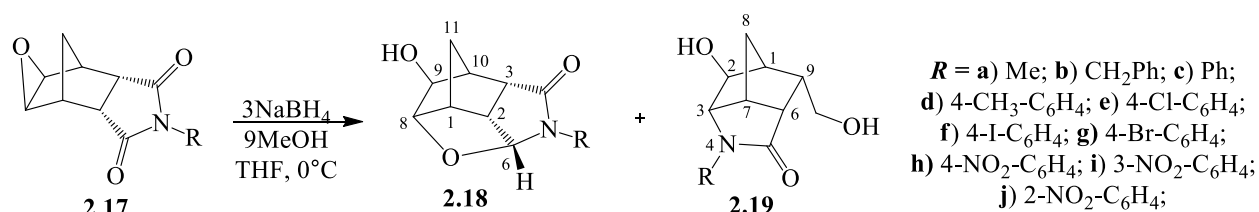
Дослідження з відновлення епоксидів алюмогідридом літію, які були виконані співробітниками нашої кафедри, привели до інших результатів. Л.І. Касьян зі співробітниками [118, 119] вивчали відновлення *m*- та *n*-толілепоксидів **2.13** в умовах аналогічних [117]. Було показано, що реакція відбувається з утворенням суміші продуктів **2.14-2.16**, але про утворення продукту **2.12** не повідомлялось.



За даними, наведеними в статті, склад суміші залежить від молярного співвідношення субстрату та відновника, а також використаного розчинника; структури наведених сполук були встановлені авторами за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Метою даного дослідження було вивчення реакцій відновлення епоксидів ряду норборнена борогідридом натрію в різних умовах, а також дослідження впливу будови субстрату на склад продуктів. В процесі дослідження варіювалися розчинник, співвідношення реагентів та характер відновлювальної системи. Встановлено, що при використанні етанолу або ДМФА в як розчинника та еквімолярного співвідношення реагентів вихідні епоксиди не відновлюються. З іншого боку, використання триазового

надлишку борогідриду натрію за присутності метанолу приводить до повної трансформації субстрату **2.17** з утворенням нових тетрациклічних гідроксипіролідонів **2.18** і трициклічних дигідроксипіролідонів **2.19** в залежності від замісника біля атому Нітрогену (табл. 2.3, методика 2.3). За даними ТШХ, реакція відбувається протягом 6-14 год; епоксидіміди, які містять алкільний фрагмент, реагують швидше.



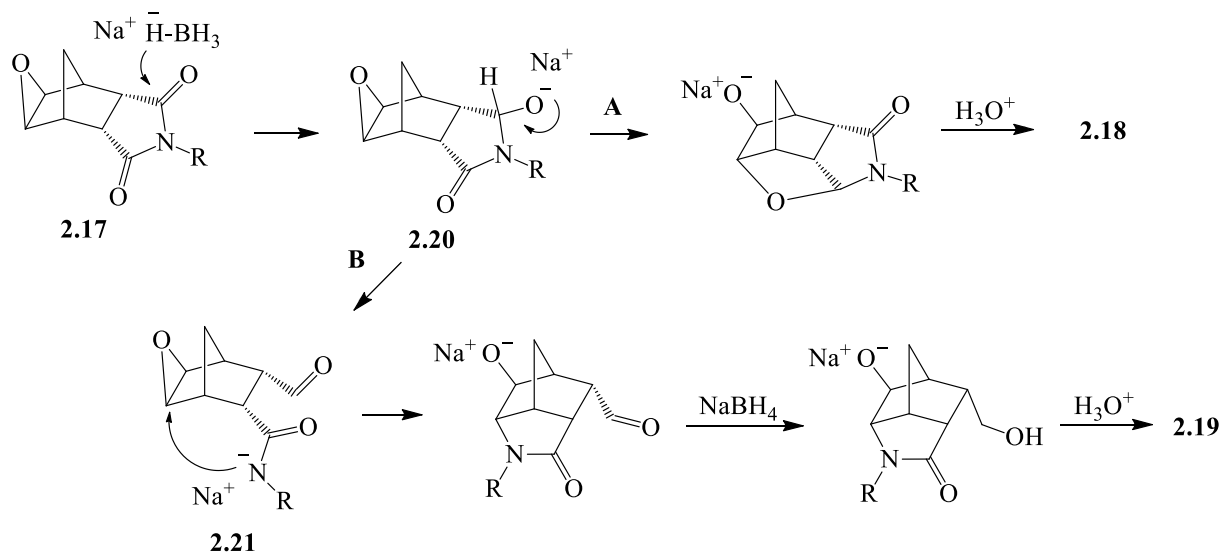
Таблиця 2.3

Виходи продуктів реакції відновлення епоксидімідів **2.17** борогідридом натрію в присутності метанолу за 0 °C

Сполука	Вихід продуктів відновлення, %									
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j
2.18	64.5	84.6	61.2	74.2	78.1	63.3	-	88.4	67.0	55.2
2.19	-	-	30.1	-	-	-	87.5	-	-	-

Запропоновано схеми, які пояснюють можливі шляхи утворення продуктів **2.18** і **2.19**. Відповідно до правила *екзо*-атаки Альдера, приєднання нуклеофілу (можливо, борогідрид-аніону) до атому Карбону карбонільних груп відбувається виключно з *екзо*-сторони, що приводить до утворення *ендо*-алкоксианіону **2.20**. Подальше перетворення цього аніону відбувається двома шляхами. За одним з них (шлях А) нуклеофіл, який утворюється, розкриває епоксидний цикл, що приводить до утворення продукту **2.18**. На нашу думку, перебіг альтернативного процесу (шлях В) можливий за рахунок здатності аніону **2.20** до розкриття лактамного циклу з переносом негативного заряду на атом Нітрогену **2.21**; далі відбувається розкриття епоксидного циклу, а

альдегід, що утворився, легко відновлюється надлишком борогідриду натрію до продукту **2.19**.

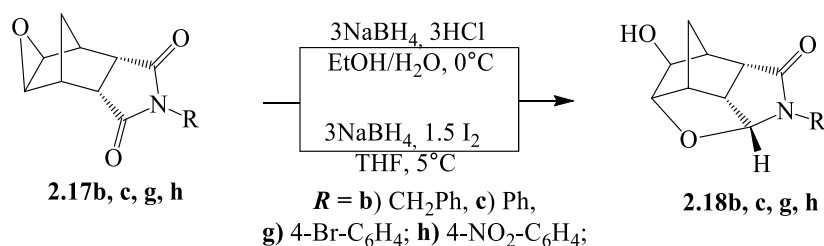


У випадку сполук **2.17a** та **2.17b** утворення продукту з будовою **2.18** є досить логічним, оскільки алкільні замісники при атомі Нітрогену є електронодонорними, вони дестабілізують аніон **2.21**, тому його утворення в даному випадку є енергетично невигідним. У випадку ж ароматичних замісників – 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 призводить до утворення тетрациклічного продукту, Бром, як ще більш слабкий акцептор, дає продукт трициклічної структури – то у випадку відновлення *n*-йодфенілепоксидіду також варто було б очікувати утворення трициклічного продукту, оскільки Йод є більш слабким акцептором ніж Бром, але утворення продукту з будовою **2.19** в даному випадку не встановлено (навіть в реакційній суміші, за даними ^1H ЯМР). З іншої сторони, розрив зв'язку C-N, що приводить до утворення аніону **2.21**, 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_δ орбіталі кисню з розрихляючою орбіталлю δ^*_{N-C} і відповідно розрив зв'язку C-N протікатиме легше. Таким чином, у випадку нітро-замісників (епоксиімідів **3h-j**) утворення аніону **7** є досить вигідним, але нуклеофільність Азоту в данному аніоні різко послаблена за рахунок делокалізації негативного заряду, що може бути причиною відсутності утворення трициклічного продукту при відновленні нітро-заміщених епоксидів. Таким чином встановити причину утворення трициклічного продукту при відновленні феніл та *n*-бромфенілепоксидів не вдалося.

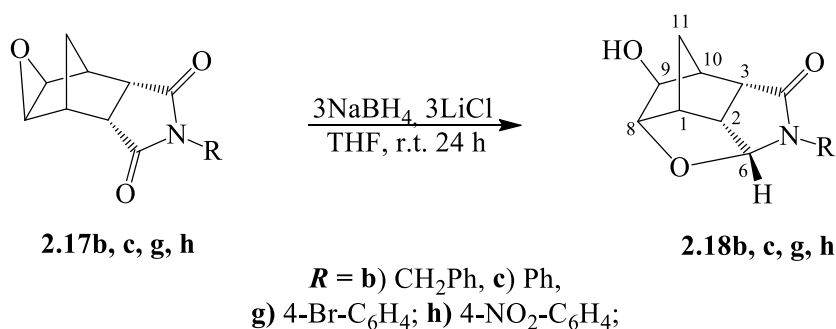
Таким чином, нами була встановлена можливість відновлення борогідридом натрію епоксидів ряду норборнену з утворенням як тетрациклічних **2.18**, так і трициклічних продуктів **2.19**, однак, незважаючи на дослідження достатньо великого ряду епоксидів, закономірність утворення продуктів більш повного відновлення (**2.19**) встановити не вдалося.

Для оптимізації умов трансформації епоксидів **2.17** в тетрациклічні продукти **2.18** було досліджено їх відновлення борогідридом натрію в різних умовах. Так, при проведенні реакції в етанолі в умовах повільного додавання до реакційної суміші еквімолярного по відношенню до борогідриду натрію 1M водного розчину хлоридної кислоти при 0 °C (методика 2.1), спостерігалось утворення виключно тетрациклічних продуктів, незалежно від замісника біля атому Нітрогену, навіть для епоксидів, які в попередніх умовах відновлення утворювали трициклічні системи.



Також бажаного результату вдалося досягти при відновленні епоксидів борогідридом натрію в присутності йоду; реакцію проводили у тетрагідрофурані при 5 °C (методика 2.4).

Відновлення епоксидів **2.17b, c, g, h** борогідридом літію, який отримали *in situ* із борогідриду натрію і хлориду літію в тетрагідрофурані [120] за кімнатної температури (методика 2.5), виявилось зручним способом отримання тетрациклічних піролідонів **2.18b, c, g, h**, томущо, незалежно від характеру замісника біля атому Нітрогену, утворення альтернативних продуктів не відбувалось, під час проведення реакції не відбувається виділення газів, всі реагенти додаються одночасно, реакція проводиться за кімнатної температури.



Саме цей метод синтезу піролідонів **2.18** є доцільним, на наш погляд, оскільки використані реагенти є легкодоступними, процедура проведення реакції нескладна, на прикладі обраних епоксидів **2.17b, c, g, h** напрямок реакції не залежить від замісника біля атома Нітрогену.

У табл. 2.4 представлені дані виходів продуктів, що були отримані при відновленні епоксидів **2.18** різними способами.

Таблиця 2.4

Виходи (%) продуктів відновлення епоксидів **2.18** борогідридом натрію в різних умовах

Сполука	NaBH ₄ в системі:			
	MeOH/THF*	HCl/EtOH*	I ₂ /THF*	LiCl/THF*
2.18b (CH ₂ Ph)	85	75	73	82
2.18c (Ph)	61**	68	68	71
2.18g (4-BrC ₆ H ₄)	-	90	82	88
2.18h (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	88	82	79	84

* розчинник

** в суміші з продуктом **2.19**

Структура отриманих продуктів була підтверджена за допомогою даних ЯМР ^1H , ^{13}C та ІЧ-спектрів, мас-спектрометрії (табл. 2.5-2.8, приклади рисунків в додатку А, рис. А3.2-А3.3), а для сполуки **2.19g** і за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 2.2). В спектрах ЯМР ^1H сполук **2.18** (табл. 2.7, приклади рисунків в додатку А, рис. А1.5-А1.9) спостерігаються характерні сигнали протонів H^8 і H^9 у вигляді дублета та синглета в області 3.92-4.31 м.ч. і 3.85-3.34 м.ч. відповідно, що свідчить про їх трансойдне взаємне розташування. Резонансу протона H^6 відповідає слабкопольний сигнал в області 5.78-5.11 м.ч., представлений у вигляді дублета ($J = 4.3 - 4.8$ Гц). Для точного віднесення сигналів в спектрах ЯМР ^1H сполук **2.18** було виміряно COSY ЯМР ^1H спектр сполуки **2.18d** (додаток А, рис А1.10). В спектрі ЯМР ^{13}C сполуки **2.18d** (125 MHz, CDCl_3) присутній весь набір необхідних сигналів, м.ч.: 21.1 (CH_3), 36.2 (C^{11}), 43.9 (C^9), 46.0 (C^{10}), 46.2 (C^1), 47.7 (C^3), 75.8 (C^9), 89.1 (C^8), 95.4 (C^6), 122.5 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 173.0 ($\text{C}=\text{O}$) (рисунок спектра в додатку А, рис А1.11).

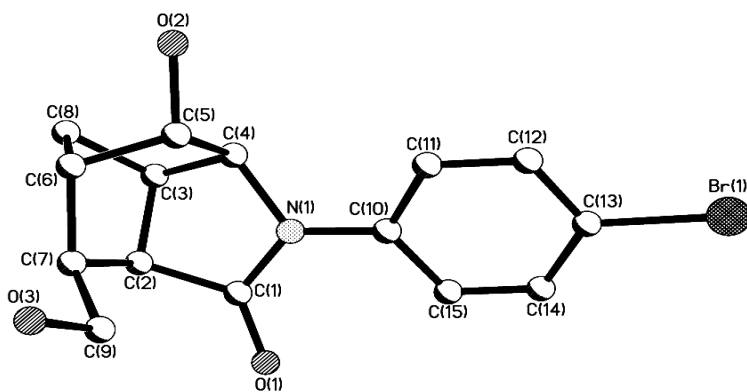


Рис. 2.2 Молекулярна будова продукту **2.19g** за даними РСА

В ІЧ-спектрах синтезованих тетрациклів **2.18a-j** (табл. 2.5, приклади рисунків в додатку А, рис. А2.2-А2.5) лактамний фрагмент представлений смугою поглинання в області $1679\text{-}1702\text{ cm}^{-1}$ ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$). Гідроксильна група представлена інтенсивною смугою поглинання в області $3435\text{-}3355\text{ cm}^{-1}$ [121, 122]. Спектри ЯМР ^1H сполук **2.19** (табл. 2.8, додаток А, рис. А1.12, А1.13) мають принципові відмінності від сполук **2.18**, що дозволяє надійно

Таблиця 2.5

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **2.18a-j**

Сполука, <i>R</i>	$T_{пл}, ^\circ C$	R_f етер	Параметри ІЧ-спектрів, cm^{-1}	Знайдено, %			Брутто- формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.18a Me	166-167	0.64	3400, 2958, 1685, 1320, 1210, 1002, 815	61.28	6.62	7.21	$C_{10}H_{13}NO_3$	61.53	6.71	7.18
2.18b CH_2Ph	178-179	0.33	3355, 2990, 1688, 1520, 1408, 1310, 1050, 1028, 830	70.93	6.31	5.11	$C_{16}H_{17}NO_3$	70.85	6.27	5.17
2.18c Ph	181-182	0.28	3410, 2977, 1693, 1430, 1338, 1007, 841	40.22	5.69	5.44	$C_{15}H_{15}NO_3$	40.02	5.88	5.40
2.18d 4-Me- C_6H_4	155-157	0.41	3368, 2977, 1679, 1501, 1412, 1370, 1013, 796	71.01	6.37	5.23	$C_{16}H_{17}NO_3$	70.85	6.27	5.17
2.18e 4-Cl- C_6H_4	180-182	0.40	3394, 2950, 1681, 1497, 1398, 1009, 827	61.81	4.69	4.81	$C_{15}H_{14}ClNO_3$	61.76	4.84	4.80
2.18f 4-I- C_6H_4	167-168	0.37	3428, 2988, 1685, 1495, 1402, 1012, 835	47.27	3.67	3.83	$C_{15}H_{14}INO_3$	47.02	3.68	3.66

Продовження табл. 2.5

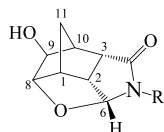
1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.18g 4-Br-C ₆ H ₄	158-159	0.65	3414, 2960, 1685, 1490, 1402, 10010, 827	53.71	4.31	4.25	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₃	53.59	4.20	4.17
2.18h 2-NO ₂ -C ₆ H ₄	186-188	0.78	3435, 2988, 1702, 1553, 1497, 1312, 1009, 799	59.68	4.72	9.15	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅	59.60	4.67	9.27
2.18i 3-NO ₂ -C ₆ H ₄	200-202	0.83	3411, 2953, 1695, 1562, 1507, 1300, 1021, 712	59.72	4.61	9.22	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅	59.60	4.67	9.27
2.18j 4-NO ₂ -C ₆ H ₄	195-197	0.71	3420, 2969, 1701, 1698, 1560, 1501, 1303, 1013, 752	59.53	4.59	9.37	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅	59.60	4.67	9.27

Таблиця 2.6

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **2.19b, g**

№ сполуки, <i>R</i>	T _{пл.} , °C	R _f етер	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Знайдено, %			Брутто- формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.19c Ph	168-170	0.51	3425, 1681, 1564, 1490, 1221, 1009	69.29	6.48	5.53	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	69.48	6.61	5.40
2.19g 4-Br-C ₆ H ₄	183-185	0.82	3411, 3368, 3234, 1674, 1583, 1494, 1252, 1055	53.31	4.51	4.03	C ₁₅ H ₁₆ BrNO ₃	53.27	4.77	4.14

Таблиця 2.7

Параметри спектрів ЯМР ^1H сполук **2.9a-j**, δ , м.ч., КССВ, Гц

Сполука, <i>R</i>	H ¹⁰	H ⁸	H ⁹	H ⁶	H ³	H ²	H ¹	H ^{11s} H ^{11a}	Замісники
2.18a Me	2.22	3.92 $^2J_{7,8}$ 5.0	3.34	5.18 $^2J_{2,6}$ 5.4	3.00	3.21	2.86	1.95 1.56 $^2J_{11s,11a}$ 10.4	2.64 (CH ₃) 4.56 (1H, OH)
2.18b CH ₂ Ph	2.62	3.93 $^2J_{7,8}$ 4.6	3.32	5.01 $^2J_{2,6}$ 5.4	2.99 $^2J_{2,3}$ 9.6	2.77	2.27	2.00 1.58 $^2J_{11s,11a}$ 10.6	4.60 d, 4.00 (d, 14 Hz, 2H, CH ₂ Ph), 7.28 (5H, H ^{Ar}), 5.12 (d, 6 Hz, OH)
2.18c Ph	2.58	4.22 $^2J_{7,8}$ 4.8	3.75	5.63 $^2J_{2,6}$ 5.4	2.91	3.15	2.82	2.20 1.71 $^2J_{11s,11a}$ 10.9	7.38 (5H, Ph), 5.65 (d, 7 Hz, OH)
2.18d 4-Me-C ₆ H ₄	2.63	4.26 $^2J_{7,8}$ 4.7	3.85	5.63 $^2J_{2,6}$ 5.5	2.97 $^2J_{2,3}$ 9.8 $^2J_{3,10}$ 4.8	3.18	2.86	2.24 1.76 $^2J_{11s,11a}$ 10.5	7.45 (2H, H ^{Ar}) 7.17 (2H, H ^{Ar}) 2.34 (CH ₃)
2.18e 4-Cl-C ₆ H ₄	2.59	4.24 $^2J_{7,8}$ 4.9	3.73	5.60 $^2J_{2,6}$ 5.5	2.95 $^2J_{2,3}$ 9.8	3.16	2.86 3J 5.1	2.22 1.72 $^2J_{11s,11a}$ 11.0	7.54 d, 7.30 d (2H, Ar), 5.60 (d, 7 Hz, OH)
2.18f 4-I-C ₆ H ₄	2.60	4.25 $^2J_{7,8}$ 4.8	3.75	5.60 $^2J_{2,6}$ 5.5	2.94 $^2J_{2,3}$ 9.7	3.15	2.86 3J 4.9	2.21 1.73 $^2J_{11s,11a}$ 10.5	7.39 m (4H, Ar)
2.18g 4-Br-C ₆ H ₄	2.60	4.25 $^2J_{7,8}$ 4.5	3.76	5.61 $^2J_{2,6}$ 5.5	2.95 $^2J_{2,3}$ 9.9	3.17	2.87 3J 5.0	2.23 1.74 $^2J_{11s,11a}$ 10.5	7.48 m (4H, Ar)), 5.61 (d, 7 Hz, OH)

Продовження таблиці 2.7

2.9h 2-NO ₂ - C ₆ H ₄	2.72	4.31 ² J _{7,8} 4.6	3.80	5.78 ² J _{2,6} 5.5	2.96 ² J _{2,3} 10.1	3.25	2.96 ³ J 5.0	2.29 1.80 ² J _{11s,11a} 10.5	8.28 m (4H, Ar)
2.9i 3-NO ₂ - C ₆ H ₄	2.69	4.30 ² J _{7,8} 4.8	3.77	5.73 ² J _{2,6} 5.5	2.91 ² J _{2,3} 9.8	3.21	2.93	2.28 1.81 ² J _{11s,11a} 10.3	8.16 m (4H, Ar)
2.9j 4-NO ₂ - C ₆ H ₄	2.71	4.29 ² J _{8,7} 4.5	3.80	5.76 ² J _{2,6} 5.4	2.97 ² J _{2,3} 9.9	3.24	2.97 ³ J 5.0	2.30 1.83 ² J _{11s,11a} 10.8	8.26 d, 7.88 d (2H, Ar)

Таблиця 2.8

Параметри спектрів ЯМР ¹H N-арил-2-гідрокси-9-(гідроксиметил)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-он **2.19b, g**, δ, м.ч.,

КССВ, Гц

Сполука, R	H ³	H ²	H ⁶	H ⁷	H ⁹	H ¹	H ^{8s} H ^{8a}	Замісники
2.19b Ph	3.71 ² J _{3,7} 5.3	3.69	3.44	3.00	2.47	2.49	2.011.38 ² J _{8s,8a} 10.7	7.01 (5H, H ^{Ar}), 5.23 d(3.6 Hz, 1H, OH), 4.55 (1H, CH ₂ OH), 3.17, 2.12 (2H, CH ₂ OH)
2.19g 4-Br-C ₆ H ₄	3.78 ² J _{3,7} 5.2	3.71 ² J 3.1	3.50	3.04	2.45	2.49	1.99 1.41 ² J _{8s,8a} 10.6	7.57 (4H, H ^{Ar}), 5.21 d(3.7 Hz, 1H, OH), 4.59 t(4.1 Hz, 1H, CH ₂ OH), 3.12, 2.23 (2H, CH ₂ OH)

встановлювати їх структуру. В слабкому полі присутні сигнали протонів обох гідроксильних груп в області 5.23-4.55 м.ч. та відсутній дублет, що відповідає резонансу протона при C^5 -атомі Карбону в сполуках зі структурою **2.18**. Мультиплетність сигналів дозволяє надійно розрізняти обидві гідроксильні групи: в той час як гідроксильна група гідрокси-метиленового фрагменту представлена триплетом, гідроксильна група каркасного фрагменту представлена у вигляді дублета. Протон при атомі C^9 зміщений в сильне поле 2.45-2.47 м.ч. і представлений у вигляді мультиплету за рахунок спин-спінової взаємодії з метиленовими протонами при C^{10} і протонами каркасного фрагменту при атомах Карбону C^6 і C^1 . Протони метиленового фрагменту діастереотопні і резонують у вигляді двох однопротонних мультиплетів в області 3.12-2.39 м.ч. Значення різниці хімічних зсувів протонів H^3 і H^2 стають менш помітні і складають 3.78-3.71 та 3.71-3.69 м.ч. відповідно. Протони при C^8 зміщені в сильне поле в область 2.01-1.41 м.ч. ІЧ-спектри сполук **2.19** не дозволяють використовувати їх для розрізнення від сполук **2.18**, так як містять ті ж самі набори смуг. ІЧ-спектри сполук наведені в додатку А (рис. А2.4, А2.5).

На рис. 2.3 представлена схема мас-спектрального розпаду сполуки **2.18b**. Аналіз спектру (додаток А, рис. А3.2) дозволяє виділити три основних напрямку фрагментації тетрациклічних сполук **2.18b** під дією електронного удару: шлях **A** полягає в протонуванні вихідної молекули та утворенні іону (M^*+1), який перегрупується в більш стабільний іон F_1 і далі перетворюється в іон F_2 . Останній легко втрачає алільний радикал і трансформується в катіон-радикал F_3 , а далі в стабільний катіон F_4 .

Шлях **B** включає втрату на першій стадії радикала Гідрогену з утворенням надзвичайно низькостабільного іону (M^*-1), який підлягає ретродієновому розпаду з утворенням іону F_4 (2.2%).

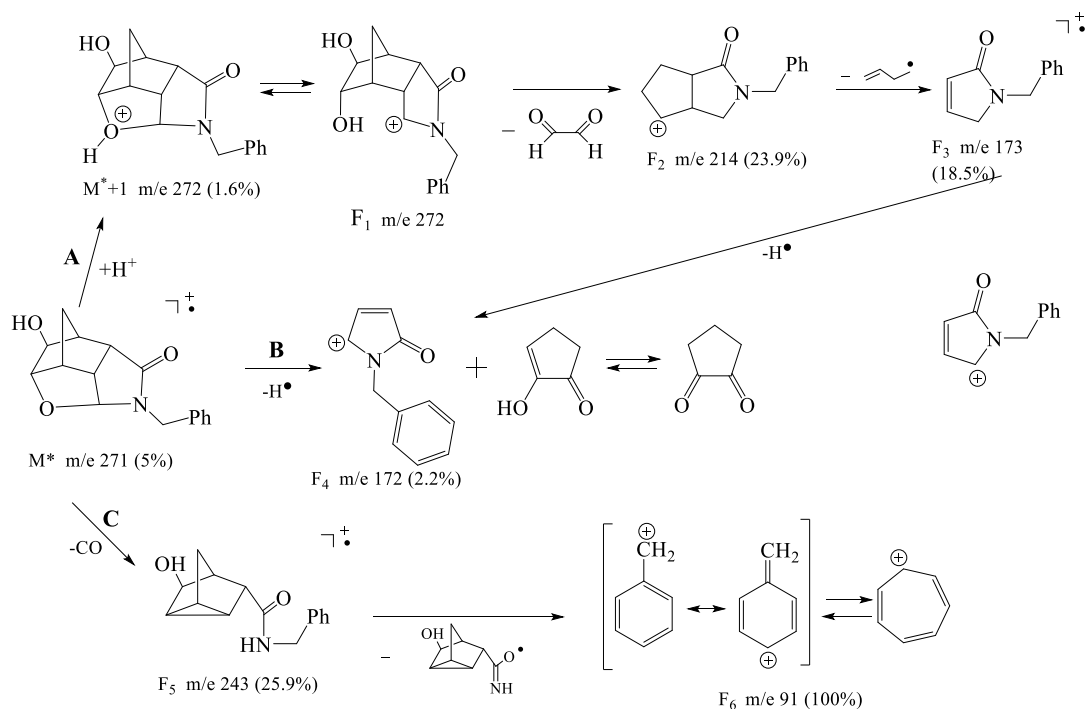
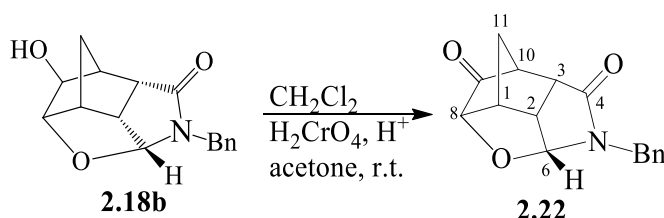


Рис. 2.3 Схема мас-спектрального розпаду N-бензил-екзо-2-гідрокси-6-аза-4-оксатетрацикло[5.2.1.1^{3,5}.0^{8,9}]ундекан-7-ону (**2.18b**).

Шлях С передбачає на першій стадії декарбоксилювання лактамного циклу з утворенням іону F₅, який згодом втрачає гідроксинортрицикленовий фрагмент з утворенням іону F₆, при цьому інтенсивність фрагментів F₇ складає 100% внаслідок високої стійкості катіонів бензильного типу. Інтенсивність фрагменту F₆ в спектрі складає 25.9%, що свідчить про переважний перебіг фрагментації за цим шляхом.

На прикладі сполуки **2.18b** показано можливість окиснення гідроксильної групи з утворенням кетону **2.22**, вихід складає 67%.



Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.22** (методика 2.6) відрізняється від вихідної сполуки незначним зсувом всіх сигналів в слабе поле, а також відсутністю сигналу в області 3.4 м.ч., який відповідає резонансу протону при атомі C⁹.

В ІЧ-спектрі сполуки **2.22** відсутня смуга поглинання гідроксильної групи і присутні смуги поглинання при 1688 и 1759 см^{-1} , які відповідають поглинанню карбонільних груп кетонного і лактамного фрагментів, відповідно.

Таким чином, при дослідженні особливостей відновлення імідів та епоксидів ряду норборнана борогідридом натрію в різних умовах нами було показано, що відновлення епоксидів борогідридом натрію в тетрагідрофурані з додаванням метанолу відбувається з утворенням двох типів продуктів (три- та тетрациклічних), в залежності від замісника біля атому Нітрогену. Встановлено умови для цілеспрямованої трансформації епоксидів 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.

РОЗДІЛ 3

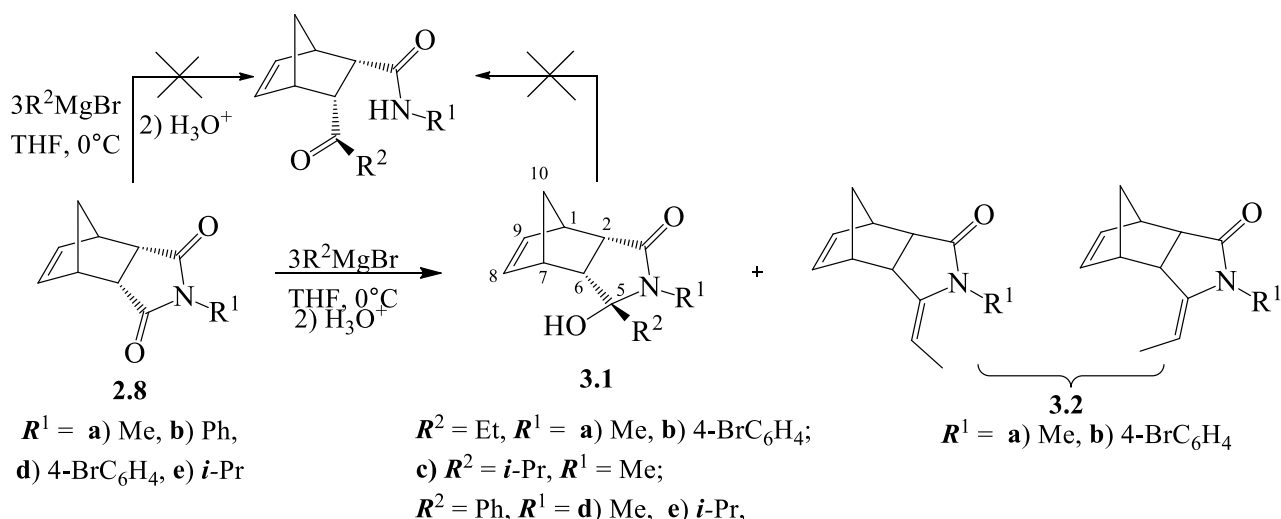
ІМІДИ, ЕПОКСИІМІДИ, АЗИРИДИНОІМІДИ ТА АМІДОКИСЛОТИ РЯДУ НОРБОРНЕНА В РЕАКЦІЯХ З МЕТАЛООРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ ТА АРИЛСУЛЬФОНІЛАЗИДАМИ

3.1 Іміди ряду норборнена в реакціях з металоорганічними сполуками

У літературі представлена велика кількість даних відносно реакційної здатності імідів з різними нуклеофільними агентами, однак ці відомості для імідів на основі ендікової кислоти представлені в малому обсязі. Більш того, іміди, які містять каркасний фрагмент, часто мають принципові відмінності, що й викликало інтерес до їх вивчення.

Одними з перших нуклеофільних реагентів для наших досліджень були обрані реактиви Грін'єра. Встановлено, що при проведенні реакції імідів **2.8** з триразовим надлишком етил- та ізопропілмагнійброміду (методика 3.1) утворюється суміш гідроксипіролідону **3.1** і нестійких продуктів його дегідратації **3.2** (осмолюються при зберіганні), хроматографічне розділення яких неможливе, оскільки при контакті з силікагелем відбуваються більш глибокі хімічні перетворення. Зменшення кількості реактиву Грін'єра приводить до істотного зменшення виходу, в той час як використання більшої кількості не впливає на будову продуктів і не приводить до збільшення виходу. У вільному вигляді були виділені: нестійкий продукт **3.1b**, який достатньо швидко дегідратується в **3.2b** за кімнатної температури і повільніше при охолодженні, а також стійкі продукти **3.1c-3.1e**. Сполуку **3.1a** виділити у вільному стані не вдалося, а був виділений продукт її дегідратації **3.2a**.

Подальше вивчення цих реакцій показало, що виділення нестійких гідроксипохідних **3.1b-3.1d** з більш високими виходами можливо в тому випадку, коли обробку реакційної суміші проводити в більш м'яких умовах, і замість розчину хлоридної кислоти використовувати насичений розчин хлориду амонію.



Цікавим є сам факт виділення сполук з будовою **3.1b-3.1d**, які виявились достатньо стійкими і не перетворюються у відповідні амідокетони в умовах проведення реакції.

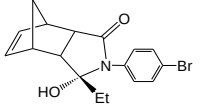
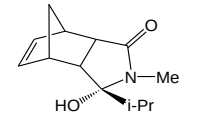
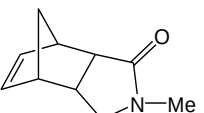
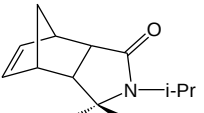
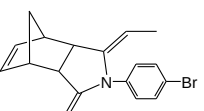
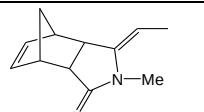
ІЧ-спектри сполук **3.1** (табл. 3.1, додаток А, рис. А2.7- А2.8) містять смугу поглинання в області 3230 см^{-1} (яка відсутня у сполук **3.2**), що свідчить про наявність гідроксильної групи, а також смугу поглинання карбонільної групи в області 1660 см^{-1} . Більш інформативними для ідентифікації сполук **3.1** та **3.2** виявились спектри ЯМР 1H (табл. 3.2). Принципові відмінності для **3.1** і **3.2** спостерігаються в положенні сигналів атомів замісника, а саме: при утворенні подвійного зв'язку сигнал метильної групи пропіленового фрагменту представлений у вигляді дублета (6.5 Гц) в сильному полі (1.75 м.ч.), а також з'являється однопротонний мультиплет в слабкому полі (4.53 м.ч.) метинової групи. В той час в спектрах **3.1** присутні сигнали, які належать метиленовій та метильній групам етильного замісника (0.83 і 1.52 м.ч. відповідно) у вигляді нерозділених квадруплета і триплета.

Також було вивчено поведінку імідів ряду норборнена в реакціях з іншими металоорганічними сполуками, зокрема, з фенілацетиленмагній бромідом і N-магнійбромідними похідними піперидину і морфоліну.

Використання в якості нуклеофілу фенілацетиленмагній броміду при еквімолярному співвідношенні з імідами приводить до утворення продуктів **3.3a-d** (методика 3.2), при цьому використання надлишку металорганічної сполуки не впливає на вихід і будову продуктів реакції.

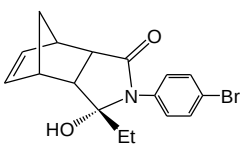
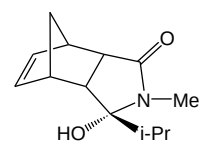
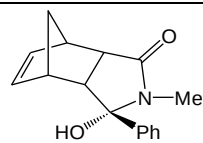
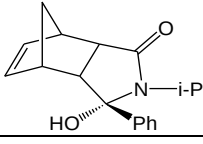
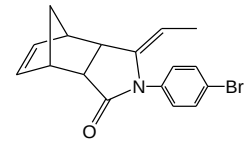
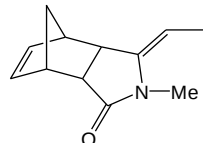
Таблиця 3.1

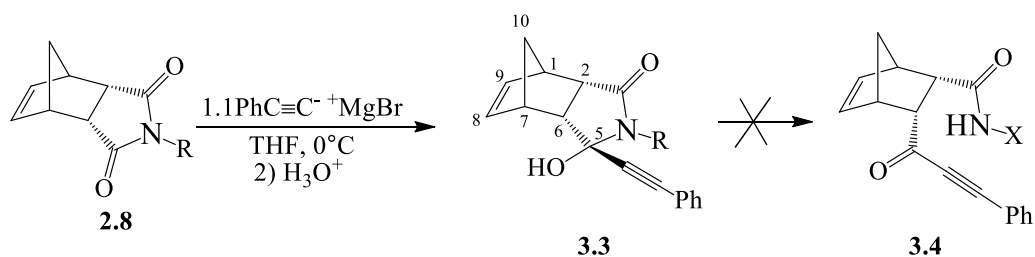
Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **3.1b-e**, **3.2a-b**

№	Сполука	Вихід , %	Rf (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ- спектрів, см ⁻¹	Дані елементного аналізу		
						Знайдено, N, %	Формула	Розраховано, N, %
3.1b		60	0.81	98-99	-	3.99	C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₂	4.02
3.1c		75	0.55	157-158	3225, 2980, 2880, 1650, 1450, 1390, 1315, 1185, 1140, 1110, 1050, 1020, 850, 735	6.32	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	6.33
3.1d		82	0.35	195-196	3320, 2985, 1660, 1450, 1360, 1210, 1115, 1050, 1000, 765, 710, 635.	5.51	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	5.49
3.1e		85	0.72	153-155	-	5.28	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	5.32
3.2a		40	0.48	134-135	3010, 2225, 2980, 2880, 1650, 1450, 1390, 1315, 1185, 1140, 1110, 1050, 1020, 850, 735.	4.31	C ₁₇ H ₁₆ BrNO	4.24
3.2b		90	0.56	масло	-	7.29	C ₁₂ H ₁₅ NO	7.40

Таблиця 3.2

Параметри спектрів ЯМР ^1H сполук **3.1b-e**, **3.2a-b** (м.ч., КССВ, Гц)

№	Сполука	H ⁸	H ⁹	H ⁶	H ²	H ⁷	H ¹	H ^{10s} , H ^{10a}	Замісники
3.1b		6.28 $^2J_{8,9}$ 5.5	5.87 $^2J_{9,8}$ 5.3	2.82, $^2J_{6,2}$ 7.9	3.10	3.06	3.0 0	1.37	7.54, 7.04 (д, 4H, Ar) 1.62 (м, 2H, $\text{CH}_2(\text{Et})$) 0.83 (т, $J_{13,12}$ 7.4, 3H, - $\text{CH}_3(\text{Et})$) 5.62 (с, 1H, - OH)
3.1c		6.26		2.83	3.00	3.08	3.0 5	1.65 1.50 $^2J_{10s,10a}$ 6.7	2.53 (с, 3H, N - Me) 2.09 (дк, $J = 6.8$, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$) 1.06 (д, $J = 6.7$, 3H, $\text{Me}(i\text{-Pr})$) 0.74 (д, $J = 7.00$, 3H, $\text{Me}(i\text{-Pr})$)
3.1d		6.35		2.99	3.34	3.32	3.1 9	1.39 1.64 $^2J_{10s,710a}$ 8.6	2.52 (с, 3H, N - Me) 7.37 (м, 5H, Ph) 3.44 (с, OH)
3.1e		6.28	6.22	2.92	3.20	3.40	2.9 7	1.38 1.59 $^2J_{10s,10a}$ 6.7	7.38 (м, 5H, Ph) 2.17 (дк, $J = 6.8$, 1H, $\text{CH}(\text{Me})_2$) 1.16 (м, 6H, $\text{Me}(i\text{-Pr})$)
3.2a		6.20	6.11	3.25 $^2J_{6,2}$ 8.2	3.35	3.33	3.3 1	1.76 1.46 $^2J_{10s,10a}$ 6.7	7.45 (д, 2H, Ar), 7.06 (д, 2H, Ar) 4.32 (к, $J = 6.2$, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$) 1.60 (д, $J = 6.7$, 3H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$)
3.2b		6.24 $^2J_{8,9}$ 5.6	5.92 $^2J_{9,8}$ 5.5	3.10 $^2J_{6,2}$ 7.9	3.24	3.20	3.0 0	1.58 1.43 $^2J_{10s,10a}$ 8.6	2.55 (с, 3H, N- Me) 4.51 (к, $J = 7.13$, 1H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$) 1.75 (д, $J = 6.53$, 3H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$)



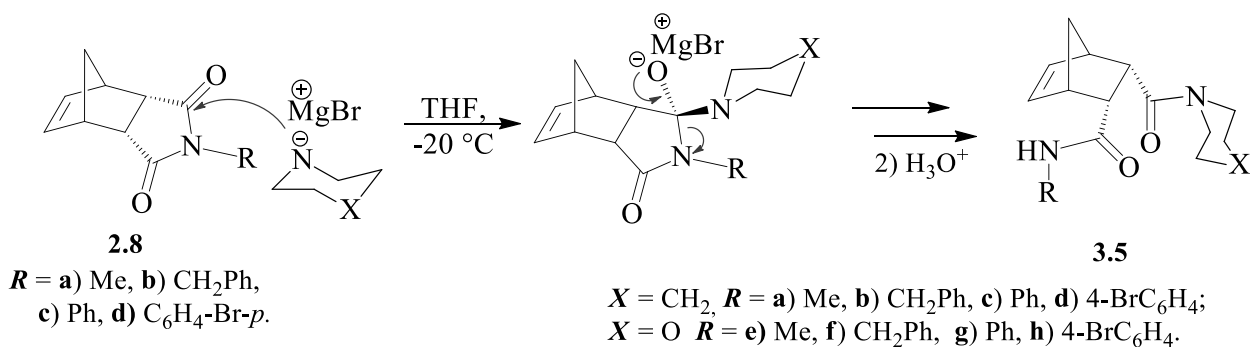
$R =$ a) Me, b) CH_2Ph , c) Ph, d), 4- BrC_6H_4 ;

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук **3.3a-d** наведені в експериментальній частині, методика 3.2. Структура і склад сумішей встановлені за допомогою даних ІЧ- та ЯМР спектрів (додаток А, рис. А1.18-А1.19). ЯМР ^1H спектри містять всі необхідні сигнали протонів. Зважаючи на несиметричність молекули резонансні піки атомів Гідрогену при C^8 і C^9 атомах Карбону представлені окремими мультиплетами в області 6.1-6.3 м.ч. у вигляді дублета дублету за рахунок спин-спінової взаємодії між собою і з предмістковими протонами при атомах C^7 і C^1 . Коли спектр вимірювали в дейтеродиметилсульфоксиді, сигнал атома Гідрогену гідроксильної групи був представлений синглетом біля 7 м.ч.. В ІЧ-спектрах присутня смуга поглинання в області $3468\text{--}3258\text{ см}^{-1}$, що відповідає валентним коливанням гідроксильної групи, а також інтенсивна смуга поглинання в області $1670\text{--}1631\text{ см}^{-1}$, що відповідає валентним коливанням карбонільної групи лактамного фрагменту.

Для сполук **3.3** наявність рівноваги з нециклічною формою **3.4** в розчинах хлороформу, ДМСО, а також в кристалічному вигляді (відсутність в ІЧ-спектрах двох смуг поглинання обох карбонільних груп в **3.4**) не встановлено.

Навпаки, взаємодія імідів **2.8a-d** з магній піперидин-1-ид і морфолін-1-ид бромідом відбувається з утворенням виключно продуктів розкриття імідного циклу – діамідів **3.5a-h**.

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук **3.5a-h** наведені в експериментальній частині, методика 3.3.

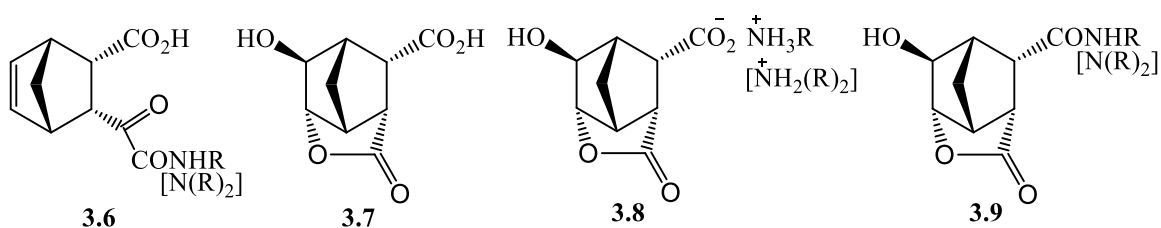


Відмінність в напрямках трансформації імідів під дією С-магнійбромідів та N-магнійбромідів може бути пояснена тим, що в останньому випадку розрив C-N зв'язку, що приводить до утворення діамідів, відбувається легше за рахунок оточення атома Карбону трьома електроноакцепторними групами.

Спектри ЯМР ^1H сполук **3.5a-h** (параметри спектрів наведені в експериментальній частині, методика 3.7, додаток А, рис. А1.20-А1.21) містять всі необхідні сигнали даної структури, реперними є сигнал протону амідної групи в області 9.93-8.09 м.ч., а також сигнали протонів піперидинового і морфолінового фрагментів в області 2.05-3.51 м.ч. В ІЧ-спектрах отриманих діамідів **3.5** присутня смуга поглинання в області 3290 cm^{-1} , що відповідає валентним коливанням групи N-H, смуги поглинання обох карбонільних груп в області $1680\text{-}1620\text{ cm}^{-1}$, а також смуги в області $1562\text{-}1538$ і $1285\text{-}1269\text{ cm}^{-1}$, які відповідають смугам “амід II” і “амід III” ($\delta_{\text{N-H}}$, $\nu_{\text{C-N}}$) [121].

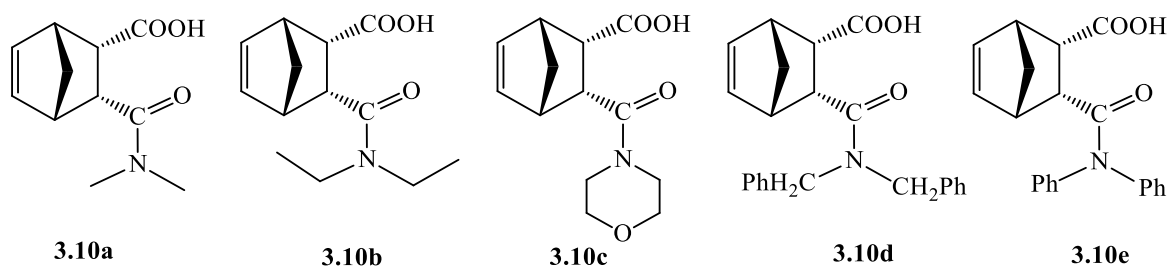
3.2 Гетероциклізація амідокислот ряду норборнена в реакціях з арилсульфонілазидами

Амідокислоти **3.6** є найменш вивченими продуктами трансформації ендікового ангідриду. В літературі практично відсутні дані про перетворення цих сполук за участю напруженого подвійного зв'язку.



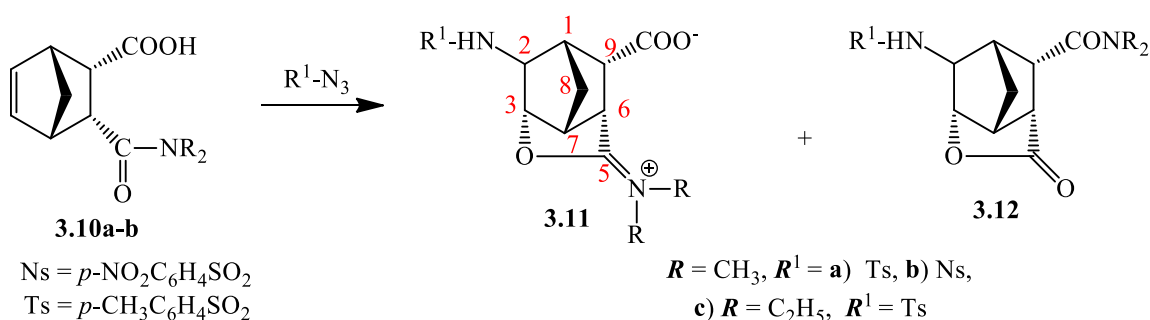
Окиснення сполук **3.6** ($R = \text{Alk}$, cyclo-Alk , Ar ; $\text{N(R)}_2 = \text{піролідиніл}$, морфоліно , піперидино та інші) пероксикислотами в залежності від природи замісника приводить до утворення трьох типів сполук **3.7-3.9**, які були виділені як в індивідуальному стані, так і у вигляді нерозділених сумішей [123]. Серед цих сполук амідолактони **3.9** є найменш вивченими; для їх отримання був запропонований зручний спосіб, що полягає в амінолізі епоксидендикового ангідриду в м'яких умовах [124-125]. Реакції амідокислот **3.6** з іншими електрофільними реагентами раніше не вивчались. Оскільки сполуки **3.7-3.9** є продуктами внутрішньомолекулярної циклізації епоксидів, які є проміжними продуктами при окисненні подвійного зв'язку, дослідження взаємодії амідокислот **3.6** з іншими електрофільними реагентами дозволить, на нашу думку, розширити різноманітність продуктів цих реакцій і уявлення про механізми їх утворення. Серед електрофільних реагентів особливої уваги заслуговують сульфонілазиди, яким властива висока реакційна здатність по відношенню до ненасичених зв'язків, особливо напружених [126-129].

У даній роботі як реагенти були обрані доступні тозилазид і *n*-нітрофенілсульфонілазид, які були синтезовані за відомими методиками [130] (методика 3.4). Також були використані відомі амідокислоти **3.10a-d**, які було отримано за стандартною методикою взаємодією еквімолярних кількостей ендикового ангідриду і відповідного аміну в бензолі за кімнатної температури [123] (методика 3.5). Реакції амідокислот з азидами проводили в безводному хлороформі, а також в бензолі та ацетонітрилі, як за кімнатної температури, так і при кип'ятінні. Склад продуктів реакції визначається структурою субстрату та умовами її проведення.



При взаємодії амідокислот **3.10a, b** з тозилазидом (методика 3.6), а також амідокислоти **3.10a** з *n*-нітрофенілсульфонілазидами в киплячому хлороформі були отримані суміші сполук, які вдалось розділити завдяки їх різній розчинності в органічних розчинниках.

На підставі даних спектрального і рентгеноструктурного аналізу отриманим сполукам були приписані структури цвітер-іонів **3.11a-c** і амідолактонів **3.12a-c**.



Аналіз ІЧ-спектрів (табл. 3.3) дозволив зробити попередні висновки про характер функціональних груп, які утворились: в спектрах сполук **3.11a-c** присутні смуги поглинання іонізованої карбоксигрупи в області 1600 cm^{-1} , тоді як в спектрах амідолактонів **3.12a-c** є смуги поглинання карбонільних груп як лактонного ($1775\text{--}1760\text{ cm}^{-1}$), так і амідного ($1670\text{--}1635\text{ cm}^{-1}$) фрагментів [121-122]. Основними сигналами в спектрах ЯМР ^1H (табл. 3.4, додаток А, рис. А1.22), що свідчать про різну будову отриманих сполук, є сигнали протонів при атомах C^2 і C^3 . В спектрах амідолактонів **3.12a-c** ці сигнали представлені синглетом (4.1 м.ч.) і дублетом (4.3 м.ч.) відповідно; для цвітер-іонних структур **3.11a-c** положення сигналу C^3 істотно не змінюється, тоді як протон при C^2 резонує в більш сильному полі (3.9–2.8 м.д.). Остаточний висновок про будову цвітер-іонів **3.11a-c** був зроблений на підставі даних рентгеноструктурного аналізу сполуки **3.11a**.

Рентгеноструктурне дослідження показало, що в кристалі сполука **3.11a** існує у вигляді моногідрату (рис. 3.1). Довжини зв'язків $\text{O}(3)\text{--C}(9)$ [$1.223(3)\text{ Å}$] і $\text{O}(2)\text{--C}(9)$ [$1.234(3)\text{ Å}$] мало відрізняються, що характерно для карбоксилат-аніону (середня довжина зв'язку C--O в карбоксилат-аніоні 1.254 Å [131]).

Довжина зв'язку N(2)–C(1) 1.296(2) Å порівняно з середнім значенням [131] для зв'язку $Csp^2=N^{3+}$ (1.316 Å), що дозволяє припустити локалізацію позитивного заряду на атомі N2.

Таким чином, сполука **3.11a** в кристалі знаходиться в цвітер-іонній формі. П'ятичленний гетероцикл має конформацію *конверт*. Відхилення атома C(7) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає 0.61 Å. Для обох п'ятичленних карбоциклів, які входять в склад каркасної сполуки, також встановлена конформація *конверт*. Відхилення атому C(8) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу C(7)C(2)C(3)C(4)C(8) складає 0.84 Å, а для циклу C(7)C(6)C(5)C(4)C(8) – 0.84 Å. Карбоксильна група має *ендо*-, а замісник при атомі C5 – *екзо*-орієнтацію (торсіонні кути C(7)C(2)C(3)C(9) 138.5(2), N(1)C(5)C(6)C(7) 108.3(2) град відповідно).

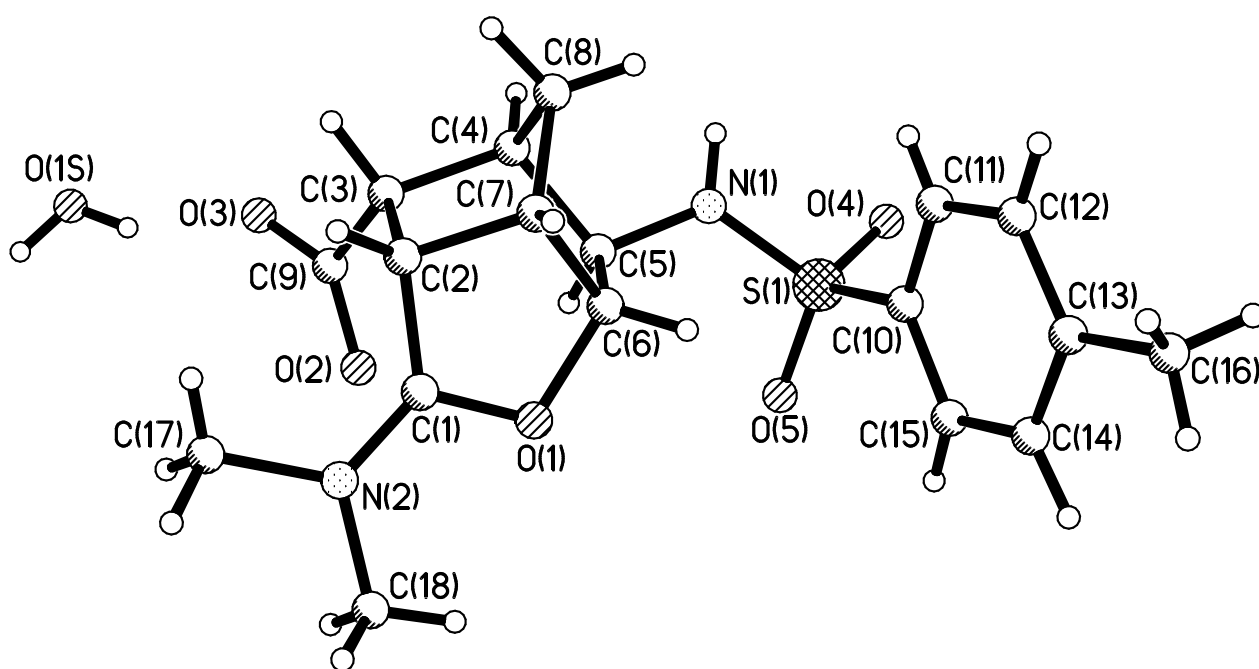


Рис.3.1 Молекулярна структура моногідрату сполуки **3.11a** за даними РСА

Таке розташування замісників приводить до утворення скороченого внутрішньомолекулярного контакту N(5)–C(9) 2.79 Å (сума Ван-дер-Ваальсових радіусів 2.87 Å [132]).

Таблиця 3.3

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів продуктів гетероциклізації амідокислот з арилсульфонілазидами **3.26a-c**, **3.27a-f**

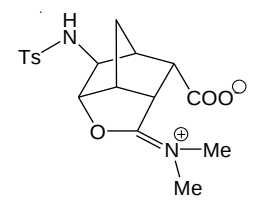
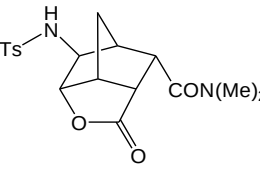
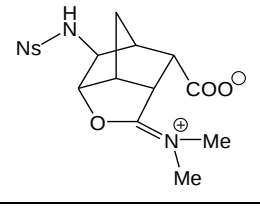
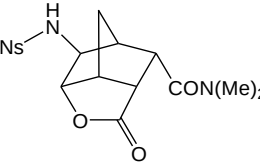
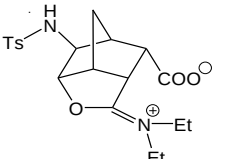
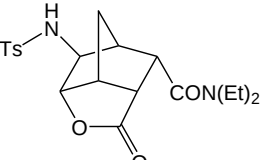
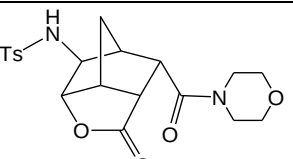
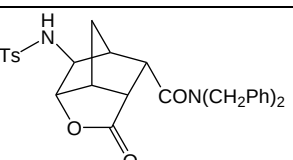
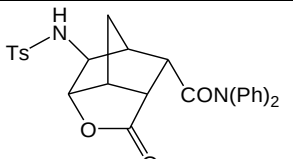
№	Сполука	Вихід, %	R_f (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ- спектрів, cm^{-1}	Дані елементного аналізу		
						Знайдено, N, %	Формула	Розраховано, N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.11a		17	0.15	238 разл.	3170, 3010, 2985, 1695, 1600, 1398, 1317, 1160, 1110, 950, 900, 824, 760, 665	7.06	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	7.40
3.12a		64	0.55	82-83	3270, 3010, 2995, 2145, 1772, 1640, 1600, 1460, 1340, 1169, 1095, 1030, 828, 670	7.38	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	7.40
3.11b		52	0.20	249 разл.	3155, 3010, 2985, 1680, 1620, 1370, 1330, 1185, 1160, 935, 920, 846, 730, 683	10.30	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	10.26
3.12b		48	0.45	102-103	3255, 3010, 2995, 1765, 1670, 1625, 1380, 1320, 1095, 1010, 834, 615	10.19	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	10.26

табл. 3.3 - продовження

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.11c		54	0.17	230 разл.	3165, 3010, 2985, 1675, 1615, 1415, 1325, 1150, , 950, 900, 825, 760, 665	6.68	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	6.89
3.12c		41	0.45	102-103	3230, 3010, 2995, 2158, 1780, 1635, 1585, 1470, 1250, 1195, 1045, 864, 655	6.92	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	6.89
3.11d		96	0.56	86-87	3280, 3010, 2995, 1772, 1640, 1590, 1480, 1347, 1185, 875, 634	6.59	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	6.66
3.12e		86	0.68	138-139	3255, 3010, 2995, 1760, 1655, 1590, 1477, 1275, 1185, 1083, 1030, 856, 629	5.29	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₅ S	5.28
3.12f		72	0.73	115-116	3265, 3010, 2995, 1765, 1640, 1615, 1435, 1335, 1265, 1135, 1019, 855, 665	5.60	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	5.57

Таблиця 3.4

Параметри спектрів ЯМР ^1H продуктів гетероциклізації амідокислот з арилсульфонілазидами **3.11a-c**, **3.12a-f**, δ , м.ч., КССВ, Гц

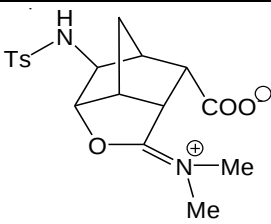
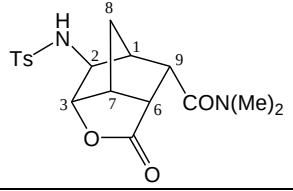
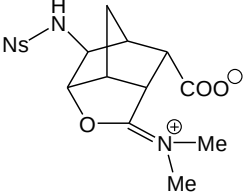
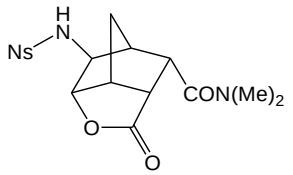
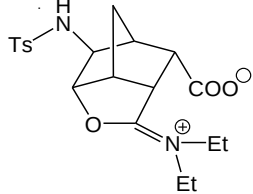
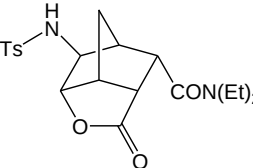
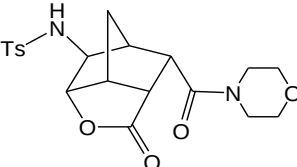
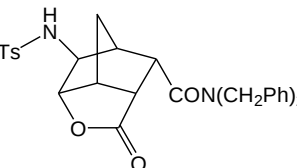
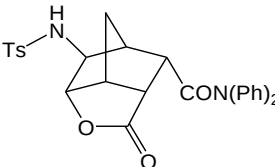
№	Сполука	H ¹	H ²	H ³	H ⁶	H ⁷	H ⁸	H ⁹	N–H	Замісники
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3.11a		2.36	2.87	4.33 $^2J_{3,7}$ 4.75	3.2 5	2.8 9	1.98 1.64 $^2J_{8s,8a}$ 11.58	3.16	7.86	7.63 (д, 2H, Ar), 7.42 (д, 2H, Ar), 2.27 (с, 6H, =N ⁺ (Me) ₂), 2.38 (с, 3H, Ar-Me)
3.12a		2.4 1	4.05	4.35 $^2J_{3,7}$ 4.75	3.3 1	2.7 3	1.88 1.52 $^2J_{8s,8a}$ 11.63	2.86	7.42	7.65 (д, 2H, Ar), 7.38 (д, 2H, Ar), 2.27 (с, 6H, -N(Me) ₂), 2.39 (с, 3H, Ar-Me)
3.11b		2.38	2.89	4.42 $^2J_{3,7}$ 4.75	3.3 2	2.9 1	2.00 1.72 $^2J_{8s,8a}$ 11.72	3.20	8.12	7.95 (д, 2H, Ar), 7.87 (д, 2H, Ar), 2.29 (с, 6H, =N ⁺ (Me) ₂)
3.12b		2.4 8	4.15	4.39 $^2J_{3,7}$ 4.75	3.4 2	2.7 4	1.98 1.65 $^2J_{8s,8a}$ 11.65	2.82	8.42	7.98 (д, 2H, Ar), 7.88 (д, 2H, Ar), 2.38 (с, 6H, -N(Me) ₂)

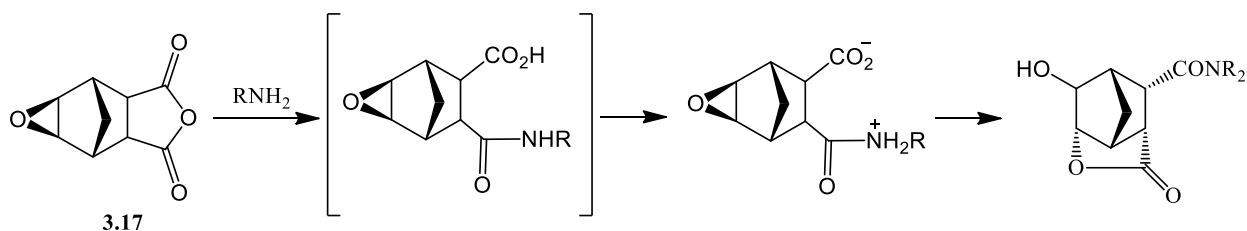
Табл. 3.4 - продовження

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3.11c		2.47	2.75	4.47 ² J _{3,7} 4.63	3.2 4	2.8 9	1.97 1.64 ² J _{8s,8a} 11.42	3.18	7.86	7.65 (м, 2H, Ar), 7.41 (м, 2H, Ar), 2.92 (м, 4H, -CH ₂ CH ₃), 2.30 (м, 6H, -CH ₂ CH ₃), 2.35 (с, 3H, Ar-Me)
3.12c		2.5 1	4.02	4.30 ² J _{3,7} 5.08	3.5 1	2.6 9	1.85 1.39 ² J _{8s,8a} 11.91	2.74	8.34	7.65 (м, 2H, Ar), 7.43 (м, 2H, Ar), 2.38 (м, 6H, -CH ₂ CH ₃), 2.92 (м, 4H, -CH ₂ CH ₃), 2.41(с, 3H, Ar-Me)
3.12d		2.5 5	4.12	4.25 ² J _{3,7} 5.11	3.5 1	2.7 2	1.83 1.38 ² J _{8s,8a} 11.83	2.69	7.16	7.68 (м, 2H, Ar), 7.45 (м, 2H, Ar), 2.29, 3.15 (м, 4H, морфоліл), 2.33 (с, 3H, Ar-Me)
3.12e		2.4 8	4.08	4.30 ² J _{3,7} 5.10	3.6 2	2.8 1	1.81 1.40 ² J _{8s,8a} 11.72	2.77	7.28	7.64 (м, 2H, Ar), 7.40 (м, 2H, Ar), 7.21 (м, 10H, -CH ₂ -Ph), 2.40 (с, 3H, Ar-Me) 2.23 (с, 4H, -CH ₂ -Ph)
3.12f		2.5 3	4.92	4.30 ² J _{3,7} 5.07	3.4 8	2.7 3	1.82 1.42 ² J _{8s,8a} 11.78	2.72	7.56	7.67 (м, 2H, Ar), 7.45 (м, 2H, Ar), 2.42 (с, 3H, Ar-Me), 7.21 (м, 10H, -N(Ph) ₂)

Карбоксильна група розвернута таким чином, що зв'язок C(9)–O(3) знаходиться в ас-конформації відносно зв'язку C(2)–C(3) [торсіонний кут C(2)C(3)C(9)O(3) 135.9(2) град]. Сульфоксидна група має +sc-орієнтацію відносно зв'язку C(5)–C(6) [торсіонний кут S(1)N(1)C(5)C(6) 64.6(2) град] і розташована таким чином, що зв'язок O(5)–S(1) знаходиться в конформації, проміжної між *sp* та +*sc* відносно зв'язку N(1)–C(5) [торсіонний кут O(5)S(1)N(1)C(5) 31.3(2) град]. Толільний замісник знаходиться практично перпендикулярно зв'язку N(1)–C(5) і помітно розвернутий відносно зв'язку N(1)–S(1) [торсіонні кути C(10)S(1)N(1)C(5) –84.5(2) град, N(1)S(1)C(10)C(11) –47.3(2) град відповідно]. Таке розташування замісників приводить до виникнення достатньо сильного відштовхування між атомом C(10) ароматичного циклу і біциклогептановим фрагментом [вкорочений внутрішньомолекулярний контакт H(6)•••C(10) 2.64 Å (3.87 Å)]. Також, в молекулі **3.11a** виявлено достатньо сильне відштовхування між диметиламіногрупою і атомами п'ятичленного гетероциклу [вкорочені внутрішньомолекулярні контакти H(17A)•••C(2) 2.64 (3.87), H(17A)•••H(2) 2.21 (3.34), H(2)•••C(17) 2.79 (3.87), H(18B)•••O(1) 2.36 Å (3.46 Å)]. В кристалі молекули **3.11a** утворюють димери, в яких цвітер-іони зв'язані один з одним за допомогою двох місткових молекул води за рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків O(1)S–H(1)Sa•••O(2) (1 – *x*, –*y*, 1 – *z*) (H•••O 2.03 Å, O–H•••O 160 град) і O(1)S–H(1)Sb•••O(3) (H•••O 1.91 Å, O–H•••O 157 град). Димери утворюють стопки вздовж кристалографічного напрямлення [0 1 0], які зв'язані між собою міжмолекулярним водневим зв'язком N(1)–H(1)N•••O(1)S (1 – *x*, 0.5 + *y*, 0.5 – *z*) (H•••O 1.93 Å, N–H•••O 174 град). В кристалі виявлені і більш слабкі міжмолекулярні водневі зв'язки C(2)–H(2)•••O(3) (1 – *x*, –0.5 + *y*, 0.5 – *z*) (H•••O 2.32 Å, C–H•••O 155 град) та C(7)–H7•••O4' (*x*, *y* – 1, *z*) (H•••O 2.41 Å, C–H•••O 130 град).

Виділення сполук з будовою цвітер-іонів **3.11a-c** можна вважати достатньо незвичним. Сполуки подібної будови **3.14** раніше розглядались лише як можливі інтермедіати внутрішньомолекулярної циклізації, що супроводжує,

Виділення сполук двох типів в реакціях амідокислот ряду норборнена з сульфоніазидами є, напевно, наслідком конкурентної участі двох нуклеофільних центрів (атомів Оксигену карбоксильної і амідної груп) в реакціях внутрішньомолекулярного розкриття азиридинового циклу. Теоретичні уявлення про розподіл електронної густини в цих угрупованнях дозволяють віддати перевагу більш нуклеофільній амідній групі, однак квантово-хімічне дослідження лактонізації епоксидендикувального ангідриду **3.17**, яке було виконано нещодавно [136], під дією амінів в нейтральному середовищі показало, що за відсутності розчинників, здатних специфічно сольватувати субстрат, гетероциклізації передуює внутрішньо-молекулярний перенос протону карбоксильної групи на амідну. Таким чином, в гетероциклізації приймає участь більш нуклеофільна, іонізована карбоксильна група, що приводить до утворення амідолактонів **3.9** в якості єдиних продуктів реакції.

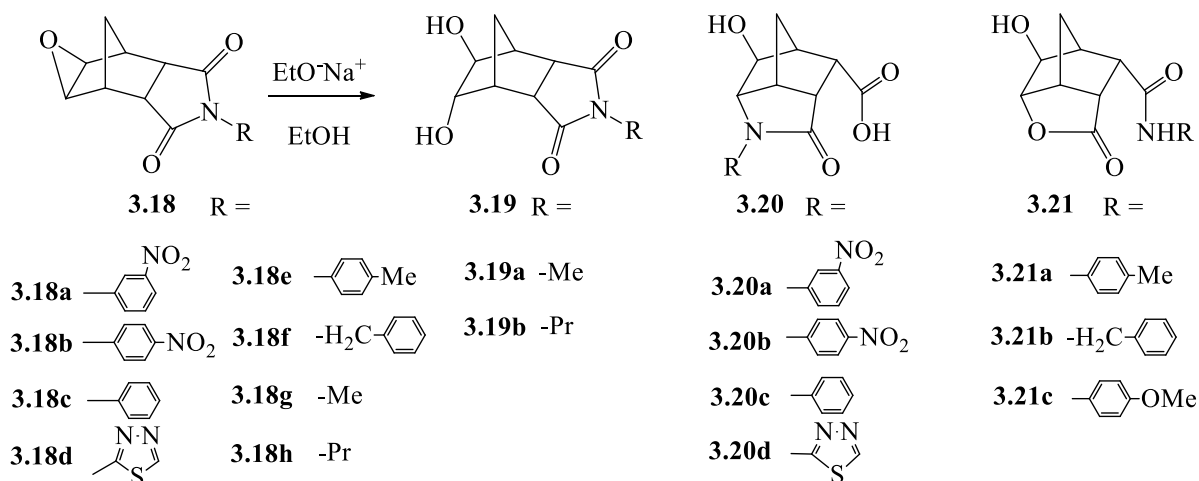


Можливо, перенос протону передуює гетероциклізації у вивченій нами реакції амідокислот з азидами. Утворення сумішей сполук при включенні в молекули амідокислот об'ємних диметил- і диетиламіногруп може стати результатом додаткового стеричного екранування атому Нітрогену, що перешкоджає переносу протона.

3.3 Реакції епоксидів та азиридиномідів з металоорганічними сполуками, які містять зв'язок С-метал

В літературі [119] описані реакції внутрішньо-молекулярної циклізації епоксидів ряду норборнена **3.18** при взаємодії з етилатом натрію. Показано, що в залежності від природи замісника біля атому Нітрогену можливе

утворення трьох типів продуктів - дигідроксиїмідів **3.19**, азабренданонів **3.20** та амідолактонів **3.21**.

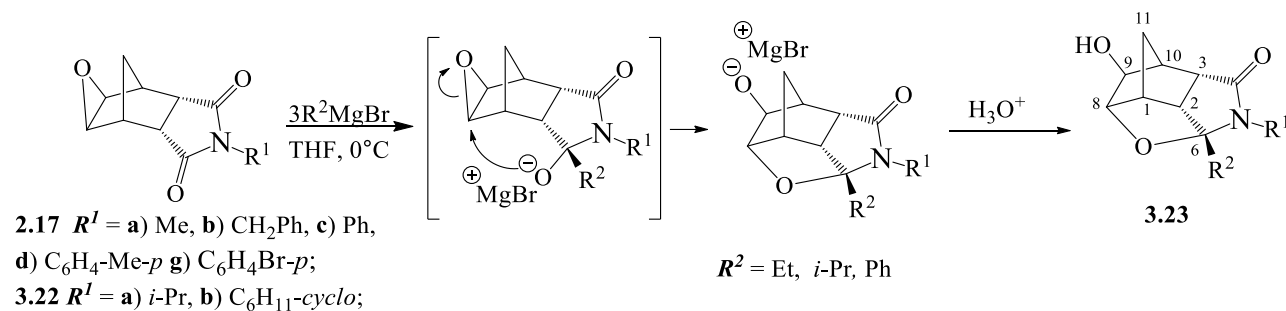


Будова отриманих продуктів узгоджується з впливом електронних ефектів замісників, для кожного типу продукту запропонований можливий механізм утворення [119], однак цікавим і не зовсім зрозумілим в даному випадку, є утворення дигідроксиїмідних сполук **3.19**, оскільки замісники з позитивними електронними ефектами приводять до неконкурентного утворення продуктів **3.19** або **3.20**.

Для подальшого розширення уявлення про особливості взаємодії епоксидів норборненового ряду з нуклеофільними реагентами було проведено дослідження їх взаємодії з різними металоорганічними сполуками: реактивами Гріньяра, Йоцича, а також з натрієвими та літієвими N- і C-солями.

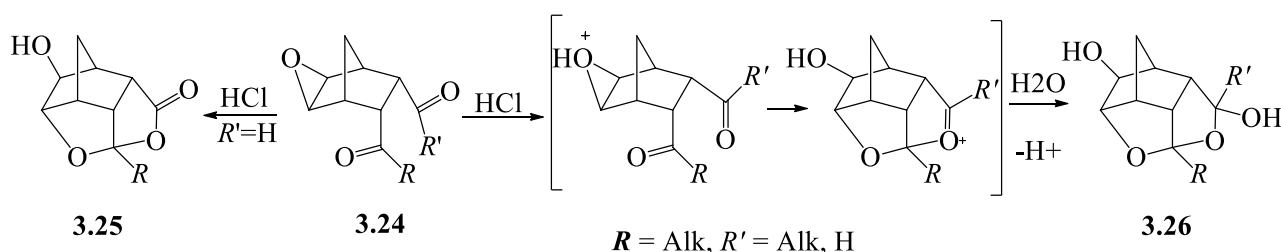
Реакції епоксидів **2.17a-d, g, 3.22a-b** з реактивами Гріньяра (етил-, ізопропіл- та фенілмагнійбромідами) проводили у перегнаному над алюмогідридом літію тетрагідрофурані при охолодженні реакційної маси до 0-5 °C (методика 3.7). Неочікуваним виявився той факт, що при взаємодії еквімолярних кількостей реактиву Гріньяра та епоксидів трансформації останніх не спостерігалось, після типової обробки реакційної суміші вихідні епоксиди були виділені з кількісним виходом. Використання дво-, а краще триразового надлишку реактиву Гріньяра приводило до повного перетворення вихідного епоксиду та утворення нових гетероциклічних сполук, яким,

базуючись на даних спектрального аналізу, була приписана структура заміщених 5-аза-9-екзо-гідроксид-7-окса-4-оксатетрацикло[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]-ундеканів **3.23**.

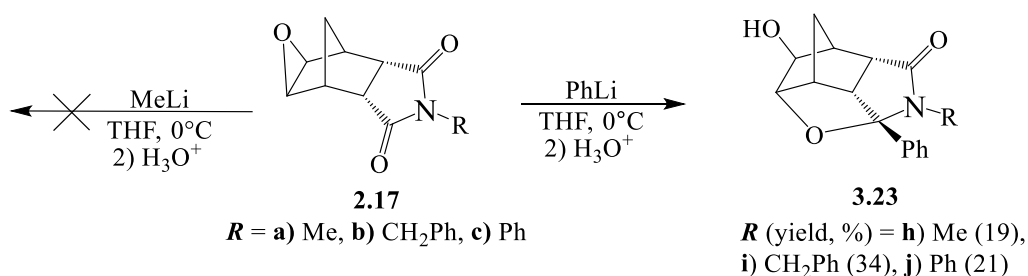


3.23	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
R^1	Me	$i\text{Pr}$	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{-cyclo}$	Bn	Ph	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}p$	Me	Bn	Ph	$\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-}p$	Me
R^2	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Et	Ph	Ph	Ph	Ph	$i\text{Pr}$
W, %	87	78	94	85	90	82	91	93	52	84	72	92

На нашу думку, можливий механізм утворення гетероциклів **3.23** достатньо простий – аніон, який утворюється внаслідок приєднання реактиву Гріньяра до карбонільної групи, внутрішньо-молекулярно атакує атом Карбону оксиранового циклу, утворюючи тетрациклічну структуру; подальша обробка реакційної суміші приводить до утворення кінцевого продукту. Потрібно зазначити, що сполуки **3.25** і **3.26**, які мали аналогічну будову, були отримані раніше при обробці 5,6-діацилпохідних епоксинорборнена **3.24** водним розчином хлоридної кислоти [137]; авторами також запропонований можливий механізм утворення продуктів **3.26**.



Використання феніллітію (методика 3.8) замість реактивів Грін'єра навіть при його трьохкратному надлишку приводить до істотного погіршення виходу піролідонів **3.23h-j**, в той час як трансформації під дією метиллітію взагалі не спостерігалось, а були виділені вихідні епоксидіміди. Це може бути обумовлено тим, що реакційна здатність літійорганічних сполук збільшується зі зменшенням їх асоційованості, відомо що в розчині ТГФ метиллітій існує у вигляді тетрамеру, а феніллітій у вигляді димеру. Зменшення реакційної здатності феніллітію в порівнянні з фенілмагнійбромідом може бути обумовлено додатковою поляризацією зв'язку C=O карбоксильної групи за рахунок координації Магнію з атомом Кисню, в той час як координація Літію з киснем значно слабша.



Причиною значного зниження виходу продуктів **3.23h-j** при використанні феніллітію замість алкіл- та арилмагнійбромідів може бути той факт, що літійорганічні сполуки в більшій мірі проявляють властивості основ, ніж нуклеофілів.

Аналіз ІЧ-спектрів синтезованих сполук **3.23** (табл. 3.5, додаток А, рис. А2.9-А2.12) дозволяє зробити попередні висновки про трансформацію епоксидімідів – відсутність смуги поглинання в області 850-860см⁻¹, яка характерна для валентних коливань зв'язків C-O в тричленному оксирановому циклі [121-122], свідчить про розкриття епоксидного циклу, ймовірно за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації – в усіх спектрах з'являються широкі смуги поглинання в області 3400-3300 см⁻¹, які характерні для валентних коливань зв'язків О-Н. Про трансформацію імідного циклу свідчить

наявність смуг поглинання в області $1693\text{--}1660\text{ см}^{-1}$, які відносяться до валентних коливань зв'язку $\text{C}=\text{O}$ п'ятичленного лактамного циклу [121, 122].

Більш інформативними для доказу структури синтезованих сполук **3.23** є спектри ЯМР ^1H (табл. 3.6 додаток А, рис. А1.23-А1.25). Про трансформацію оксиранового фрагменту свідчить зникнення в спектрах сигналів в області 3.00-3.20 м.ч., які відповідають резонансу протонів оксиранового фрагменту, і поява сигналів в області 3.57 і 4.80 м.ч., що відповідають резонансу протонів H^8 і H^9 та є характерними для молекул, які містять тетрациклічну систему [119]. Додатково про перетворення оксиранового фрагменту свідчить резонанс місткових протонів H^{11} – в спектрах вихідних сполук вони знаходяться в області 1.70 і 0.80 м.ч., причому положення останнього є наслідком магнітно-анізотропного впливу оксиранового циклу, тоді як в спектрах синтезованих сполук ці протони резонують в областях 2.18 м.ч. і 1.50 м.ч., відповідно. Характерною особливістю ЯМР ^1H спектрів отриманих сполук є нееквівалентність протонів метиленової групи етильного фрагменту – останні розташовані поруч з хіральним центром C^6 та, як наслідок, є діастереотопними; окрім розщеплення на протонах метильної групи відбувається їх розщеплення один на одному з константою спин-спінової взаємодії близько 7 Гц.

Для сполук **3.23d** і **3.23l** для доказу будови були додатково виміряні спектри ЯМР ^{13}C (додаток А, рис. А1.26 і А1.27 відповідно). У самому слабкому полі біля 175.4 м.д. знаходиться резонансний сигнал атому Карбону карбонільної групи, а також ще одними з характерних для даної структури є резонансні піки біля 105, 89 і 75 м.ч., які відповідають атомам Карбону C^6 , C^8 і C^9 .

Таблиця 3.5

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **3.23a-l**

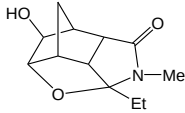
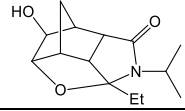
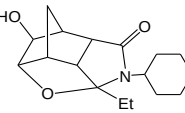
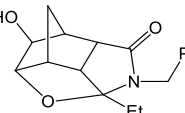
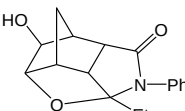
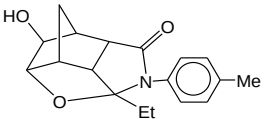
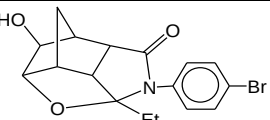
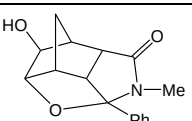
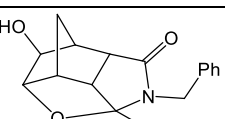
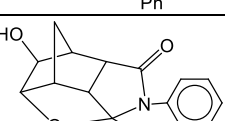
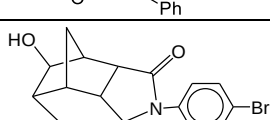
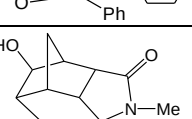
№	Сполука	Вихід, %	Rf (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Дані елементного аналізу		
						Знайдено, N, %	Формул а	Розраховано, N, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.23a		87	0.21	197-198	3360, 2978, 2895, 1690, 1470, 1435, 1395, 1250, 1150, 882	6.31	C ₁₂ H ₁₇ N O ₃	6.27
3.23b		78	0.27	143-145	-	5.57	C ₁₄ H ₂₁ N O ₃	5.41
3.23c		94	0.25	151-152	3285, 2999, 2976, 2849, 1661, 1429, 1373, 1184, 1036, 1020, 870, 575	4.83	C ₁₇ H ₂₅ N O ₃	4.81
3.23d		85	0.37	121-122	-	4.68	C ₁₈ H ₂₁ N O ₃	4.39
3.23e		90	0.23	161-162	3300, 2985, 2955, 1660, 1430, 1378, 1190, 1030, 1045, 860, 582	4.89	C ₁₇ H ₁₉ N O ₃	4.91

Табл. 3.5 - продолжения

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.23f		82	0.12	185-186	3370, 3010, 2980, 2950, 2895, 1675, 1520, 1400, 1175, 1085, 1030, 890, 625	4.69	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	4.68
3.23g		91	0.16	203-205	3367, 3008, 2988, 2890, 1668, 1535, 1400, 1236, 1057, 1041, 834, 641	3.96	C ₁₇ H ₁₈ BrNO ₃	3.85
3.23h		93	0.29	169-170	3330, 3005, 2978, 2895, 1680, 1389, 1140, 1044, 1003, 749, 699, 480	5.21	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	5.16
3.23i		52	0.16	212-214	-	4.03	C ₂₂ H ₂₁ NO ₃	4.14
3.23j		84	0.17	187-188	-	4.20	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃	4.01
3.23k		72	0.18	204-205	3310, 2990, 2955, 1693, 1430, 1378, 1178, 1010, 1000, 841, 582	3.28	C ₂₁ H ₁₈ BrNO ₃	3.40
3.23l		92	0.25	147-148	3354, 3002, 2983, 2875, 1690, 1394, 1047, 996, 628, 490	6.10	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	6.02

Таблиця 3.6

Параметри спектрів ЯМР ^1H продуктів **3.23a-l** з реактивами Грін'єра, (м.ч., КССВ, Гц)

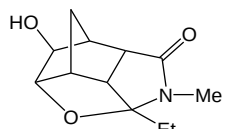
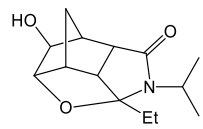
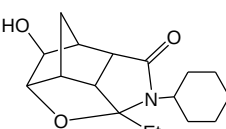
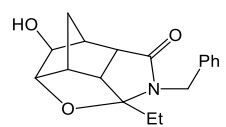
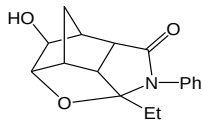
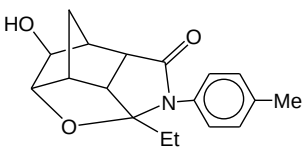
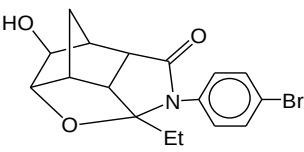
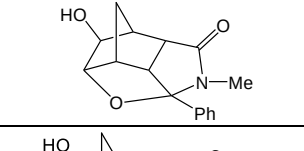
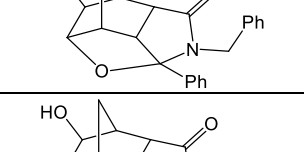
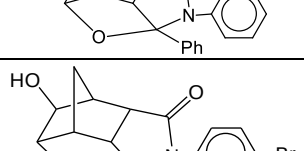
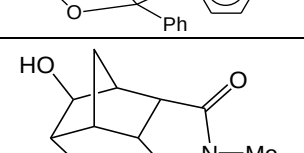
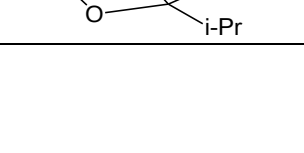
№	Структура	H ⁸	H ⁹	H ⁶	H ²	H ³	H ¹⁰	H ¹	H ^{11s} , H ^{11a}	Замісники
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3.23a		4.16 $^2J_{8,7}$ 3.4	3.57	3.03	2.81	2.79	2.80	2.56	2.17 1.66 $^2J_{10s,10a}$ 10.9	2.72 (с, 3H, N - <u>Me</u>), 1.77 (дк, 2H, $J_{12A,12B}$ 14, $J_{12,13}$ 7.5, CH ₂ (Et)), 0.89 (т, 3H, $J_{13,12}$ 7.5, CH ₃ (Et)) 2.8 (м, <u>OH</u>)
3.23b		4.18 $^2J_{8,7}$ 3.4	3.42	3.17	2.97	2.76	2.95	2.44	2.16 1.62 $^2J_{10s,10a}$ 10.8	1.10, 4.21 (м, N-CHMe ₂) 1.79 (дк, 2H, $J_{12A,12B}$ 14.1, $J_{12,13}$ 7.5, CH ₂ (Et)), 0.91 (т, 3H, $J_{13,12}$ 7.5, CH ₃ (Et)) 2.83 (м, <u>OH</u>)
3.23c		4.80 $^2J_{8,7}$ 4.2	3.80	3.28	3.09	2.77	2.83	2.32	2.16 1.58	2.69, 2.55-1.72 (м, 11H, Cg), 1.92 (дк, 2H, $J_{12A,12B}$ 15.0, $J_{12,13}$ 7.5, - CH ₂ (Et)), 0.92 (т, 3H, $J_{13,12}$ 7.4, CH ₃ (Et)), 2.95 (м, <u>OH</u>)
3.23d		4.19 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.51	3.05	2.91	2.75 $^3J_{7,8}$ 4.8	2.87	2.34 $^2J_{1,2}$ 4.5	2.07 1.60 $^2J_{10s,10a}$ 10.5	7.01 (м, 5H, Ph), 4.64, 4.12 (д, 2H, J_{CHH} = 14.5), 1.54 (м, 2H, CH ₂), 0.73 (т, 3H, $J_{13,12}$ 7.5, CH ₃ (Et)), 5.11 (д, $J_{\text{OH},9}$ 3.5, <u>OH</u>)
3.23e		4.11 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.56 $^2J_{9,\text{OH}}$ 3.2	3.00 $^2J_{6,2}$ 9.9, $^2J_{6,7}$ 4.9	2.86 $^2J_{2,}$ 9.8, $^2J_{2,1}$ 4.6	2.75 $^3J_{7,8}$ 4.9	2.91	2.37 $^2J_{1,2}$ 4.5	2.01 1.63 $^2J_{10s,10a}$ 10.5	7.33 (м, 5H, Ph) 1.53 (м, 2H, CH ₂) 0.70 (т, 3H, $J_{13,12}$ 7.4, CH ₃ (Et)) 5.07 (д, $J_{\text{OH},9}$ 3.4, <u>OH</u>)

табл. 3.6 - продолжения

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3.23f		4,25 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.86	2.91	2.89	2.82	2.90	2.57	2.14 1.55 $^2J_{10s, 10a}$ 10.8	7.25, 7.16 (д, 4H, Ar) 2.33 (с, 3H, Ar - <u>Me</u>) 1.62 (м, 2H, CH ₂) 0.79 (т, $J_{13,12}$ 7.4, 3H, CH ₃ (Et))
3.23g		4.25 $^2J_{8,7}$ 5.0	3.85	2.89	2.79	2.75	2.85	2.34	2.13 1.61 $^2J_{10s, 10a}$ 10.8	7.25 (д, 2H, Ar) 7.16 (д, 2H, Ar) 1.63 (м, 2H, CH ₂) 0.78 (т, $J_{13,12}$ 7.4, 3H, CH ₃ (Et))
3.23h		4.21 $^2J_{8,7}$ 5.0	3.37	2.87	2.85	2.73	2.83	2.39	2.00 1.50 $^2J_{10s, 10a}$ 10.4	2.34 (с, 3H, N - Me) 7.37 (м, 5H, Ph) 5.08 (д, OH, 9 3.29, OH)
3.23i		4,22 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.41	2.90	2.82	2.80	2.81	2.65	2.11 1.53 $^2J_{10s, 10a}$ 10.9	7.10-6,90 (м, 10H, 2 Ph) 4.65, 4.20 (д, 2H, $J_{CHH} = 14.5$)
3.23j		4,26 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.90	2.94	2.88	2.85	2.84	2.61	2.10 1.54 $^2J_{10s, 10a}$ 10.8	7.11-6,95 (м, 10H, 2 Ph)
3.23k		4,24 $^2J_{8,7}$ 4.9	3.86	2.91	2.89	2.82	2.85	2.57	2.14 1.55 $^2J_{10s, 10a}$ 10.8	7.25 (д, 2H, Ar) 7.16 (д, 2H, Ar) 6.90 (м, 5H, Ph)
3.23l		4.21 $^2J_{8,7}$ 3.4	3.68	3.11	2.78	2.65	2.70	2.58	2.18 1.56 $^2J_{10s, 10a}$ 10.7	2.62 (с, 3H, N - <u>Me</u>) 2.07 (дк, $J = 6.8$, 1H, <u>CH(Me)₂</u>) 1.06 (м, 6H, Me(i - Pr)) 2.97 (м, <u>OH</u>)

Остаточний висновок на користь будови синтезованих сполук був зроблений на базі даних рентгеноструктурного аналізу сполуки **3.23a** (рис. 3.2).

Всі п'ятичленні цикли сполуки **3.23a** знаходяться в конформації викривленого конверту. Відхилення атомів[†] C(8), C(1) і C(7) від середньої площини кільця складає 0.29 Å, -0.55 Å, -0.83 і -0.85 Å для Нітроген-, оксигенвмісного і двох карбоциклів відповідно.

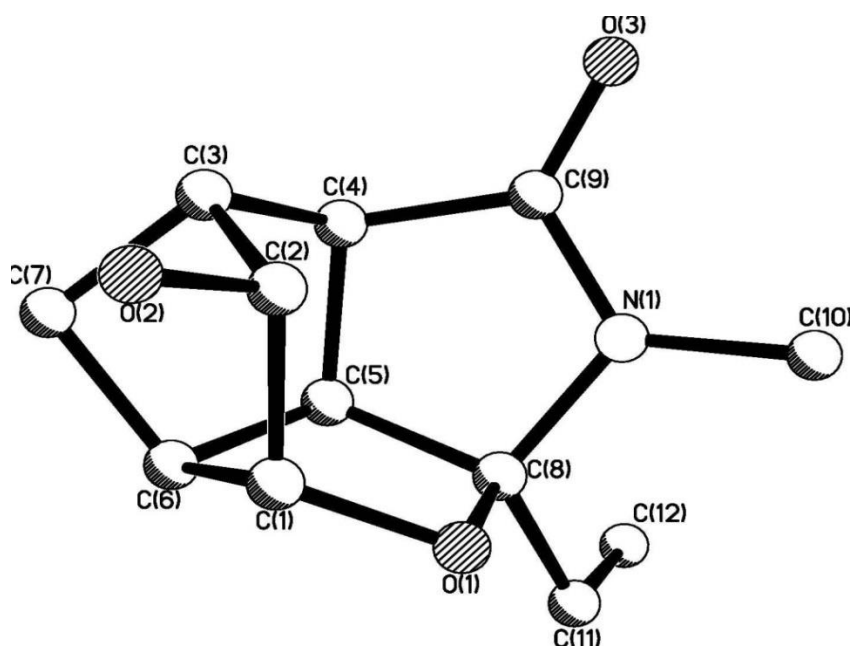


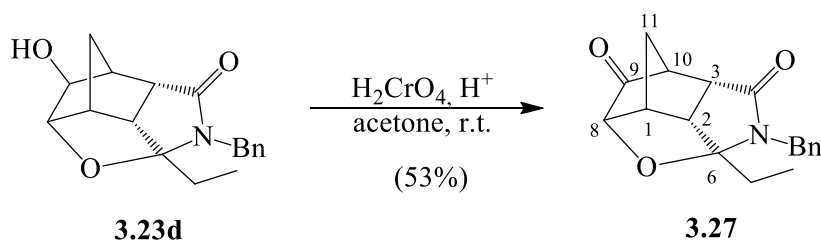
Рис. 3.2 Будова сполуки **3.23a** за даним РСА

Шестичленний цикл C(1)•••C(6) має приближену до твіст-конформації форму. Атом Нітрогену лактамного фрагменту має злегка пірамідальну конфігурацію (сума валентних кутів центрованих до цього атому складає 357.7°). *Екзо*-орієнтація гідроксильного замісника (торсіонний кут C(6)-C(1)-C(2)-O(2) складає 107.4(2)°) приводить до утворення вкороченого внутрішньомолекулярного контакту C(7)•••O(2) 2.88Å (сума радіусів Ван-дер-Ваальса дорівнює 3.00Å [132]). Етильний фрагмент *екзо*-орієнтований (торсіонний кут C(6)-C(5)-C(8)-C(11) дорівнює 106.6(3)°). В кристалі молекули **3.23a** утворюють зигзагоподібні ланцюги в кристалографічному напрямку [0 1 0]

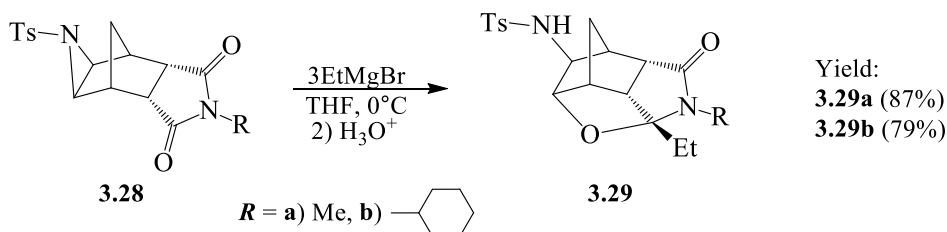
[†] відповідно нумерації атомів, яка наведена на рисунку

внаслідок наявності міжмолекулярних водневих зв'язків $O(2)-H \cdots O(3)^i$ [i: 1-x, y + 0.5, 1-Z] ($H \cdots O^i$ 1.94 (3) Å $O-H \cdots O^i$ 171°).

На прикладі сполуки **3.23d** показана можливість утворення кето-похідної сполуки **3.27** при окисненні гідроксильної групи хромовою кислотою, структура доведена за допомогою даних ЯМР 1H - і ІЧ-спектрів (додаток А, рис. А1.20-А1.21 та А2.11), фізико-хімічні властивості наведені в експериментальній частині, методика 2.6.



Наступним кроком наших досліджень було вивчення розкриття азиридинового циклу сполук **3.28a, b** в аналогічних умовах. Так, при їх взаємодії з реактивами Грін'єра відбувалась внутрішньомолекулярна гетероциклізація з утворенням продуктів **3.29**, аналогічних за будовою до тетрациклів **3.23**. Будь-яких відмінностей від епоксидів в напрямку трансформації азиридиноїдів виявити не вдалося, що може бути непрямим підтвердженням запропонованого механізму, ключовою стадією якого є розкриття епоксидного чи азиридинового циклів з утворенням трициклічного скелету продуктів **3.23** і **3.29**. Фізико-хімічні властивості отриманих сполук наведені в експериментальній частині, методика 3.7.



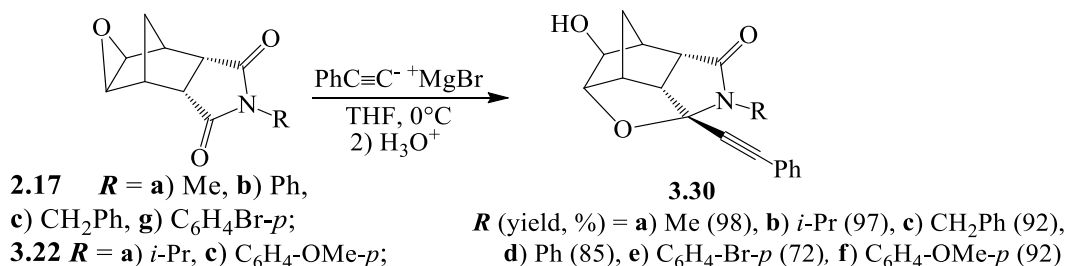
Особливості ЯМР-спектрів отриманих сполук **3.29** (додаток А, рис. А1.30) подібні до їх оксигенвмісних аналогів. ІЧ-спектри також відповідають структурі, в області 3455 cm^{-1} знаходиться смуга поглинання NH групи, в

області 1663 см^{-1} присутня інтенсивна смуга поглинання карбонільної групи (додаток А, рис. А2.12).

Невелика кількість азиридиномідів, що були використанні для вивчення особливостей перебігу реакцій з реактивами Гріньяра, обумовлена складністю їх одержання.

На відміну від епоксидування, азиридування приводить до утворення суміші продуктів з *ендо*- та *екзо*-орієнтованим азиридиновим фрагментом [95], суміші, що утворюються, важко розділяються.

Також нами була вивчена взаємодія епоксидомідів з похідними ацетиленмагнійброміду. Реакцію епоксидомідів **2.17 а, б, с, г, 3.22 а, с** з фенілацетиленмагнійбромідом проводили в тетрагідрофурані при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, методика 3.2. Показано, що напрямок перетворень епоксидомідів, незалежно від типу замісника біля атому Нітрогену, не має відмінностей від перетворень під дією реактивів Гріньяра та приводить до утворення сполук з будовою 5-аза-9-*екзо*-гідрокси-7-окса-4-оксатетрацикло[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}] **3.30** з виходами 72-98 %.



Характерною особливістю реакцій епоксидомідів з фенілацетиленмагнійбромідом на відміну від реакцій з реактивами Гріньяра є відсутність необхідності використання його триразового надлишку. Реакцію проводили з використанням еквімолярної кількості вихідних реагентів, використання надлишку фенілацетиленмагнійброміду не впливає на перебіг реакції, а також на вихід кінцевих продуктів. Більша реакційна здатність фенілацетиленмагнійброміду може бути обумовлена тим, що нуклеофільність металоорганічних сполук залежить від ступеня іонності зв'язку С-метал, оскільки електронегативність C_{sp} -гібридного атому Карбону більша ніж у C_{sp}^3 -

гібридного атому Карбону то ступінь іонності звязку С-метал в реактивах Йоича вищий ніж у реактивів Грінєра.

В ІЧ-спектрах сполук **3.30** (табл. 3.7, додаток А, рис. А2.15) присутні характерні смуги поглинання гідроксильної групи в області 3370-3300 cm^{-1} ,

Таблиця 3.7

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **3.30a-f**

Сполука	Вихід, %	Rf (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ-спектрів, cm^{-1}	Дані елементного аналізу, N, %		
					Знайде-но	Формула	Розраховано
3.30a	98	0.51	188-189	3370, 2210, 1685, 1500, 1450, 1395, 1250, 1150	4.62	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	4.74
3.30b	97	0.42	163-165	3300, 2235, 1660, 1430, 1378, 1190, 1045	4.47	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	4.33
3.30c	92	0.55	214-215	-	3.70	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	3.77
3.30d	85	0.37	210-211	3365, 3005, 2190, 1675, 1520, 1470, 1160, 1060	3.82	$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	3.92
3.30e	72	0.35	176-177	3456, 3012, 1692, 1490, 1361, 1009	3.30	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$	3.21
3.30f	92	0.40	204-205	3367, 3010, 2210, 1665, 1530, 1440, 1235, 1050	3.96	$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	3.68

а також смуги, які відповідають валентним коливанням карбонільної групи лактамного фрагменту в області 1685-1665 cm^{-1} . Ацетиленовий фрагмент проявляється у вигляді малоінтенсивних смуг в області 2235-2190 cm^{-1} .

Параметри ЯМР ^1H спектрів синтезованих сполук наведено в табл. 3.8, (приклади спектрів наведено у додатку А, рис. А1.31-А1.35). Реперними сигналами є синглет і дублет протонів H^9 і H^8 , які резонують в областях 3.90-

3.60 і 4.26-4.43 м.ч. відповідно, і, як було показано раніше (для продуктів взаємодії реактивів Гріньяра з епоксидідами), є найбільш характерними для анельованих похідних норборнену.

Таблиця 3.8

Параметри спектрів ЯМР ^1H сполук **3.30a–f**, δ , м. ч., КССВ, Гц

Сполука	H ¹	H ³	H ²	H ¹⁰	H ⁸	H ⁹	H ^{11s} H ^{11a}	Замісник
3.30a	2.3 1	3.3 1	2.8 3	2.88	4.09 $^2J_{9,8}$ 4.9	3.2 5	2.00 1.61 $^2J_{11s, 11a}$ 10.9	7.42–7.43 (5H, Ph), 5.12 (1H, OH), 2.77 (6H, Me)
3.30b	2.7 4	3.2 8	2.8 1	3.04	4.32 $^2J_{9,8}$ 4.9	3.8 2	2.21 1.67 $^2J_{11s, 11a}$ 10.9	7.45–7.30 (5H, Ph), 4.06 (1H, CH(Me) ₂), 2.61 (1H, OH), 1.51 (6H, CH(Me) ₂)
3.30c	2.6 1	3.3 4	2.9 3	3.08	4.26 $^2J_{9,8}$ 4.9	3.6 3	2.20 1.72 $^2J_{11s, 11a}$ 11.0	7.45–7.15 (10H, Ph), 4.71-4.48 (1H, CH ₂ Ph), 2.23 (1H, OH)
3.30d	2.4 9	3.4 9	3.0 4	3.10	4.26	3.6 1	2.10 1.73 $^2J_{11s, 11a}$ 11.0	7.50–7.15 (10H, Ph), 2.56 (1H, OH)
3.30e	2.7 2	3.4 6	3.0 7	3.17	4.43 $^2J_{9,8}$ 4.9	3.8 9	2.28 1.71 $^2J_{11s, 11a}$ 11.0	7.55–7.20 (10H, Ph, Ar), 5.25 (1H, OH)
3.30f	2.6 8	3.4 2	3.0 1	3.11	4.35 $^2J_{9,8}$ 5.0	3.7 8	2.22 1.73 $^2J_{11s, 11a}$ 10.9	7.55–7.20 (10H, Ph, Ar), 5.25 (1H, OH), 2.25 (3H, OMe)

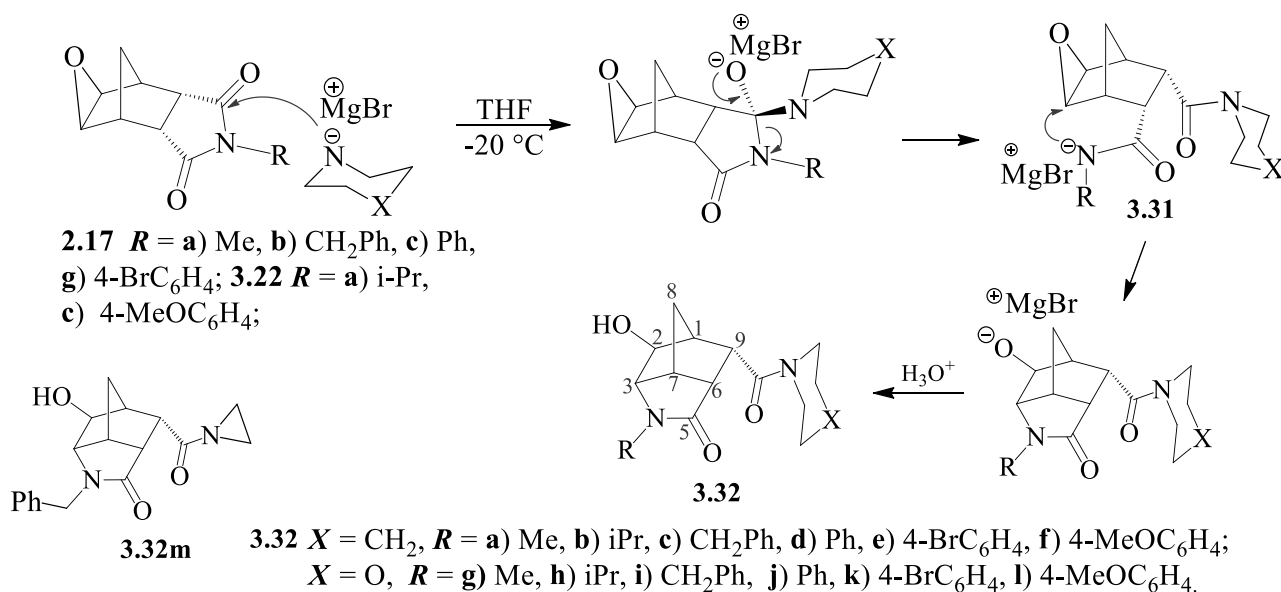
В усіх спектрах присутні сигнали інших протонів каркасу, які представлені, як правило, у вигляді складних мультиплетів.

На прикладі сполуки **3.30e** для підтвердження структури був вимірний додатково спектр ЯМР ^{13}C (додаток А, рис. А1.36). Як і для сполуки **3.23**, характерними є сигнали атомів Карбону C⁴, C⁶, C⁸ і C⁹ при 173, 96, 90 і 75 м.ч.

відповідно, але сигнал атому Карбону C^6 зміщений в сильне поле внаслідок магнітної анізотропії потрійного зв'язку.

3.4 Реакції епоксидів з металоорганічними сполуками, які містять зв'язок N-метал

В продовження досліджень гетероциклізації епоксидів було вивчено їх реакції зі сполуками, які містять зв'язок N-метал, а саме з N-магнійбромід піперидинідом і морфолідом. Вказані металоорганічні сполуки були отримані реакцією обміну між відповідними вторинними амінами та етилмагнійбромідом за температури -30°C . Реакції з епоксидами проводили в тетрагідрофурані за тієї ж температури, додаючи відразу весь епоксид до N-магнійбромиду, методика 3.9.



Встановлено, що використання N-магнійбромідів як нуклеofilів приводить до утворення принципово інших сполук – замість очікуваних продуктів з тетрациклічною будовою, які утворюються при використанні C-магнійбромідів, з високими виходами (див. табл. 3.9) були отримані біциклічні амідолактами **3.32a-m**. Наявність трьох акцепторів біля атому Карбону приводить до того, що розрив зв'язку C-N(амідний) відбувається значно швидше ніж розкриття епоксидного циклу алкоксианіоном, що й обумовлює

утворення аніону **3.31**, який внутрішньомолекулярно атакує епоксидний цикл з утворенням продукту реакції. На прикладі бензилепоксиіміду була показана можливість використання в якості нуклеофілу N-магнійбромідазиридину з утворенням продукту реакції **3.32m**.

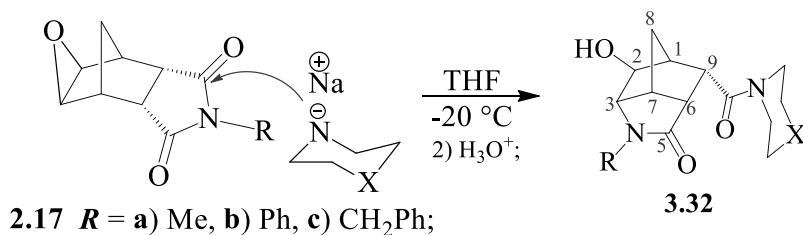
Таблиця 3.9

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **3.32a-m**

Сполука	Вихід, %	R _f , (Et ₂ O)	Т.пл., °C	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Розраховано, С %	Брутто-формула	Знай-дено, С %
3.32a	89	0.38	157-159	3442, 1682, 1617	64.73	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	64.89
3.32b	87	0.36	202-204	3458, 1679, 1618	66.64	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₃	66.38
3.32c	92	0.31	184-185	-	71.16	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₃	70.93
3.32d	88	0.18	92-93	3440, 1660, 1617	70.56	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	70.45
3.32e	91	0.27	209-210	3458, 1665, 1619	57.29	C ₂₀ H ₂₃ BrN ₂ O ₃	57.32
3.32f	82	0.21	118-119	-	68.09	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₄	67.85
3.32g	85	0.32	199-200	3415, 1671, 1620	59.99	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	60.20
3.32h	88	0.31	163-164	3434, 1668, 1619	62.32	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	62.41
3.32i	93	0.29	205-207	-	67.40	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	67.58
3.32j	86	0.20	108-109	3445, 1663, 1617	66.65	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	66.29
3.32k	90	0.25	218-219	3400, 1685, 1620	54.17	C ₁₉ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	54.09
3.32l	89	0.27	105-106	3438, 1670, 1619	64.50	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₅	64.39
3.32m	66	0.34	127-130	3418, 1673, 1614	69.21	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	69.17

Показано, що використання натрієвих солей морфоліну і піперидину також приводить до утворення трициклічних продуктів **3.32a, d, e, g, j, k**, але потрібно зазначити, що виходи набагато нижчі (38-52 %, методика 3.10). Натрієві солі були отримані за стандартною методикою кип'ятінням відповідного аміну в розчині THF з гідридом натрію.

Зменшення виходу продукту гетероциклізації при переході від магній bromidів до натрієвих солей пов'язано, скоріш за все, з недостатньою розчинністю натрієвих солей амінів у порівнянні з N-магнійbромідами.



3.32 $X = \text{CH}_2, R$ (yield, %) = **a)** Me (58), **d)** Ph (48), **e)** 4-BrC₆H₄ (52);
 $X = \text{O}, R$ (yield, %) = **g)** Me (51), **j)** Ph (45), **k)** 4-BrC₆H₄ (38);

Спектри ЯМР ^1H сполук **3.32a-m** (табл. 3.10, рис. 3.2, додаток А, рис. А1.39) не є характерними для даних структур, і внаслідок їх схожості не дозволяють відрізнити трициклічні сполуки від тетрациклічних. Так, *екзо*-протон H^3 резонує в області 3.92-3.23 м.ч. у вигляді дублета (КССВ 4.9-5.2 Гц), *ендо*-протон H^2 резонує в області 4.94-4.50 м.ч. у вигляді синглету, протон H^7 представлений триплетом в області 2.76-3.17 м.ч. (КССВ 4.4-4.6 Гц), нееквівалентні протони H^{8s} і H^{8a} ($\Delta\delta$ 0.72-0.75 м.ч.) резонують в області 2.22-1.86 і 1.28-1.48 м.ч. відповідно (КССВ 11.1-11.6 Гц). Через наявність великої кількості близьких по хімічному зсуву протонів морфолінового чи піперидинового фрагментів визначення мультиплетності сигналів, які знаходяться в області 3.67 – 3.37 м.ч. і 3.66 – 1.78 м.ч. відповідно, є проблематичним. Додатково записано ЯМР ^{13}C спектр для сполуки **3.32e** (додаток А, рис. А1.40).

Для точного співвіднесення сигналів в спектрі ЯМР ^1H продукту приєднання піперидинмагнійbроміду до ізопропілєпоксидіміду було проведено розширене дослідження цієї сполуки методом ЯМР. При цьому був виміряний спектр ЯМР на ядрах ^1H (рис. 3.3) і ^{13}C (рис. 3.5), а також спектри гомоядерної NOESY (рис. 3.4), COSY (табл. 3.7, додаток А, рис. А1.29) і гетероядерної ^1H - ^{13}C HMQC (табл. 3.7), HMBC (табл. 3.7, додаток А, рис. А1.30) кореляцій.

Таблиця 3.10

Параметри спектрів ЯМР 1H сполук **3.32a-m**, δ , м.ч.

Сполука	H ²	H ³	H ⁶	H ⁹	H ⁷	H ¹	H ^{8s} H ^{8a}	Замісники
3.32a^a	4.82	3.32	3.10	3.01	2.76	2.59	2.10 1.38	3.66-3.32, 1.75-1.38 (піперидин), 2.91 (ОН), 2.52 (Me)
3.32b^b	4.50	3.23	3.02	2.43	2.83	2.25	1.86 1.28	4.83 (ОН), 3.91 (CH(Me) ₂), 3.14, 1.72 (піперидин), 1.15 CH(Me) ₂)
3.32c^a	4.81	3.30	3.05	2.67	2.98	2.59	2.11 1.35	3.29 (Ph), 4.84, 4.81 (CH ₂ -Ph), 3.69-3.37, 1.75-1.38 (піперидин), 2.91 (ОН)
3.32d^a	4.94	3.89	3.04	2.78	3.14	2.61	2.18 1.46	7.47-7.37 (Ph), 3.67-3.38, 1.75-1.38 (піперидин), 2.97 (ОН),
3.32e^c	4.92	3.86	3.09	2.80	3.11	2.59	2.20 1.48	7.47-7.37 (Ar), 3.67-3.38, 1.75-1.38 (піперидин), 3.04-2.97 (ОН)
3.32f^c	4.95	3.84	3.07	2.77	3.17	2.63	2.19 1.43	7.47-7.37 (Ar), 3.76 (-ОН), 3.70-3.45, 1.75-1.41 (піперидин), 2.23 (Me)
3.32g^a	4.85	3.27	3.11	2.60	3.00	2.60	2.11 1.41	3.68-3.37 (морфолін), 2.69 (ОН), 2.50 (Me)
3.32h^a	4.72	3.26	2.92	2.65	3.02	2.70	2.17 1.42	3.91 (CH(Me) ₂), 3.59-3.30 (морфолін), 2.82 (-ОН), 1.17 (CH(Me) ₂)
3.32i^a	4.74	3.31	2.97	2.66	3.02	2.61	2.10 1.38	7.37-7.27 (Ph), 4.82, 3.96 (CH ₂ -Ph), 3.67-3.38 (морфолін), 2.75 (ОН)
3.32g^c	4.94	3.92	3.05	2.79	3.01	2.65	2.22 1.47	7.55 -7.20 (Ph), 3.77-3.38 (морфолін), 2.33(ОН)
3.32k^a	4.87	3.86	3.04	2.78	3.17	2.59	2.21 1.46	7.39, 7.46 (Ar), 3.77-3.36 (морфолін), 3.26 (ОН)
3.32l^a	4.94	3.86	3.10	2.68	3.07	2.64	2.20 1.43	7.39, 7.43 (Ar), 3.77-3.36 (морфолін), 2.91 (ОН), 2.23 (Me)
3.32m^c	4.13	3.58	2.94	2.86	2.76	2.55	2.15 1.64	7.21-7.39 (Ph), 4.68, 4.26 (дд, CH ₂ Ph), 1.93, 1.51, 1.37 (азиридин)

^a 200 МГц, CDCl₃; ^b 400 МГц, DMSO-*d*₆; ^c 300 МГц, CDCl₃;

Як видно з наведеного спектра сполуки **3.32b** (рис. 3.3), мультиплетність і хімічні зсуви протонів подібні до спектрів продуктів тетрациклічної будови. Кількість протонів в синтезованій сполуці відповідає запропонованій структурі **3.32**, однак віднесення багатьох сигналів не є цілком очевидним. Тому за допомогою методу *NOESY-1D* насамперед були ідентифіковані основні спінові системи сполуки. Відповідно до формули, в молекулі присутні три ізольовані

спінові системи – ізопропільна група, сигнали якої при 3.93 і 1.03 м.ч легко ідентифікуються, спінова система піперидинового фрагменту і спінова система поліциклічного фрагменту.

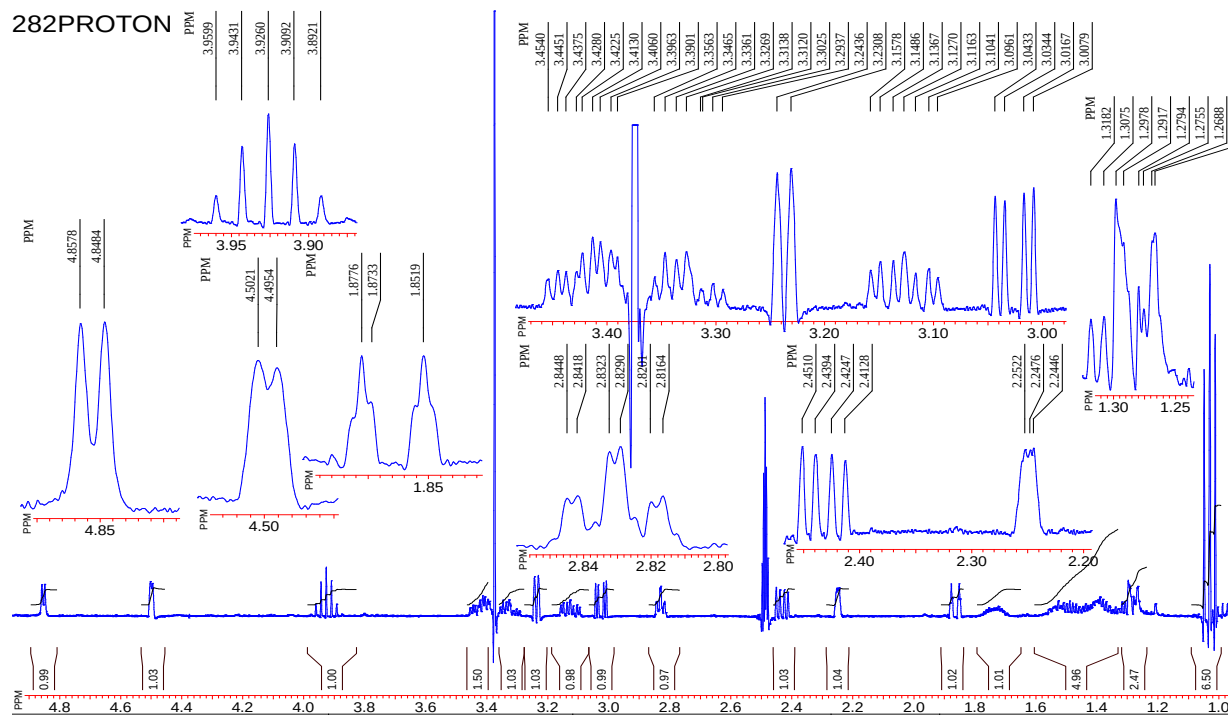


Рис 3.3 ЯМР ^1H спектр сполуки **3.32b**, DMSO, 400 MHz

Для отримання підспектру останнього в експерименті *NOESY-1D* селективно опромінювали сигнал при 2.25 м.ч. і в результаті отримали підспектр, показаний на рис. 3.4 (спектр а). В альтернативному експерименті з опроміненням сигналу при 1.75 м.ч. вдалося отримати підспектр, який відповідає спіновій системі піперидину (рис. 3.4 б).

Порівняння підспектрів, показаних на рис. 3.4, з повним спектром, наведеним на рис. 3.3, дозволяє співвіднести сигнали до спінових систем, зокрема, це дозволяє надійно визначити сигнали ЯМР ^1H піперидинового фрагменту.

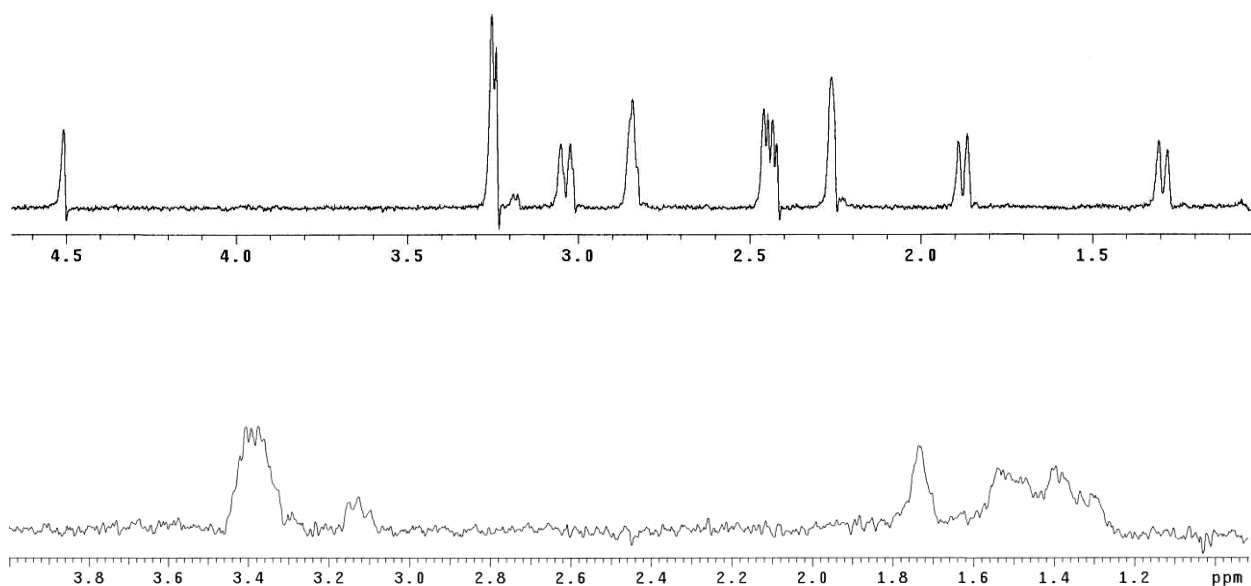


Рис. 3.4 Результат експериментів *NOESY-1D* для сполуки **3.23b**. *а)* підспектр спінової системи поліциклічного фрагменту; *б)* підспектр спінової системи піперидинового фрагменту (DMSO, 400 MHz)

Однак, багато сигналів поліциклічного фрагменту, як і раніше визначити не вдавалось. Розгляд вуглецевого спектру (рис. 3.5) показав наявність двох сигналів в слабкому полі при 174.09 і 169.72 м.ч., які характерні для резонансу Карбону карбонільних груп. Це було підтверджено ІЧ-спектрами амідолактамів **3.23a-m**, в яких лактамний і амідний фрагменти представлені смугами поглинання карбонільних груп в області 1685-1660 cm^{-1} та 1617-1625 cm^{-1} , відповідно (табл. 3.8), при цьому високочастотна смуга характеризується більшою інтенсивністю [121-122].

Подальше підтвердження будови синтезованого продукту було проведено більш докладним спільним аналізом кореляційних спектрів гомо- і гетероядерних експериментів. В табл. 3.7 наведені координати крос-пиків, знайдені в двовимірних спектрах *COSY*, *HMQC* і *HMBC*.

Для доказу структури сполуки **3.32b** найдоцільніше виходити з крос-пиків, знайдених для сигналів ^1H , віднесення яких є безперечним. Так, для сигналу *CH* ізопропільної групи, котрий поглинає при 3.93 м.ч., в спектрі

HMBC є три кореляції – з атомами Карбону метильних груп при 21.33 і 20.80 м.ч., а також з сигналами Карбону при 174.09 м.ч. і 64.19 м.ч.

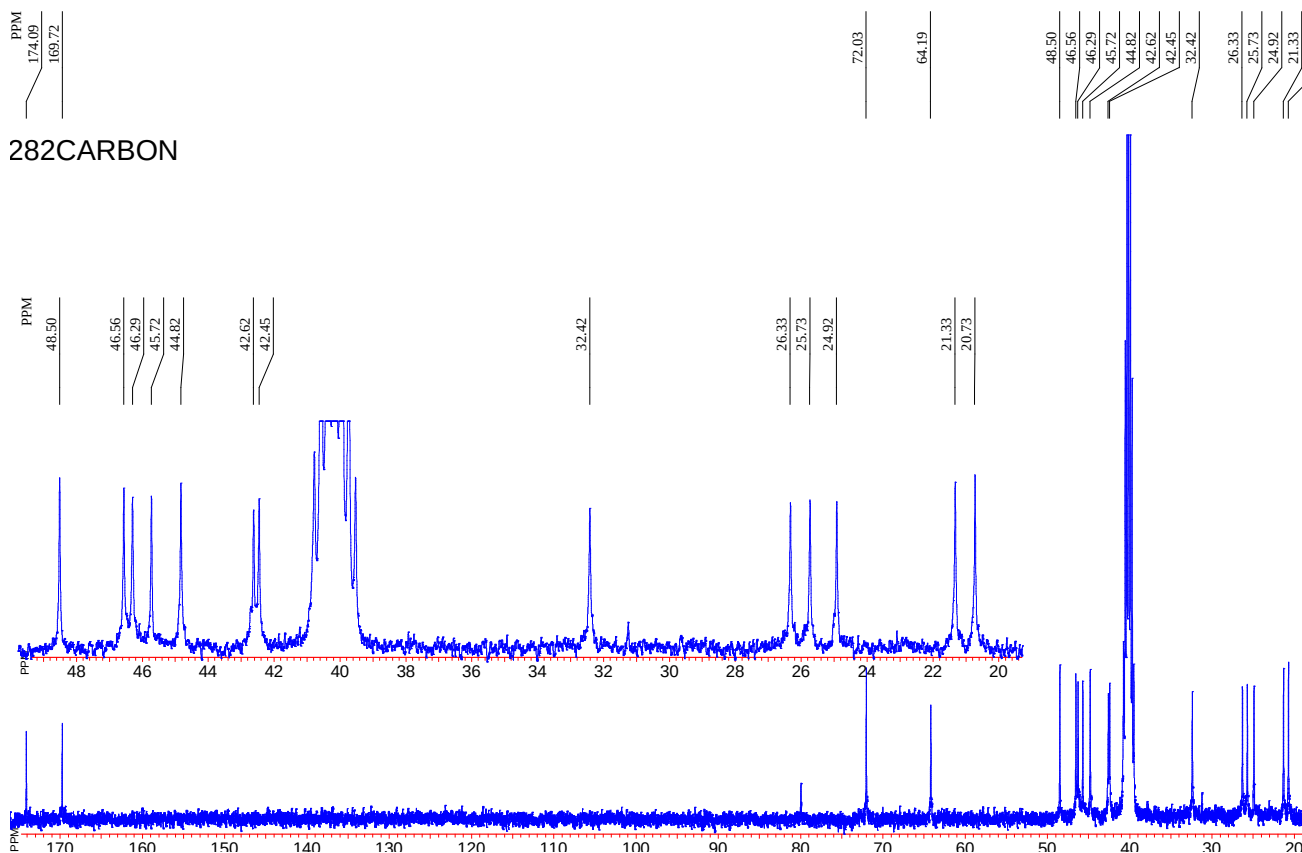


Рис. 3.5 Спектр ^{13}C синтезованої сполуки **3.32b**, DMSO, 100 MHz

Перші дві кореляції відповідають ССВ через два хімічних зв'язки з атомами Карбону метильних груп ізопропільного фрагменту і взаємодії через 3 зв'язки з карбонільним атомом C^9 , кореляція з сигналом при 64.19 м.ч. відповідає ССВ через три хімічних зв'язки з атомом C^3 . Як впливає з спектру *HMBC*, даний сигнал Карбону пов'язаний з протоном, який резонує при 3.24 м.ч.

Таким чином, визначені кореляції однозначно свідчать на користь будови **3.32**. Нижче, на рис. 3.6 наведена схема знайдених кореляцій *HMBC* та зроблені співвіднесення сигналів ядер Карбону і Гідрогену. На схемі (рис. 3.7) наведені хімічні зсуви протонів та ядер Карбону, а також односторонніми

стрілками вказані наявні кореляції *HMBC* із табл. 3.11, що дозволили первинно ідентифікувати сигнали протонів.

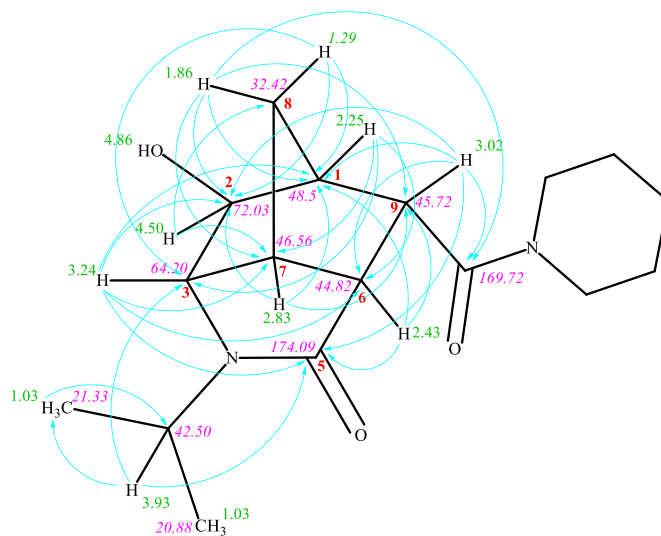


Рис. 3.6 Схема структурнозначущих кореляцій в спектрі *HMBC* сполуки **3.32b** і віднесення сигналів ядер Карбону та Гідрогену.

Кореляції спін-спінової взаємодії в *COSY* експерименті (рис. 3.9) дозволяють співвіднести сигнали ^1H поліциклічного фрагменту, і тим самим підтвердити будову. На рис. 3.7 літерою «w» позначені кореляції, які були встановлені через 4 зв'язки, що дозволило точніше встановити стереохімічну будову сполуки.

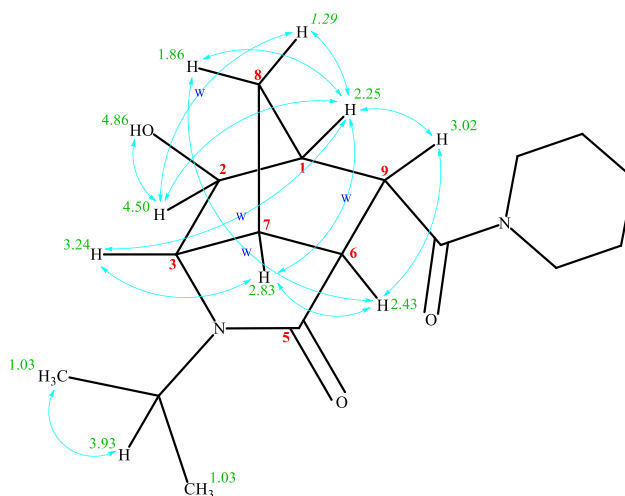


Рис. 3.7 Схема структурнозначущих кореляцій в спектрі *COSY* сполуки **3.32b** і віднесення сигналів ядер ^1H

Таблиця 3.11

Координати крос-пиків в спектрах *COSY*, *HMQC* і *HMBC*, знайдені для кожного з резонансних сигналів в спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.32b**

Н	Сигнал ^1H , м.ч.	<i>COSY</i>	<i>HMQC</i>	<i>HMBC</i>
ОН	4.86	4.50	-	-
2	4.50	4.86; 2.25; 1.29	72.03	46.56; 32.42
iPr	3.93	1.03	42.6	64.2; 32.42; 174.09
Рур	3.43	1.35; 1.75; 3.13	46.29;	-
Рур	3.26		42.62	-
3	3.24	2.83; 2.25	64.19	174.09; 72.03; 48.50; 46.56; 44.82
Рур	3.13	3.43; 1.35	42.45	-
9	3.02	2.43; 2.25	45.72	174.09; 169.72; 72.03; 48.50; 44.82
7	2.83	3.24; 2.43; 2.25	46.56	48.50; 45.72; 72.03
6	2.43	3.02; 2.83	44.82	174.09; 48.50; 45.72
1	2.25	4.50; 3.24; 3.02; 2.83; 1.86	48.50	64.19; 46.56; 44.82
8s	1.86	2.25; 1.35; 1.29	32.42	169.72; 48.5; 45.72
Рур	1.75	3.43; 1.35	26.33	-
Рур	1.50		25.74	-
Рур	1.35	3.43; 3.13; 1.86; 1.75	24.92	-
8a	1.29	4.50	32.42	72.03; 64.19; 48.50; 46.29
iPr	1.03	3.93	21.33; 20.80	42.45; 21.33; 20.80

ІЧ-спектри (табл. 3.7, додаток А, рис. А2.14) сполук **3.32** містять характерні смуги поглинання гідроксильної групи в області $3458\text{--}3400\text{ см}^{-1}$, а також дві смуги валентних коливань карбонільних груп лактамного і амідного фрагментів в області $1685\text{--}1660$ і $1625\text{--}1614\text{ см}^{-1}$ відповідно. Додатково будову продуктів було підтверджено даними мас-спектрометрії, приклад мас-спектру сполуки **3.32b** наведений в додатку А, рис. А3.4.

Таким чином, проведено експериментальні дослідження по вивченню закономірностей взаємодії імідів ряду норборнена з різними типами металорганічних сполук. Знайдено, що реакції з реактивами Грін'єра та Йоича відбуваються з утворенням продуктів приєднання по карбонільній

групі, в той час як з N-магнійорганічними сполуками реакція супроводжується розкриттям імідного циклу каркасу та утворенням відповідних діамідів. 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 епоксидів норборненового ряду та їх Нітрогенвмісних аналогів з реактивами Грін'єра та Йоїча, а також трициклічних 5-заміщених 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів – реакцією з N-магнійбромідами.

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

РОЗДІЛ 4

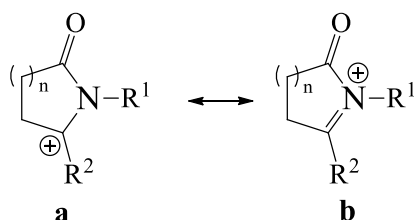
РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ 5-ЕНДО-ГІДРОКСИ-4-АЗАТРИЦИКЛО

[5.2.1.0^{2,6}]ДЕЦ-8-ЕН-3-ОНІВ

4.1 Трансформації гідроксилактамів за участі гідроксильної групи.

Кислотно- та основно-ініційовані перегрупування

Останнім часом хіміки приділяють особливу увагу дослідженню різних заміщених біля атому Нітрогену піролідонів [114, 138]. Це не дивно, оскільки останні мають ряд важливих властивостей: біологічна активність молекул, які містять піролідоновий фрагмент, фокусує на себе увагу медичної хімії [114, 138], він зустрічається у великій кількості природних сполук [110], піролідоновий цикл є “білдинг-блоком” в синтезі деяких алкалоїдів [110], амінокислот [139], ці сполуки широко використовуються хімії ацилімінієвих іонів [114, 138, 140-142] та стереонаправленому синтезі [109]. Серед безлічі синтетичних підходів до отримання гідроксилактамів основними є: відновлення циклічних імідів [108], обробка імідів реактивами Грін'єра [109], циклізація деяких аміно- та амідокислот [139], а також амінування лактонів [140]. Гідроксалактами досить легко трансформуються в стійкі ацилімінієві катіони **a** і **b** при обробці їх кислотами Льюїса. Катіонний центр, який утворюється на місці гідроксильної групи в α -положенні до атому Нітрогену, стабілізований, в



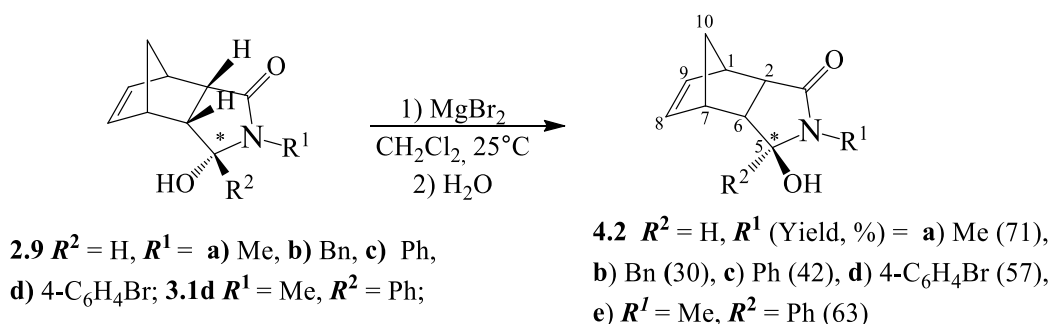
основному, за рахунок перекриття вакантної орбіталі C⁵-атому Карбону, з неподіленою електронною парою атому Нітрогену, що приводить до утворення між ними подвійного зв'язку і тим самим делокалізації позитивного

заряду між атомами Нітрогену і Карбону.

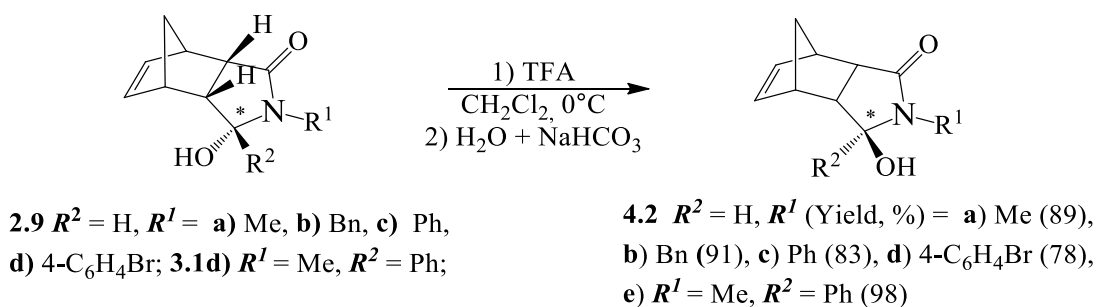
В цьому розділі досліджено деякі реакції отриманих раніше гідроксилактамів, а також їх спектральні властивості. Конформаційна стійкість

молекул вказаних сполук в цілому дозволяє досліджувати процеси обернення конфігурації замісника при C⁵-атомі Карбону в піролідиновому фрагменті. Ендо-орієнтація лактамного фрагменту по відношенню до норборненового каркасу, а також їх просторова близькість дозволили дослідити процеси внутрішньомолекулярної циклізації при електрофільній трансформації подвійного зв'язку норборненового фрагменту.

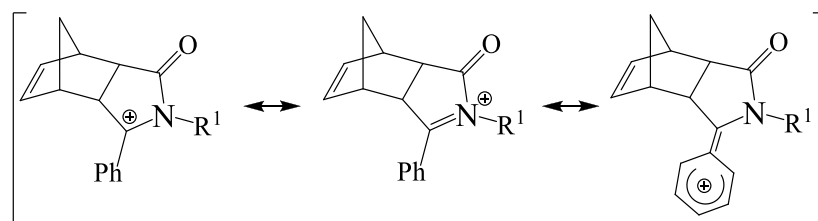
При обробці гідроксилактонів **2.9a-d** і **3.1d** триразовим надлишком свіжоотриманого безводного кристало-сольвату MgBr₂·2THF [143] у розчині дихлорметану за кімнатної температури з подальшою обробкою реакційної маси водою (методика 4.1) було отримано суміш, яка складалась з вихідного гідроксилактаму, а такожі продуктів обернення конфігурації при C⁵-атомі Карбону **4.2a-e**.



Через низький вихід продукту обернення конфігурації навіть при тривалому часі проведення реакції (близько 36 год) було вирішено спробувати застосувати більш сильні кислоти Льюїса та Бренстеда. Так, використання замість броміду магнію трифтороцтової кислоти за кімнатної температури привело до осмолення реакційної маси, але проведення реакції при охолодженні (~0 °C) виявилось зручним методом синтезу екзо-гідроксилактамів **4.2a-e** (методика 4.2).



Тривалість кислодно-ініційованого перегрупування (за даними ТШХ) збільшується при переході від 5-фенілзаміщеного **4.2e** (~ 30 хв.) до 5-незаміщених 5-гідроксилактамів **4.2a-d** (~ 2 год), що можливо пояснити наявністю додаткової делокалізації заряду по бензеновому кільці.



Структуру всіх нових гідроксилактамів **4.2a-e** було підтверджено за допомогою даних ІЧ-, ЯМР ^1H -спектрів, а для **4.2e** – рентгеноструктурного аналізу (рис 4.1).

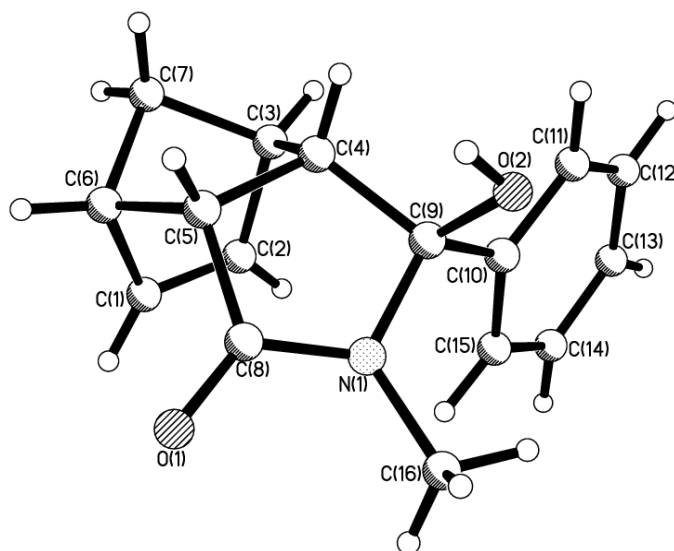


Рис. 4.1 Молекулярна будова продукту обернення конфігурації гідроксилактону **4.2e** за даними РСА

В ІЧ-спектрах синтезованих гідроксилактамів **4.2a-e** (табл. 4.1, додаток А, рис. А2.17) лактамний фрагмент представлений смугою поглинання в області 1660-1681 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$). Напружений подвійний зв'язок норборненового фрагменту присутній у вигляді малоінтенсивних смуг, які внаслідок напруженості зміщені в 1547-1530 cm^{-1} . Гідроксильна група представлена інтенсивною смугою поглинання в області 3400-3320 cm^{-1} .

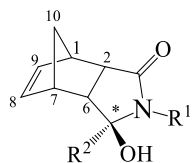
Таблиця 4.1

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **4.2a-d**

Сполука	Rf (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Дані елементного аналізу, N, %		
				Знайдено	Брутто-формула	Розраховано
4.2a	0.48	119 (разл.)	3340, 3018, 2981, 1668, 1535, 1150	4.73	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	7.82
4.2b	0.67	132-137	3412, 3008, 2927, 1651, 1522, 1062	5.62	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	5.49
4.2c	0.37	131-134	3368, 3012, 2976, 1687, 1530, 1438	5.95	C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	5.81
4.2d	0.51	183-184	3320, 2990, 1665, 1547, 1458, 1065	4.49	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₂	4.37
4.2e	0.83	168-169	3349, 3015, 2995, 1660, 1537, 1076	5.37	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	5.49

Сpektри ЯМР ¹H гідроксилактамів **4.2a-e** (табл. 4.2, додаток А, рис. А1.42-А1.44) містять всі необхідні сигнали – олефінових протонів при атомах Н⁸ і Н⁹ в області 6.20-5.39 м.ч., передмісткових протонів Н¹ і Н⁷ в області 3.26-2.46 м.ч., а також протонів Н² і Н⁶, які резонують в області 3.10-3.38 і 2.62-3.18 м.ч., відповідно, і характеризуються істотною нееквівалентністю, їх спін-спінова взаємодія має константи 8.4-8.8 Гц, що підтверджує *екзо*-орієнтацію вище згаданих протонів у каркасному фрагменті. Самі по собі сигнали протонів Н² і Н⁶ досить легко відрізнити, тому що, зважаючи на спін-спінову взаємодію між протонами Н⁵ і Н⁶, мультиплет останнього має більш складну будову в порівнянні з сигналом протона Н², який має структуру дублета дублетів.

Таблиця 4.2



Параметри спектрів ЯМР ^1H екзо-гідроксилактонів **4.2a-d**, δ , КССВ, Гц

Сполука, розчинник, частота прибору	H^8, H^9	H^5	H^2, H^6	H^1, H^7	$\text{H}^{10s}, \text{H}^{10a}$	Замісники
4.2a CDCl_3 , 300 МГц $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	6.05 5.62 $^2\text{J}_{8,9} = 5.5$ $^2\text{J}_{8,7} = 2.8$ $^2\text{J}_{1,9} = 2.9$	3.75 $^2\text{J}_{5,\text{OH}} = 8.2$	3.16 2.75 $^2\text{J}_{2,6} = 8.3$ $^2\text{J}_{2,1} = 4.7$ $^2\text{J}_{6,7} = 4.0$	3.14 3.00	1.54 1.35 $^2\text{J}_{2,6} = 8.3$	2.93 с (3H, Me), 4.30 м (1H, OH)
4.2b CDCl_3 , 300 МГц $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	6.05 5.62 $^2\text{J}_{8,9} = 5.6$ $^2\text{J}_{8,7} = 2.8$ $^2\text{J}_{1,9} = 2.9$	3.75 $^2\text{J}_{5,\text{OH}} = 8.5$	3.18 2.63 $^2\text{J}_{2,6} = 8.5$ $^2\text{J}_{2,1} = 4.6$ $^2\text{J}_{6,7} = 4.2$	3.23 3.05	1.51 1.34 $^2\text{J}_{2,6} = 8.5$	7.26 м (5H, Ph), 4.80, 3.98 д (14.4 Гц, 2H, CH_2Ph), 4.32 м (1H, OH)
4.2b DMSO, 200 МГц $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	6.02 5.73 $^2\text{J}_{8,9} = 5.6$ $^2\text{J}_{1,9} = 2.9$	4.18 $^2\text{J}_{5,\text{OH}} = 7.8$	3.10 2.54	3.06 3.00	1.35	7.26 м (5H, Ph), 4.62, 3.98 д (14.4 Гц, 2H, CH_2Ph), 6.04 м (1H, OH)
4.2c DMSO, 200 МГц $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$	6.32 6.17 $^2\text{J}_{2,6} = 5.6$ $^2\text{J}_{8,7} = 2.9$ $^2\text{J}_{1,9} = 3.0$	4.89 $^2\text{J}_{5,\text{OH}} = 8.4$	3.23 2.62 $^2\text{J}_{2,6} = 8.4$ $^2\text{J}_{2,1} = 4.7$ $^2\text{J}_{6,7} = 4.0$	3.18	1.38	7.38 м (5H, Ph), 6.32 д (8.4 Гц, 1H, OH)
4.2d CDCl_3 , 200 МГц $\text{R}^1 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$	6.08 5.75 $^2\text{J}_{2,6} = 5.9$ $^2\text{J}_{1,9} = 3.2$	4.45	3.20 2.69	3.20	1.41 1.48 $^2\text{J}_{2,6} = 8.2$	7.45 м (5H, Ph), 4.50 м (1H, OH)
4.2e CDCl_3 , 300 МГц $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$	6.09 5.41 $^2\text{J}_{8,9} = 5.7$ $^2\text{J}_{8,7} = 3.0$ $^2\text{J}_{1,9} = 3.0$	—	3.38 3.18 $^2\text{J}_{2,6} = 8.8$ $^2\text{J}_{2,1} = 4.9$ $^2\text{J}_{6,7} = 3.9$	3.22	1.44 1.36 $^2\text{J}_{2,6} = 8.3$	7.45 м (5H, Ph), 3.49 уш.с (1H, OH), 2.77 с (3H, Me)

Слід зазначити принципову відмінність характеру сигналу протону H^5 в стереоізомерних гідроксилактамах **4.2a-e** і **2.9a-d**, **3.1d** (рис. 4.2). Сигнал протону H^5 в сполуках **4.2a-d** на відміну від сигналу цього ж протону в **2.9a-d** проявляється у вигляді дублета (розщеплення на протоні гідроксильної групи) при 4.01-4.32 м.ч. Спін-спінова взаємодія між протонами H^6 і H^5 відсутня, що свідчить про їх взаємне ортогональне розташування (торсіонний кут близький до 90°) [17] і є надійним критерієм оцінки конфігурації C^5 атому Карбону. Близько розташовані сигнали протонів містка H^{10s} і H^{10a} (1.25-1.50 м.ч.) утворюють *AB* систему і зазнають взаємного розщеплення з константою 8.2-8.4 Гц.

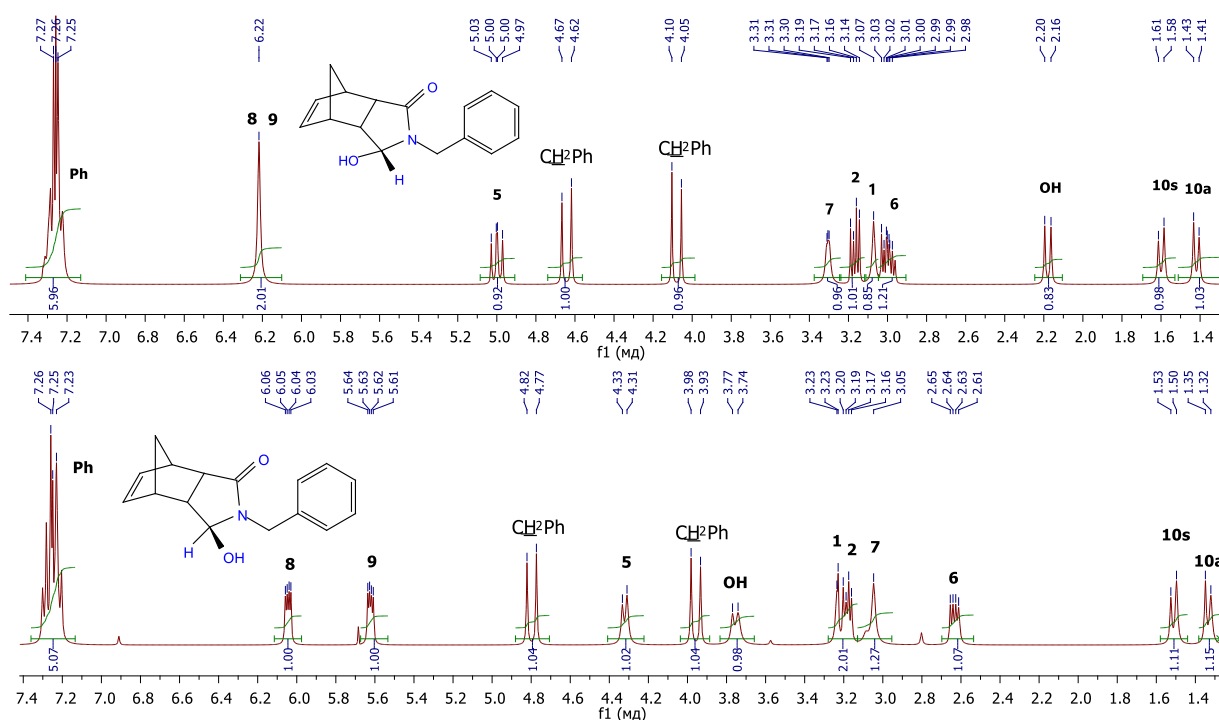
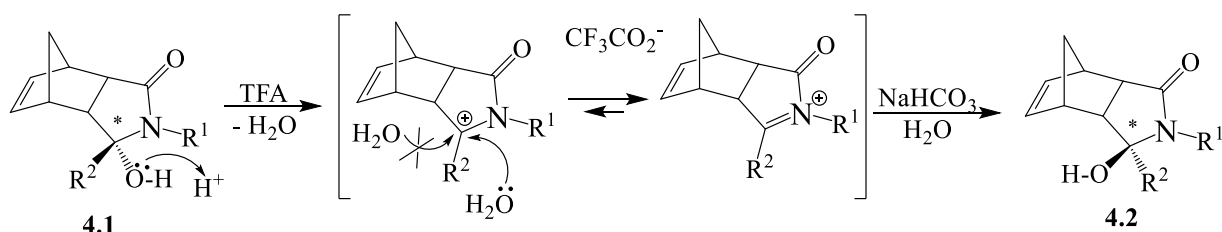


Рис. 4.2 Фрагменти спектрів ЯМР 1H сполук **2.9b** (*endo*) та **4.2b** (*exo*), 300 МГц, $CDCl_3$

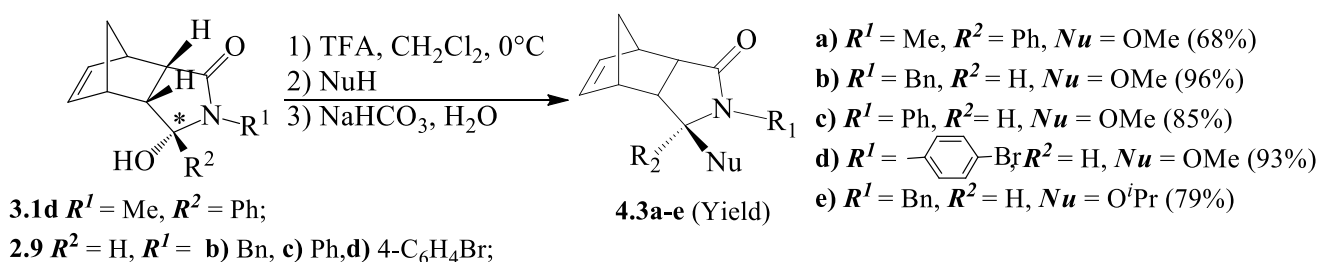
У випадку сполуки **4.2e** будову було додатково підтверджено даними спектроскопії ЯМР ^{13}C (додаток А, рис. А1.45). В слабкому полі представлено резонансний пік ядра атому Карбону C^3 (173 м.ч.), за ним знаходиться сигнал ядра атому C^{11} фенільного замісника; внаслідок несиметричності молекули резонансні піки ядер атомів Карбону C^8 і C^9 представлені двома сигналами при 136 і 123 м.ч.. Далі йдуть сигнали C^{13} і $C^{13'}$, C^{14} , C^{12} і $C^{12'}$ при 129, 128 і 125 м.ч.,

відповідно. В області 90 м.ч. знаходиться резонансний сигнал ядра атому Карбону C^5 , сигнали ядер інших атомів Карбону знаходяться в області 52-25 м.ч..

На нашу думку, механізм кислотного-каталізованого перегрупування може бути представлений схемою, на першій стадії якої відбувається протонування атому оксигена гідроксильної групи вихідного *ендо*-гідроксилактама, з наступним відщепленням молекули води. Внаслідок стеричних ускладнень подальше приєднання молекули води до утвореного ацилімінієвого катіону може відбуватися виключно з *екзо*-сторони, що і приводить до виділення продукту з оберненою конфігурацією при обробці реакційної маси водним розчином бікарбонату натрію.

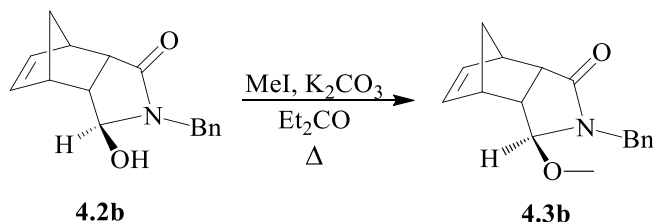


Легкість утворення і достатня стабільність амонієвих іонів дозволили вивчити їх реакційну здатність з різними спиртами в якості нуклеофільних реагентів. Реакції проводили в дихлорметані, спочатку додавали трифтороцтову кислоту, а далі трикратний надлишок (по відношенню до трифтороцтової кислоти) спиртів (метанол і 2-пропанол), методика 4.2.

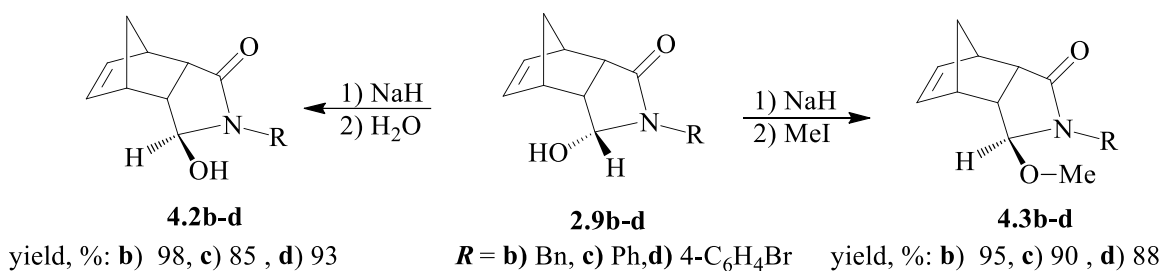


Слід зазначити збільшення тривалості часу реакції (дані ТШХ) при переході від метанолу (15-30 хв.) до ізопропанолу (2 год.). Спроба використання в якості нуклеофілів морфоліну, піперидину і дифенілметиламіну виявилась абсолютно не успішною. Відбувалось сильне осмолення реакційної маси і виділити будь-яку кількість цільових сполук не вдалося.

З метою зустрічного синтезу продукту **4.3b** було проведено алкілювання *екзо*-гідроксилактону **4.2b** метилйодидом при кип'ятінні його в безводному диетилкетоні в присутності карбонату калію (методика 4.3), однак навіть після 36 год кип'ятіння вихід продукту **4.3b** був незадовільний (45%).



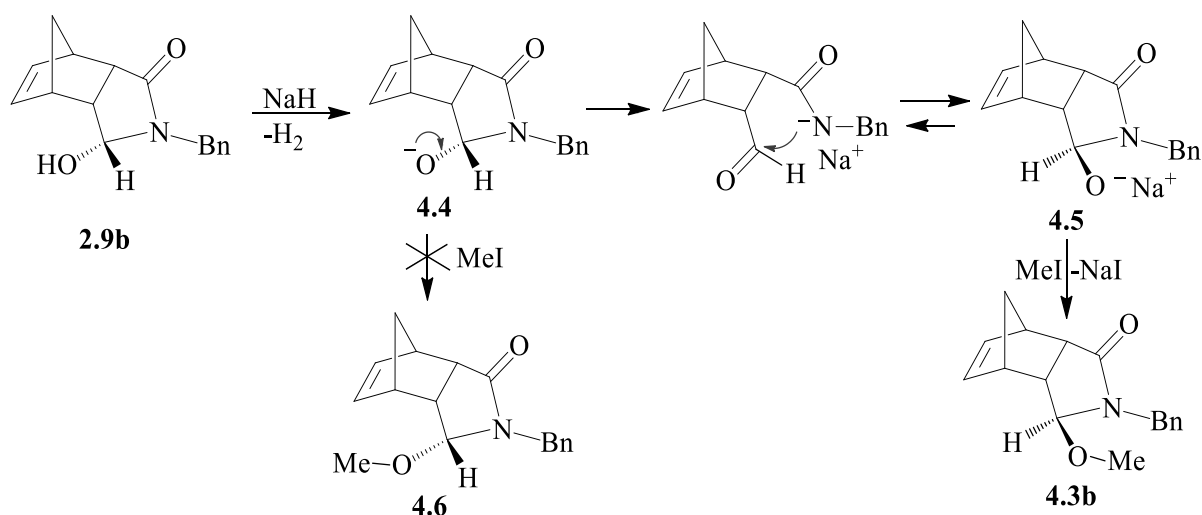
Спроба алкілювання *ендо*-гідроксилактону **2.9b** для отримання відповідного *ендо*-метоксипохідного за методикою, наведеною вище, не привела до утворення очікуваного продукту. Вихідна сполука була виділена з кількісним виходом. Одна з найбільш вірогідних причин абсолютної інертності розглянутої гідроксильної групи може бути в її стеричній недоступності внаслідок *ендо*-орієнтації відносно норборненового фрагменту. З метою іонізації гідроксильної групи і наступного алкілювання метилйодидом гідроксилактама **2.9b** був оброблений гідридом натрію в тетрагідрофурані при охолодженні. Однак, з високим виходом (95%) був виділений алкільований продукт не вихідного *ендо*-гідроксилактону, а продукту обернення його конфігурації – *екзо*-метоксилактама **4.3b**. Тим же шляхом з гарними виходами трансформувались і гідроксилактами **2.9c, d** в **4.3d** (90%) і **4.3e** (88%), відповідно. При обробці гідроксилактама **4.3b-d** гідридом натрію без метилйодиду з високими виходами були виділені продукти **4.2b-d** (методика 4.4).



Слід зазначити, що N-метил-5-гідрокси-5-феніллактама **3.1d** виявився абсолютно інертним до дії гідриду натрію, в той час як додавання гідриду

натрію до суспензії **2.9b** в ТГФ приводить до бурхливого виділення водню з швидким розчиненням субстрату. Жодних видимих змін у випадку сполуки **3.1d** не відбувалось, після обробки реакційної маси вихідний гідроксилактам був виділений кількісно. Стійкість сполуки **3.1d** до дії NaH може бути пояснена екрануванням гідроксильної групи бензовим замісником, внаслідок чого наближення гідрид-аніону стає неможливим.

На нашу думку, механізм обернення конфігурації під дією основ може бути пояснений рециклізацією *ендо*-алкоксианіону **4.4**, який утворюється спочатку після обробки гідридом натрію, в аніон «альдегідо-аміду» та його подальшу циклізацію з утворенням термодінамічно більш стійкого *екзо*-алкоксианіону **4.5**, який, власне, і вступає в реакцію з метилйодидом, утворюючи метокси-похідне **4.3b**; схожий механізм був описаний в статті [123].

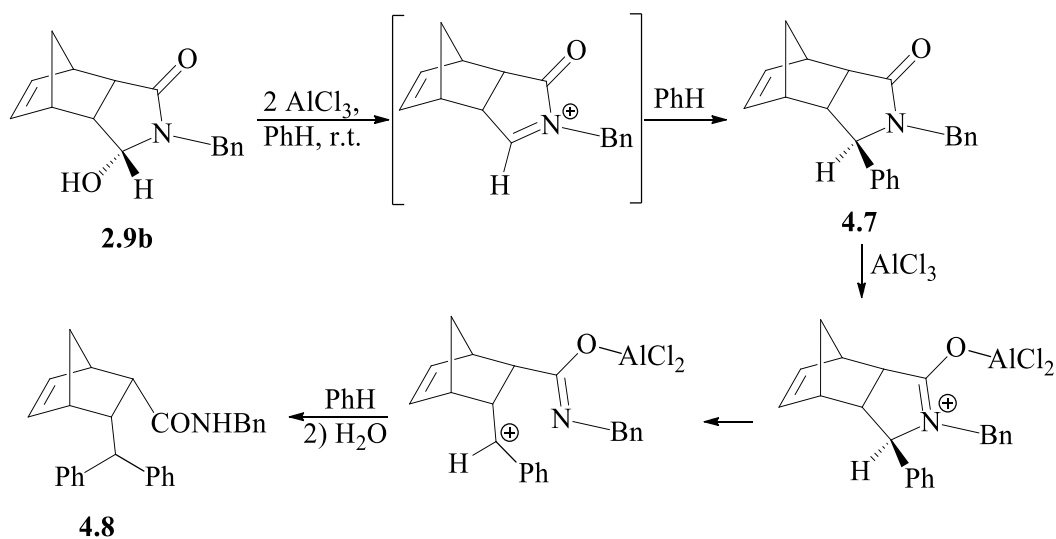


Структура отриманих сполук **4.3a-e** підтверджена даними ІЧ-спектрів (табл. 4.3, додаток А, рис. А2.18), спектрів ЯМР ¹H (табл. 4.4, додаток А, рис. А1.46-А1.47), а також даниними мас-спектрометрії (додаток А, рис. А3.5). В ІЧ-спектрах синтезованих гідроксилактамів відсутня смуга поглинання гідроксильної групи в області 3360 см⁻¹ і присутня високоінтенсивна смуга валентних коливань карбонільної групи в області 1680-1656 см⁻¹ та для сполук **4.3a-e** смуга поглинання середньої інтенсивності в області 1505 см⁻¹, яка відповідає валентним коливанням С-О-С естерного фрагменту [121-122]. Принциповою відмінністю спектрів ЯМР ¹H сполук **4.3a-e** від спектрів їх 5-

гідроксианалогів є виникнення нових сигналів, що відповідають резонансу ядер протонів замісників, а також зсув сигналів протонів H^{10a} метиленового містка в область сильного поля (1.52-1.32 м.ч.), в той час як положення сигналів ядер інших протонів мало змінюється.

Для подальшого вивчення трансформації гідроксилактамів під дією кислот Льюїса були проведені їх реакції під дією хлориду алюмінію. На прикладі лактаму **2.9b** встановлено більш глибоке перетворення ніж під дією броміду магнію.

При використанні двократного надлишку $AlCl_3$ та проведенні реакції в надлишку бензену (методика 4.5) з достатньо високим виходом отримано сполуку **4.8**, продукт приєднання двох молекул бензену до вихідного гідроксилактаму, в той час як ізолювати продукт моноприєднання **4.7** не вдалося.



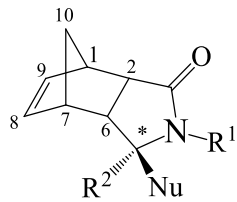
Можливий механізм цього перетворення включає утворення імінієвого катіону під дією хлориду алюмінію на продукт моноприєднання бензену **4.7**, його перегрупування в стійкий карбокатион бензильного типу, який далі приєднує другу молекулу бензену, та, після обробки реакційної маси водою, приводить до утворення продукту **4.8**. Використання еквімолярних кількостей хлориду алюмінію і гідроксилактаму **2.9b** не приводить до виділення продукту моноприєднання **4.7**, в той час як вихід продукту **4.8** значно зменшується.

Таблиця 4.3

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **4.3a-e**

Сполука	R _f (етер)	Т. пл., °C	Параметри ІЧ-спектрів, см ⁻¹	Дані елементного аналізу, N, %		
				Знайдено	Брутто-формула	Розраховано
4.3a	0.61	122-123	2865, 1656, 1487, 1495, 1120	5.08	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂	5.20
4.3b	0.54	101-103	2910, 1672, 1479, 1505, 1095	5.12	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂	5.20
4.3c	0.33	126-130	2895, 1665, 1450, 1510, 1215	5.36	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂	5.49
4.3d	0.65	168-175	2885, 1680, 1465, 1500, 1075	3.99	C ₁₆ H ₁₆ BrNO ₂	4.19
4.3e	0.48	134-138	2875, 1675, 1459, 1508, 1138	4.82	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂	4.71

Таблиця 4.4

Параметри спектрів ЯМР ¹H екзо-гідроксилактонів **4.3a-e**, δ, КССВ, Гц

Сполука, розчинник, частота прибору	H ⁸ , H ⁹	H ⁵	H ² , H ⁶	H ¹ , H ⁷	H ^{10s} , H ^{10a}	Замісники
1	2	3	4	5	6	7
4.3a DMSO, 200 МГц R ¹ = Me, R ² = Ph, Nu = OMe	5.98 5.71 ² J _{8,9} = 5.7	-	3.12 2.48 ² J _{2,6} = 8.5 ² J _{6,7} = 4.4	3.01	1.34	7.31 м (5H, Ph), 3.72 с (3H, Me), 3.21 м (3H, OMe)

Продовження таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7
4.3e CDCl ₃ , 300 МГц $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H},$ $Nu = \text{O}^i\text{Pr}$	6.13 5.69 $^2J_{2,6} = 5.7$ $^2J_{8,7} = 2.9$ $^2J_{1,9} = 2.8$	3.98	3.20 2.62 $^2J_{2,6} = 8.4$ $^2J_{6,7} = 4.2$	2.99 3.23	1.52 1.34 $^2J_{10s,10a} = 8.9$	7.20 м (5H, Ph), 4.89, 3.76 д (14.6 Гц, 2H, CH ₂ Ph), 3.52 тд (12.2 Гц, 6.13Гц, 1H, OCHMe ₂) 1.12 м (6H,OCH(CH ₃) ₂)
4.3b CDCl ₃ , 300 МГц $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H},$ $Nu = \text{OMe}$	6.04 5.58 $^2J_{8,9} = 5.7$ $^2J_{8,7} = 2.9$ $^2J_{1,9} = 2.9$	4.00	3.20 2.58 $^2J_{2,6} = 8.5$ $^2J_{6,7} = 4.4$	2.92 3.22	1.48 1.32 $^2J_{10s,10a} = 8.5$	7.18 м (5H, Ph), 4.82, 3.72 д (14.3 Гц, 2H, CH ₂ Ph), 3.12 м (3H, OMe)
4.3c CDCl ₃ , 200 МГц $R^1 = \text{Ph}, R^2 = \text{H},$ $Nu = \text{OMe}$	6.23 6.10 $^2J_{2,6} = 5.7$	4.23	3.24 2.78	3.07	1.61 1.33 $^2J_{2,6} = 8.8$	7.36 м (5H, Ph), 3.12 м (3H, OMe)
4.3d CDCl ₃ , 200 МГц $R^1 = \text{Bn}, R^2 = \text{H},$ $Nu = \text{Ph}$	6.10 5.63 $^2J_{2,6} = 5.8$ $^2J_{1,9} = 3.1$	3.91	3.18 2.60	2.95 3.18	1.47 1.35 $^2J_{2,6} = 8.8$	7.21-7.42 м (4H, 2Ph), 3.11м (3H, OMe)

Скоріш за все, це можна пояснити низьким бар'єром активації другої стадії реакції рециклізації, яка приводить до утворення стійкого карбонієвого іону бензильного типу **4.7**, який і може приєднувати другу молекулу бензену.

Структуру отриманого N-бензил-3-(дифенілметин)біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксаміда **4.8** було доведено за допомогою даних ЯМР ^1H і ІЧ-спектрів, а також мас-спектрометрії (вихід, фізико-хімічні і спектральні властивості наведені в експериментальній частині в методиці 4.5). Спектр ЯМР ^1H сполуки **4.8** містить всі необхідні сигнали – трьох фенільних замісників в області 7.15-7.55 м.ч., метиленових протонів бензильного замісника 4.77 і 3.65 м.ч. (14.5 Гц), дублет сигналу протону Ph_2CH -групи (4.18 м.ч., 6.8 Гц), сигнали протонів H^2 і H^3 , які резонують при 3.02 і 2.18 м.ч. Взаємодія останніх характеризується віцинальною константою 10.2 Гц, що узгоджується з *екзо*-орієнтацію згаданих вище протонів в каркасному фрагменті. В спектрі також присутні сигнали протонів H^5 і H^6 напруженого подвійного зв'язку (5.81 і 6.11 м.ч., 5.6 Гц), сигнали передмісткових протонів H^1 і H^4 (3.15 і 2.90 м.ч.) і сигнали місткових протонів H^{7s} і H^{7a} , які резонують при 1.03 і 1.38 м.ч. (10.5 Гц). В ІЧ спектрі даної сполуки присутня високо інтенсивна смуга поглинання карбонільної групи амідного фрагменту (Амід I) при 1664 см^{-1} , смуга валентних коливань зв'язку NH 3451 см^{-1} , смуги 1543 , 1276 см^{-1} ($\delta\text{ NH}$, $\nu\text{ CN}$), а також слабо інтенсивна смуга поглинання $\text{C}=\text{C}$ норборненового зв'язку в області 1569 см^{-1} .

Додатково був вивчений мас-спектральний розпад продукту **4.8**. Схема мас-спектрального розпаду (рис. 4.3, додаток А, рис. А3.4) підтверджує наявність в молекулі дифенілметанового замісника та N-бензиламідної групи. В мас-спектрі реєструється пік молекулярного іону (m/e 393), який деградує за трьома напрямками. Шлях **A**, включає втрату трифенілметанового фрагменту з утворенням катіону Φ_1 (m/e 226), який розпадається далі з втратою оксиду Карбону (II) і аніон-радикалу бензиламіну з утворенням катіон-радикалу норборнена F_2 (m/e 93); останній деградує до катіону циклопентадієна F_3 (m/e 65). Мас-спектральний розпад за шляхом **B**, ймовірно, передбачає

протонування амідного карбонілу і відщеплення фенільного катіон-радикалу з утворенням метастабільного іон-радикалу F_4 (m/e 317), який розпадається далі з утворенням катіонів F_6 (m/e 185) і F_7 (m/e 79). За утворення сигналу з m/e 302, скоріш за все, відповідає розпад за шляхом **C**, який приводить до утворення катіон-радикалу F_5 , який далі може підлягати перегрупуванню, схожому на наведене вище.

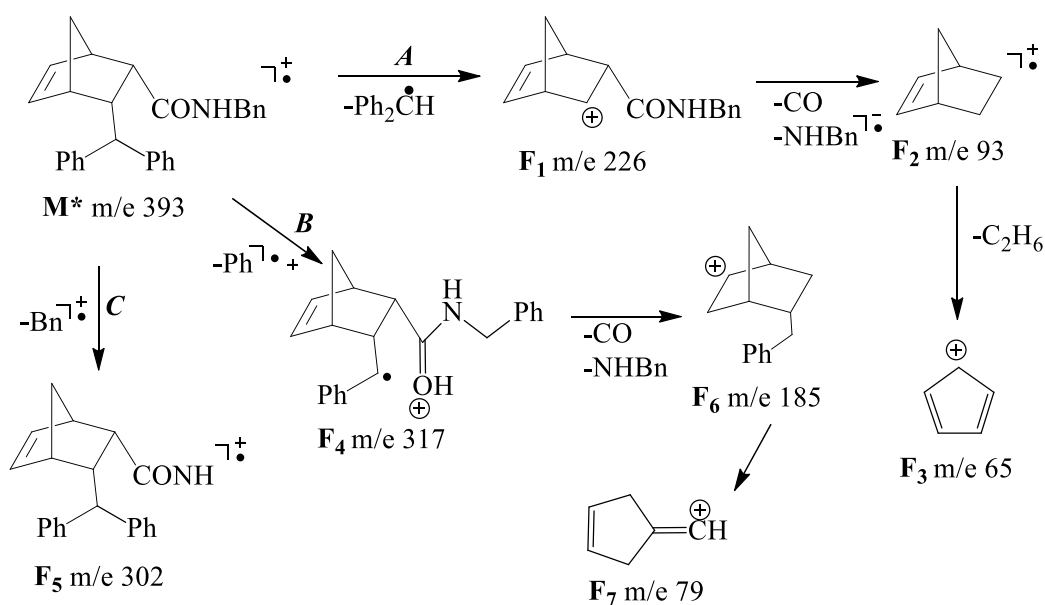
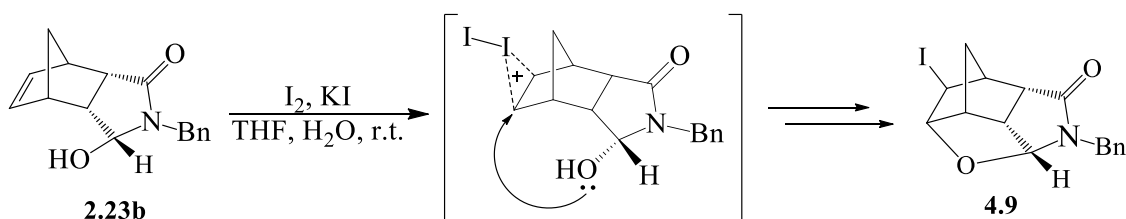


Рис. 4.3 Схема мас-спектрального розпаду аміду **4.8**

4.2 Реакції гідроксилактамів за участю напруженого подвійного зв'язку

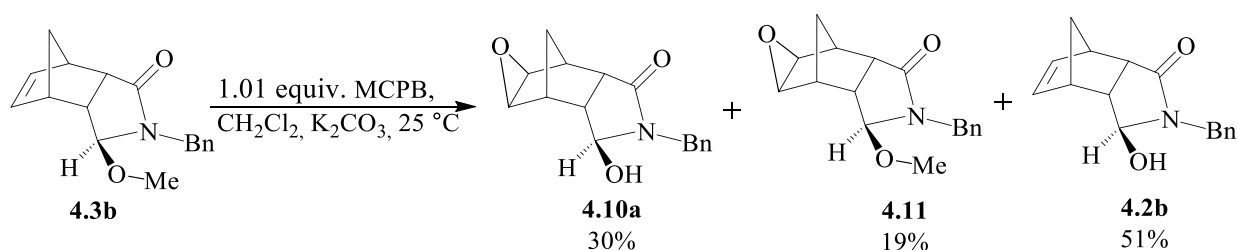
Непрямий доказ *ендо*-орієнтації гідроксильної групи сполуки **2.9b** був отриманий в умовах обробки його надлишком йоду в суміші тетрагідрофуран-вода (10:2) у присутності йодиду калію – з високим виходом (96%) був виділений відповідний йод-лактон **4.9** (методика 4.6).



Можливий механізм внутрішньомолекулярної гетероциклізації узгоджується з механізмом, запропонованим для утворення тетрациклічних продуктів в умовах відновлення їх борогідридом натрію.

Фізико-хімічні властивості сполуки **4.9** наведені в експериментальній частині, методика 4.6, рисунки ЯМР 1H і мас-спектрів наведені в додатках А, рис. А1.48 і А3.4.

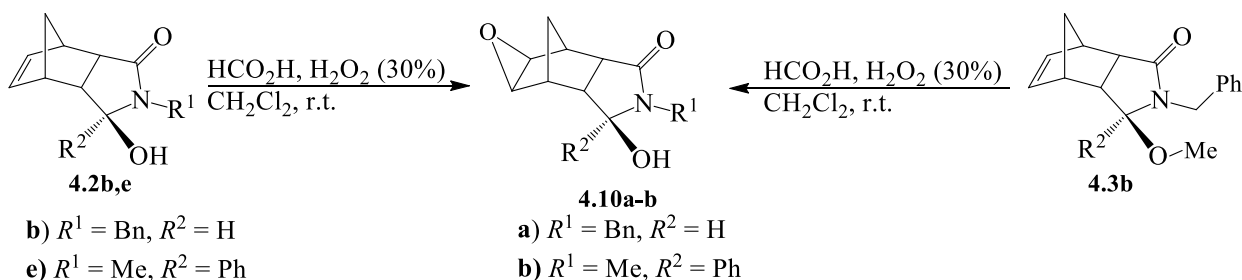
З метою отримання епоксиду на основі метоксипохідного **4.3b**, було вивчено його окиснення м-хлорпероксибензойною кислотою в присутності карбонату калію (методика 4.7).



Після обробки реакційної маси встановлено утворення трьохкомпонентної суміші (за даними ЯМР 1H), яка складається з епоксипохідної 5-метоксилактону (**4.11**, 19%), окисненого (**4.10a**, 30%) та неокисненого (**4.2b**, 51%) продуктів гідролізу вихідної сполуки. Отримана суміш була розділена за допомоги колоночної хроматографії на силікагелі з використанням діетилового етеру як елюента. Виходячи з кількісного складу продуктів, можливо припустити, що гідроліз метоксигрупи відбувається набагато швидше реакції епоксидування подвійного зв'язку, що пояснює низький вихід продукту **4.11**. Характерною особливістю ЯМР 1H спектру сполуки **4.11** (додаток А, рис. А1.49) є відсутність сигналів протонів подвійного зв'язку і присутність сигналу епоксидних протонів H^8 і H^9 при 3.01 і 3.18 м.ч. відповідно, а також наявність протонів метильної групи при 3.29 м.ч.

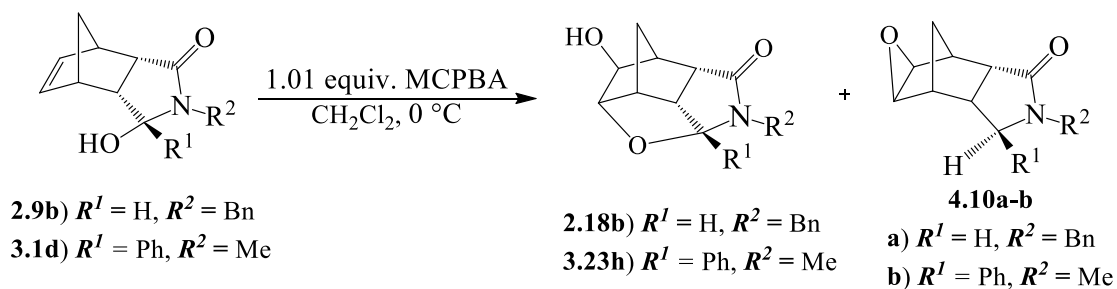
Екзо-орієнтація гідрокси- і метокси-груп в **4.2b**, **е** и **4.3b** дозволяють використовувати їх для отримання відповідних епоксидних похідних в реакціях з пероксикислотами, тому що внутрішньомолекулярна гетероциклізація при

екзо-орієнтації даних замісників не відбувається. Показано, що при окисненні сполук **4.2b** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$) і **4.2e** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$) пероксимурашиною кислотою (яка генерувалася *in situ*, методика 4.8) за кімнатної температури в дихлорметані утворюються відповідні епоксигідроксилактами **4.10a** ($R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$), вихід 76% та **4.10b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$), вихід 83%. При окисненні метоксипохідної **4.3b** в наведених вище умовах відбувається гідроліз метоксигрупи, обробка реакційної маси приводить до виділення з високим виходом (79%) продукту **4.10a**, який був отриманий у попередній реакції.



Гідроліз метоксигрупи в умовах обробки сполуки **4.3b** такою сильною кислотою, як мурашина ($pK_a = 3.75$), не є неочікуваним фактом, оскільки карбон C^5 можна розглядати як амінальний, відповідно даний фрагмент є лабільним в кислому середовищі.

Для *ендо*-гідроксипохідних **2.9b** і **3.1d** досліджено процес гетероциклізації в момент електрофільного приєднання до норборненового подвійного зв'язку **2.9b** і **3.1d** під дією *m*-хлорпероксибензойної кислоти в дихлорметані. Були отримані суміші описаних раніше тетрациклічних продуктів **2.18b** (19%) і **3.23h** (25%), а також епоксипохідні **4.10a** (81%) і **4.10b** (75%) на основі продуктів обернення конфігурації. Таким чином, нами був проведений зустрічний синтез цих сполук.



Встановлено, що обернення конфігурації ініційоване достатньо сильною *m*-хлоробензойною кислотою ($pK_a = 4.2$, вода, 25°C), яка присутня в розчині, відбувається швидше, ніж реакція епоксидування.

Таблиця 4.5

Фізичні властивості і параметри ІЧ-спектрів сполук **4.10a-b**

Сполука	R_f (етер)	Т. пл., $^\circ\text{C}$	Параметри ІЧ-спектрів, cm^{-1}	Дані елементного аналізу, N, %		
				Знайдено	Брутто-формула	Розраховано
4.10a	0.25	186-189	3315, 2965, 1675, 1117, 1012, 731	5.29	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	5.16
4.10b	0.37	171-172	3308, 2973, 1669, 1125, 1001, 951	5.21	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	5.16
4.10c	0.35	184-186	3315, 2953, 1671, 1121, 1005, 938	5.44	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3$	5.42

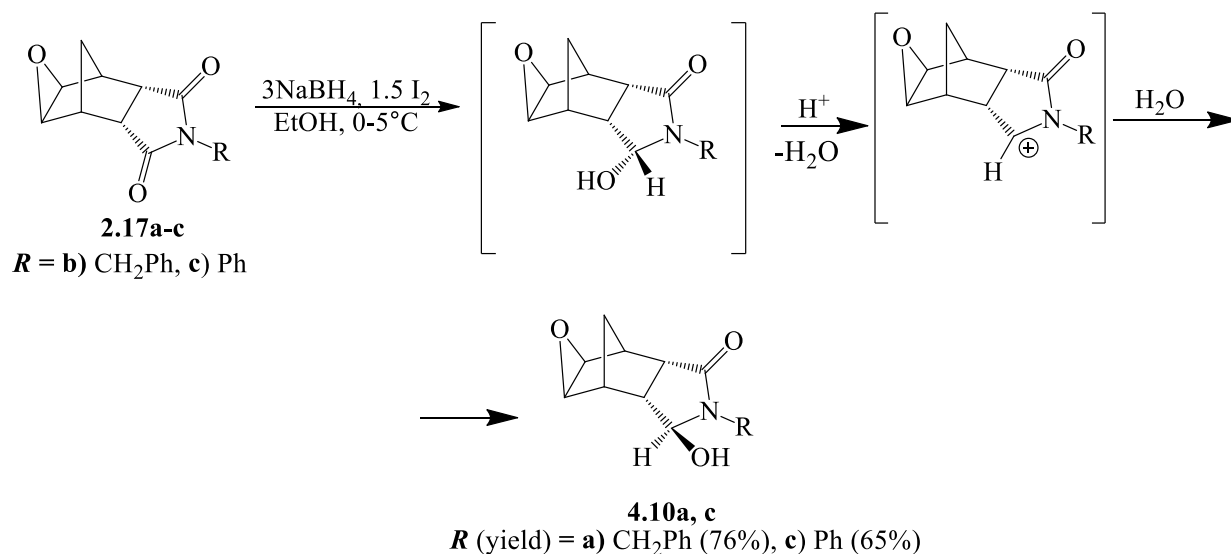
В ІЧ-спектрах сполук **4.10a-c** (табл. 4.5) присутні смуги валентних коливань лактамного фрагменту в області 1657 cm^{-1} , а також смуги, які характеризують валентні коливання вільної гідроксильної групи при 3531 cm^{-1} . Також в спектрі є смуга середньої інтенсивності в області 870 cm^{-1} , яка характеризує коливання зв'язку С-О епоксидного фрагменту [121-122]. Для спектрів ЯМР ^1H сполук **4.10a-b** (табл. 4.6, додаток А, рис. А1.50- А1.52) характерні сигнали епоксидних протонів H^8 і H^9 в області 3.10 і 2.65 м.ч., відповідно, що властиво більшості епоксинорборненів [144], а також наявність сигналу протону гідроксильної групи, положення якого сильно залежить від розчинника. Так, в дейтерохлороформі резонанс ОН-протону спостерігається при 1.87 м.ч., тоді як в $\text{DMSO-}d_6$, сигнал гідроксильного протону зміщується в слабе поле до 6.32 м.ч.

Таблиця 4.6

Параметри спектрів ЯМР ^1H епоксипохідних **4.10a-b**, δ , КССВ, Гц

Сполука, розчинник, частота	H^8, H^9	H^5	H^2, H^6	H^1, H^7	$\text{H}^{10s}, \text{H}^{10a}$	Замісник
4.10a DMSO, 200 МГц $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$,	3.08 2.79 $^2J_{8,9} = 3.4$	-	3.24 2.99 $^2J_{2,6} = 9.5$ $^2J_{1,2} = 5.2$ $^2J_{6,7} = 4.2$	2.70 2.08	1.20 0.86 $^2J_{s,a} = 9.8$	7.42 м (5H, Ph), 2.79 с (3H, Me), 2.48 м (1H, OH)
4.10b CDCl_3 , 300 МГц $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$	3.09 2.90 $^2J_{8,9} = 3.5$	4.99	3.03 2.97 $^2J_{2,6} = 9.2$ $^2J_{1,2} = 5.1$	2.66 2.08	1.48 0.88 $^2J_{s,a} = 9.8$	7.31 м (5H, Ph), 4.89, 4.08 (14.2 Гц, 2H, CH_2Ph), 1.87 м (1H, OH)
4.10c DMSO, 200 МГц $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$	3.11 2.94 $^2J_{8,9} = 3.5$	5.07	3.08 2.98 $^2J_{2,6} = 9.2$ $^2J_{1,2} = 5.1$	2.68 2.11	1.50 0.89 $^2J_{s,a} = 9.8$	7.32 м (5H, Ph), 1.85 м (1H, OH)

Слід зазначити, що сполуки подібної до будови **4.10a** нами були отримані при спробі відновлення епоксидів **2.17a,c** борогідридом натрію за присутності йоду, але при використанні як розчинника етанолу.



На нашу думку, різниця напрямків трансформації епоксидів **2.17a,c** при їх відновленні в середовищі тетрагідрофурана та етанолу може бути

пояснена утворенням ацилімінієвого катіону, стабілізованого протонним розчинником, під дією сильної йодидної кислоти та відсутністю такого процесу при проведенні реакції в тетрагідрофурані.

Таким чином 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. Оптимізовані умови проведення перетворення – з трифлуороцтовою кислотою при охолодженні, а також запропоновано можливу схему механізму. Встановлено, що взаємодія 5-ендо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів з гідридом натрію також приводить до обернення конфігурації, з утворенням екзо-гідроксілактонів. встановлено вплив стеричних факторів на реакційну здатність *ендо*-гідроксигрупи – у випадку фенільного замісника вона виявилась інертною. За реакції 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 борогідридом епоксинорборненових систем. При окисненні напруженого подвійного зв'язку 5-екзо-заміщених-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-онів синтезовані раніше невідомі епоксипохідні норборнену, які містять *екзо*-гідроксигрупу в 5 положенні.

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 Грін'єра 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-(діалкіл-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.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

ІЧ-спектри реєстрували на спектрометрах *UR-20*, *Paragon 500 FT-IR* (Perkin Elmer) та *Impact-400* (Nicolet, з Фур'є перетворювачем) в області 4000-400 см^{-1} для зразків твердих сполук в таблетках броміду калію, а для маслоподібних – в тонкій плівці між склом з броміду калію. Мас-спектри були записані на мас-спектрометрі *Varian 1200L* при енергії іонізуючого випромінювання 70 еВ. Рентгеноструктурний аналіз монокристалів сполук був виконаний на автоматичному чотирьохокружному *Xcalibur-3* (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 55^\circ$). Структури розшифровані прямим методом по комплексу програм *SHELXTL* [145]. Спектри ЯМР ^1H записували на радіоспектрометрах *Varian VXR* з робочими частотами генератора 200, 300 і 500 МГц і *Inova-400* з робочою частотою 400 МГц для розчинів сполук в дейтеродиметилсульфоксиді чи дейтерохлороформі з використанням ТМС в якості внутрішнього стандарту. Контроль за ходом реакції і чистотою синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинах *Silufol UV-254*, елюент – діетиловий етер, суміш 2-пропанолу та діетилового етеру (1:1) або 2-пропанол, проявник – пари йоду. Елементний аналіз виконано на аналізаторі *Carlo Erba*.

Тетрагідрофуран для проведення реакцій з реактивами Грін'єра витримували 48 годин над гранульованим КОН та переганяли, після чого обробляли алюмогідридом літію і повторно переганяли безпосередньо в реакційну колбу перед проведенням реакції.

1.1 Загальна методика отримання імідів 2.8a-j. До розчину 2.9 г (17.7 ммоль) ендікового ангідриду в 20 мл льодяної оцтової кислоти добавляли 19.5 ммоль відповідного аміну, реакційну суміш кип'ятили до закінчення реакції (дані ТШХ), після чого розчинник видаляли у вакуумі, залишок перекристалізовували із 2-пропанолу. За даною методикою були синтезовані

іміди **2.8a-d**, а також приведені нижче, властивості яких відповідають літературним даним [55, 146]:

- **4-метил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон, 2.8a;**
вихід 80%, т. пл. 136-137 °С;
- **4-ізопропіл-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 89%, т. пл. 88-89 °С;
- **4-циклогексил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 76%, т. пл. 158-159 °С;
- **4-бензил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон, 2.8b;**
вихід 78%, т. пл. 81-83 °С;
- **4-феніл-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон, 2.8c;**
вихід 63%, т. пл. 139-140 °С;
- **4-(4-метилфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 92%, т. пл. 156-157 °С;
- **4-(4-хлорфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 86%, т. пл. 141-143 °С;
- **4-(4-йодфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 70%, т. пл. 178-180 °С;
- **4-(4-бромфеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон, 2.8d;**
вихід 94%, т. пл. 167-168 °С;
- **4-(2-нітрофеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 73%, т. пл. 174-175 °С;
- **4-(3-нітрофеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 82%, т. пл. 174-175 °С;
- **4-(4-нітрофеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 88%, т. пл. 190-191 °С;
- **4-(4-метоксифеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**
вихід 68%, т. пл. 170-172 °С;
- **4-(4-нітрофеніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-єн-3,5-діон;**

вихід 79%, т. пл. 190-191 °С.

1.2 Загальна методика окиснення імідів надмурашиною кислотою.

До розчину 1.9 ммоль іміду в 20 мл 98% мурашиної кислоти при охолодженні прикапують 2,8 мл (3.8 ммоль) 50%-го водного розчину пероксиду водню. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до закінчення реакції (дані ТШХ), летючі продукти видаляли у вакуумі, залишок перекристалізовували із 2-пропанолу. За даною методикою були синтезовані іміди **2.17a-j** і **3.22a-b**, властивості яких відповідають літературним даним [55, 147]:

- **4-метил-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17a;**
Вихід 82%, т. пл. 173-174 °С;
- **4-бензил-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17b;**
вихід 93%, т. пл. 109-111 °С;
- **4-феніл-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17c;**
вихід 85%, т. пл. 185-187 °С;
- **4-(4-метилфеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17d;** Вихід 95%, т. пл. 216-218 °С;
- **4-(4-хлорфеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.8e;** вихід 75%, т. пл. 191-192 °С;
- **4-(4-йодфеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17f;** вихід 77%, т. пл. 178-180 °С;
- **4-(4-бромфеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17g;** вихід 83%, т. пл. 206-207 °С;
- **4-(2-нітрофеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17h;** вихід 69%, т. пл. 174-175 °С;
- **4-(3-нітрофеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17i;** вихід 78%, т. пл. 88-89 °С;
- **4-(4-нітрофеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 2.17j;** вихід 91%, т. пл. 249-251 °С;

- **4-ізопропіл-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 3.22a;** вихід 78%, т. пл. 148-149 °С;
- **4-циклогексил-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 3.22b;** вихід 82%, т. пл. 202-204 °С;
- **4-(4-метоксифеніл)-9-окса-4-азатрицикло[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон 3.22c;** вихід 73%, т. пл. 188-190 °С.

1.3 Загальна методика отримання екзо-азиридиноїмідів 3.28a-b. До розчину *n*-метилфенілсульфонілазиду (21 ммоль) в 20 мл ацетонітрилу додавали імід (17 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили протягом 15 годин, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок обробляли сумішшю метанолу та хлороформу (3 : 7) та відфільтровували, нерозчинний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, як елюент використовували суміш етилацетат : диметилкетон : гексан у співвідношенні 6 : 3 : 11. За даною методикою були синтезовані азиридиноїміди **3.28a-b**:

- **9-(4-метилфенілсульфоніл)-4-метил-4,9-діазатетрацикло-[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 3.28a;** вихід 96%, т. пл. 202-204 °С; Спектр ЯМР ¹H (200 MHz, DMSO) δ, м.ч, δ 7.03–7.56 (m, 5H, ArH), 3.49 (s, 2H, H^{2,6}), 3.17 (m, 2H, H^{8,10}), 3.12 (s, 2H, H^{1,7}), 2.56 (s, 3H, NCH₃), 2.35 (s, 3H, ArCH₃), 2.36 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H^{11s}), 1.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H, H^{11a}). Елементний аналіз, розраховано для: C₁₇H₁₈N₂O₄S: C, 58.94; H, 5.24; N, 8.09; Знайдено: C, 58.89; H, 5.28; N, 8.12.
- **9-(4-метилфенілсульфоніл)-4-циклогексил-4,9-діазатетрацикло-[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]ундекан-3,5-діон, 3.28b;** вихід 89%, т. пл. 238-240 °С; Спектр ЯМР ¹H (200 MHz, DMSO) δ, м.ч, δ 7.10–7.54 (m, 5H, ArH), 3.52 (s, 2H, H^{2,6}), 3.21 (m, 2H, H^{8,10}), 3.10 (s, 2H, H^{1,7}), 2.78 (m, 1H, NCH(циклогексил-)), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.38 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H^{11s}), 2.01 (d, J = 11.5 Hz, 1H, H^{11a}), 1.83 (m, 4H, циклогексил-), 1.37 (m, 6H, циклогексил-). Елементний аналіз, розраховано для: C₂₂H₂₆N₂O₄S: C, 63.75; H, 6.32; N, 6.76; Знайдено: C, 63.69; H, 6.38; N, 6.80.

2.1 Відновлення імідів 2.8a-d та епоксидів (2.17b, c, g й h) борогідридом натрію з додаванням хлоридної кислоти, загальна методика. До охолодженого до 0 °С розчину іміда (7.90 ммоль) в 10 мл суміші етанол-вода (9:1) додавали борогідрид натрію (1.81 г, 47.40 ммоль). При інтенсивному перемішуванні до суміші прикапували 10% розчин HCl до pH = 7.0, після чого упарювали при зниженому тиску основну масу розчинника. Для видалення неорганічних солей до кристалічного залишку добавляли воду (15 мл), суміш перемішували та фільтрували. Кристалічний залишок висушували при 90 °С і перекристалізовували із етилацетату.

За даною методикою були отримані гідроксипіролідони **2.9a-d** фізико-хімічні властивості яких приведено в таблицях 2.1 та 2.2 і тетрацикліні продукти **2.18b** (75%), **2.18c** (68%), **2.18g** (90%), **2.18h** (82%), спектральні дані і фізико-хімічні властивості яких відповідають цим сполукам, але отриманими іншими методами (табл. 2.5, 2.7).

2.2 Методика окиснення гідроксилактаму 2.9b хлорхроматом піридинію. Синтез 4-Бензил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ена-3,5-діон, 2.8b. До розчину сполуки **2.9b** (0.30 г, 1.20 ммоль) в 30 мл дихлорметану за кімнатної температури додавали хлорохромат піридинію (1.20 г, 1.20 ммоль) нанесений на оксид алюмінію (концентрація 1 ммоль/г суміші). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до закінчення реакції (3 год, за даними ТШХ), після чого відфільтровували, осад промивали дихлорметаном, фільтрат промивали водою і випаровували у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на колонці, заповненій силікагелем, елюент – ДЕЕ. Вихід **2.8b** 61%, т. пл. 81-83 °С. (фіз. властивості і спектральні дані отриманого продукту відповідають даним, наведеним в літературі [55], рисунок спектру ЯМР ¹H наведений в додатку А, рис. А1.4).

2.3 Відновлення епоксидів 2.17a-j борогідридом натрію в тетрагідрофурані з додаванням метанолу, загальна методика. До суміші епоксидіду (1.7 ммоль) та борогідриду натрію (0.19 г 5.10 ммоль) в 10 мл тетрагідрофурану, при перемішуванні і охолоджені до 0 °С, протягом 5 хв

додавали метанол (0.62 мл, 15.30 ммоль) і продовжували перемішування при цій температурі до закінчення реакції (дані ТШХ). Далі реакційну масу випаровували у вакуумі, до залишку при охолодженні колби в льодяній бані додавали 4-5 мл охолодженої води і обережно підкислювали розчин розбавленою хлороводневою кислотою до $\text{pH} = 4-5$. Осад відфільтровували, ретельно промивали на фільтрі водою, висушували та перекристалізовували з ізопропанолу. За даною методикою отримано сполуки **2.18a-f, h-j**, а також сполуки **2.19c і g**, фізико-хімічні властивості приведено в таблицях 2.5-2.8.

2.4 Відновлення епоксидів 2.17b, c, g, h борогідридом натрію в тетрагідрофурані з йодом. До суміші 1.7 ммоль епоксиду і борогідриду натрію (0.19 г, 5.10 ммоль) в 10 мл тетрагідрофурану при перемішуванні і охолодженні до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ за один раз додавали йод (0.45 г, 1.78 ммоль), реакційну суміш продовжували перемішувати за тієї ж температури до закінчення реакції (дані ТШХ). Далі реакційну масу випаровували у вакуумі, до залишку при охолодженні колби на льодяній бані додавали 4-5 мл холодної води, обережно підкислювали розчин розбавленою хлороводневою кислотою до $\text{pH} = 4-5$ та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали тіосульфатом натрію, сушили над хлоридом кальцію та випаровували, продукт перекристалізовували із 2-пропанолу. За даною методикою були отримані сполуки **2.18b** (73%), **2.18c** (68%), **2.18g** (82%), **2.18h** (79%), фізико-хімічні властивості сполук **2.18** наведені в таблицях 2.5 і 2.7.

2.5 Відновлення епоксидів (2.17b, c, g и h) борогідридом натрію в присутності хлориду літію. 9-гідрокси-5-феніл-7-окса-5-азатетра-цикло-[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-он, 2.18c (приклад). До суспензії подрібненого борогідриду натрію (0.15 г, 3.92 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали безводний хлорид літію (0.17 г, 3.92 ммоль), суміш перемішували 15 хв (спостерігалась зміна структури суспензії), після чого за кімнатної температури додавали фенілепоксид **2.17c** (0.50 г, 1.96 ммоль). Реакційну суміш продовжували перемішувати за тієї ж температури до закінчення реакції (дані ТШХ). Далі реакційну масу випаровували у вакуумі, до залишку

додавали 4-5 мл охолодженої води, обережно підкислювали розчин розбавленою хлороводневою кислотою до $\text{pH} = 4 - 5$, осад, який утворився, відфільтровували та сушили при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт перекристалізовували з 2-пропанолу, вихід **2.18c** 71%. За даною методикою також синтезовані сполуки **2.18b** (82%), **2.18c** (71%), **2.18g** (88%), **2.18h** (79%), фізичні та спектральні дані відповідають цим же сполукам, отриманим іншими способами.

2.6 Окиснення сполук **2.18b** та **3.23d** за допомогою хромової кислоти.

5-Бензил-6-етил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4,9-діон

3.27 (приклад). До розчину сполуки **3.23d** (0.35 г, 1.17 ммоль) в 20 мл дихлорметану за кімнатної температури додавали 0.58 мл 8 N розчину хромової кислоти в 1 M розчині сульфатної кислоти (4.63 ммоль). Реакційну масу перемішували до закінчення реакції (2 год, за даними ТШХ), після чого, для видалення надлишку окисника, до розчину додавали 1 мл ізопропанолу і перемішували ще годину. Далі до реакційної суміші прикапували аміак до нейтральної реакції, летючі продукти видаляли у вакуумі, залишок екстрагували дихлорметаном, промивали водою, органічний шар сушили над хлоридом кальцію і випаровували, осад перекристалізовували із 2-пропанолу. Вихід **3.27** 53%, т. пл. $64-66\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 1759, 1688, 1407, 1022, 699. Спектр ЯМР ^1H (200 MHz, DMSO) δ 7.23 (s, 5H), 4.33 (d, $J = 15.8\text{ Hz}$, 1H), 4.13 – 3.83 (m, 2H), 3.27 – 2.96 (m, 3H), 2.79 (d, $J = 4.1\text{ Hz}$, 1H), 1.93 (q, $J = 11.6\text{ Hz}$, 2H), 1.80 – 1.30 (m, 2H), 0.69 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 3H). Також за даною методикою при окисненні **2.18b** був синтезований:

- **5-бензил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4,9-діон, 2.22** вихід 67%, т. пл. $82-83\text{ }^{\circ}\text{C}$. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 1763, 1679, 1230, 1102. Спектр ЯМР ^1H (200 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.25 (s, 5H), 5.11 (d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 15.6\text{ Hz}$, 1H), 4.15 – 3.81 (m, 2H), 3.26 – 2.93 (m, 3H), 2.81 (d, $J = 4.2\text{ Hz}$, 1H), 1.95 (dd, $J = 11.6\text{ Hz}$, 2H).

3.1 Взаємодія імідів з реактивами Гріньяра. 5-Гідрокси-4-метил-5-феніл-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-он, 3.1d (приклад). До стружки магнію (0.42 г, 17.20 ммоль) в 12 мл безводного тетрагідрофурану при

перемішуванні і охолодженні колби на бані з льодяною водою додавали бромбензен 1.80 мл (17.20 ммоль). Після розчинення всього магнію розчин реактива Гріньяра охолоджували на бані з льодом, і за один раз додавали 1.00 г (5.64 ммоль) метиліміду **2.8a**. Реакційну суміш перемішували при 0 °C 2 год, після чого розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли одним із наведених нижче способів.

Варіант А: залишок при охолодженні послідовно обробляли водою, далі 8% розчином хлоридної кислоти. Екстрагували хлороформом, органічний шар відділяли, висушували над безводним хлоридом кальцію, розчинник видаляли у вакуумі. Продукт перекристалізовували із етилацетату; вихід **3.1d** 88%. За даною методикою були отримані сполуки **3.1b**(27%), **3.1c** (70%), **3.1d** (80%), **3.1e** (82%), **3.1a** (63%), **3.1b**(87%), фізичні і спектральні параметри яких наведені в таблицях 3.1, 3.2.

Варіант В: залишок при охолодженні обробляли насиченим водним розчином хлориду амонію, далі екстрагували хлороформом, органічний шар відділяли, сушили над безводним сульфатом магнію (5 хв при перемішуванні), після чого розчинник випаровували у вакуумі. Приблизно через 20 хв після упарювання із маслянистого залишку починали рости безбарвні кристали, які відфільтровували і промивали холодним ізопропанолом.

За даною методикою були отримані сполуки **3.1b-d**, виходи, фізичні і спектральні параметри отриманих продуктів наведені в таблицях 3.8, 3.9.

3.2 Взаємодія імідів (2.8a-d) та епоксидів (2.17a-c, g, 3.22a, c) з фенілацетиленмагнійбромідом (загальна методика). До стружки магнію (0.19 г, 7.81 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (7 мл) при охолодженні до 0 °C додавали свіжоперегнаний етилбромід (0.60 мл, 7.81 ммоль), після розчинення всього магнію отриманий розчин реактиву Гріньяра охолоджували до -20 °C і додавали перегнаний фенілацетилен (0.86 мл, 7.81 ммоль). Реакційну суміш перемішували до закінчення виділення етану, а далі за один раз додавали 7.81 ммоль відповідного іміду (**2.8a-d**) або епоксиду (**2.17a-c, g, 3.22a, c**), після закінчення реакції (дані ТШХ) розчинник видаляли у

вакуумі, залишок обробляли льодяною водою, нейтралізували 1 М НСІ і перемішували за кімнатної температури 10 хв. Реакційну суміш екстрагували хлороформом (2 × 15 мл), органічну фазу відділяли, промивали насиченим розчином NaCl і сушили над хлоридом кальцію, далі розчинник видаляли у вакуумі. Продукт перекристалізовували із етилацетату або ізопропанолу, у випадку імідів чистили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з використанням діетилового ефіру в якості елюенту.

За даною методикою були отримані сполуки **3.3a-d**:

- **5-ендо-гідрокси-4-метил-5-(2-фенілетиніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-3-он, 3.3a.** Вихід 71%, т. пл. 152-154 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3468, 1631, 1581 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ, м.ч, 7.45 – 7.25 (m, 5H), 6.21 (dd, J = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.33 – 3.19 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H). ЯМР ¹H (500 MHz, DMSO) δ, м.ч, 7.40 (s, 5H), 6.99 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.24 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.36 (s, 1H). Елементний аналіз, розраховано для: C₁₈H₁₇NO₂: C, 77.40; H, 6.13; N, 5.01; Знайдено: C, 77.28; H, 6.19; N, 5.12.
- **5-ендо-гідрокси-4-бензил-5-(2-фенілетиніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-3-он, 3.3b.** Вихід 53%, т. пл. 147-150 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3267, 1659, 1550, 860 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (200 MHz, DMSO) δ, м.ч, 7.48 – 7.13 (m, 10H), 6.19 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 5.3, 2.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 8.5, 3.9 Hz, 1H), 3.35 – 3.20 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H). Елементний аналіз, розраховано для: C₂₄H₂₁NO₂: C, 81.10; H, 5.96; N, 3.94. Знайдено: C, 81.12; H, 5.97; N, 3.97.
- **5-ендо-гідрокси-4-феніл-5-(2-фенілетиніл)-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-3-он 3.3c.** Вихід 86%, т. пл. 163-164 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3260, 1670, 1562, 930 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (200 MHz, DMSO) δ, м.ч, 7.52 – 7.18 (m, 10H), 6.21 (dd, J = 5.4, 2.6 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J =

8.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.21 (m, 2H), 3.13 (s, 1H), 1.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). Елементний аналіз, розраховано для $C_{23}H_{19}NO_2$: C, 80.92; H, 5.61; N, 4.10; O, 9.37. Знайдено: C, 80.79; H, 5.75; N, 4.07.

- **5-ендо-гідрокси-4-(*n*-бромфеніл)-5-(2-фенілетиніл)-4-азатрицикло [5.2.1.0^{2,6}]-дец-8-ен-3-он, 3.3d.** Вихід 75%, т. пл. 185-187 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3258, 1666, 1557, 1005 cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (200 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.41 – 7.05 (m, 9H), 6.19 (dd, $J = 5.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 5.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.35 – 3.22 (m, 2H), 3.11 (s, 1H), 1.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). Елементний аналіз, розраховано для: $C_{23}H_{18}BrNO_2$ C, 65.73; H, 4.32; N, 3.33. Знайдено: C, 65.73; H, 4.32; N, 3.33.

А також сполуки **3.30a-f**, фізико-хімічні і спектральні параметри яких приведені в таблицях 3.5 і 3.6,

3.3 Взаємодія імідів з циклоалкіл-N-магнійбромідами. Синтез N-(4-бромфеніл)-3-[(піперидин-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]-гент-5-ен-2-карбоксаміду, 3.5d (приклад). Піперидин (0.47 мл, 4.71 ммоль) додавали до охолодженого до 0 °С розчину етилмагнійброміду (4.71 ммоль) в 10 мл ТГФ, через 10 хв реакційну масу охолоджували до -34 °С і додавали імід **2.8d** (0.50 г, 1.57 ммоль), перемішували 5 хв за цієї ж температури, після чого температуру доводили до кімнатної і перемішували ще 10 хв. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок обробляли льодяною водою (5 мл), нейтралізували 5 М HCl і перемішували за кімнатної температури протягом 5 хв, продукт відфільтровували, очищали на хроматографічній колонці, заповненій силікагелем, елюент – ізопропанол або перекристалізовували із DMSO, вихід **3.5d** 97%, т. пл. 182 - 185 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3283, 1671, 1647, 1545, 1321, 1119 cm^{-1} . Спектр ЯМР 1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 9.02 (s, 1H), 7.76 – 6.93 (m, 4H), 6.33 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.56 – 3.35 (m, 3H), 3.17 – 2.88 (m, 5H), 1.56 – 1.11 (m, 9H).

За даною методикою також отримані діаміди **3.5a-h**:

- **N-метил-3-[(піперидин-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]-гент-5-ен-2-карбоксамід, 3.5a;** Вихід 86%, т. пл. 163-164 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3256,

- 1662, 1653, 1538, 1280, 989 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (200 MHz, DMSO) δ , м.ч, 9.11 (s, 1H), 6.35 (dd, $J = 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 3.63 – 3.42 (m, 6H), 3.19 – 2.87 (m, 5H), 1.50 – 1.07 (m, 9H).
- ***N*-бензил-3-[(піперидин-1-іл)карбонілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5b**; Вихід 68%, т. пл. 139-140 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3269, 1671, 1655, 1541, 1276, 1138 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (200 MHz, DMSO) δ , м.ч, 8.32 (s, 1H), 7.63 – 6.75(m, 5H), 6.39–6.33 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 3H), 3.21 – 2.88 (m, 5H), 1.55 – 1.10 (m, 9H).
 - ***N*-феніл-3-[(піперидин-1-іл)карбонілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5c**; Вихід 73%, т. пл. 126-128 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3271, 1675, 1652, 1562, 1285, 819. Спектр ЯМР ^1H (200 MHz, DMSO) δ , м.ч, 9.68 (s, 1H), 7.64 – 6.76 (m, 5H), 6.37 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.58 – 3.37 (m, 3H), 3.19 – 2.85 (m, 5H), 1.60 – 1.08 (m, 9H).
 - ***N*-(4-бромфеніл)-3-[(піперидин-1-іл)карбонілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5d**; Вихід 69%, т. пл. 174-176 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3264, 1668, 1650, 1549, 1269, 1009 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.44-7.35 (m, 4H), 6.12 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 3.53-3.42 (m, 8H), 3.36-3.14 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).
 - ***N*-метил-3-[(морфолін-1-іл)карбонілбіцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5e**; Вихід 92%, т. пл. 168-170 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3290, 1677, 1653, 1561, 1275, 1067 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ , м.ч, 8.09 (s, 1H), 6.29 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.70 – 3.31 (m, 8H), 3.21 (s, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.35 (m, 2H). ^{13}C (80 MHz, CDCl_3) δ , м.ч, 172.4, 169.8, 138.6, 137.9, 65.1, 48.1, 47.5, 45.5, 44.8, 42.8, 42.0, 38.9, 23.2.
 - ***N*-бензил-3-[(морфолін-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5f**; Вихід 95%, т. пл. 146-148 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3283, 1670, 1641, 1554, 1275, 953 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.59 – 7.40 (m, 5H), 6.33 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 1H),

4.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.66 – 3.27 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 3.12 – 3.06 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 1.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

- ***N*-феніл-3-[(морфолін-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5g**; Вихід 77%, т. пл. 192-194 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3280, 1680, 1635, 1552, 1275, 1100 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.65 – 7.48 (m, 5H), 6.31 (dd, $J = 5.8, 3.0$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 5.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.62 – 3.29 (m, 8H), 3.15 (s, 1H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).
- ***N*-(4-бромфеніл)-3-[(морфолін-1-іл)карбоніл]біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксамід, 3.5h**; Вихід 81%, т. пл. 197-198 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3288, 1669, 1651, 1561, 1282, 919 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 9.93 (s, 1H), 7.63 – 7.33 (m, 4H), 6.47 – 6.29 (m, 1H), 5.86 – 5.71 (m, 1H), 3.60 – 3.27 (m, 8H), 3.17 (s, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 1.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

3.4 Синтез арилсульфонілазидів; *n*-метилфенілсульфонілазид (приклад). До розчину азиду калію (1.94 г, 19.94 ммоль) в 5 мл води при перемішуванні додавали розчин свіжоперекристалізованого тозилхлориду (3.80 г, 23.94 ммоль) в 10 мл ацетону за температури 0 °С. Після додавання всього розчину тозилхлориду суміш перемішували ще 2 год за даної температури, далі екстрагували етером, органічний шар висушували над прокаленим сульфатом магнію, і видаляли розчинник у вакуумі за температури не вище 40 °С. Вихід *n*-метилфенілсульфонілазиду 3.75 г (97.9%), т. пл. 21-22 °С (т. пл. літ. 22.8 °С). За даною методикою також був одержаний *n*-нітрофеніл-сульфонілазид, вихід 3.97 г (96%), т. пл. 85-86 °С (т. пл. літ. 86-87 °С).

3.5 Синтез амідокислот 3.10a-d. 3-(*N,N*-Диметилкарбамоїл)-2-карбокситрицикло[3.2.1]гепт-5-ен, 3.10a (приклад). До 5 г (30.50 ммоль) ендикового ангідриду в 20 мл бензену, при перемішуванні додавали 5.52 мл, (32.00 ммоль) водного розчину (5.81 моль/л) диметиламіну. Реакційну масу

продовжували перемішувати за кімнатної температури до закінчення реакції (дані ТШХ), кристали, які випали, відфільтровували, промивали на фільтрі бензиномбенzenом і висушували на повітрі. Продукти додатково очищували перекристалізацією із бензину чи 2-пропанолу.

За даною методикою отримано сполуки **3.10a-d**, виходи і фізичні властивості яких відповідають літературним даним [55].

3.6 Взаємодія амідокислот 3.10a-d з азидами (загальна методика). До розчину амідокислоти (1.61 ммоль) в 5-7 мл хлороформу додавали сульфонілазид (1.61 ммоль) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником до закінчення реакції (дані ТШХ). У випадку утворення осаду, його відфільтровували, промивали на фільтрі хлороформом, висушували і перекристалізовували із 2-пропанолу з додаванням невеликої кількості води (на 10 мл ізопропанолу 0.5 мл води). Фільтрат випаровували у вакуумі, залишок промивали діетиловим етером.

За даною методикою отримано сполуки **3.11a-c**, **3.12a-f**, фізичні властивості, дані ЯМР спектрів і елементний аналіз наведені в табл. 3.3 і 3.4.

3.7 Взаємодія епоксидів 2.17a-d, g, 3.22a-b та азиридиномідів 3.28a-b з реактивами Грін'єра (етил-, ізопропіл-, фенілмагнійбромідом).

Синтез *6-етил-9-гідрокси-5-(ізо-пропіл)-7-окса-5-азатетрацикло [6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]ундекан-4-она, 3.23b (приклад).* До стружки магнію (0.16 г, 6.84 ммоль) в 7 мл свіжоперегнаного безводного тетрагідрофурану додавали 0.60 мл (7.92 ммоль) етилброміду. Отриманий розчин реактиву Грін'єра охолоджували на льодяній бані, далі при перемішуванні додавали епоксид **3.22a** (0.50 г, 2.26 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год, потім розчинник видаляли у вакуумі. До залишку приливали льодяну воду та нейтралізували 8%-ю хлороводною кислотою. Продукт екстрагували хлороформом, органічний шар відділяли, висушували над безводним хлоридом кальцію, після чого видаляли розчинник у вакуумі. Продукт перекристалізовували із етилацетату, вихід **3.23b** 87 %.

За даною методикою були отримані сполуки **3.23a-l**, фізико-хімічні і спектральні параметри яких наведені в таблицях 3.5, 3.6, а також сполуки **3.29a-b**:

- **5-метил-9-екзо-тозиламіно-6-етил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-он, 3.29a.** Вихід 87 %, т. пл. 226-230 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3452, 3101, 2923, 2854, 1663, 1454, 1164, 1020, 818, 563 см⁻¹; ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ, м.ч, 7.71 (d, J = 8.26 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.39 (m, 4H), 1.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.86-1.63 (m, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). Елементний аналіз, розраховано для: C₁₉H₂₄N₂O₄S: C, 60.62; H, 6.43; N, 7.44. Знайдено: C, 60.58; H, 6.44; N, 7.51;
- **5-циклогексил-9-екзо-тозиламіно-6-етил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-он, 3.29b.** Вихід 79 %, т. пл. 204-205 °С. ІЧ-спектр (KBr) 3335, 3160, 2980, 2790, 1650, 1525, 1460, 1220, 1170, 1010, 925, 840, 661 см⁻¹; ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃) δ, м.ч, 7.73 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 3.75 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 4.68 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.77-3.65 (m, 2H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 3H), 2.10-1.55 (m, 10H), 0.87 (t, J = 7.41 Hz, 3H). Елементний аналіз, розраховано для: C₂₄H₃₂N₂O₄S: C, 64.84; H, 7.25; N, 6.30. Знайдено: C, 64.78; H, 7.19; N, 6.34.

3.8 Взаємодія епоксидів 2.17a-c з літіюорганічними сполуками (метиллітієм і феніллітієм). Синтез 6-феніл-9-гідрокси-5-метил-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}.0^{3,10}]-ундекан-4-она, 3.23h (приклад). Від попередньо отриманої літієвої стрічки відрізали шматочок, зважували і, виходячи з його маси (вважаючи вихід феніллітію 85 %) розраховували масу всіх інших реагентів. В трьохгорлій колбі, яка продувалась аргоном, до літію (0,04 г, 6.29 ммоль) в 20 мл безводного тетрагідрофурану однією порцією додавали бромбензен 0,72 мл (6.29 ммоль), реакційну суміш кип'ятили до повного розчинення літію, після чого охолоджували на бані з льодом, і за один раз додавали метилепоксид **2.17a** (0.37 г, 1.90 ммоль). Реакційну суміш

перемішували при 0 °С протягом 2 год, після чого розчинник видаляли у вакуумі. До залишку приливали льодяну воду і нейтралізували 8 %-ю хлороводновою кислотою. Продукт екстрагували хлороформом, органічний шар відділяли, висушували над безводним хлоридом кальцію, після чого розчинник видаляли у вакуумі. Продукт перекристалізовували з ізопропанолу, вихід **3.23h** 19 %. За даною методикою також було отримано сполуки **3.23i** (34%), **3.23j** (21%).

3.9 Реакції епоксидів 2.17a-c,g, 3.22a,c з циклоакліл-N-магнійбромідами. Синтез 2-гідрокси-9-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-4-(ізопропіл)-4-азатрицикло[4.2.1.0^{3,7}]нонан-5-она, 3.32b (приклад). До охолодженого до 0 °С розчину етилмагнійброміда (6.78 ммоль) в 8 мл ТГФ додавали піперидин (0.67 мл, 6.78 ммоль). Реакційну масу охолоджували до -34 °С і додавали епоксид **3.22a** (0.50 г, 2.26 ммоль), перемішували за цієї ж температури протягом 5 хв., після чого температуру доводили до кімнатної, перемішували ще 10 хв., після чого реакційну суміш випаровували у вакуумі, залишок обробляли льодяною водою (5 мл), нейтралізували 5 М розчином HCl і перемішували за кімнатної температури 5 хв. Отриману масу екстрагували хлороформом (3x10 мл), органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl і висушували над CaCl₂. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищали пропусканням через 5 см колонку, яка була заповнена силікагелем, елюент – діетиловий етер, вихід **3.32b** 87%. За даною методикою також були отримані сполуки **3.32a-m**, фізико-хімічні і спектральні параметри яких наведені в таблицях 3.9 та 3.10.

3.10 Взаємодія епоксидів 2.17a-c з натрієвими солями піперидину і морфоліну (загальна методика). До розчину піперидину (0.45 мл, 4.50 ммоль) в 7 мл ТГФ за кімнатної температури та при інтенсивному перемішуванні додавали 0.20 г 60%-й суспензії гідриду натрію в вазеліновому маслі (0.12 г, 5.00 ммоль), після чого суміш кип'ятили 60 хв., охолоджували на бані з льодяною водою і додавали епоксид (1.50 ммоль). Реакційну масу перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв., після чого

температуру доводили до кімнатної і перемішували ще 5 хв. Далі реакційну суміш випаровували у вакуумі, залишок обробляли льодяною водою (5 мл), нейтралізували 5 М розчином HCl і перемішували протягом 5 хв за кімнатної температури. Продукт екстрагували хлороформом (3x10 мл), органічну фазу промивали насиченим розчином NaCl й сушили над CaCl₂. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищали пропусканням через 5 см колонку, яка була заповнена силікагелем, елюент – діетиловий етер.

За даною методикою були отримані сполуки **3.32a** (58%), **3.32d** (48%), **3.32e** (52%), **3.32g** (51%), **3.32j** (45%), **3.32k** (38%), фізичні і спектральні параметри отриманих сполук відповідають сполукам цієї ж структури, які були синтезовані за наведеним вище способом з використанням етилмагнійбромідних солей піперидину і морфоліну.

4.1 Ацилімінієве перегрупування гідроксилактамів у реакції з бромідом магнію, приклад. До розчину диброметану (0.51 мл, 5.88 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали магнієву стружку (0.14 г, 5.88 ммоль), перемішували до розчинення всього магнію. Далі до отриманого розчину броміду магнію в тетрагідрофурані додавали *ендо*-гідроксилактамі **2.9b** (0.15 г, 0.59 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі 48 год, після чого до реакційної суміші додавали 15 мл води і три краплі 10 М розчину хлороводневої кислоти, органічну фазу відділяли, сушили над хлоридом кальцію і випаровували у вакуумі, отримали 120 мг суміші, яка, згідно ПМР спектру, складається з 30 % продукту **4.2b** у 70 % вихідного *ендо*-гідрокси похідного **2.9b**. Суміш розділяли за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, з використанням диетилового етеру в якості елюента, вихід продукту **4.2b** складає 30 %.

Спектральні параметри і фізичні дані для сполук **4.2a-e**, які були отримані за даною методикою, наведені в таблицях 4.1 та 4.2.

4.2 Ацилімінієве перегрупування гідроксилактамів в реакції з трифтороцтовою кислотою, синтез сполук 4.2a-e і 4.3a-f. Синтез 5-екзо-гідрокси-4-бензил-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3,5-діон, 4.2b (приклад).

До розчину *ендо*-гідрокилактаму **2.9b** (1.40 г, 5.48 ммоль) в дихлорметані за 0 °С додавали трифтороцтову кислоту (2.10 мл, 27.42 ммоль). Реакційну суміш перемішували за цієї ж температури протягом трьох годин, після чого до неї додавали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (або 10-ти кратний надлишок нуклеофілу у випадку синтезу сполук **4.3a-e**), перемішували ще годину, органічний шар відділяли, промивали водою, насиченим розчином хлориду натрію, сушили над хлоридом кальцію. Розчинник видаляли у вакуумі, продукт очищали перекристалізацією із суміші етилацетат-ізопропанол (5:3), вихід продукту **4.2b** 98%.

За даною методикою отримані сполуки **4.2a-e** та **4.3a-e**, фізичні дані і спектральні параметри отриманих продуктів наведено в таблицях 4.1-4.4.

4.3 Алкілювання N-бензил-5-екзо-гідроксилактаму 4.2b метилйодидом в присутності поташі. Синтез 4-бензил-5-екзо-метокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-он 4.3b (приклад). Реакційну суміш, з *ендо*-гідрокилактаму **4.2b** (0.25 г, 0.98 ммоль), метилйодиду (0.18 мл, 2.94 ммоль) та поташу (0.40 г, 2.94 ммоль), кип'ятили в 25 мл диетилкетону протягом 24 год, після чого розчинник видаляли у вакуумі, до залишку додавали 15 мл води, продукт екстрагували хлороформом, сушили над сульфатом магнію, вихід **4.3b** 45%. Фізичні та спектральні параметри отриманої сполуки відповідають параметрам сполуки тієї ж будови, отриманої за наведеним вище способом, з використанням трифтороцтової кислоти і метанолу.

4.4 Трансформація *ендо*-гідроксилактамів під дією гідриду натрію. Отримання продуктів 4.2 і 4.3. Синтез 4-бензил-5-екзо-гідрокси-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-он 4.2b (приклад). До розчину *ендо*-гідрокилактаму **2.9b** (0.30 г, 1.18 ммоль) в тетрагідрофурані, охолодженого до 0 °С, за один раз додавали 0.48 г 60%-й суспензії гідриду натрію у вазеліновому маслі (0.29 г, 1.20 ммоль), при цьому спостерігалось інтенсивне виділення водню. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури ще годину, після чого розчинник видаляли у вакуумі, до залишку додавали 10 мл води, підкисляли хлоридною кислотою до pH = 7, після чого продукт

відфільтровували і перекристалізовували із суміші етилацетат-ізопропанол (5:3), вихід **4.2b** 98%. У випадку сполук **4.3a-e** зразу ж після додавання гідриду натрію додавали 2 еквівалента метилйодиду.

За даною методикою отримано сполуки **4.2b-d** і **4.3a-e**, фізичні і спектральні параметри синтезованих сполук відповідають параметрам аналогічних, але синтезованих з використанням трифтороцтової кислоти, за наведеним вище способом.

4.5 Трансформація *ендо*-гідроксипіролідону **4.1b під дією хлориду алюмінію.** Синтез **N-бензил-3-(дифенілметил)-біцикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоксаміду **4.8****. До розчину свіжосублімованого хлориду алюмінію (0.32 г, 2.36 ммоль) в бензені при охолодженні на льодяній бані додавали гідроксилактаму **4.1b** (0.30 г, 1.18 ммоль), перемішували добу при кімнатній температурі, далі реакційну масу виливали на кригу, підкислювали хлоридною кислотою до слабокислої реакції середовища і екстрагували продукт дихлорметаном, екстракт сушили над сульфатом магнію і випаровували у вакуумі, залишок очищали на хроматографічній колонці, яка була заповнена силікагелем, з діетиловим етером в якості елюента. Отримали продукт **4.8**, (0.12 г, 0.3 ммоль), вихід 26 %, т. пл. 133–136 °C; ІЧ-спектр (KBr): 3451, 1982, 1664, 1543, 1276 cm^{-1} ; Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, DMSO) δ , м.ч, 7.55-7.15 (m, 15H), 6.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 2.67, 9.85 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (br s, 1H), 2.13 (t, J = 10.65 Hz, 1H), 1.38 (br s, 2H), 1.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H);

4.6 Йод-циклізація *ендо*-гідроксилактаму **4.2b.** Синтез **5-(бензил)-9-екзо-йод-7-окса-5-азатетрацикло[6.3.0.0^{2,6}. 0^{3,10}]ундекан-4-ону **4.9****. До суміші 0.51 г (2.00 ммоль) гідроксилактаму **4.2b** і 0.66 г (4.00 ммоль) йодиду калію в 10 мл продажного тетрагідрофурану при перемішуванні додавали 1.01 г (4.00 ммоль) кристалічного йоду, продовжували перемішування до закінчення реакції (дані ТШХ, близько 18 год). Надлишок йоду видаляли, додаючи розчин тіосульфату натрію до обезбарвлювання розчину, далі реакційну суміш

випаровували у вакуумі, до залишку додавали воду, осад, який утворився, відфільтровували, сушили і перекристалізовували з ізопропанолу, отримали 0.52 г **4.9**, вихід 68 %, т. пл. 234-235 °С. ІЧ-спектр (KBr), 3070, 1680, 1425, 1210, 605 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, DMSO), δ , м.ч, 7.29-7.13 (г, 5H, 2Ph), 5.27 (d, 1H, H^5), 4.25 (d, J 4.9 Hz, 1H, H^8), 3.25 (d, J 3.3 Hz, 1H, H^9), 3.22 (m, 1H, H^6), 2.95 (dd, J 9.8, 4.59 Hz, 1H, H^2), 2.67 (t, J 4.9 Hz, 1H, H^7), 2.86 (d, J 5.2 Hz, 1H, H^1), 2.11 (d, J 10.7 Hz, 1H, H^{10a}), 1.56 (d, J 10.7 Hz, 1H, H^{10s}).

4.7 Окиснення екзо-алкоксипіролідону 4.3b, ендо-гідроксипіролідону 2.9b і 3.1d м-хлорпероксибензойною кислотою (приклад). До розчину МХПБК (0.32 г, 0.74 ммоль, 60%) в дихлорметані (25 мл) додавали карбонат калію (0.27 г, 1.63 ммоль), далі за кімнатної температури (або за 0 °С у випадку **2.23b**) алкоксипіролідон **4.3b** (0.20 г, 0.74 ммоль). Реакційну масу перемішували до закінчення реакції (36 год за даними ТШХ), потім додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію, двічі екстрагували хлороформом по 15 мл, органічний шар відділяли, сушили над хлоридом кальцію і випаровували у вакуумі. Отримали 0.30 г суміші, яку розділили за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі з використанням діетилового етеру в якості елюенту, масове співвідношення фракцій: **4.10b** ($R_f = 0.87$) 33%, **4.11** ($R_f = 0.63$) 17%; **4.2b** ($R_f = 0.26$) 50%. При окисненні сполуки **2.9b** та **3.1d** продукти реакції також розділяли за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі, з використанням діетилового етеру в якості елюенту. Спектральні і фізичні характеристики отриманих за цією методикою сполук наведено в таблицях 4.5, 4.6.

4.8 Окиснення сполук 4.2b-е і 4.3b пероксимурашиною кислотою, яка генерувалась *in situ*, отримання сполук 4.10, загальна методика. До розчину мурашиної кислоти (0.09 мл, 2.44 ммоль) в дихлорметані додавали перекис водню 30% (0.07 мл, 2.44 ммоль), після 30 хв. реакційну масу охолоджували на льодяній бані і додавали лактам (1.22 ммоль), суміш перемішували за тієї ж температури добу, після чого обробляли насиченим розчином бікарбонату натрію, органічну фазу відділяли, сушили над хлоридом

кальцію, розчинник випаровували. Залишок очищали на короткій колонці з силікагелем. Спектральні та фізичні характеристики отриманих за цією методикою сполук співпадають з характеристиками цих же сполук отриманих за методикою 4.7, та наведені в таблицях 4.5, 4.6.

4.9 Відновлення епоксидів 2.17a-с борогідридом натрію в етанолі з додаванням йоду. До суміші 1.7 ммоль епоксиду і борогідриду натрію (0.19 г, 5.10 ммоль) в 10 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні до 0 °С за один раз додавали йод (0.45 г, 1.78 ммоль), реакційну суміш продовжували перемішувати за тієї ж температури до закінчення реакції (дані ТШХ). Далі реакційну масу випаровували у вакуумі, до залишку при охолодженні колби на льодяній бані додавали 4-5 мл холодної води, обережно підкислювали розчин розбавленою хлороводною кислотою до рН = 4-5 та екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали тіосульфатом натрію, сушили над хлоридом кальцію та випаровували, продукт перекристалізовували із 2-пропанолу. За даною методикою були отримані сполуки: **4.10a** (76%), **4.10c** (65%); фізико-хімічні властивості сполук **4.10a, c** наведені в таблицях 4.5, 4.6.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hargreaves M. K. Cyclic carboxylic monoimides / M. K. Hargreaves, J. G. Pritchard, H. R. Dave // Chem. Rev. – 1970. – Vol. 70, № 4. – P. 439–469.
2. Koval I. V. Advances in the chemistry of sulfimides and related compounds / I. V. Koval // Sulfur Rep. – 1993. – Vol. 14, № 1. – P. 149–215.
3. Пат. 2091371 Россия, МКИ⁶ C07D 209/48. Способ получения N-(циклогексилтио)-фталимида / М. М. Краюшкин, В. Н. Яровенко, В. З. Ширинян, И. В. Заварзин. – № 9502935/04 ; заявл. 02.03.95 ; опубл. 27.09.97.
4. Бисреагенты в реакции Дильса-Альдера. VI. Кинетика и термодинамика реакции полиметилциклопентадиенов и некоторых бисдиенов с рядом диенофилов / В. Д. Калиев, А. Г. Сахабутдинов, И. М. Шатеров, А. И. Коновалов // Журн. орган. химии. – 1991. – Т. 27, вып. 8. – С. 1641–1648.
5. Fleming I. The reaction between bis(trimethylsilyl)cyclopentadiene and dichloroketen, and the Diels-Alder reaction between N-phenylmaleimide and two silylated methylcyclopentadienes / I. Fleming, R. V. Williams // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1981. – P. 684–688.
6. Синтез N-арилимидов *эндо*-бицикло[2.2.1]гептан-(транс-5,6-диацилокси)-2,3-дикарбоновой кислоты / М. С. Салахов, Б. Т. Багманов, Н. Ф. Мусаева, В. А. Нагиев ; Ин-т хлорорг. синтеза АН АзССР. – Сумгаит, 1984. – 7 с. – Деп. в ВИНТИ 24.02.84, № 1111-84 // РЖХим. – 1984. – 12Ж240.
7. Кинетика и механизм диеновой конденсации гексахлорциклопентадиена с циклическими диенофилами. XIV. Исследование комплексообразования гексахлорциклопентадиена с N-арилимидами *эндо*-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты / Н. Ф. Мусаева, М. С. Салахов, А. А. Байрамов, С. Н. Сулейманов // Журн. орган. химии. – 1982. – Т. 18, вып. 7. – С. 1423–1428.

8. Салахов М. С. Исследование реакции диеновой конденсации 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена с малеиновым ангидридом / М. С. Салахов, М. М. Гусейнов, Э. М. Исмаилов // Уч. зап. Азерб. ун-та, Сер. хим. наук: – 1970. – № 3. – С. 93–99 // РЖХим. – 1971. – 8Ж125.
9. Заявка 63-132887 Япония, МКИ⁴ C07D 417/112. Новые имидные производные / А. Фудзио, Й. Маюми, С. Икутаро. – № 62-271410 ; заявл. 26.09.86 ; опубл. 04.06.88 // РЖХим. – 1990. – 7О108П.
10. Заявка 1-265075 Япония, МКИ C07D 209/76, A61K 31/495. Производные циклических имидов и их соли с кислотами / И. Кикуо, Я. Тосио. – № 1-265075 ; заявл. 22.12.81 ; опубл. 23.10.89 // РЖХим. – 1990. – 2Н083П.
11. Пат. 5011841 США, МКИ⁵ A61K 31/50, 31/495. Treatment of depression / К. А. Scarpaticci. – № 436405 ; заявл. 14.11.89 ; опубл. 30.04.91.
12. Synthesis and antidepressant-like action of stereoisomers of imido benzenesulfonylaziridines in mice evaluated in the forced swimming test / [F. S. Duarte, E. S. Andrade, R. A. Vieira et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14, № 15. – P. 5397–5401.
13. Correlation of a structure and neurotropic action in a series of original norbornene derivatives / [H. Zlenko, L. Kasyan, V. Mamchur et al.] // Fund. Clin. Pharm. – 1999. – Vol. 13, № 1. – P. 377.
14. Пат. 3850922 США, МКИ C07D 87/42. 5-Endo-benzoyloxy-N-[amino(lower)alkyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2,3-dieno-carboxylic acid imides / I. Machida, M. Sadao. – № 3850922 ; заявл. 13.09.73 ; опубл. 26.11.74.
15. Заявка 228153 Япония, МКИ⁵ C07D 209/76, A61K 31/40. Имиды карбоновых кислот, их соли с кислотами и антиаритмические лекарственные препараты / М. Иширо, И. Даусукэ, С. Хироси – № 1-60121 ; заявл. 13.03.89 ; опубл. 30.01.90 // РЖХим. – 1992. – 12О111П.
16. Identification of a novel class of androgen receptor antagonists based on the bicyclic-1H-isoindole-1,3(2H)-dione nucleus / [M. E. Salvati, A. Balog, D. D. Wei et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 389–393.

17. Abdel-Aziz A. A.-M. Novel and versatile methodology for synthesis of cyclic imides and evaluation of their cytotoxic, DNA binding, apoptotic inducing activities and molecular modeling study / A. A.-M. Abdel-Aziz // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, № 5. – P. 614–626.
18. Пат. 294266 ГДР, МКИ⁵ C07J 1/100. Verfahren zur herstellung reaktiver steroidester / R. Megges, H. Fimm, P. Franke et al. – № 3404534 ; заявл. 08.05.90 ; опубл. 26.09.91.
19. Пат. 295361 ГДР, МКИ C07D 209/94. Verfahren zur herstellung von carbonsäureaktivestern / P. Henklein. – № 3046014 ; заявл. 04.09.90 ; опубл. 21.10.91.
20. Пат. 295630 ГДР, МКИ C07D 209/70, A61K 31/43. Verfahren zur herstellung von β -lactamantibiotika / R. Jährling, P. Henklein, P. Scharfenberg und and. – № 3046063 ; заявл. 03.07.87 ; опубл. 07.11.91.
21. Norcantharimides, synthesis and anticancer activity: Synthesis of new norcantharidin analogues and their anticancer evaluation / [T. A. Hill, S. G. Stewart, S. P. Ackland at al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, № 18. – P. 6126–6134.
22. Synthesis and in vitro antitumor activity of phthalimide-based polymers containing camptothecin / N.-J. Lee, S.-J. Lee, S.-H. Kim at al.] // *Eur. Polym. J.* – 2004. – Vol. 40, № 7. – P. 1291–1296.
23. Protein phosphatase 2A inhibition and circumvention of cisplatin cross-resistance by novel TCM-platinum anticancer agents containing demethylcantharidin / [K. K. W. To, X. Wang, C. W. Yu et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, № 17. – P. 4565–4573.
24. Synthesis of Peptides and Pseudopeptides Incorporating an endo-(2S,3R)-Norborn-5-ene Residue as a Turn Inducer / [D. E. Hibbs, M. B. Hursthouse, I. J. Jones et al.]// *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63, № 5. – P. 1496–1504.
25. Synthesis and biological activity of 2-alkylthio-6-(bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboximido)-benzothiazoles / E. Sidoova, Z. Olderova, A. Perjessy, G.

- Blookinger // Chem. Zvesti. – 1980. – Vol. 34, № 2. – P. 269–277 // РЖХим. – 1981. – 8Ж268.
26. Пат. 53-39486 Япония, МКИ 30F 371.221, А01 9/22. Сельскохозяйственный фунгицид / В. Осаму, Н. Хиромото, М. Кадзуо, К. Китиха. – № 46-42848 ; заявл. 15.06.71 ; опубл. 21.10.78 // РЖХим. – 1980. – 15О303П.
 27. Synthesis and investigation of antibacterial activities and carbonic anhydrase and acetyl cholinesterase inhibition profiles of novel 4,5-dihydropyrazol and pyrazolyl-thiazole derivatives containing methanoisindol-1,3-dion unit / [Y. Budak, U.M. Kocyigit, M.B. Gürdere et al.] // Synth. Commun. – 2017. – Vol. 47, № 24. – P. 2313–2323.
 28. Thalidomid-Analoga, 3. Mitt / Н. Koch, J. Kotlan, E. Farkouh, M. Lindner // Monatsh. Chem. – 1971. – Bd. 102, № 2. – S. 609–612.
 29. Пат. 4354012 США, МКИ C08F 26/06, НКИ 526/259. Aliphatic diene bis-imide polymers / D.A. Scola. – № 273139; заявл. 12.06.81; опубл. 12.10.82.
 30. Сополимеризация акрилонитрила и имидов бициклических кислот / И. В. Кулевская, И. Ф. Осипенко, Л. З. Мороз, А. К. Тучковский ; Изв. АН БССР. Сер. хим. н. – Минск, 1981. – 7 с. – Деп. в ВИНТИ 20.01.81, № 259-81 // РЖХим. – 1981. – 7С166.
 31. Пат. 5175234 США, МКИ⁵ C08G 73/10, НКИ 528/173. Lightly crosslinked polyimides / Н. R. Lubowitz, С. Н. Sheppard. – № 432554 ; заявл. 7.11.89 ; опубл. 29.12.92.
 32. Пат. 5159055 США, МКИ⁵ C08G 73/12, НКИ 528/322. Corrective oligomer blends / С. Н. Sheppard, Н. R. Lubowitz. – № 849110 ; заявл. 03.03.92 ; опубл. 27.10.92.
 33. Заявка 61-276823 Япония, МКИ C08G 73/06, 73/22. Термоблокаторы для концевых групп / О. Нобуюки, Т. Кунио – № 60-117709 ; заявл. 01.06.85 ; опубл. 06.12.86 // РЖХим. – 1988. – 3У203П.
 34. Oishi T. Oligomerization and Copolymerization of endo-N-benzylbicyclo[2.2.1]hept-2-ene-5,6-dicarboximide / Т. Oishi, М. Iwahara, М. Fujimoto // J. Macromol. Sci. A. – 1990. – Vol. 27, № 7. – P. 843–860.

35. Пат. 57-16130 Япония, МКИ C08G 61/08. Способ получения гидрофильных норборненовых полимеров / И. Кодзи, А. Сэйдзи, Т. Масасигэ. – № 48-114244 ; заявл. 11.10.73 ; опубл. 03.04.82 // РЖХим. – 1983. – 16С427П.
36. The synthesis of N-norbornenyl-amino acids and esters monomers for the preparation of well defined polymers / [S. C. G. Biagini, S. M. Bush, V. C. Gibson et al.] // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51, № 26. – P. 7247–7262.
37. The synthesis and ring-opening metathesis polymerization of peptide functionalized norbornenes / [S. C. G. Biagini, R. G. Davies, M. North et al.] // Chem. Commun. – 1999. – № 3. – P. 235–236.
38. Synthesis of nucleic-acid base containing norbornene derivatives as monomers for ring-opening-metathesis-polymerization / R. G. Davies, V. C. Gibson, M. B. Hursthouse // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2001. – № 24. – P. 3365–3381.
39. Синтез и термогравиметрический анализ N-(о-, м-, п-хлорфенил)имидов эндо- и экзо-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты и их диеновых аддуктов с гексахлорциклопентадиеном / М. С. Салахов, Ш. М. Пулатова, Н. Ф. Мусаева, Л. Г. Мамонтова ; Институт хлорорг. синт. АН АзССР. – Сумгаит, 1982. – 10 с. – Деп. в ВИНТИ 11.02.83, № 772-83 Деп // РЖХим. – 1983. – 12Ж149.
40. Пат. 3917642 США, МКИ C07D 209/76, 405/14. Brominated tricyclic imide flame retardants / L. T. Wolford, J. Newcombe, A. O. Dotson. – № 359283 ; заявл. 11.05.73 ; опубл. 04.11.75.
41. Использование реакционноспособных олигоимидов, содержащих бицикло[2.2.1]гептенимидные циклы в качестве связующих для антифрикционных материалов / [В. В. Биран, А. И. Воложин, А. П. Солнцев и др.] // Весці АН БССР. Сер. хім. наук. – 1979. – № 2. – С. 100-102 // РЖХим. – 1979. – 17С324.
42. The photochemical behavior of 6-X-4H-3(bicyclo[2.2.1]-5-heptene-2,3,-dicarboximidoiminomethyl)-4-chromones. Photochromism and

- thermochromism / [A. Gaplovsky, J. Donovalova, M. Lacova et al.] // J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry. – 2000. – 136, № 1-2. – P. 61–65.
43. Крищик О. В. Эндиловый ангидрид и его производные. Замыкание и раскрытие кислород- и азотсодержащих циклических систем : дис. канд. хим. наук. : 02.00.03 : защищена 20.03.03 : затв. 15.09.03 / Крищик Оксана Володимирівна ; ДВНЗ «Дніпропетровський державний хіміко-технологічний університет». – Д., 2002. – 182 с.
 44. Эпоксидные производные имидов ряда норборнена / Л. И. Касьян, О. В. Крищик, Л. К. Умрыхина, А. О. Касьян // Вісник ДНУ, Хімія. – 1998. – Вип. 3. – С. 87–91.
 45. Пат. 68242 ПНР, МКИ C07C 103/30. Sposob wytwarzania N-podstawionych imidow kwasu cis-3,6-endometyleno-1,2,3,6-czterowodorodtalowego / W. Hahn, T. Zielinski, J. Epszajn. – № 68242 ; заявл. 23.07.70 ; опубл. 08.10.70 // РЖХим. – 1974. – 14Н330П.
 46. Заявка 62-267262 Япония, МКИ C07D 207/452, 209/48. Галогенированные ацетиленовые соединения / Т. Кэнсаку, Н. Кацуюки. – № 61-110906 ; заявл. 16.05.86 ; опубл. 19.11.87 // РЖХим. – 1989. – 6Н99П.
 47. Пат. 2462835 США. Fly spray / H. W. Arnold, N. E. Searle. – № 501133 ; заявл. 03.09.43 ; опубл. 01.03.49 // С.А. – 1949. – Vol. 43, № 11. – P. 4421–4422.
 48. Kazuhiro M. Photochemistry of aliphatic imides. Synthesis of azetidine-2,3-diones via photochemical isomerization of succinimides and N-formyl-N-methyl- α,β -unsaturated amides / M. Kazuhiro, I. Takesho, K. Yasuo // J. Org. Chem. – 1981. – Vol. 46, № 1. – P. 27–34.
 49. Пат. 3941746 США, МКИ C08J 3/20. Containing hindered phenolic norbornane-2,3-dicarboximide composition / J. F. Stephen. – № 582564 ; заявл. 30.05.75 ; опубл. 02.03.76.

50. Пат. 1594934 Франция, МКИ C08G 20/00. Imides derives du bicyclo[2.2.1]heptene-2. Leurs polymeres et leurs procedes de fabrication / B. Mousseron. – № 176858 ; заявл. 05.12.68 ; опубл. 17.07.70.
51. Синтез N-винилимидов бициклических дикарбоновых кислот / [И. Ф. Осипенко, И. В. Кулевская, Л. А. Белокурская и др.] // Весці АН БССР. Сер. хім. наук. – 1997. – № 3. – С. 67–70.
52. Temperature-Responsive Self-Assemblies of ‘Kinked’ Amphiphiles / J. S. Squire, G. Durand, L. Waddington et al. // Aust. J. Chem. – 2013. – Vol. 66, № 8. – P. 899–909.
53. Sauers C. K. Synthesis of saturated isoimides. Reaction of N-phenyl-2,2-dimethylsuccinimide with aqueous buffer solutions / C. K. Sauers, C. A. Marikakis, M. A. Lupton // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – Vol. 95, № 20. – P. 6792–6799.
54. Синтез амидокислот ряда норборнена с использованием п-нитрофенилоксирана / Л. И. Касьян, О. В. Крищик, И.Н. Тарабара, А. О. Касьян // Вопр. химии и хим. техн. – 2001. – № 5. – С. 35–37.
55. Augustin M. Umsetzungen des 2-amino-benzimidazols, -oxazols und -thiazols mit 1,2-Dicarbonsäureangidriden / M. Augustin, K. Kuppe // Z. Chem. – 1974. – Vol. 14, № 8. – P. 306–308.
56. Аминолиз эндикового ангидрида аминами с гетероароматическими фрагментами / [Касьян Л.И., Крищик О.В., Красовский В.А. и др.] // Вопр. химии и хим. техн. – 2004. – № 2. – С. 35–40.
57. Взаимодействие эндикового ангидрида с гидразинами и ацилгидразинами [Крищик О.В., Касьян А.О., Тарабара И.Н. и др.] // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, вып. 8. – С. 1188–1193.
58. Касьян Л. И. Синтез и эпоксидирование производных 5-(2-аминоэтил)бицикло[2.2.1]гепт-2-ена / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, А. О. Касьян // Журн. орган. химии. – 2002. – Т. 38, вып. 1. – С. 29–35.

59. Синтез и эпоксидирование амидов бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И. Н. Тарабара, М. Ю. Яровой, А. К. Исаев, Л. И. Касьян // Вісник ДНУ. Хімія. – 2002. – Вип. 7. – С. 36–41.
60. Амидокислоты с двумя каркасными фрагментами / А. О. Касьян, О. В. Крищик, О. Ю. Красновская, Л. И. Касьян // Журн. орган. химии. – 1998. – Т. 34, вып. 12. – С. 1802–1806.
61. General Synthesis of Unsymmetrical Norbornane Scaffolds as Inducers for Hydrogen Bond Interactions in Peptides / C. P. R. Hackenberger, I. Schiffrers, J. Runsink, C. Bolm // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, № 3. – P. 739–743.
62. Синтез и эпоксидирование амидов 2-(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо-5,эндо-6-дикарбоксимидо)пропановой кислоты / И. Н. Тарабара, М. Ю. Яровой, Я. С. Бондаренко, Л. И. Касьян // Вісник ДНУ, сер. Хімія. – 2003. – Вип. 9. – С. 35–41.
63. Синтез и некоторые реакции азиды бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-эндо, эндо-5,6-дикарбоксимидоуксусной кислоты / И. Н. Тарабара, М. Ю. Яровой, Л. И. Касьян, Я. С. Бондаренко // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, вып. 11. – С. 1745–1746.
64. Тарабара И. Н. Новые мочевины с норборненовым фрагментом / И. Н. Тарабара, Я. С. Бондаренко, Л. И. Касьян // Вопр. химии и хим. техн. – 2004. – № 3. – С. 45–49.
65. Пат. 54-103864 Япония, МКИ C07D 209/56. Производные N-(п-замещенный-фенил)-4,7-эндометилен- Δ^5 -гидроизоиндолинов / Т. Масахиро, С. Макошо, Т. Хисаюки, К. Кодзи. – № 53-8479 ; заявл. 26.01.78 ; опубл. 15.08.79 // РЖХим. – 1980. – 13О109П.
66. Пат. 195150 ЧССР, МКИ C07D277/68. 6-(Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dikarboximido)-2-benzotiazolintion / E. Sidoova. – № 144-78 ; заявл. 06.01.78; опубл. 15.04.82 // РЖХим. – 1983. – 3О145П.
67. Пат. 3277111 США, МКИ C07D 209/02, 209/72. Derivatives of N-amino-3,6-endomethylene (and 3,6-endoxy)- Δ^4 -tetrahydrophtalamic acid / H. A. Hageman, W. L. Hubbard. – № 3277111 ; заявл. 13.11.63 ; опубл. 04.10.66.

68. Chemoselective alcoholysis of acylureas / [K. Kishikawa, H. Eida, S. Kohmoto et al. // *Synthesis*. – 1994. – № 2. – P. 173–175.
69. Synthesis and biological evaluation of cyclic imides incorporating benzenesulfonamide moieties as carbonic anhydrase I, II, IV and IX inhibitors / A. A.-M. Abdel-Aziz, A. Angeli, A. S. El-Azab et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 1666–1671.
70. Synthesis and ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of new N-fluoro-phenylnorbornene dicarboximides by 2nd generation ruthenium alkylidene catalysts / J. Vargas, A. A. Santiago, R. Gaviño, A. M. Cerda, M. A. Tlenkopatchev // *XPRESS Polym. Lett.* – 2007. – Vol. 1, № 5. – P. 274–282.
71. Haeghe D. Y. Beckmann Fragmentation versus Beckmann rearrangement in dehydronocamphor derivatives / D. Y. Haeghe, Y. S. Weber, C. A. Pappalardo // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – Vol. 30, № 31. – P. 4041–4044.
72. Atroposelective Thermal Reactions of Axially Twisted Amides and Imides / D. P. Curran, H. Qi, S. J. Geib, N. C. DeMello // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116, № 7. – P. 3131–3132.
73. Кинетика и механизм реакции диеновой конденсации гексахлорциклопентадиена с циклическими диенофилами. XVI. Синтез N-арилимидов эндо- и экзо-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты и их аддуктов с гексахлорциклопентадиеном / М. С. Салахов, Н. Ф. Мусаева, С. Н. Сулейманов, А. А. Байрамов // *Журн. орган. химии*. – 1979. – Т. 15, вып. 11. – С. 2326–2333.
74. Deng L. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction: Synthesis and Configuration of Norcantharidin Derivatives of Substituted Aromatic Amine / L. Deng, Y. Hu // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, № 3. – P. 597–601.
75. Заявка 6310786 Япония, МКИ⁴ C07D 411/12, A61K 31/435. Новые производные имидов и способ их получения / К. Ёсиюки, М. Исаку, А. Фудзиро. – № 61-154747 ; заявл. 01.07.86 ; опубл. 18.01.88 // *РЖХим.* – 1989. – 17085П.

76. A novel isomerization of 6,6-tetramethylenefulvene to cyclopent-1-enyl cyclopentadiene and its cycloaddition reactions. Synthesis of polycyclic molecular frameworks / [V. Nair, J. S. Nair, S. Kumar et al.] / *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, № 26. – P. 4603–4606.
77. *Radzinski S. C.* Synthesis of bottlebrush polymers via transfer-to and grafting-through approaches using a RAFT chain transfer agent with a ROMP-active Z-group / S. C. Radzinski, J. C. Foster, J. B. Matson // *Polym. Chem.* – 2015. – Vol. 6, № 31. – P. 5643–5652.
78. Заявка 59-122465 Япония, МКИ C07C 209/76. Способ получения О-замещенных оксиминов 5-норборнендикарбоновых-2,3-кислот / И. Тосио, Й. Норио. – № 57-228616 ; заявл. 29.12.82 ; опубл. 14.07.84 // *РЖХим.* – 1985. – 15О39П.
79. Ramon D. J. 78. Nonreductive enantioselective ring opening of N-(methylsulfonyl)dicarboximides with diisopropoxytitanium α,α',α' -tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanolate // D. J. Ramon, G. Guillena, D. Seebach // *Helv. Chim. Acta.* – 1996. – Vol. 79, № 3. – P. 875–894.
80. Пат. 54-40541 Япония, МКИ C07D 209/48. Способ получения бисиминов / К. Хироеси, К. Эйдабуро, О. Кацуо. – № 49-132770 ; заявл. 20.11.74 ; опубл. 04.12.79 // *РЖХим.* – 1980. – 23Н131П.
81. Пат. 5126410 США, МКИ⁵ C08F 283/00. Heterocycle oligomers / H. R. Lubowitz, C. H. Sheppard. – № 762865 ; заявл. 18.09.91; Опубл. 30.06.92.
82. Пат. 4738978 США, МКИ C07D 307/00. Bisthioamide-7-oxabicycloheptane prostaglandin analogs / N. Masami, R. Joyce. – № 928947 ; заявл. 10.11.86; опубл. 19.04.88.
83. Kumar D. The synthesis and characterization of nadimized aromatic bisaspartimides and their polymerization to high-temperature-resistant laminating resins // D. Kumar, G. M. Fohlen, J. A. Parker // *J. Polym. Sci.* – 1983. – Vol. 21, № 2. – P. 565–578.
84. Mechanochemical N-alkylation of imides / A. Briš, M. Đud, D. Margetić // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 13. – P. 1745–1752.

85. The synthesis and evaluation of [2.2.1]-bicycloazahydantoins as androgen receptor antagonists // [A. Balog, M. Salvati, W. Shan et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, № 24. – P. 6107–6111.
86. Aqueous versus Neat Reaction Conditions: The Microwave-Assisted, Selective Conversion of a used Anhydride Ring with Amines in the Presence of a Keto Group. Conversion of Fused Succinic Anhydrides with Amines / J. Hren, K. Kranjc, S. Polanc, M. Koevar // *Synthesis.* – 2008. – № 3. – P. 452–458.
87. A preferred method for imide preparation / G. C. Crochett, B. J. Swanson, D. R. Anderson, T. H. Koch // *Synth. Commun.* – 1981. – Vol. 11, № 6. – P. 447–454.
88. Fahmy A. F. M. Heterocycle as versatile building blocks in different synthetic strategies / A. F. M. Fahmy // *Arkivoc.* – 2006. – № VII. – P. 395–415.
89. Касьян Л. И. Эпоксидные производные иминов на основе эндикового ангидрида (обзор литературы) / Л. И. Касьян, О. В. Крищик, И. Н. Тарабара // *Вісник ДНУ, сер. Хімія.* – 2002. – Вып. 7. – С. 87–91.
90. Пат. 51-45595 Япония, МКИ C07D 491/08. Способ получения эпокисей норборнан-2,3-дикарбоксимидов / Й. Кобаяси, Х. Коваути. – № 46-33269 ; заявл. 19.05.71 ; опубл. 04.12.76 // *РЖХим.* – 1978. – 3О39П.
91. Стереохимия реакции окисления N-арилимидов эндо- и экзобицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты / М. С. Салахов, Б. Т. Багманов, В. А. Нагиев ; Ин-т. хлорорг. синтеза АН АзССР. – Сумгаит. – 1986. – 12 с. – Деп. в ВИНТИ 16.12.86, № 8627-В // *РЖХим.* – 1987. – 10Ж48.
92. Salakhov M. S. Epoxidation of Bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,3-endo- and Exodicarboxylic Acid N-Arylimides / M. S. Salakhov, M. I. Bagmanova // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2002. – vol. 38, № 2. – P. 244 - 247.
93. Взаимодействие иминов ряда норборнена с ароматическими азидами / [И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2004. – Т. 40, вып. 7. – С. 1033–1039.
94. Особенности взаимодействия (3,5-диоксо-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-4-ил)карбоновых кислот с п-нитрофенилазидом // Тарабара И.Н.,

- Бондаренко Я.С., Касьян Л.И. // Журн. орган. химии. – 2009. – Т. 45, Вып. 2. – С. 246-253.
95. Synthesis and Characterization of Exo-endo and Endo-endo Benzenesulfonylaziridines // A. Evilazio, R. J. Nunes, M. Uieara // Synthetic Communications. – 2004. – Vol. 34, № 17. – P. 3073–3081.
 96. Furdik M. O synergetikach pyreta. III. Adicia O,O-dialkylditiofosforenych icselin na dvojitu väzbu esterov a imidov dicycklo[2.2.1]hepten(5)-2,3-dikarbonovej kyseliny / M. Furdik, J. O. Drabek // Acta Fac. Rerum Natur. Univ. Comenianal Chim. – 1959. – Vol. 3, № 2-3. – P. 109–115.
 97. Deng L. Synthesis of novel pyrazole-lincd norcantharidin derivatives of substituted aromatic amines with efficient 1,3-dipolar cycloaddition / L. Deng, Y. Hu / J. Heterocycl. Chem. – 2006. – Vol. 43, № 11-12. – P. 1715–1719.
 98. Bagdatli E. An investigation into Domino-Heck reactions of N-substituted tricyclic imides: synthesis of new prospective pharmaceuticals // E. Bagdatli, N. Ocal, D. Kaufmann / Helv. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 90, № 12. – P. 2380–2385.
 99. Кинетика и механизм диеновой конденсации гексахлорциклопентадиена с циклическими диенофилами. LII. Относительная реакционная способность N-(о-, м-, п-хлорфенил)имидов эндо- и экзо-бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновых кислот / [М. С. Салахов, Н. Ф. Мусаева, Ш. М. Пуламова и др.] ; Ин-т. хлорорг. синтеза АН АзССР. – Сумгаит, 1982. – 8 с. – Деп. в ВИНТИ 11.02.82, № 770-83 // РЖХим. – 1983. – 3О1113.
 100. Butler D. N. Alicyclophanes: a new range of cyclophanes containing rigid alicyclic subunits in place of the aromatic rings / D. N. Butler, M. Shang, R. N. Warrenner // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41, № 31. – P. 5985–5989.
 101. High-Load, Soluble Oligomeric Carbodiimide: Synthesis and Application in Coupling Reactions / M. Zhang, P. Vedantham, D. L. Flynn, P. R. Hanson // J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 69, № 24. – P. 8340–8344.

102. Hydroarylation of bicyclic, unsaturated dicarboximides: access to aryl-substituted, bridged perhydroisoindoles // G. Goksu, M. Gul, N. Ocal, D. Kaufmann // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, № 17. – P. 2685–2688.
103. Synthesis and antimicrobial activity of N-analogous corollosporines // H. Neumann, D. Strübing, M. Lalk, S. Klaus, S. Hübner, A. Spannenberg, U. Lindequist, M. Beller // *Biomol. Chem.* – 2006. – Vol. 4, № 7. – P. 1365–1375.
104. Wilder P. A cyclization of 2-aza-1,2-dihydro-endo-dicyclopentadiene / P. Wilder, C. F. Culberson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – Vol. 81, № 4. – P. 2027–2028.
105. Синтез, структура и превращение новых производных эндикового ангидрида / [И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, О. В. Крищик и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2002. – Т. 38, вып. 9. – С. 1354–1363.
106. Синтез и реакции новых N-[арил(бензил, циклогексил, пропил)сульфонил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-енов / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой // *Журн. орган. химии.* – 2003. – Т. 39, вып. 11. – С. 1698–1704.
107. Взаимодействие 4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ена с некоторыми электрофильными реагентами / [А. О. Касьян, И. Н. Тарабара, Л. И. Касьян и др.] // *Вісник ДНУ, сер. Хімія.* – 2001. – Вип. 6. – С. 54–58.
108. Enantioselective reduction of meso-cyclic-1,2-dicarboxylic anhydrides and 1,2-dicarboximides: asymmetric synthesis of bicyclic lactones and hydroxylactones / [K. Matsuki, H. Inoue, A. Ishida et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1994. – Vol. 42, № 1. – P. 9–18.
109. Walton H. M. Potential antimicrobial agents. III. 4-Methylamino-2,4-alkadienoic acid γ -lactams / H. M. Walton // *J. Org. Chem.* – 1957. – Vol. 22, № 3. – P. 315–318.
110. An asymmetric synthesis of (+)-Erisotramidine / [A. Blake, C. Gill, D. Greenhalgh et al.] // *Synthesis.* – 2005. – № 19. – P. 3287–3292.

111. Tsai S. H. Synthesis of 3,5,7-trioxapentacyclo[7.2.1.0^{2,8}.0^{4,11}.0^{6,10}]dodecane. A novel diacetal trioxa cage / S. H. Tsai, H. J. Wu, W. S. Chung // J. Chin. Chem. Soc. – 1996. – Vol. 43, № 5. – P. 445–449.
112. Nora de Souza M. V. Recent methodologies mediated by sodium borohydride in the reduction of different classes of compounds / M. V. Nora de Souza, T. R. A. Vasconcelos // Appl. Organomet. Chem. – 2006. – Vol. 20, № 11. – P. 798–810.
113. Zhenjiang L. Sodium Borohydride – A Versatile Reducing Agent / L. Zhenjiang // Synlett. – 2005. – № 1. – P. 182–183.
114. Othman M. Acyliminium ion cyclizations: Synthesis of thieno[2',3':3,4]pyrrolo[2,1-*a*]isoindolone and benzo[*a*]thieno[2,3(3,2 or 3,4)-*g*]indolizinones / M. Othman, P. Pigeon, B. Decroix // Tetrahedron. – 1997. – Vol. 53, № 7. – P. 2495–2504.
115. Horii Z.-I. Reduction of Phthalimides with sodium borohydride / Z.-I. Horii, C. Iwata, Y. Tamura // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, № 7. – P. 2273–2276.
116. Hiemstra H. ω -Alkoxy lactams as dipolar synthons. Silicon-assisted synthesis of azabicycles and a γ -amino acid / H. Hiemstra, W. J. Klaver, W. N. Speckamp // J. Org. Chem. – 1984. – Vol. 49, № 6. – P. 1149–1151.
117. Gray A. P. Reactions of Epoxides of 5-Norbornene-2,3-dicarboximides. A Concerted, Reductive Cleavage of the Imide Ring by Lithium Aluminum Hydride / A. P. Gray, D. E. Heitmeier // J. Org. Chem. – 1969. – Vol. 34, № 11. – P. 3253–3259.
118. *exo*-2,3-Epoxybicyclo[2.2.1]heptan-*endo*-5,6-dicarboximides: versatile starting materials for the preparation of oxazaheterocyclic cage compounds / [V. A. Palchikov, I. N. Tarabara, O. V. Krishchik et al.] // Monatsh. Chem. – 2014. – Vol. 145, № 7. – P. 1155–1163.
119. Ethanolysis of N-substituted norbornane epoxyimides: Discovery of diverse pathways depending on substituent's character / [T. Petrova, I. Tarabara, V. Palchikov et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 2142–2157.
120. Brown H. C. Addition compounds of alkali metal hydrides. 22. Convenient procedures for the preparation of lithium borohydride from sodium borohydride

- and borane-dimethyl sulfide in simple ether solvents / H. C. Brown, Y. M. Choi, S. Narasimhan // *Inorg. Chem.* – 1982. – Vol. 21, № 10. – P. 3657–3661.
121. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений / К. Наканиси. – М.: Мир, 1965. – 210 с.
122. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами. – М.: Издательство ИЛ, 1963. – 590 с.
123. Продукты взаимодействия эндикового ангидрида с циклическими аминами и их гетероциклизация / [Л. И. Касьян, В. А. Пальчиков, И. Н. Тарабара и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2006. – Т. 42, вып. 11. – С. 1655–1665.
124. Лактонизация эпоксиэндикового ангидрида в реакциях с аминами / [Л. И. Касьян, О. В. Крищик, И. Н. Тарабара и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2006. – Т. 42, вып. 4. – С. 519–526.
125. Лактонизация в реакциях N-алкил и N,N-диалкиламидокислот ряда норборнена с пероксимуравьиной кислотой / [В. А. Пальчиков, И. Н. Тарабара, С. В. Шишкина и др.] // *Журн. орган. химии.* – 2007. – Т. 43, вып. 5. – С. 665–678.
126. Zalkow L. H. The reaction of Benzenesulfonyl Azide with 2,3-endo-cis-Dicarboxybicyclo[2.2.1]-5-heptene / L. H. Zalkow, C. D. Kennedy // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28, № 12. – P. 3309–3312.
127. Oehlschlager A. C. Evidence for the formation of exo and endo aziridines in the reaction of cis-endo and cis-exo-bicyclo[2.2.1]-5-heptene-2,3-dicarboxylic anhydride and benzenesulfonyl azide / A. C. Oehlschlager, L. H. Zalkow // *Canad. J. Chem.* – 1969. – Vol. 47, № 3. – P. 461–465.
128. Синтез и реакции новых N-арил (бензил-, циклогексил-, пропил-) сульфонил-4-азатрицикло[5.2.1.0.^{2,6}]дец-8-енов / Л. И. Касьян, И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой // *Журн. орган. химии.* – 2003. – Т. 39, вып. 11. – С. 1698–1704.

129. Взаимодействие иминов ряда норборнена с ароматическими азидами / [И. Н. Тарабара, А. О. Касьян, М. Ю. Яровой и др.] // Журн. орган. химии. – 2004. – Т. 40, вып. 7. – С. 1033–1039.
130. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии / К. Вейганд, Г. Хильгетаг. – М.: Химия, 1969. – 944 с.
131. Burgi H.-B. Structure correlation / H.-B. Burgi, J. D. Dunitz. – Weinheim: VCH, 1994. – Vol. 2. – P. 741–784.
132. Зефиров Ю. В. Укороченные внутримолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю. В. Зефиров // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, вып. 5. – С. 936–958.
133. О лактонизации амидов ряда норборнена в реакции оксиранирования / [М. С. Малиновский, Л. И. Касьян, В. Д. Овсяник и др.] / Журн. орган. химии. – 1974. – Т. 10, вып. 6. – С. 1173–1176.
134. Стереоизомерные карбоксамиды бицикло[2.2.1]гептенового ряда в реакции эпоксидирования / [М. С. Малиновский, Л. И. Касьян, В. Д. Овсяник и др.] / Химия гетероцикл. соед. – 1974. – № 1. – С. 29–32.
135. Bodmann R. Untersuchungen zum Metabolismus des zentralen Analepticums bei der Ratte / R. Bodmann, H. Koch // Pharmazie. – 1976. – Bd. 31, № 11. – S. 804–811.
136. Оковитый С. И. Квантово-химическое изучение лактонизации амидокислот эпоксиноборнанонового ряда / С. И. Оковитый, Т. В. Петрова, Л. И. Касьян // Вопр. химии и хим. техн. – 2004. – № 1. – С. 40–42.
137. Synthesis of Diacetal Trioxa-Cage Compounds via a Sequential Cyclization Reaction of Norbornene Derivatives Induced by Electrophiles / H.-J. Wu, S.-H. Tsai, J.-H. Chern, H.-C. Lin // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62, № 18. – P. 6367–6373.
138. Synthesis of thienothiazocinoisoindoliones and thienothiazinoisoindolones from mercaptothiophenes and chloromethylphthalimide / P. Netchitailo, M. Othman, B. Decroix // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1997. – Vol. 34, № 1. – P. 321–324.

139. Boto A. Tandem Radical Decarboxylation–Oxidation of Amino Acids: A Mild and Efficient Method for the Generation of N-Acyliminium Ions and Their Nucleophilic Trapping / A. Boto, R. Hernandez, E. Suarez // *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol. 65, № 16. – P. 4930–4937.
140. Speckamp W. N. New Developments in the Chemistry of N-Acyliminium Ions and Related Intermediates / W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar // *Tetrahedron.* – 2000. – Vol. 56, № 24. – P. 3817–3856.
141. Yazici A. Intermolecular Addition Reactions of N-Acyliminium Ions (Part I) / A. Yazici, S. G. Pyne // *Synthesis.* – 2009. – № 3. – P. 339–368.
142. Yazici A. Intermolecular Addition Reactions of N-Acyliminium Ions (Part II) / A. Yazici, S. G. Pyne // *Synthesis.* – 2009. – № 4. – P. 513–541.
143. Attempted synthesis of a transition-metal stannaphosphene complex / A. K. Rodi, H. Ranaivonjatovo, J. Escudié, A. Kerbal // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 1997. – Vol. 126, № 1. – P. 157–169.
144. Касьян Л. И. Напряженность и реакционная способность эпоксиноборборнанов (3-оксатрицикло[3.2.1.0^{2,4}]октанов) / Л. И. Касьян // *Журн. орган. химии.* – 1999. – Т. 35, вып. 5. – С. 661–690.
145. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer programs for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev. 5.1. 1998.
146. Chemoselective Alcoholysis of Acylureas / Kishikawa; Eida; Kohmoto; Yamamoto; Yamada // *Synthesis.* – 1994. – № 2. – P. 173 – 175.
147. Стереоизомерные карбоксамиды бицикло[2.2.1]гептенового ряда в реакции эпексидирования / [Т. Petrova; I. Tarabara; V. Palchikov; et al.] / *Organic and Biomolecular Chemistry.* – 2010. – vol. 8. – № 9. – P. 2142 - 2157.

ДОДАТОК А

Рисунки ЯМР, ІЧ та мас-спектрів основних типів синтезованих сполук

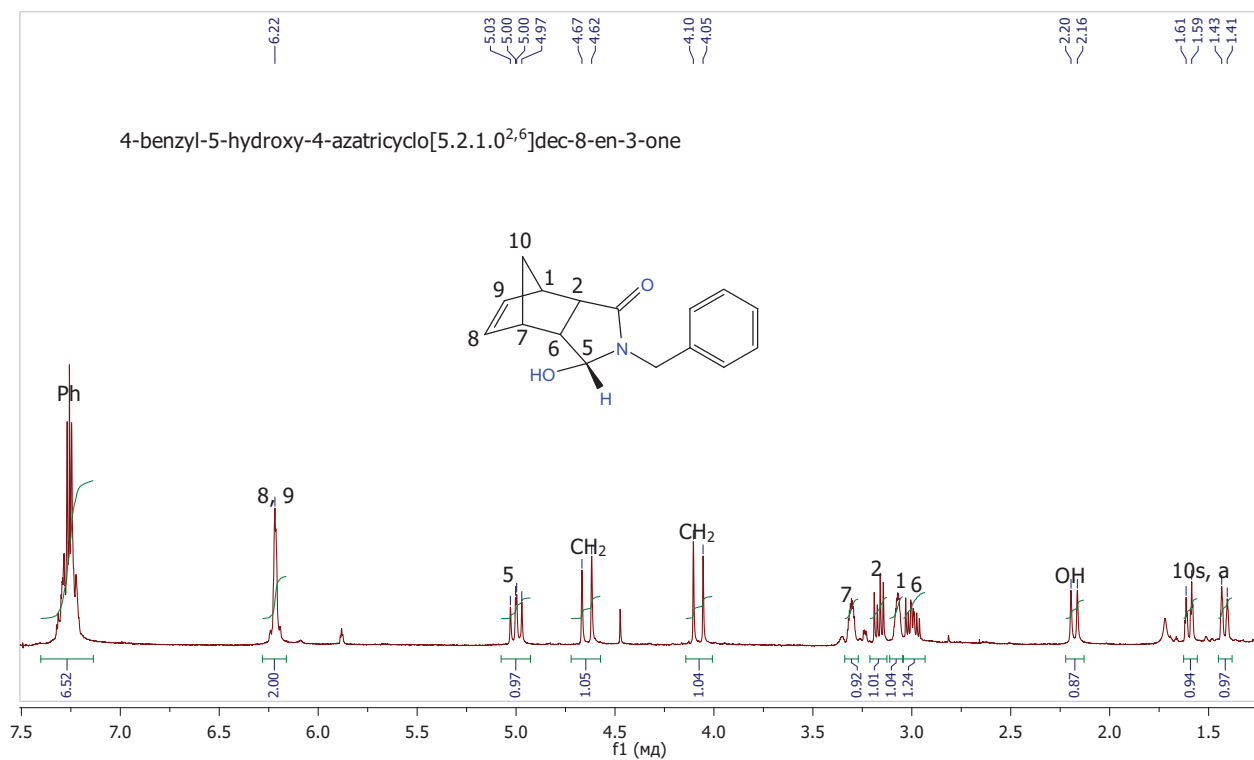


Рис. А1.1 Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.9b** (CDCl₃, 500 MHz)

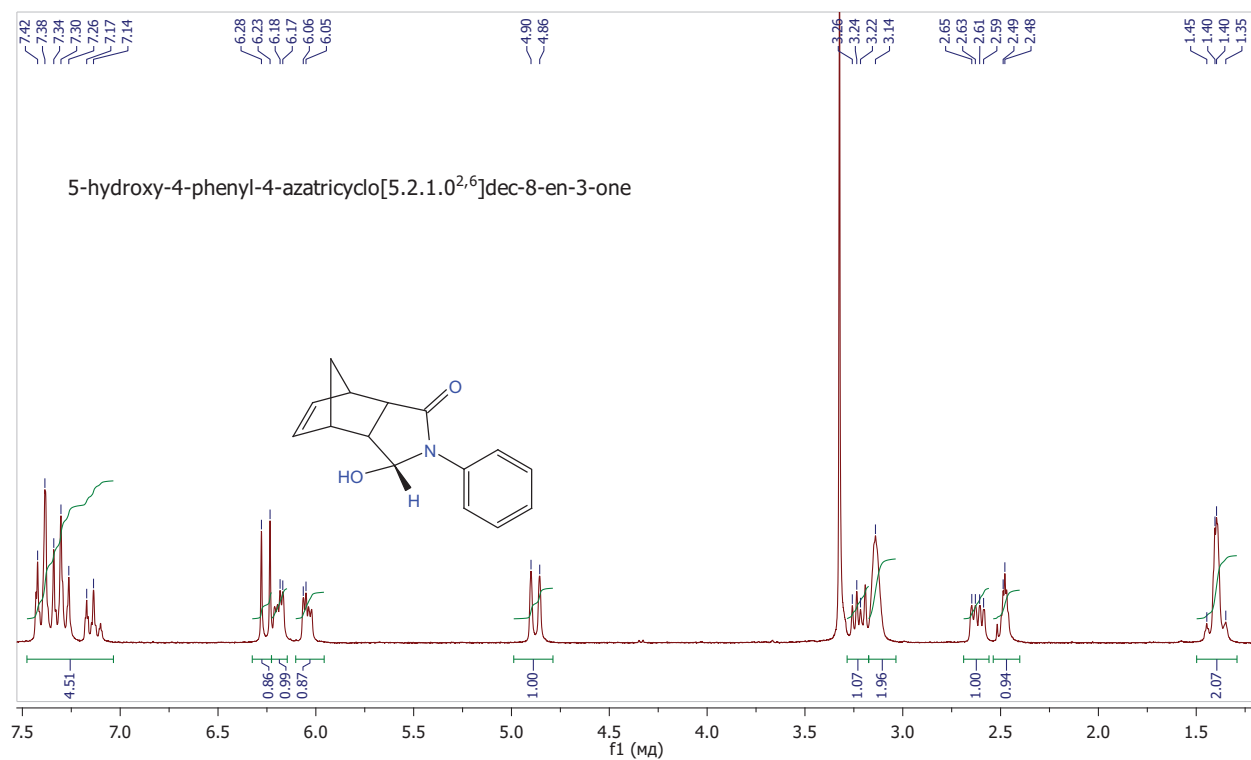


Рис. А1.2 Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.9c** (DMSO, 200 MHz)

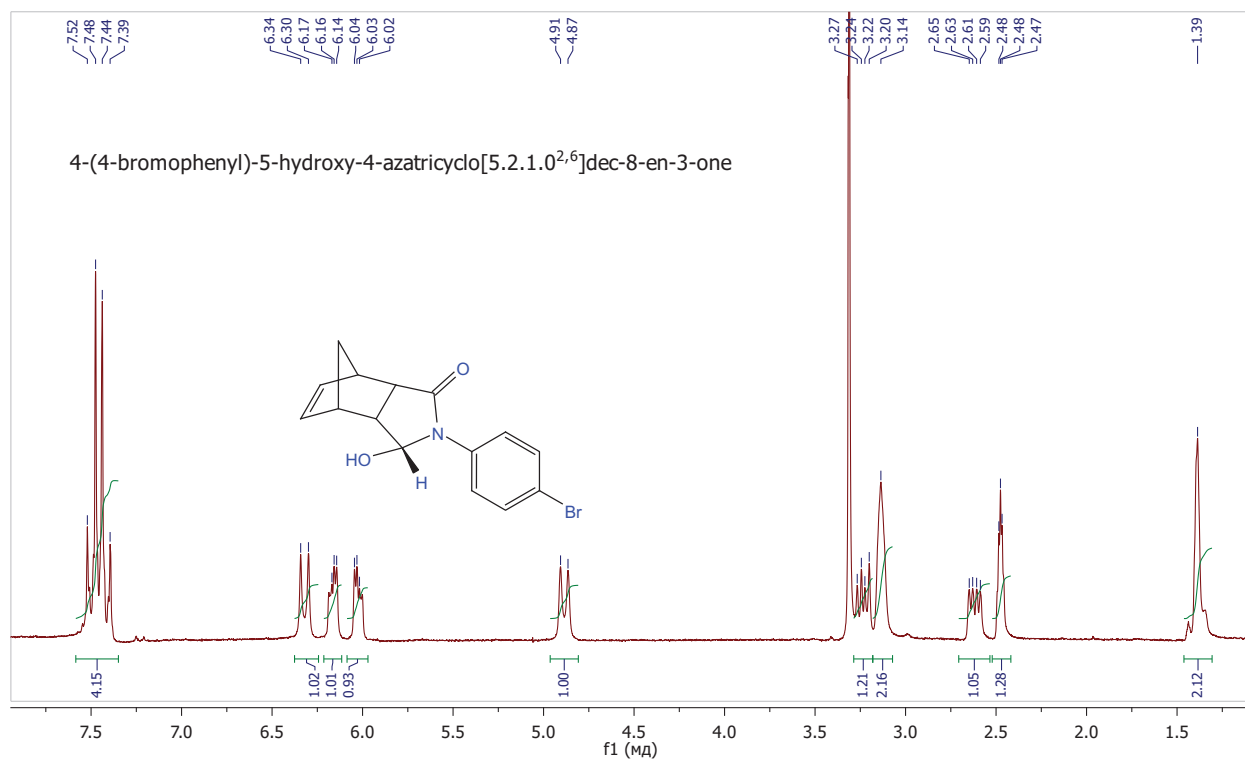


Рис. А1.3 Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.9d** (DMSO, 200 MHz)

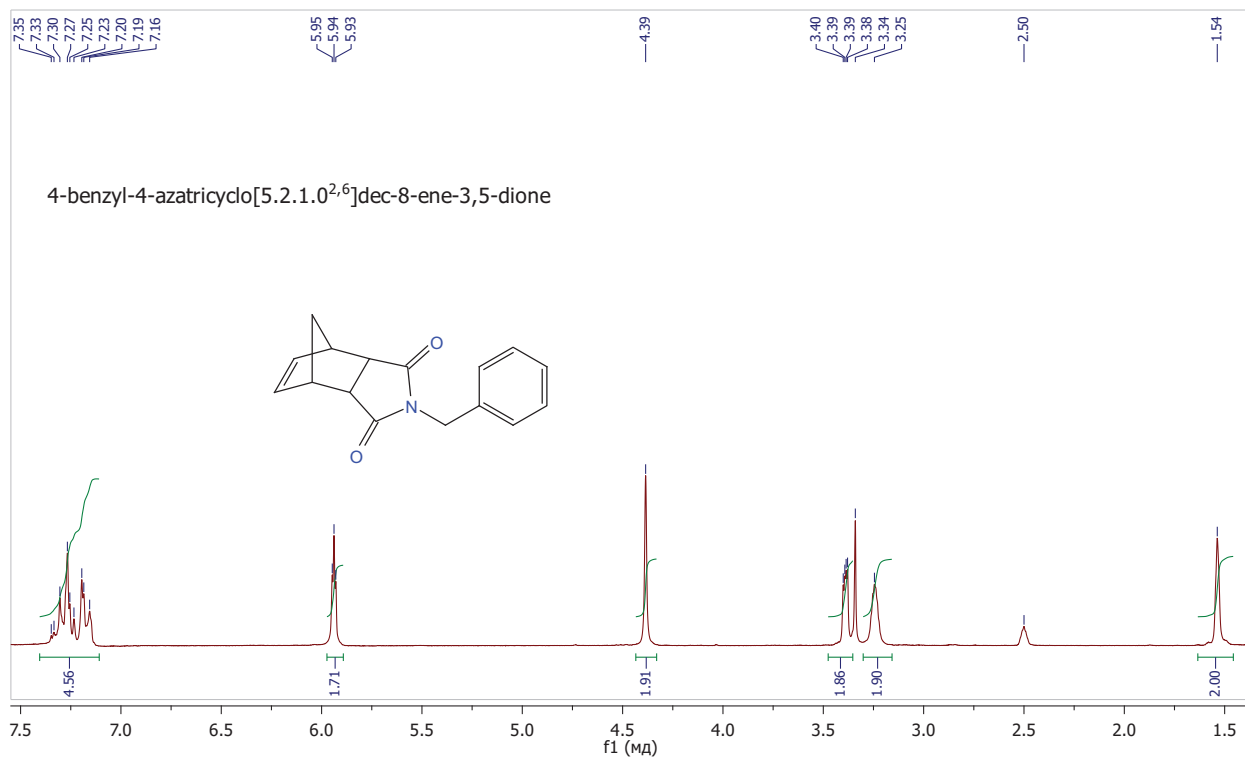


Рис. А1.4 Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.8b** (DMSO, 200 MHz)

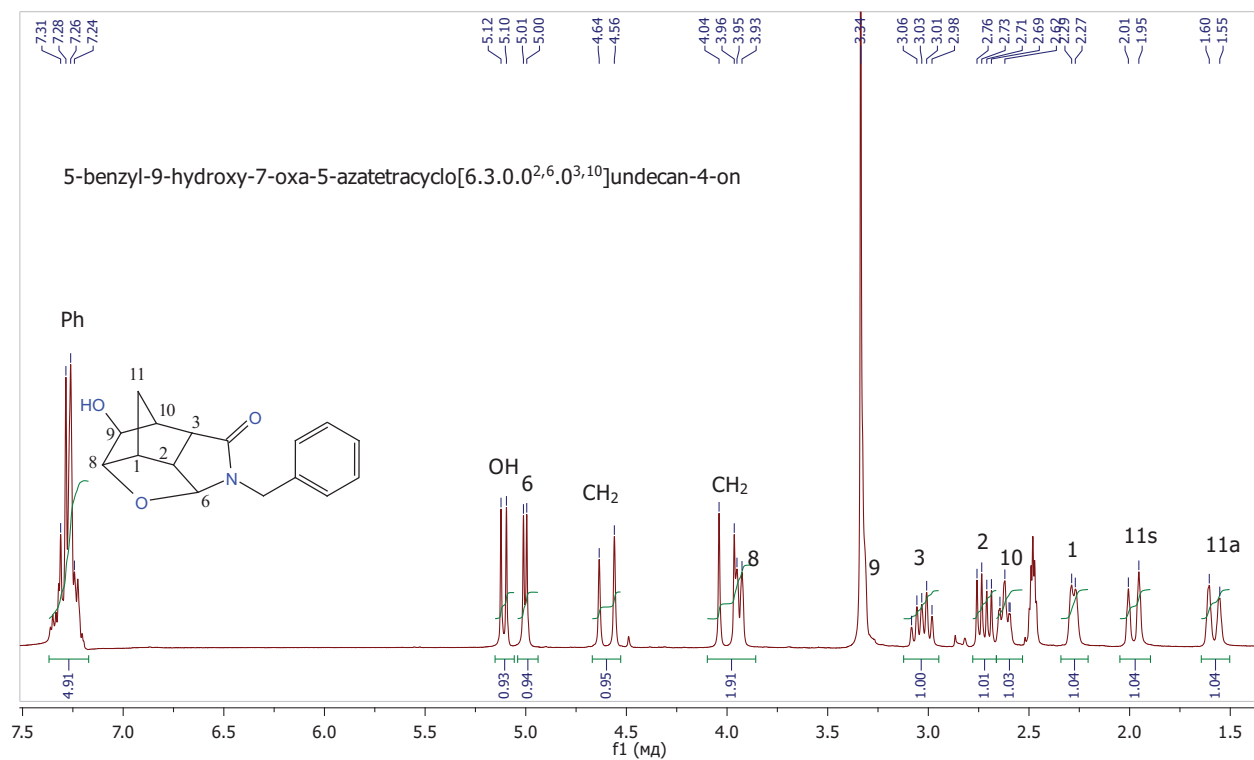


Рис. А1.5 Спектр ЯМР ¹Н сполуки **2.18b** (DMSO, 500 MHz)

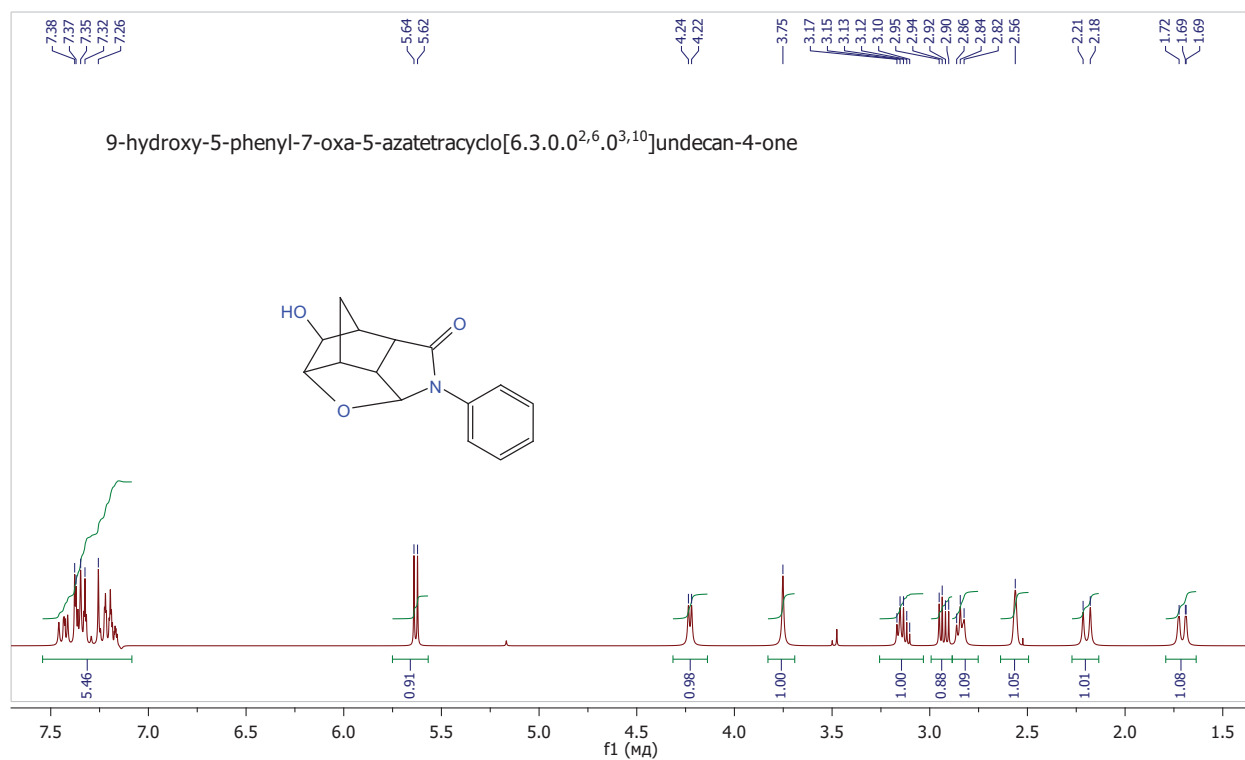


Рис. А1.6 Спектр ЯМР ¹Н сполуки **2.18c** (CDCl₃, 500 MHz)

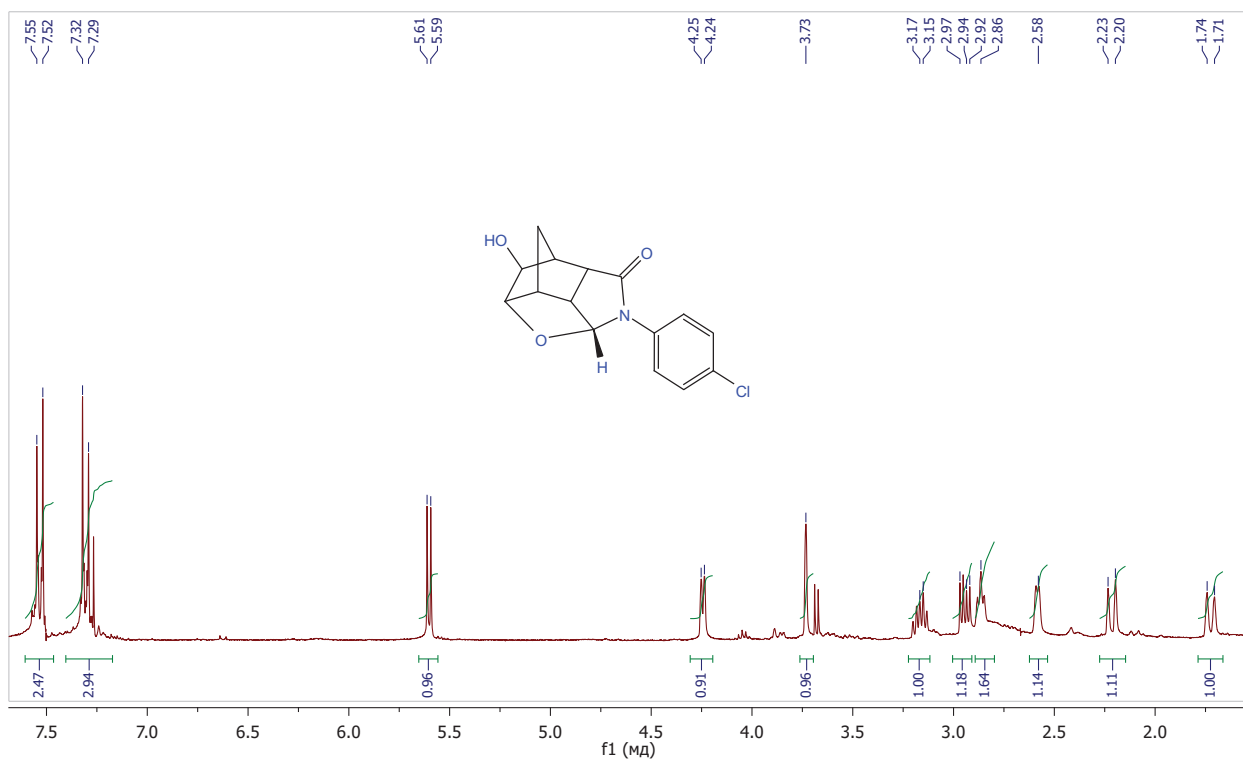


Рис. А1.7 Спектр ЯМР ^1H сполуки **2.18e** (CDCl_3 , 200 MHz)

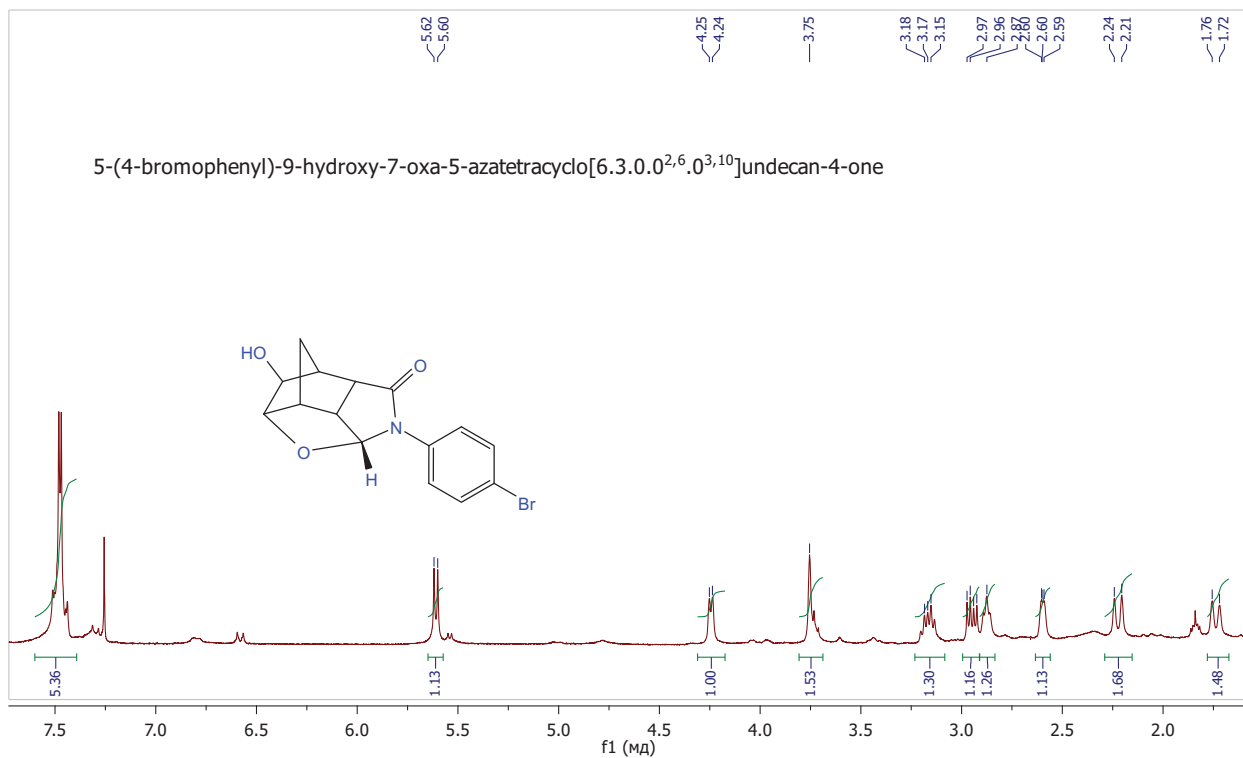


Рис. А1.8 Спектр ЯМР ^1H сполуки **2.18g** (CDCl_3 , 500 MHz)

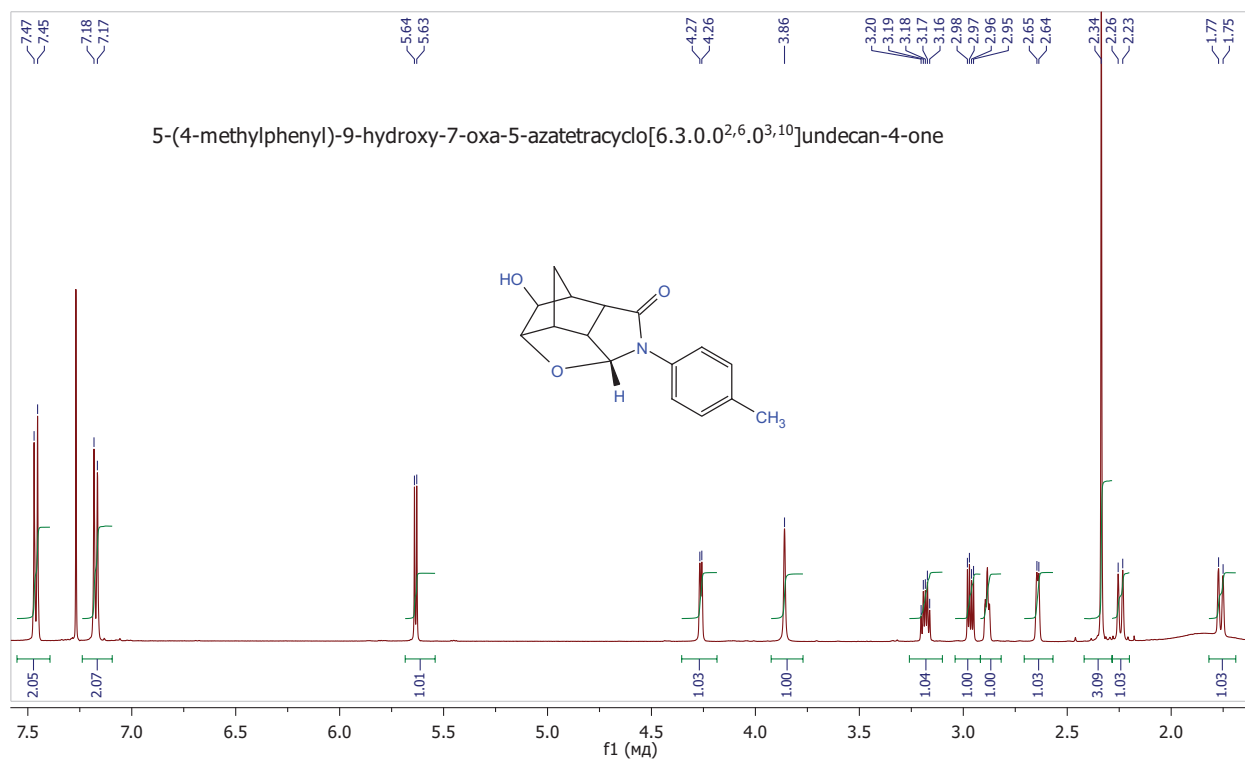


Рис. А1.9 Спектр ЯМР ^1H сполуки **2.18d** (CDCl_3 , 400 MHz)

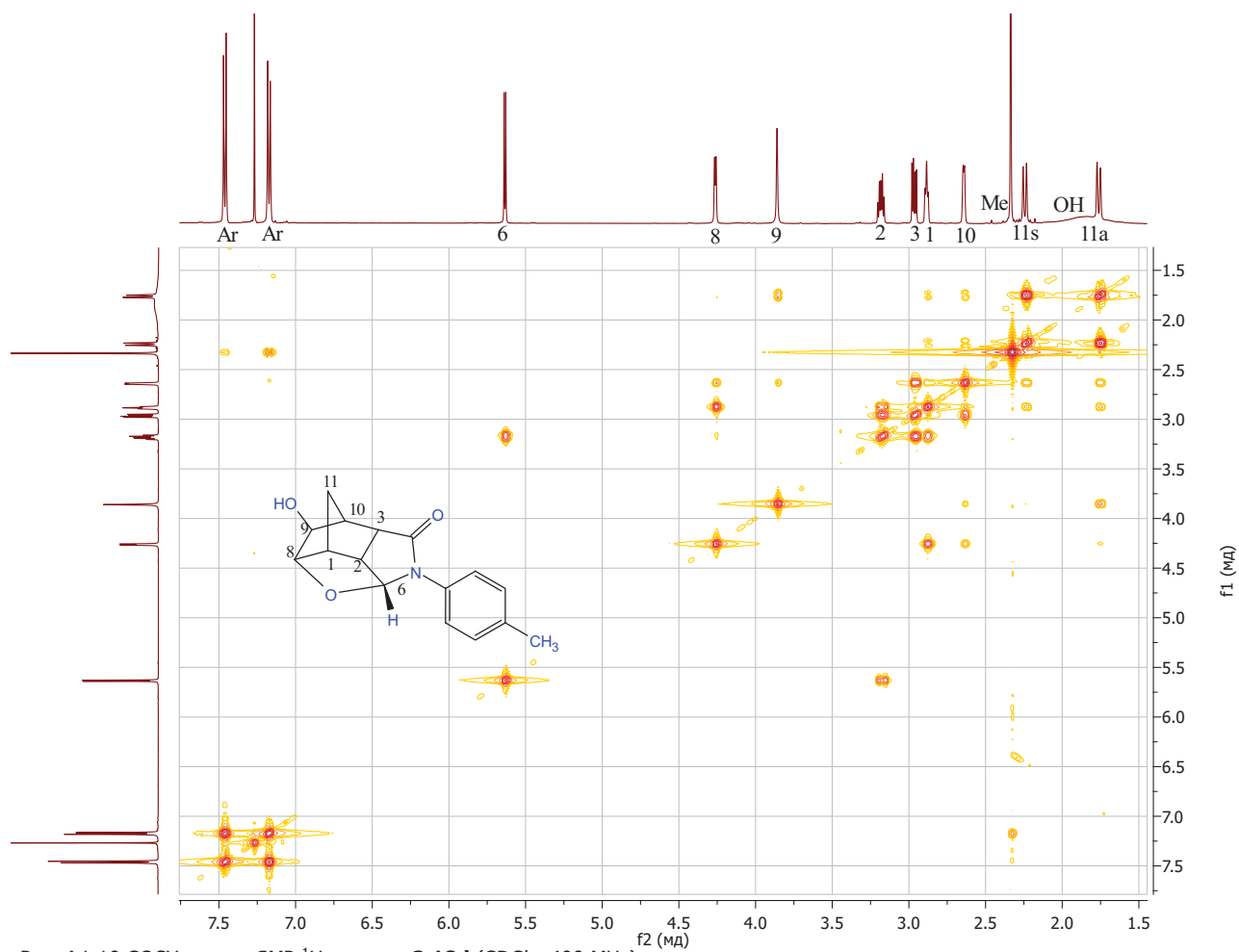


Рис. А1.10 COSY спектр ЯМР ^1H сполуки **2.18d** (CDCl_3 , 400 MHz)

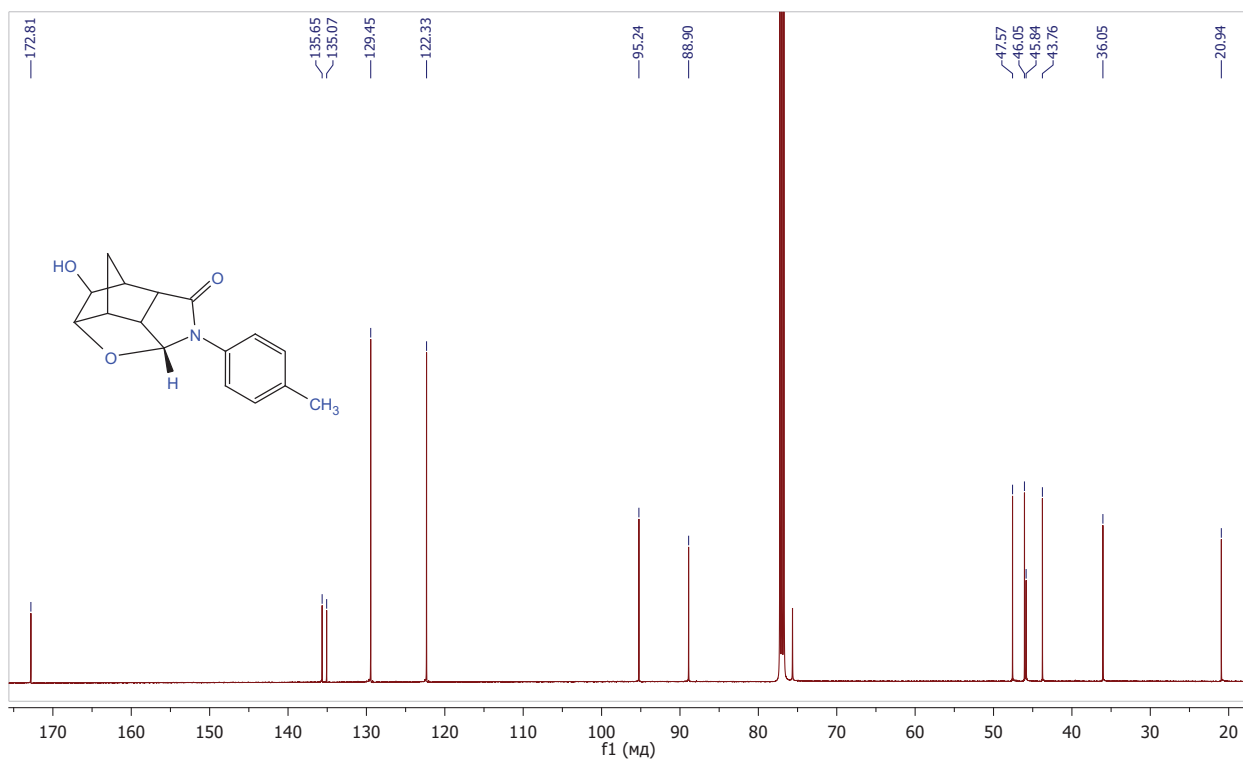


Рис. А1.11 Спектр ЯМР ¹³С сполуки **2.18d** (CDCl₃, 100 MHz)

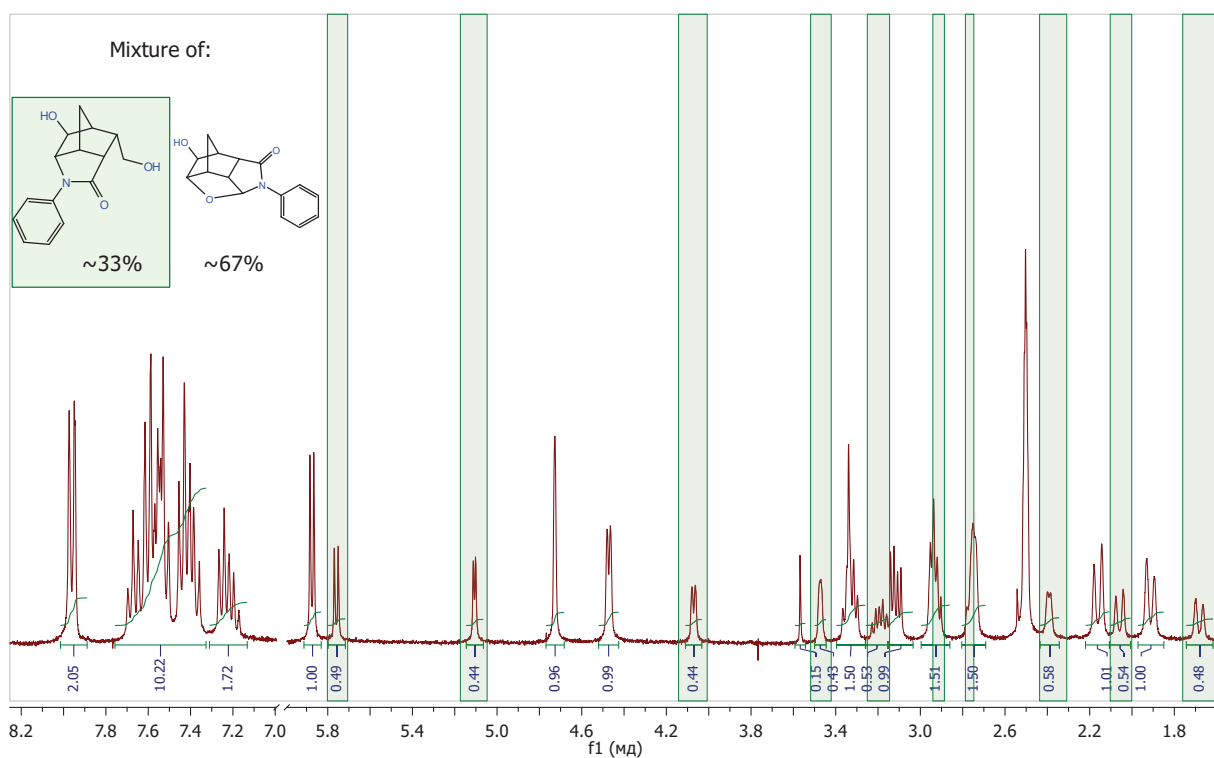


Рис. А1.12 Спектр ЯМР ¹Н суміші сполук **2.18c** (33%) та **2.19c** (67%)

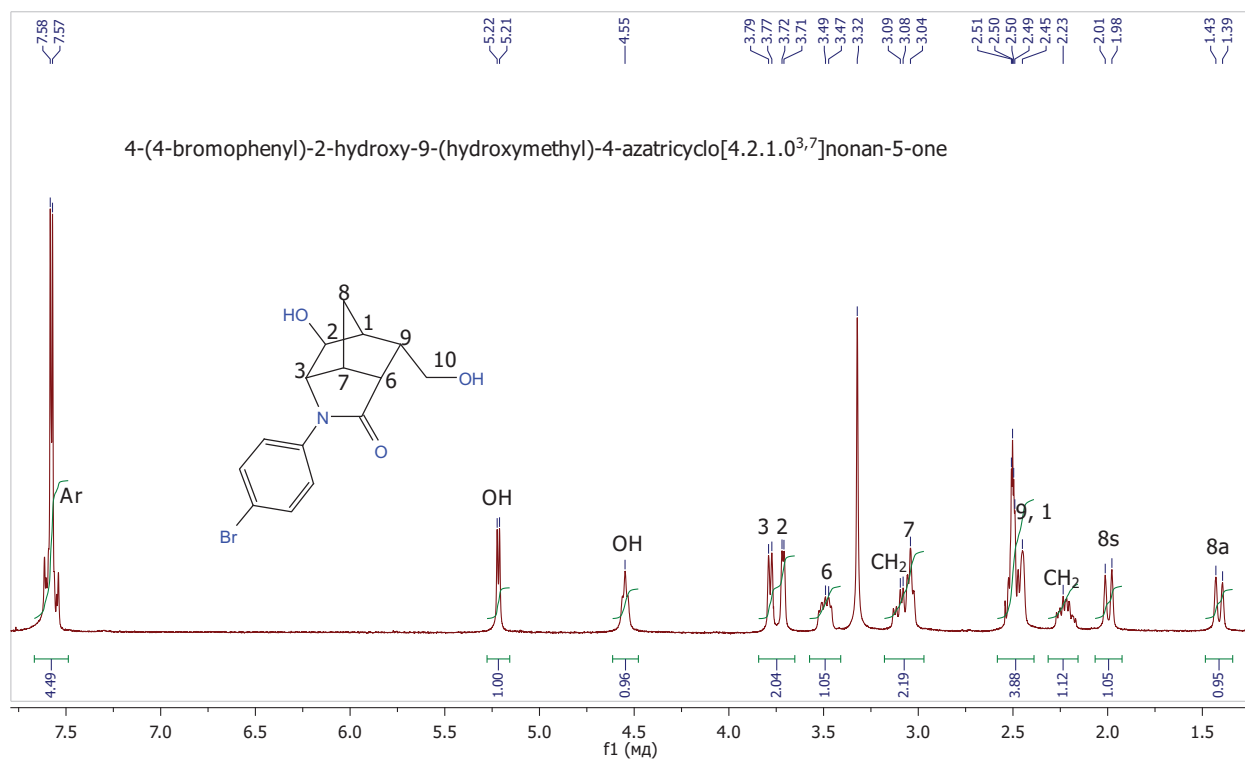


Рис. А1.13 Спектр ЯМР ¹H сполуки **2.19g** (DMSO, 300 MHz)

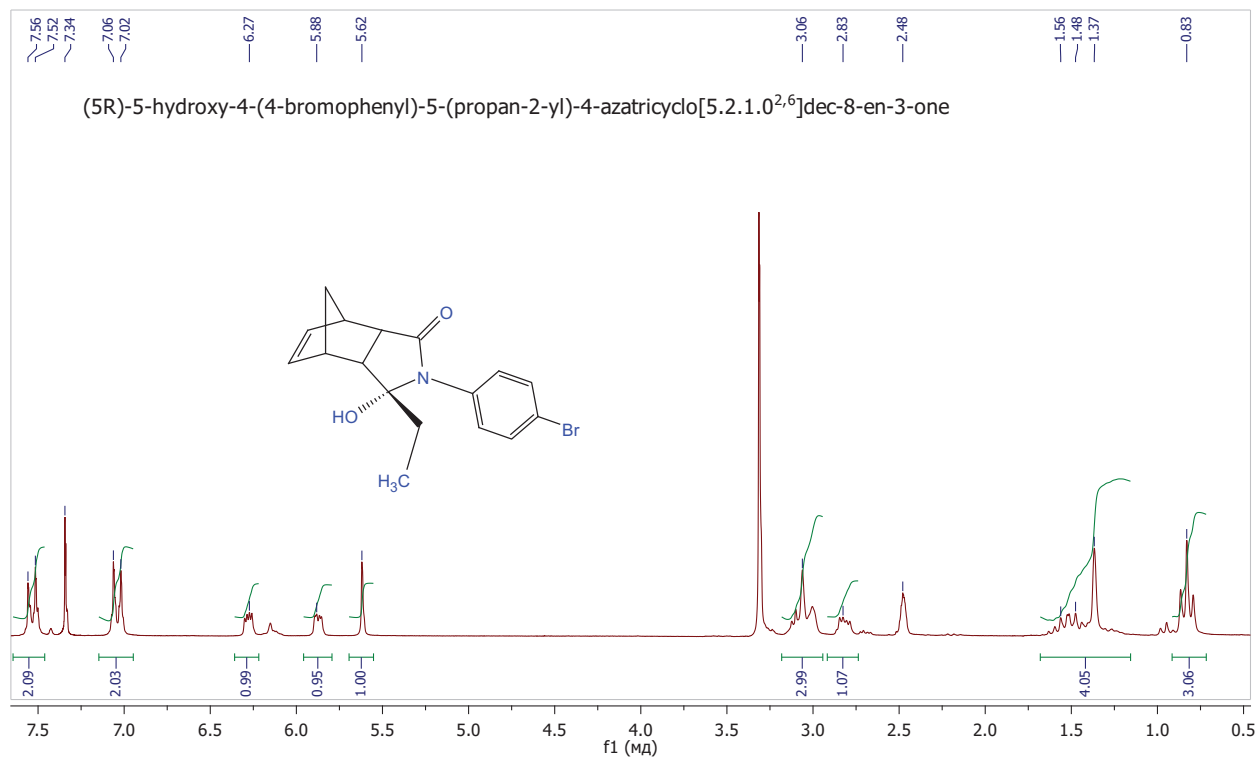


Рис. А1.14 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.1b** (DMSO, 300 MHz)

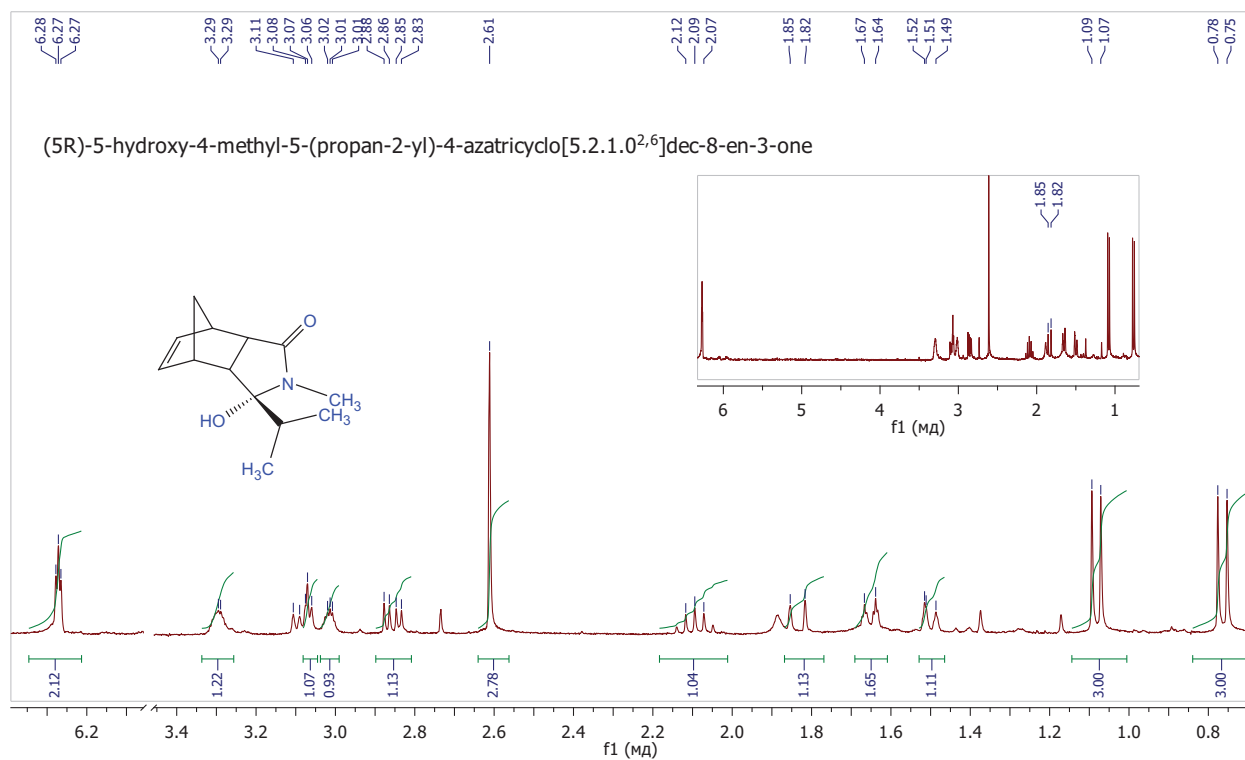


Рис. А1.15 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.1c** (CDCl₃, 300 MHz)

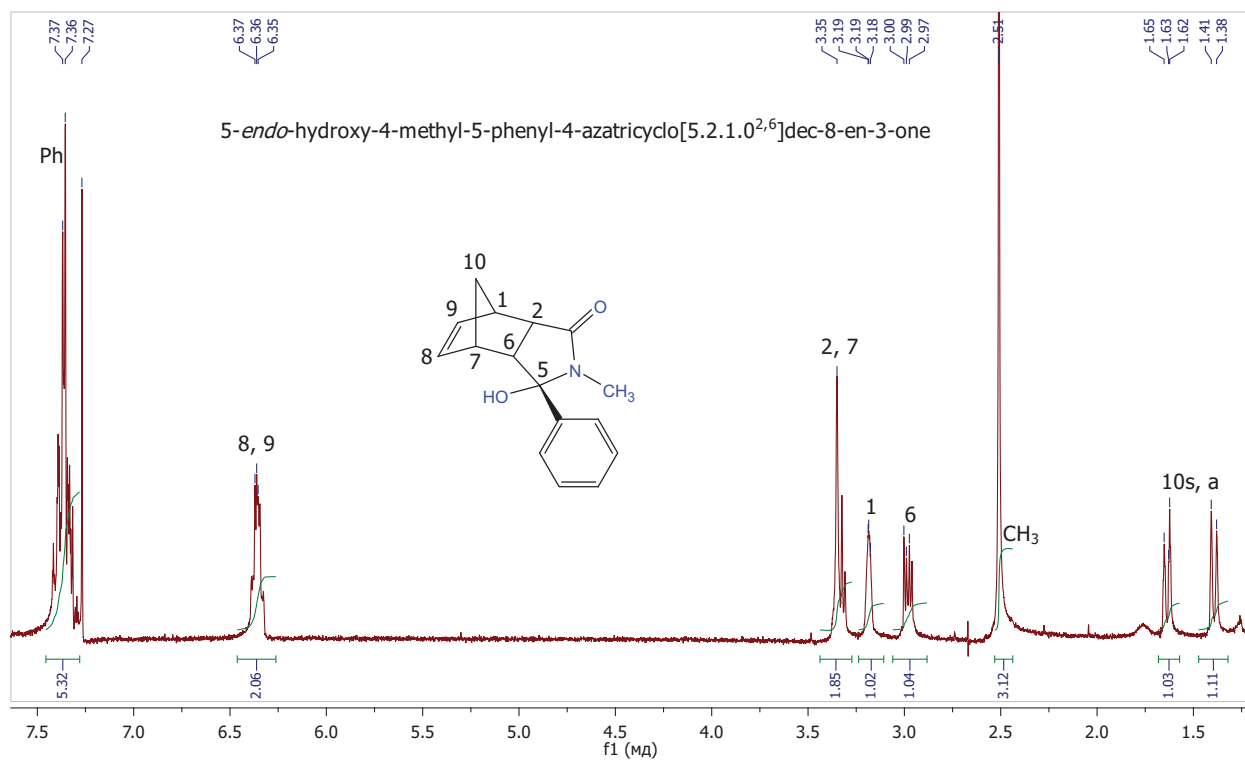


Рис. А1.16 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.1d** (CDCl₃, 300 MHz)

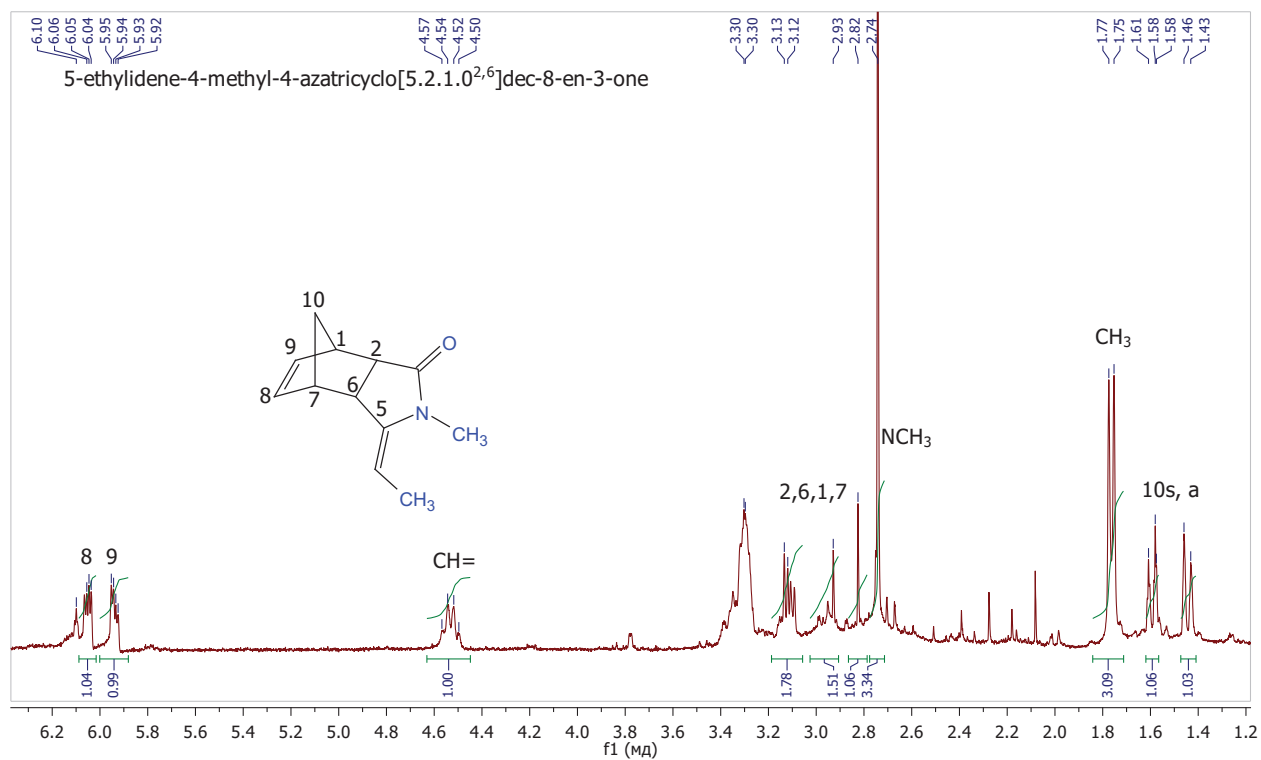


Рис. А1.17 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.2a** (CDCl₃, 300 MHz)

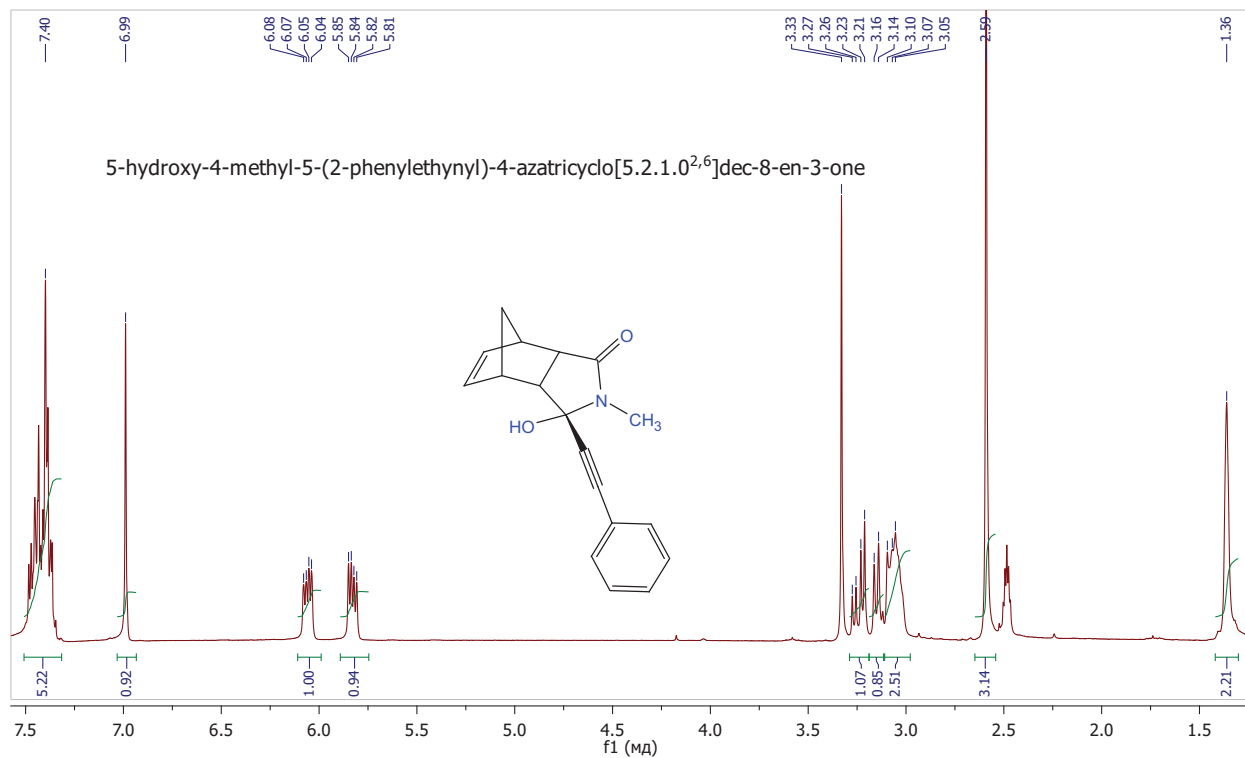


Рис. А1.18 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.3a** (DMSO, 500 MHz)

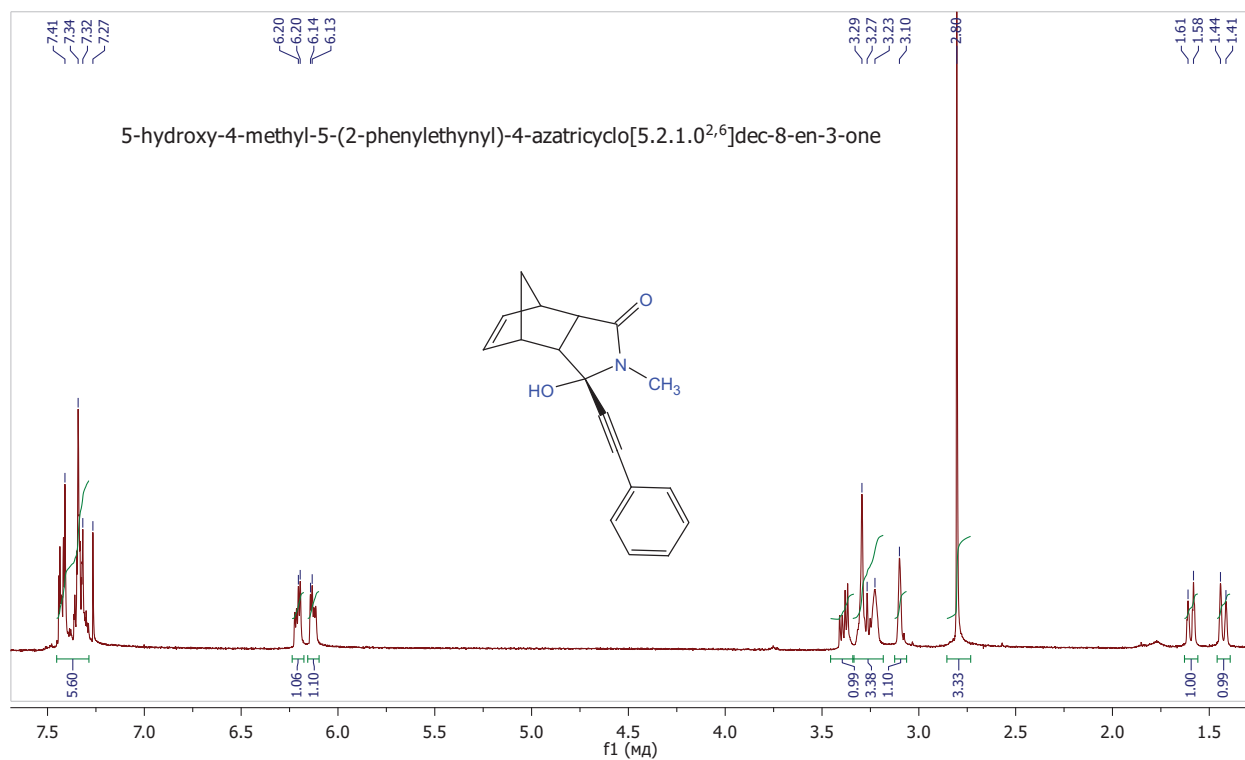


Рис. А1.19 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.3a** (CDCl₃, 300 MHz)

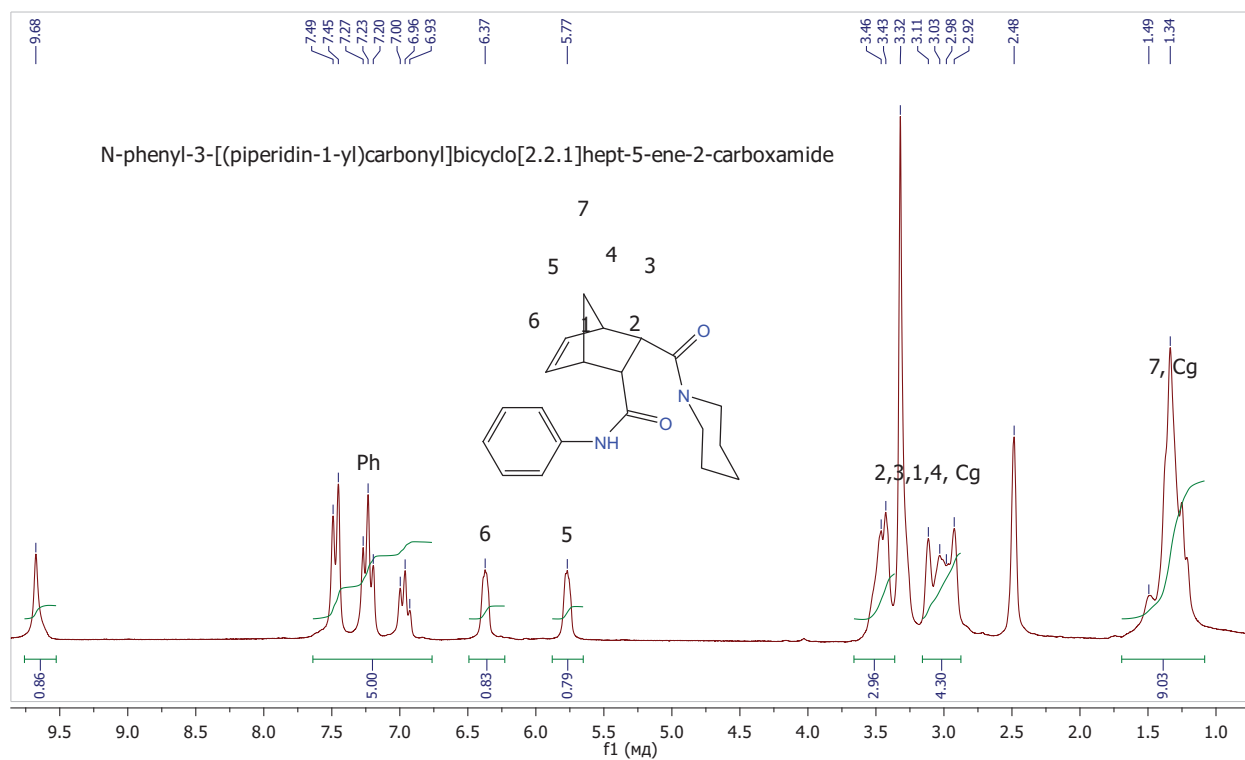


Рис. А1.20 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.5c** (DMSO, 300 MHz)

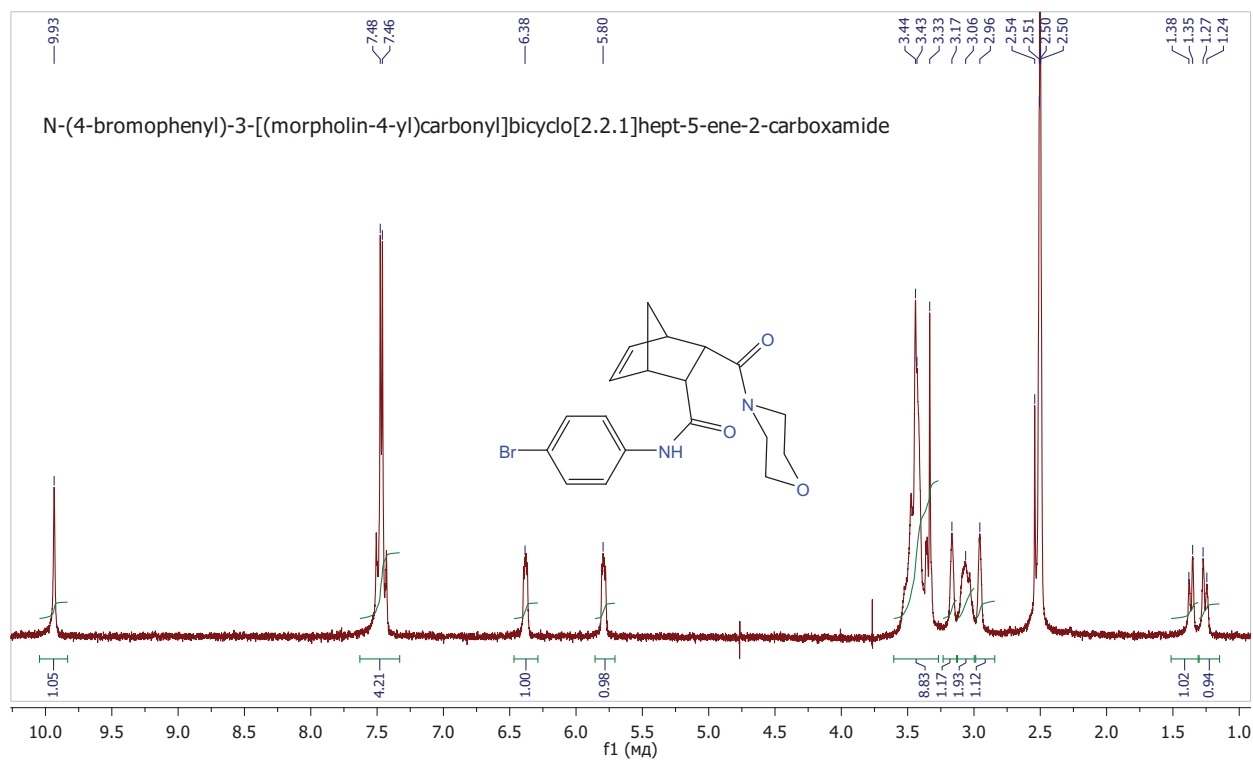


Рис. А1.21 Спектр ЯМР ^1H сполуки **3.5h** (DMSO, 300 MHz)

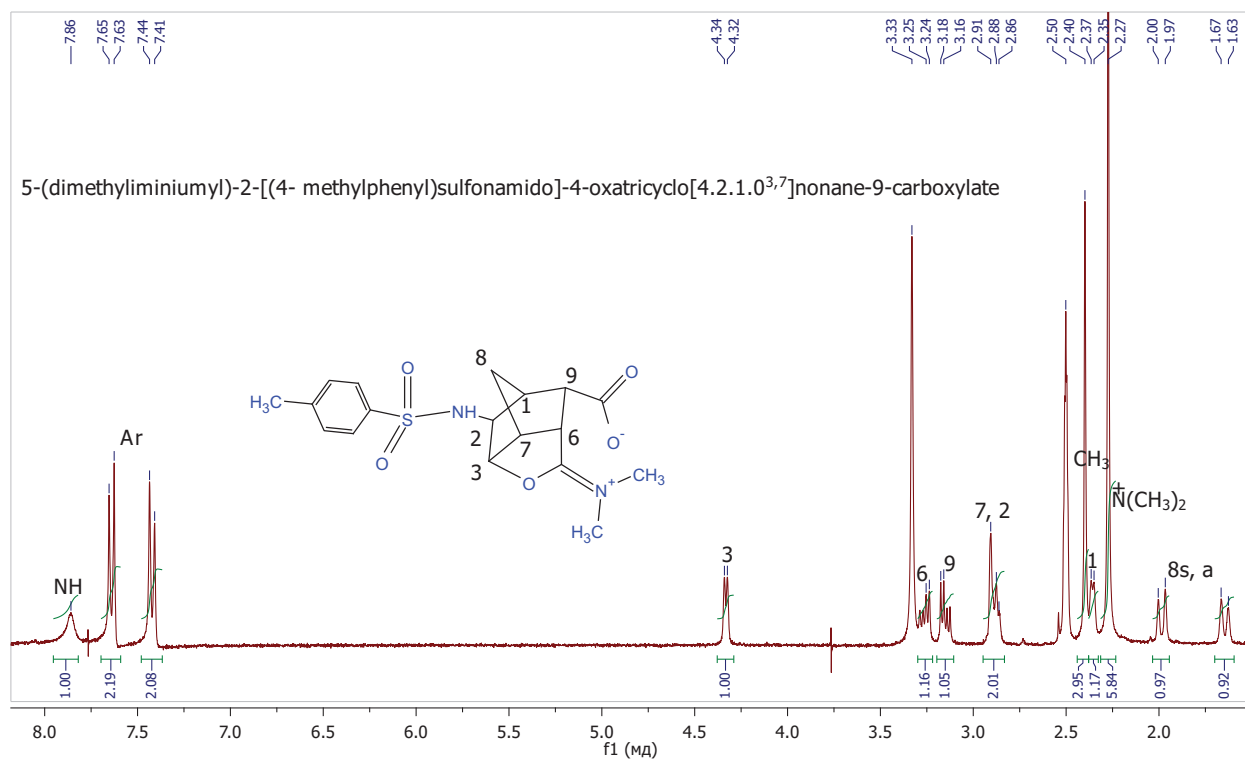


Рис. А1.22 Спектр ЯМР ^1H сполуки **3.11a** (DMSO, 300 MHz)

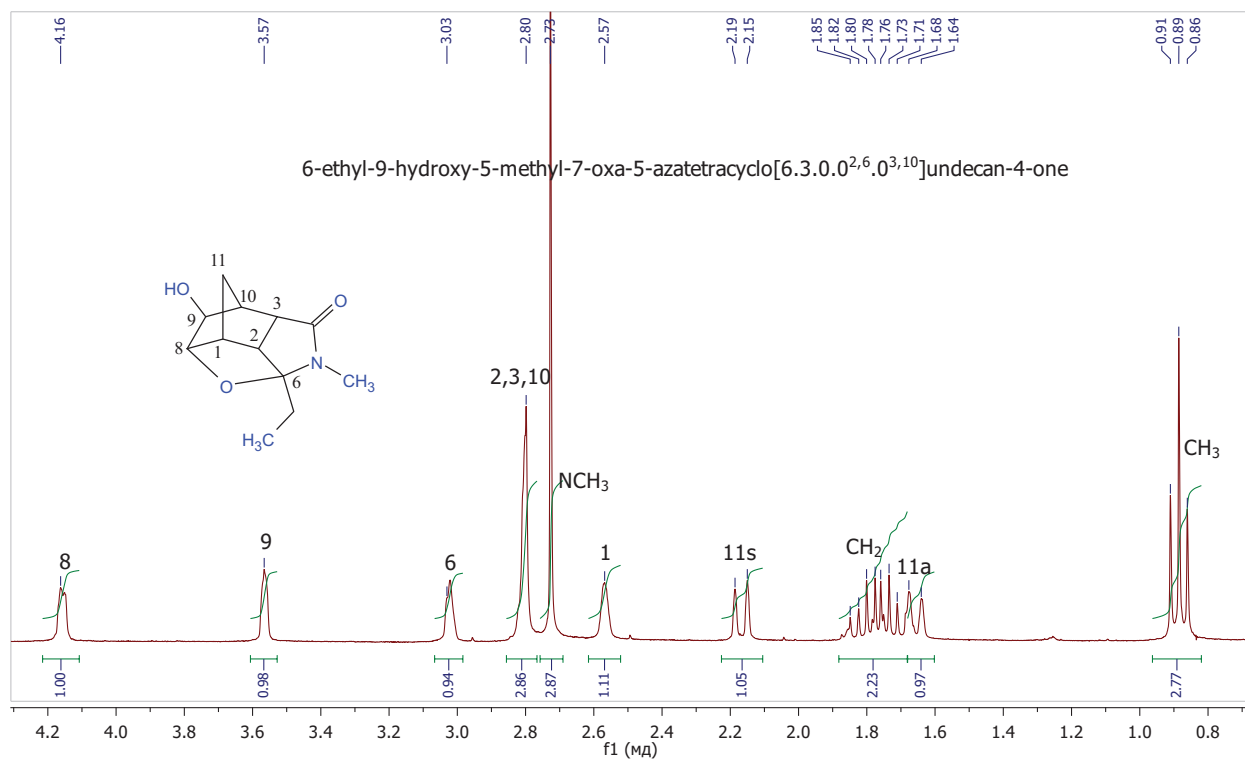


Рис. А1.23 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.23a** (CDCl₃, 300 MHz)

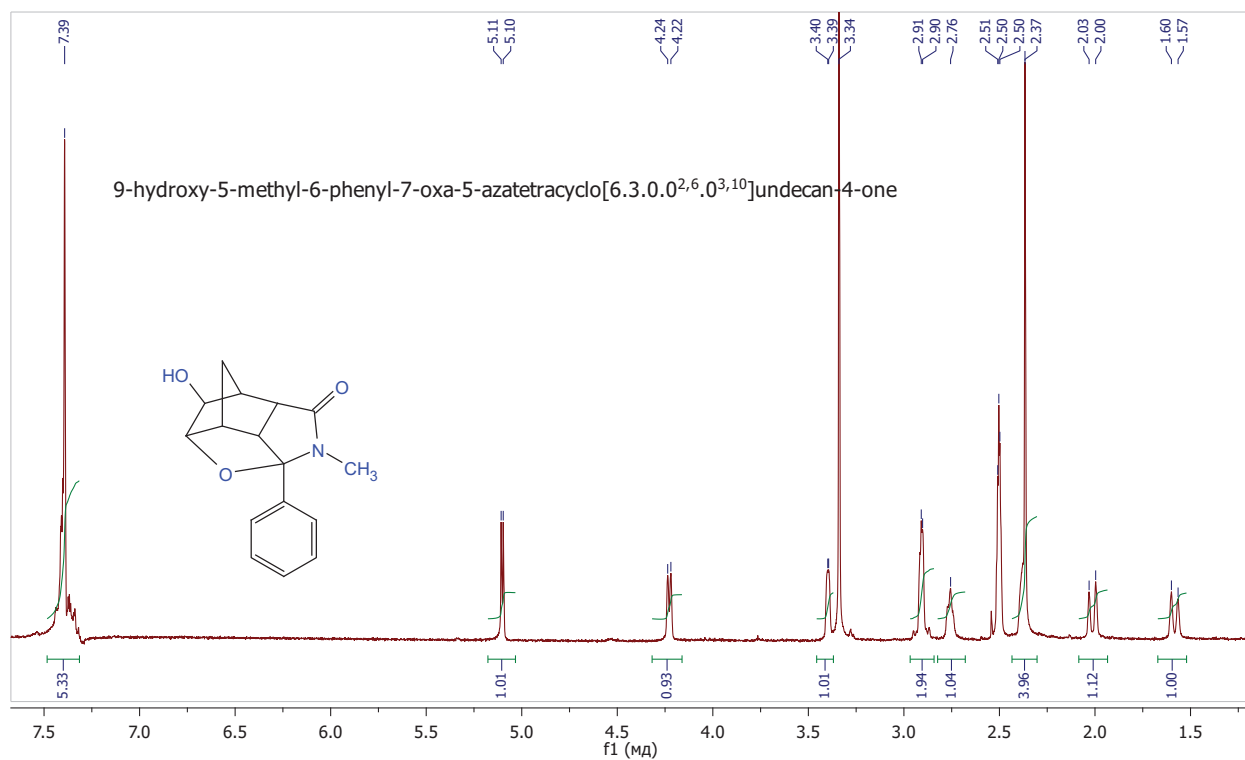


Рис. А1.24 Спектр ЯМР ¹H соединения **3.23h** (DMSO, 300 MHz)

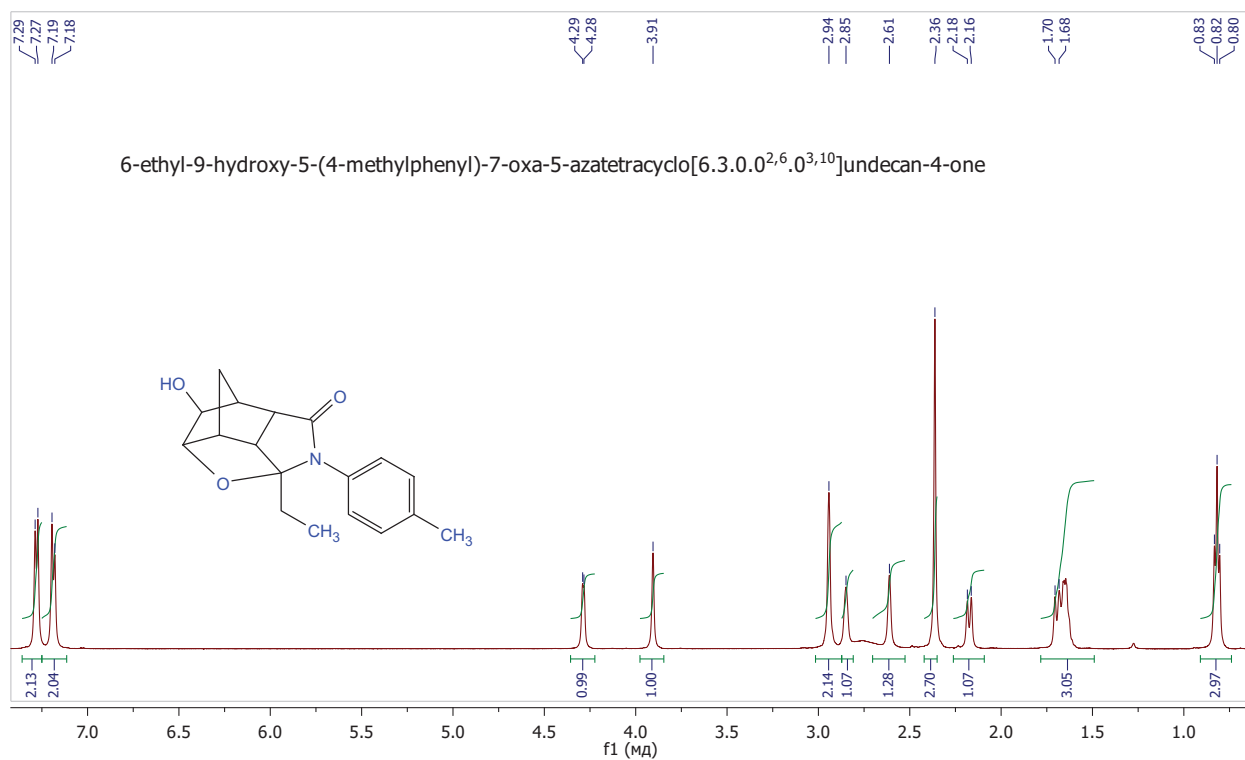


Рис. А1.25 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.23f** (CDCl₃, 500 MHz)

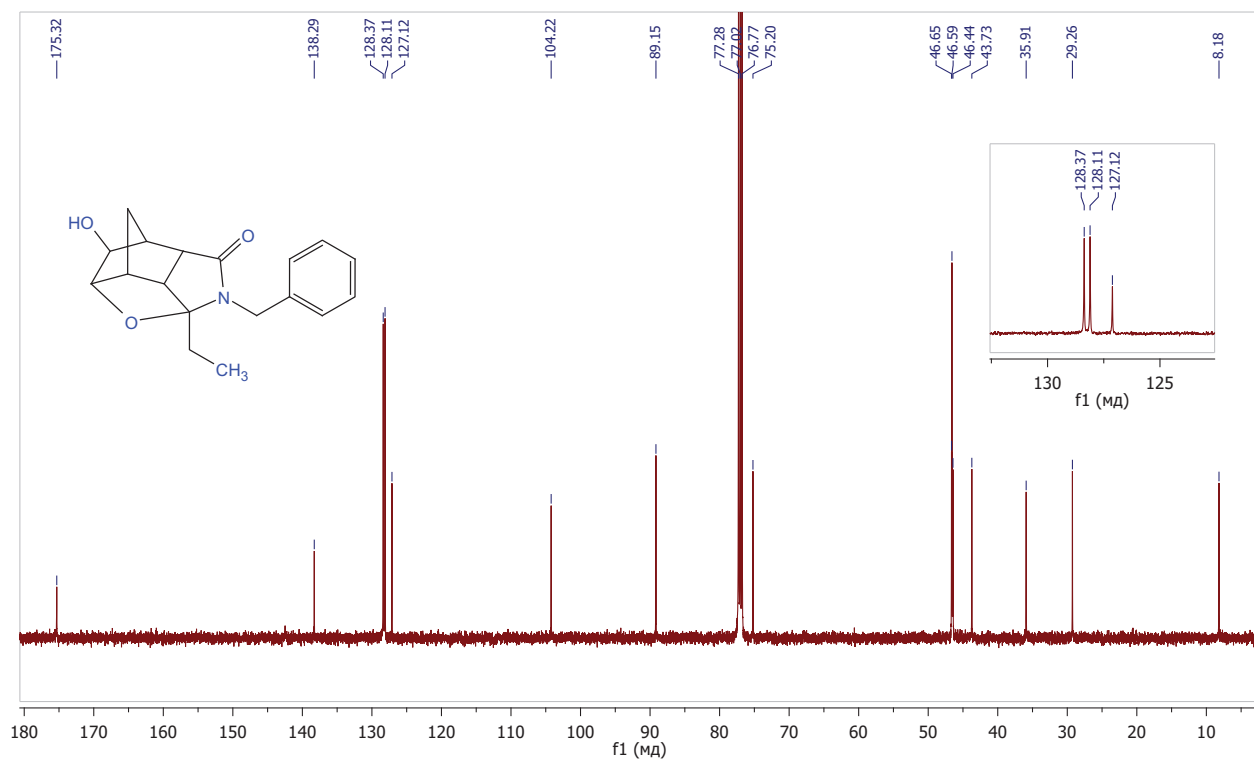


Рис. А1.26 Спектр ЯМР ¹³C сполуки **3.23d** (CDCl₃, 126 MHz)

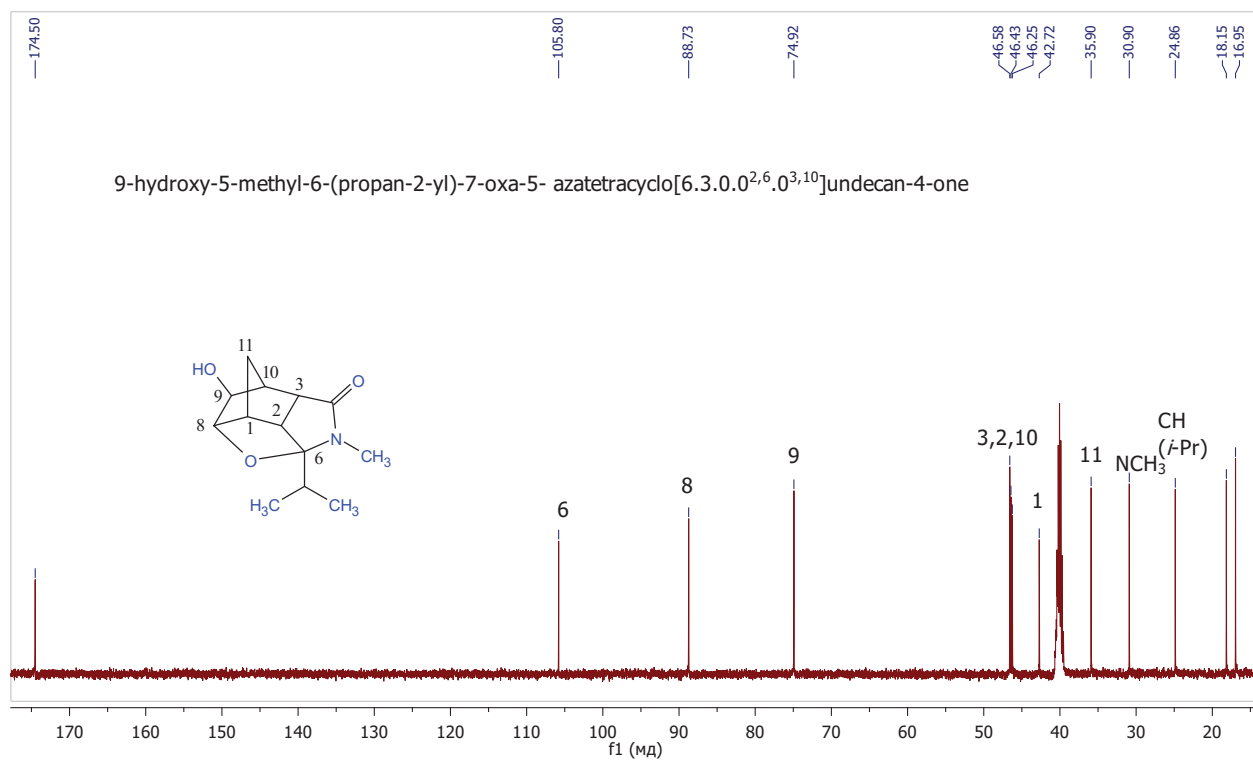


Рис. А1.27 Спектр ЯМР ¹³С соединения **3.23I** (DMSO, 126 МГц)

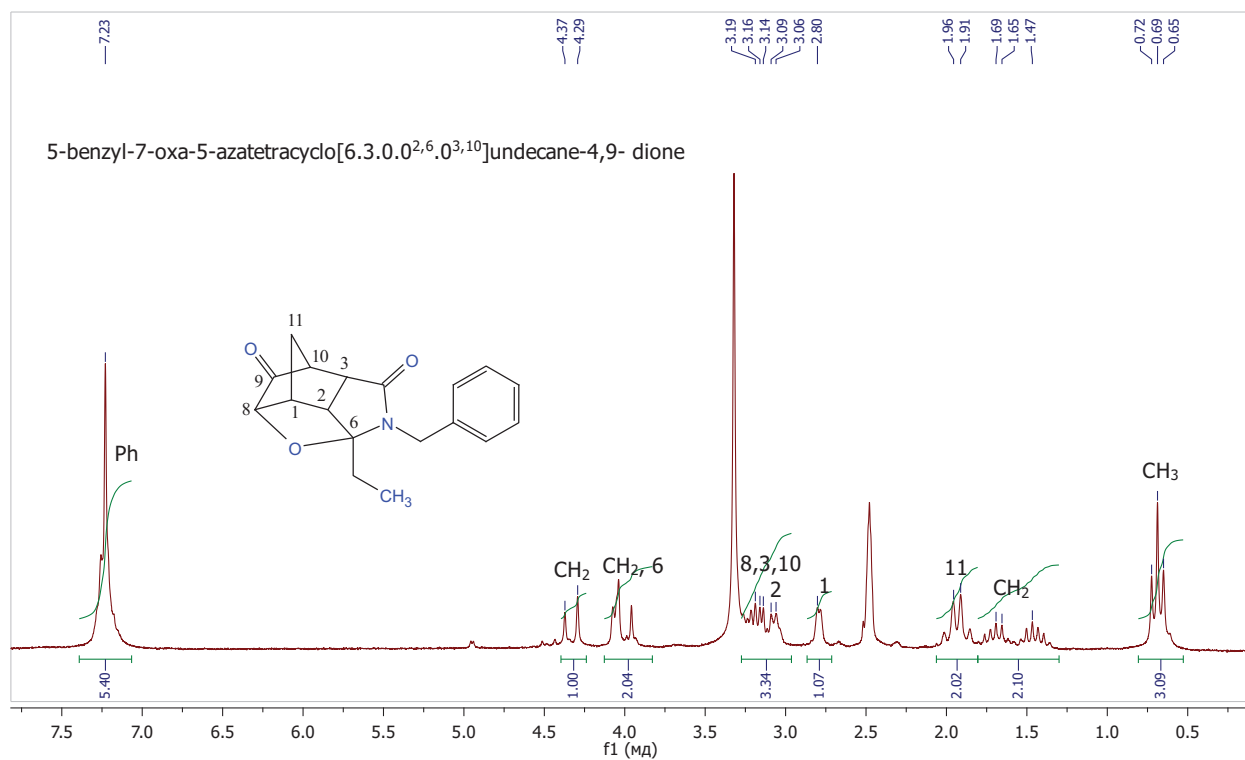


Рис. А1.28 Спектр ЯМР ¹Н сполуки **3.27** (DMSO, 300 МГц)

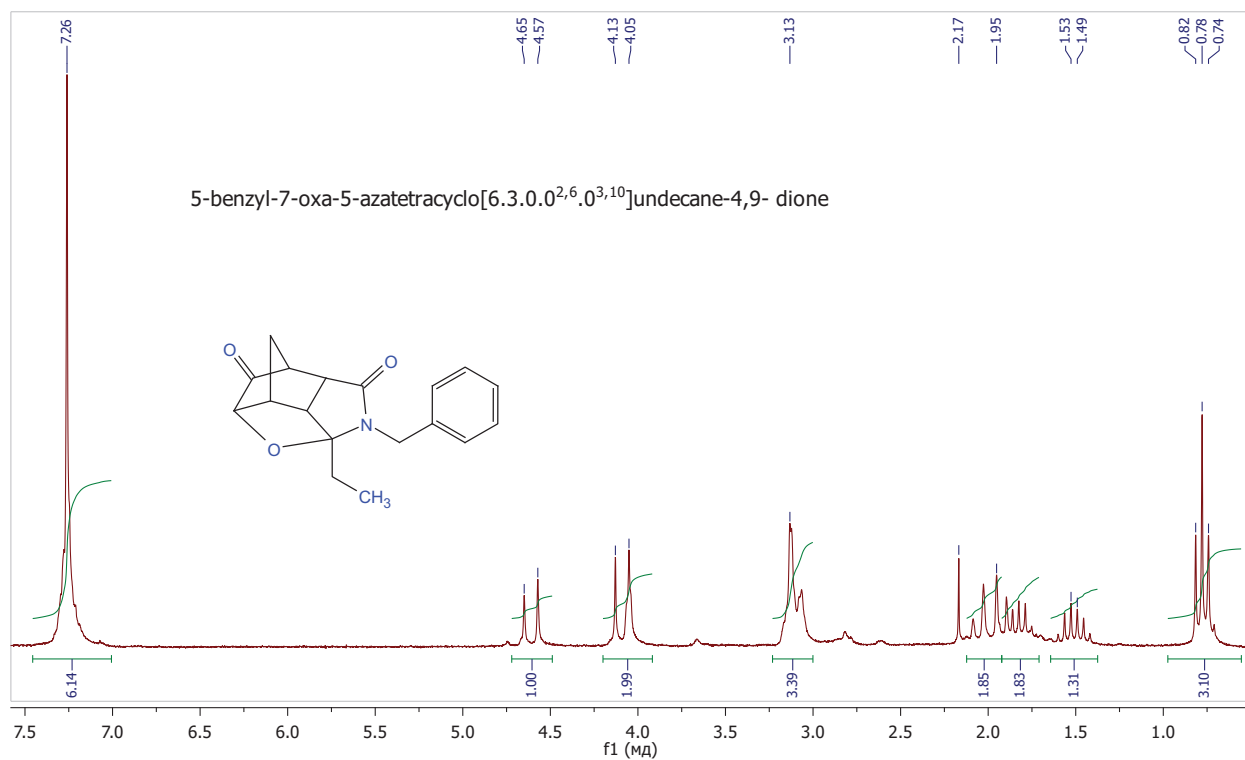


Рис. А1.29 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.27** (CDCl₃, 200 MHz)

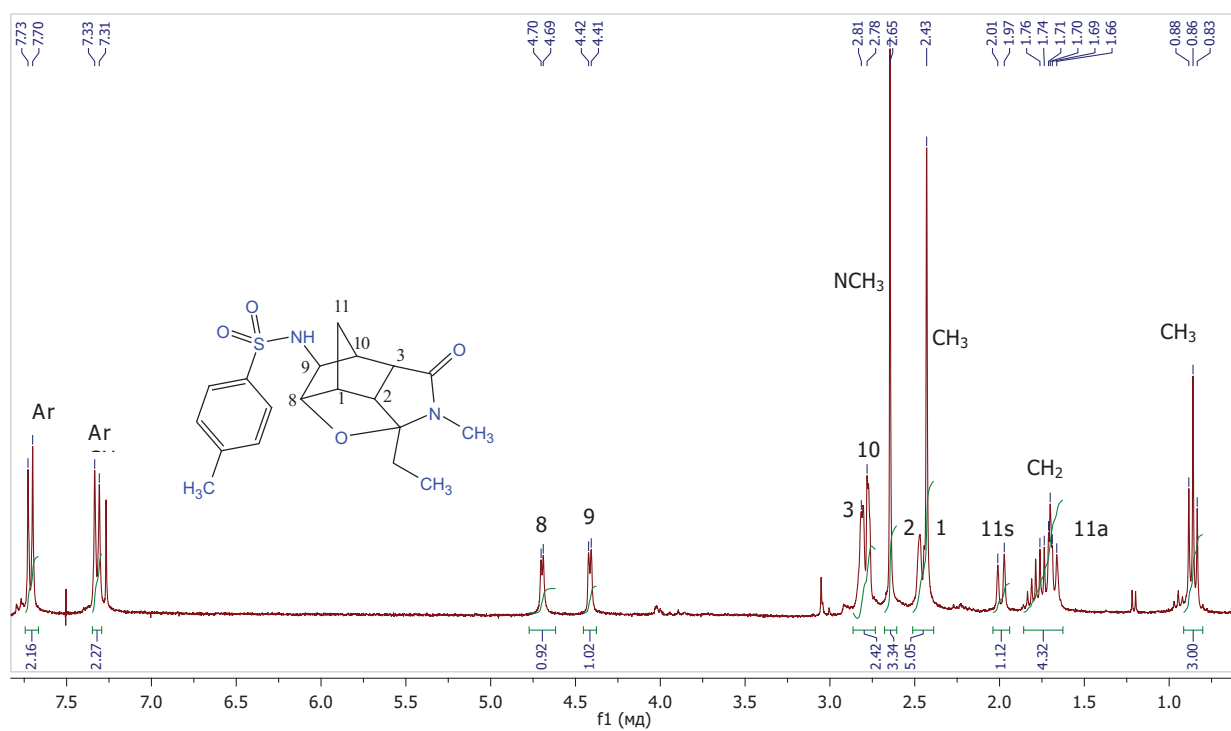


Рис. А1.30 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.29a** (CDCl₃, 300 MHz)

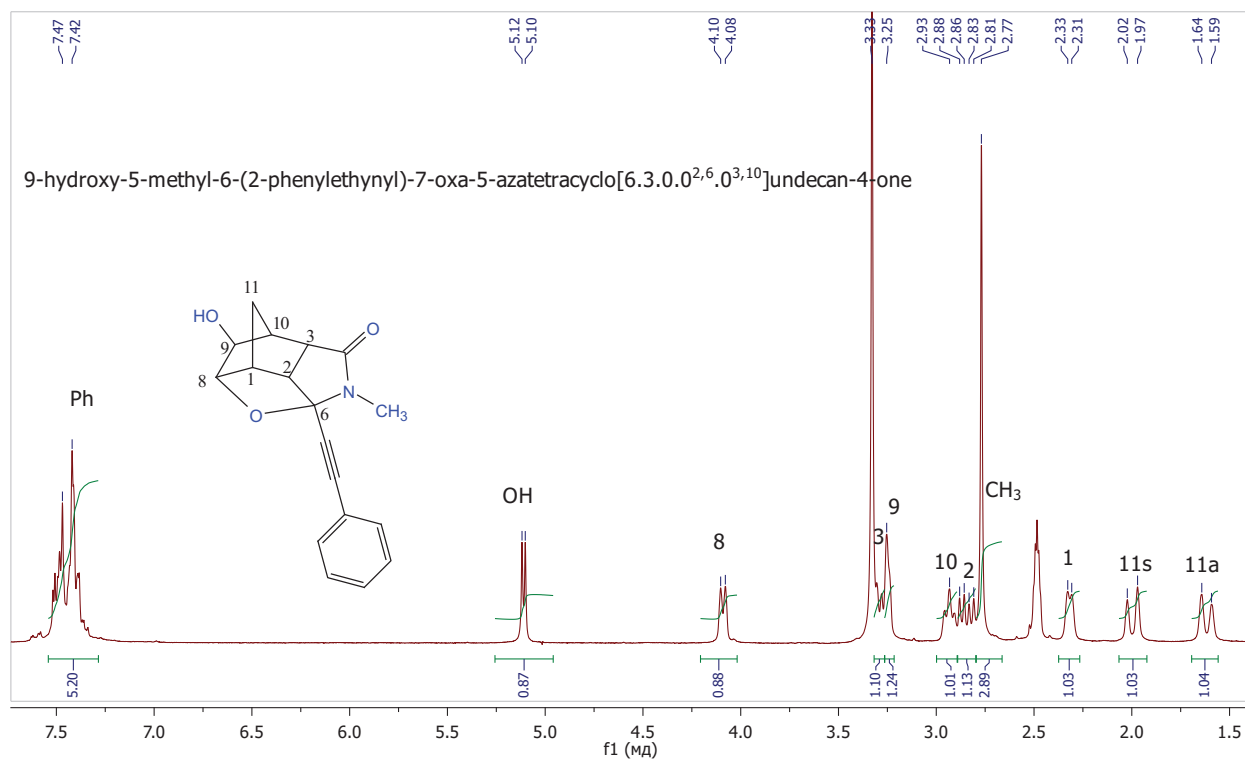


Рис. А1.31 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.30a** (DMSO, 200 MHz)

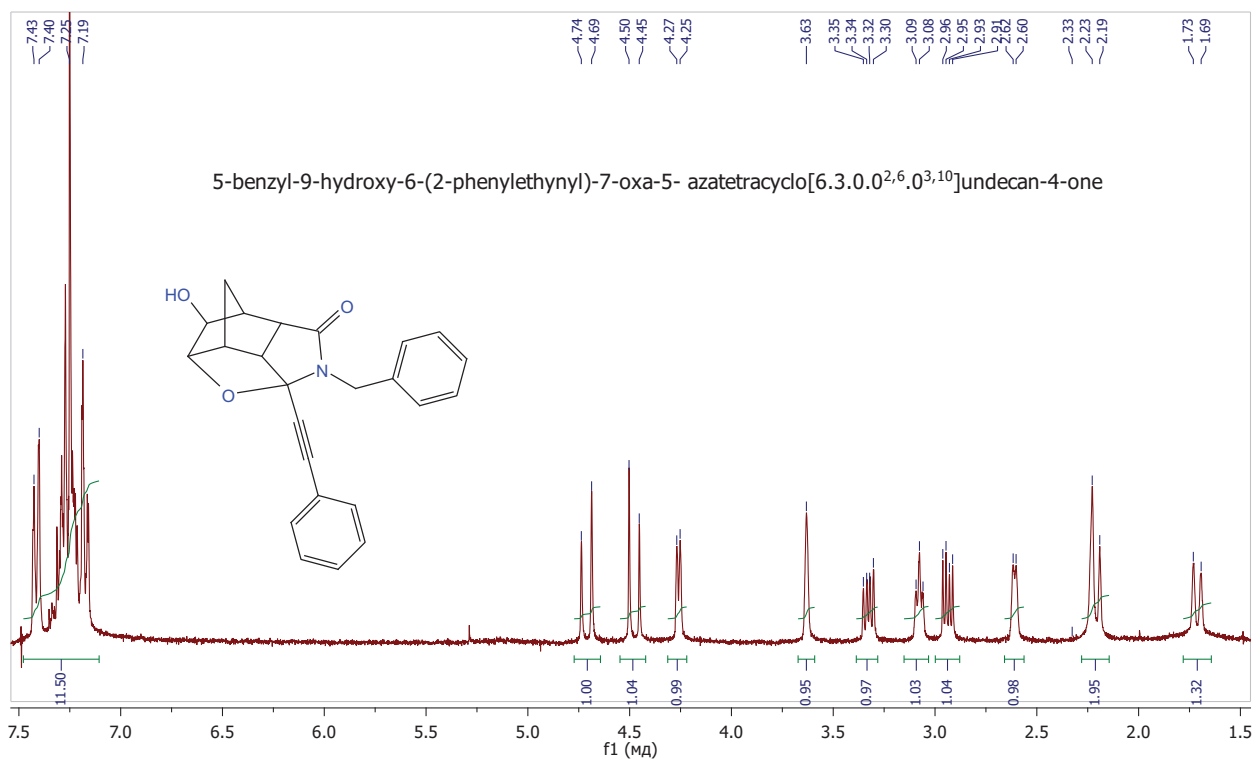


Рис. А1.32 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.30c** (CDCl₃, 300 MHz)

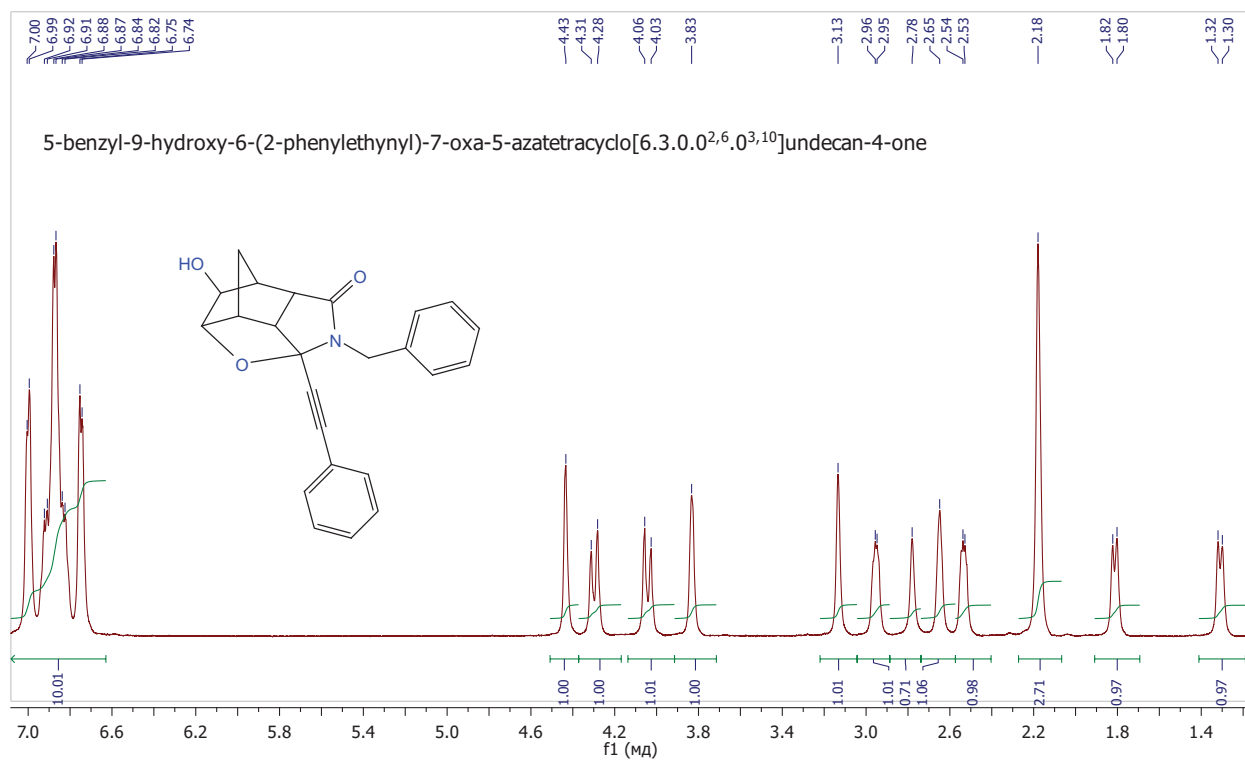


Рис. А1.33 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.30c** (DMSO, 500 MHz)

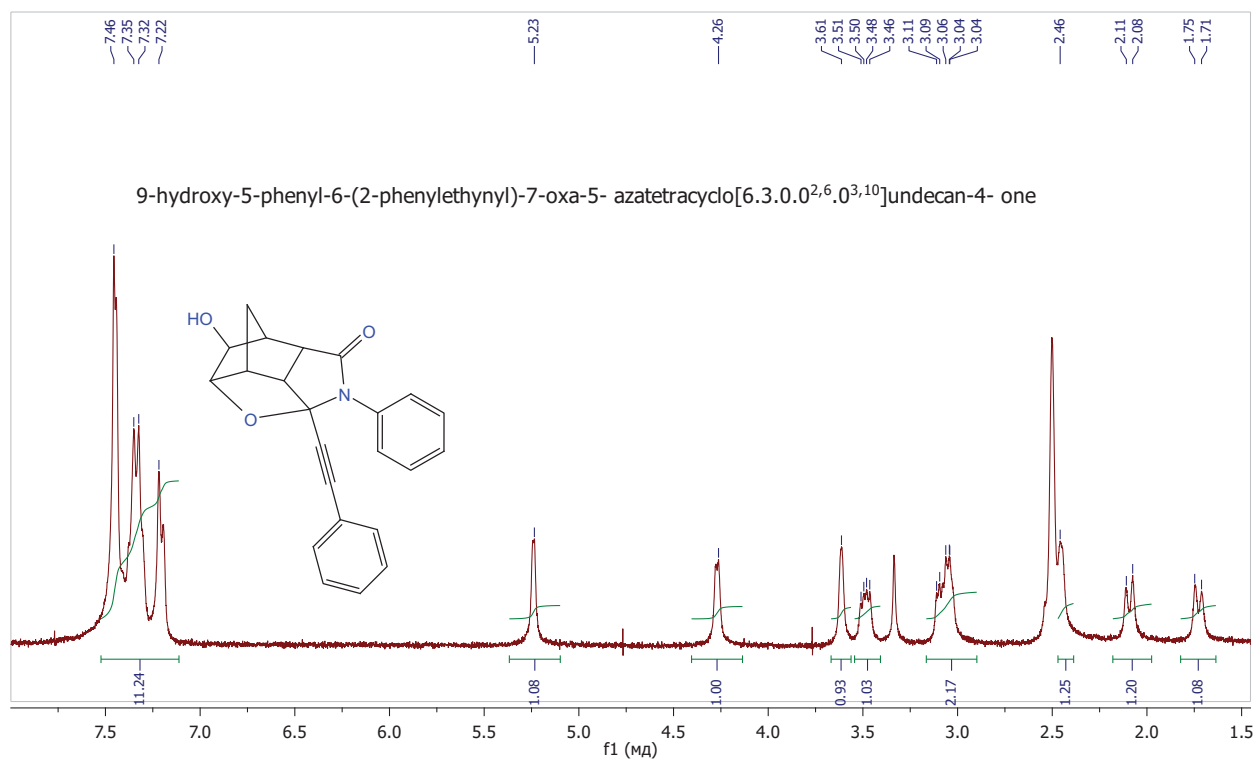


Рис. А1.34 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.30d** (DMSO, 300 MHz)

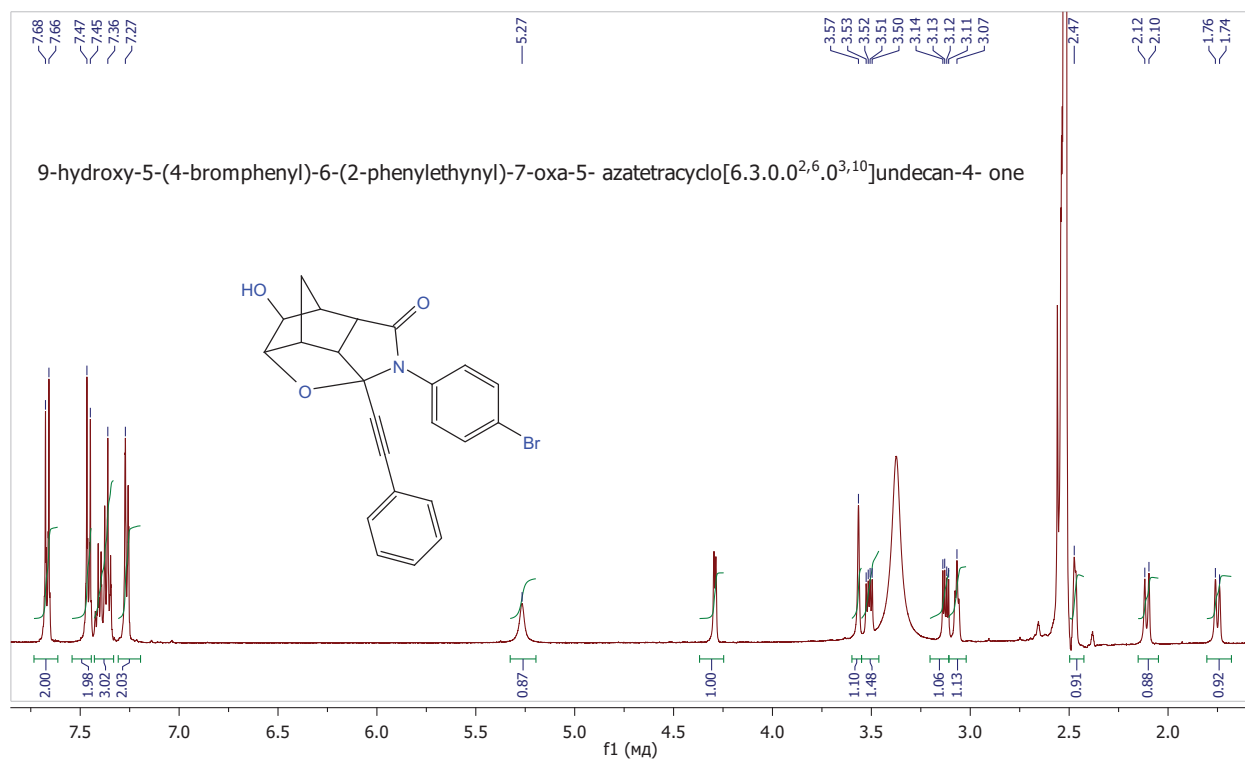


Рис. А1.35 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.30e** (DMSO, 500 MHz)

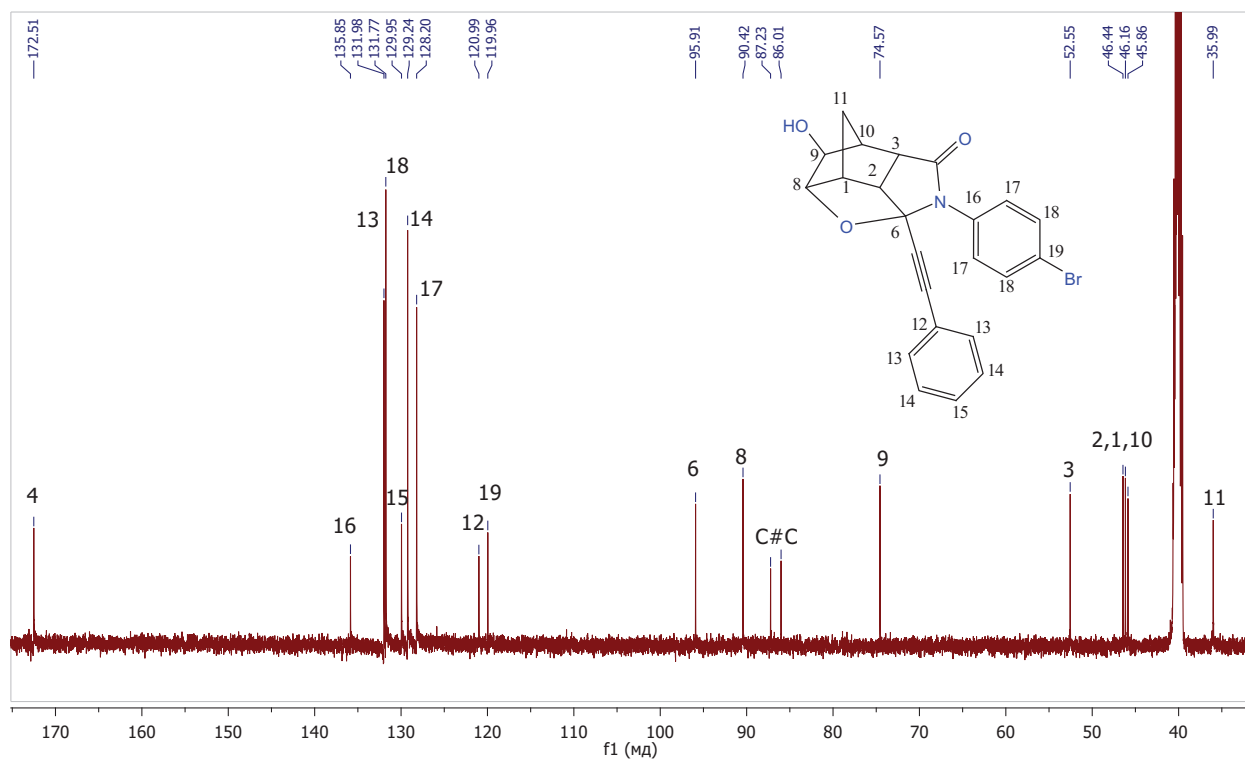


Рис. А1.36 Спектр ЯМР ¹³C сполуки **3.30e** (DMSO, 126 MHz)

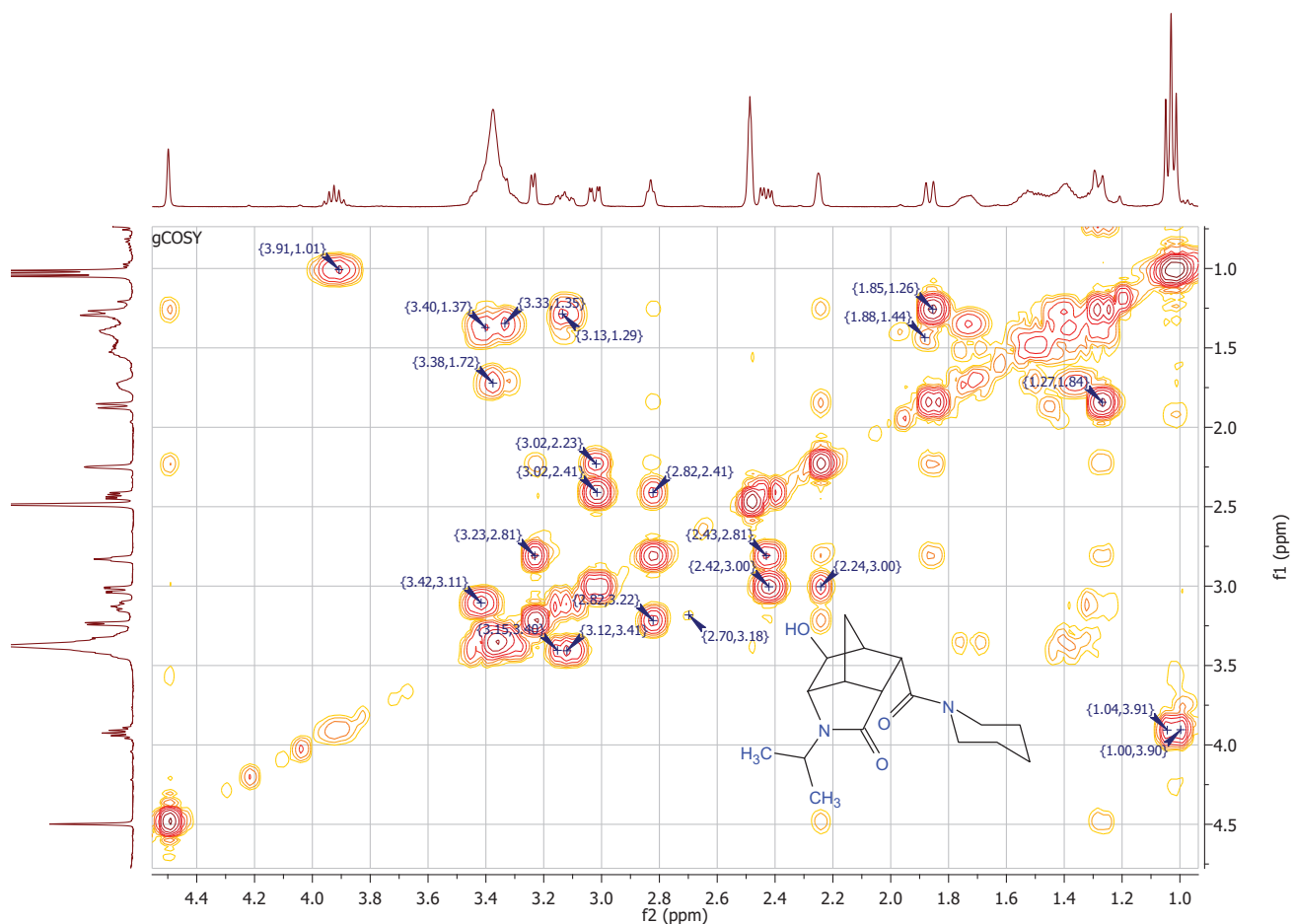


Рис. А1.37 Спектр гомоядерної кореляції ^1H - ^1H сполуки **3.32b** (DMSO, 400 MHz) виміряний за методикою COSY

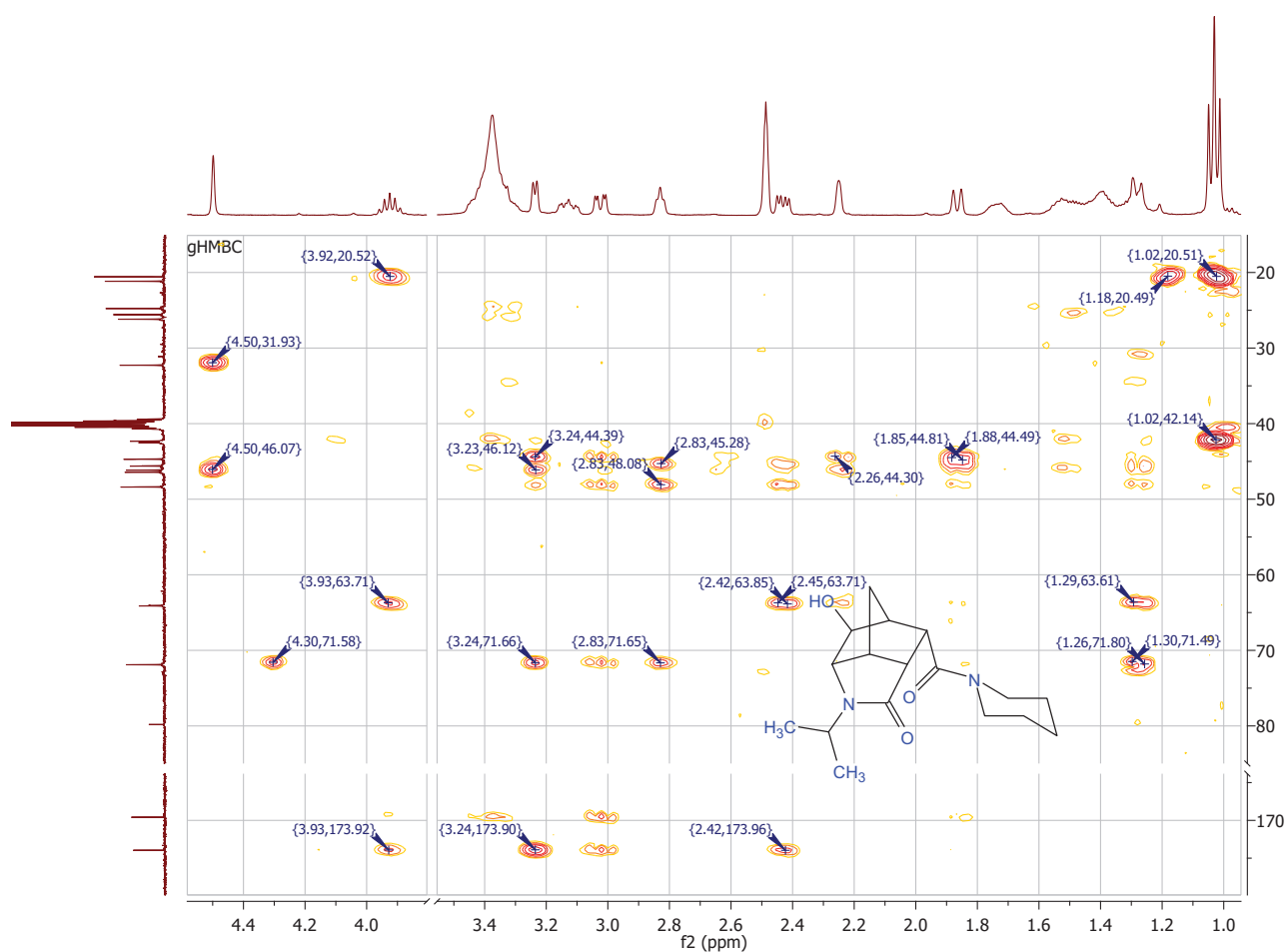


Рис. А1.38 Спектр гетероядерної ^1H - ^{13}C кореляції сполуки **3.32b** (DMSO) виміряний за методикою HMBC

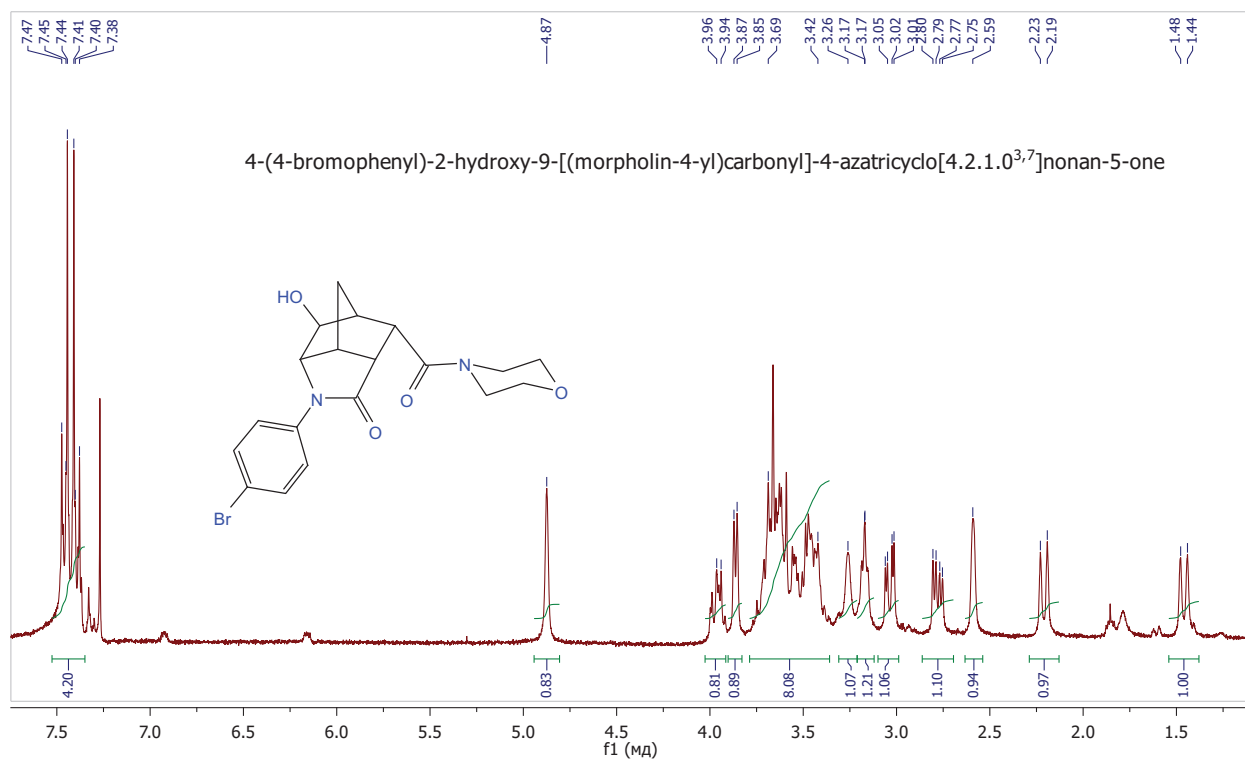


Рис. А1.39 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.32e** (CDCl₃, 300 MHz)

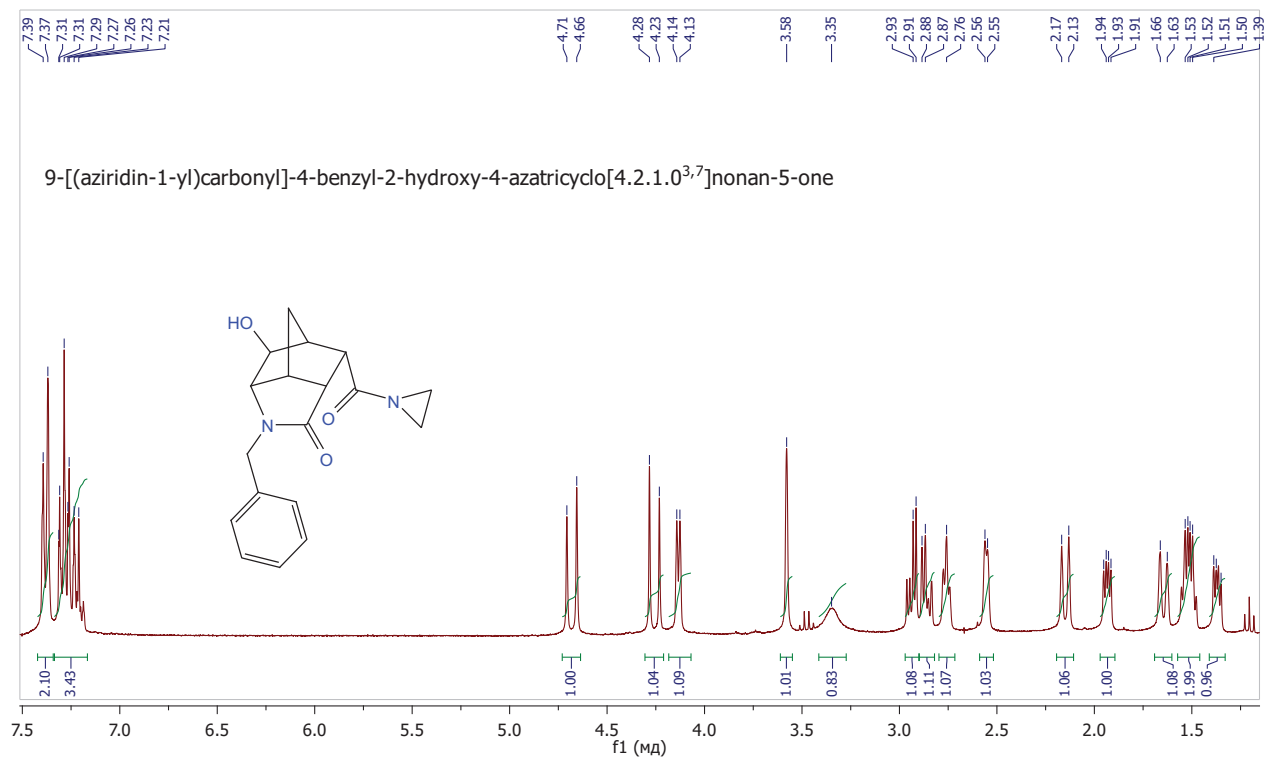


Рис. А1.40 Спектр ЯМР ¹H сполуки **3.32m** (CDCl₃, 300 MHz)

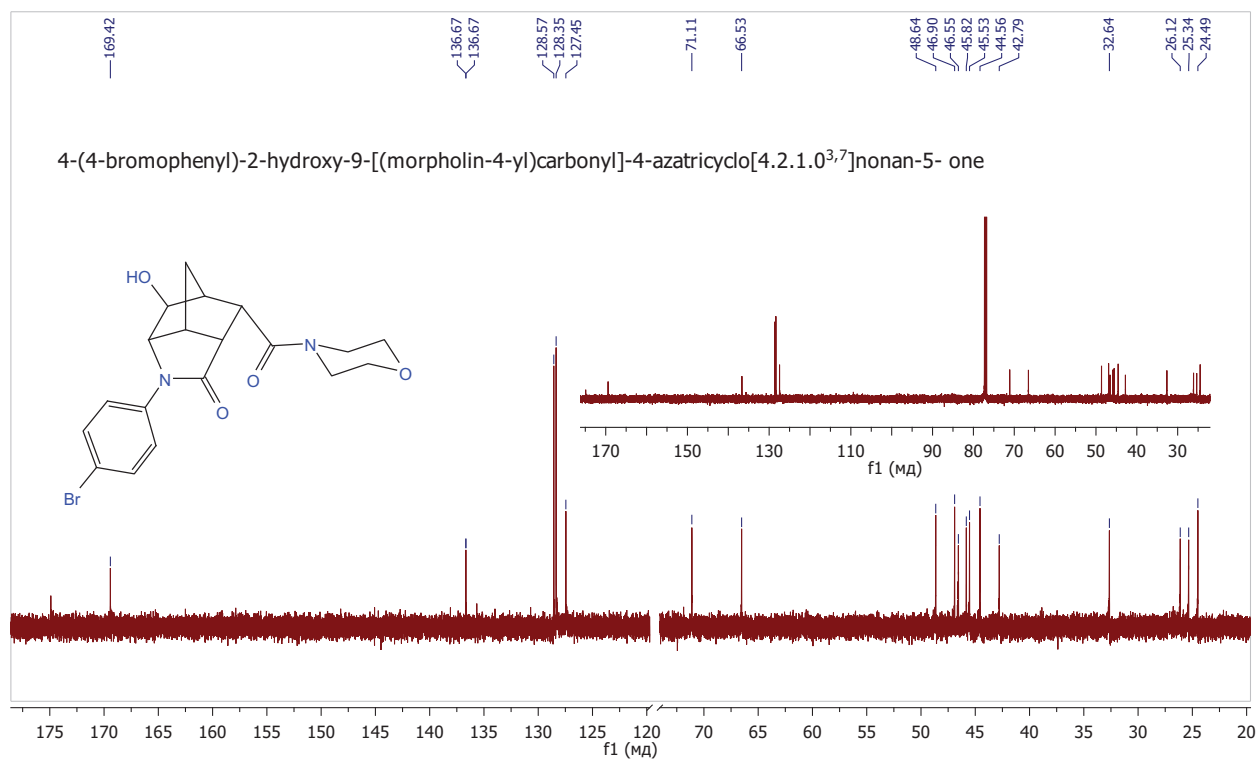


Рис. А1.41 Спектр ЯМР ¹³C сполуки **3.32e** (CDCl₃, 126 MHz)

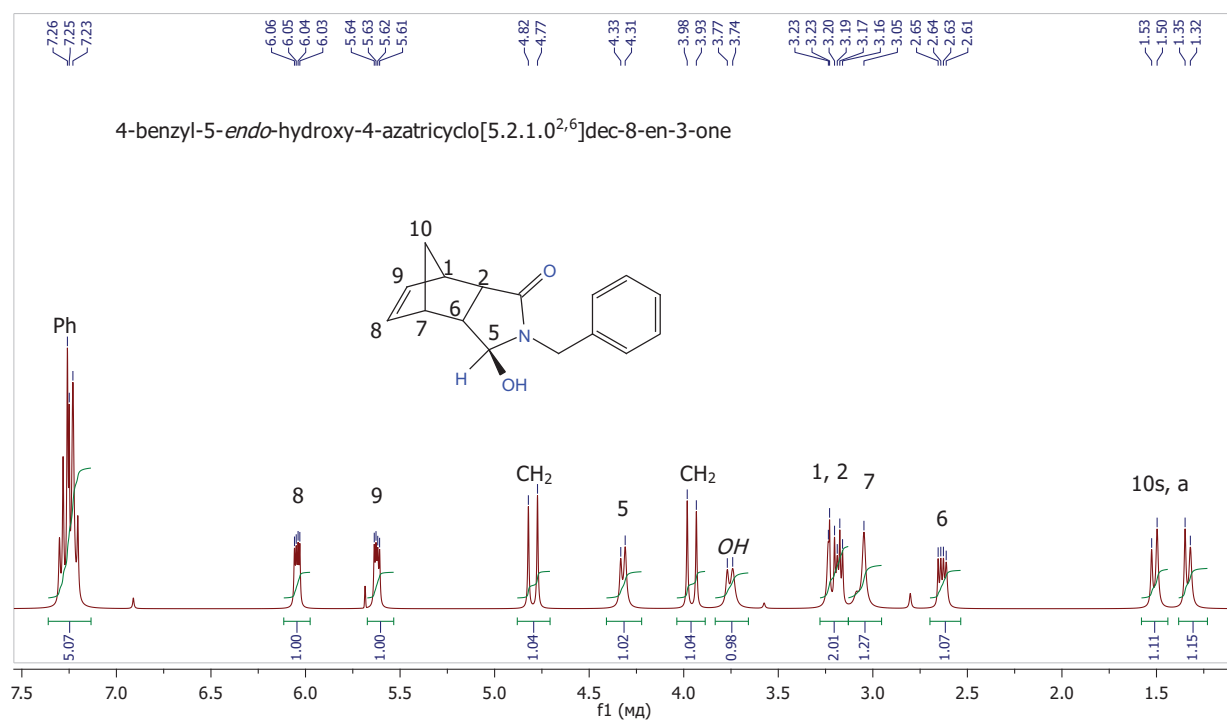


Рис. А1.42 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.2b** (CDCl₃, 500 MHz)

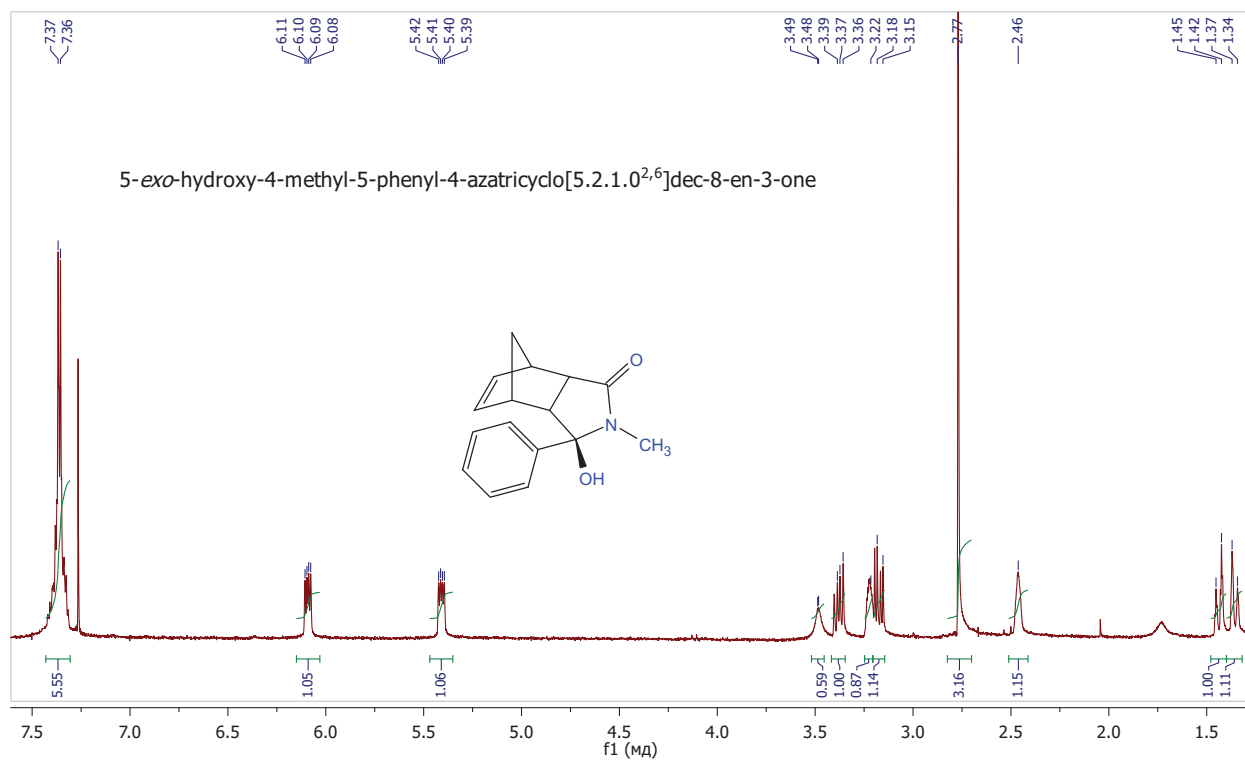


Рис. А1.43 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.2e** (CDCl₃, 300 MHz)

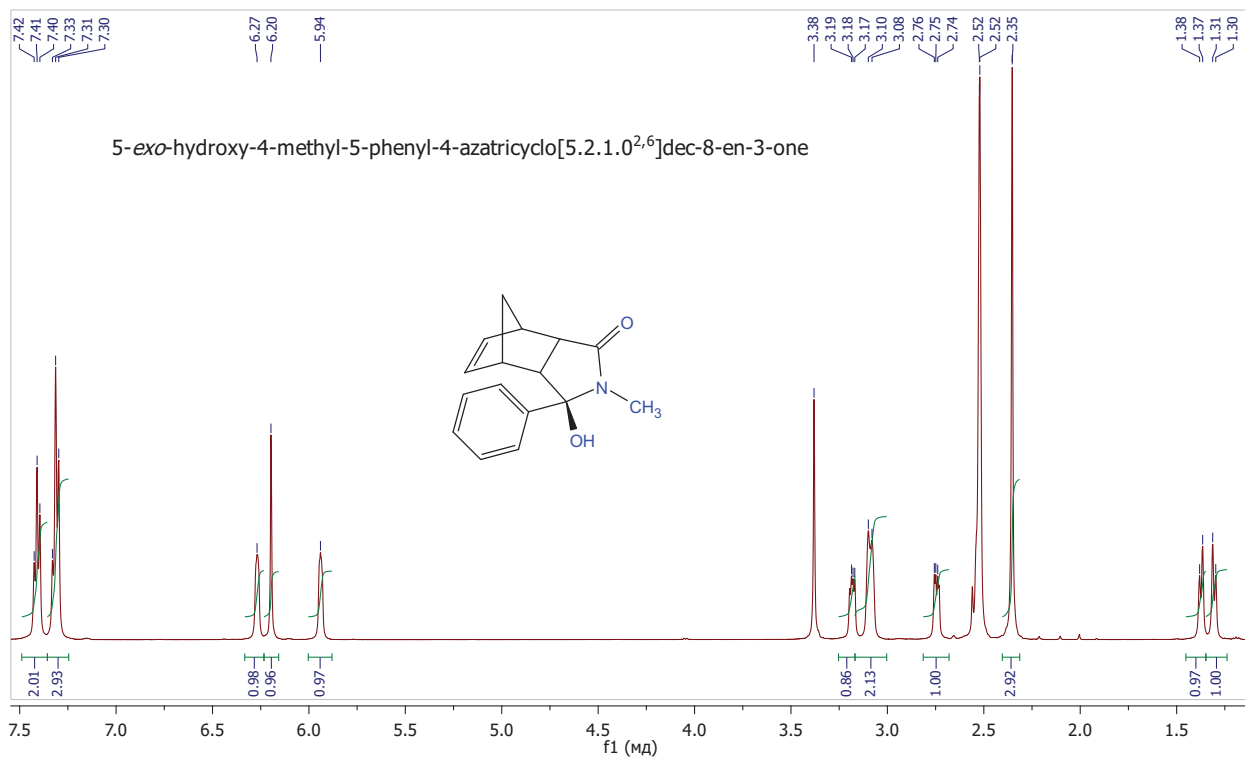


Рис. А1.44 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.2e** (DMSO, 500 MHz)

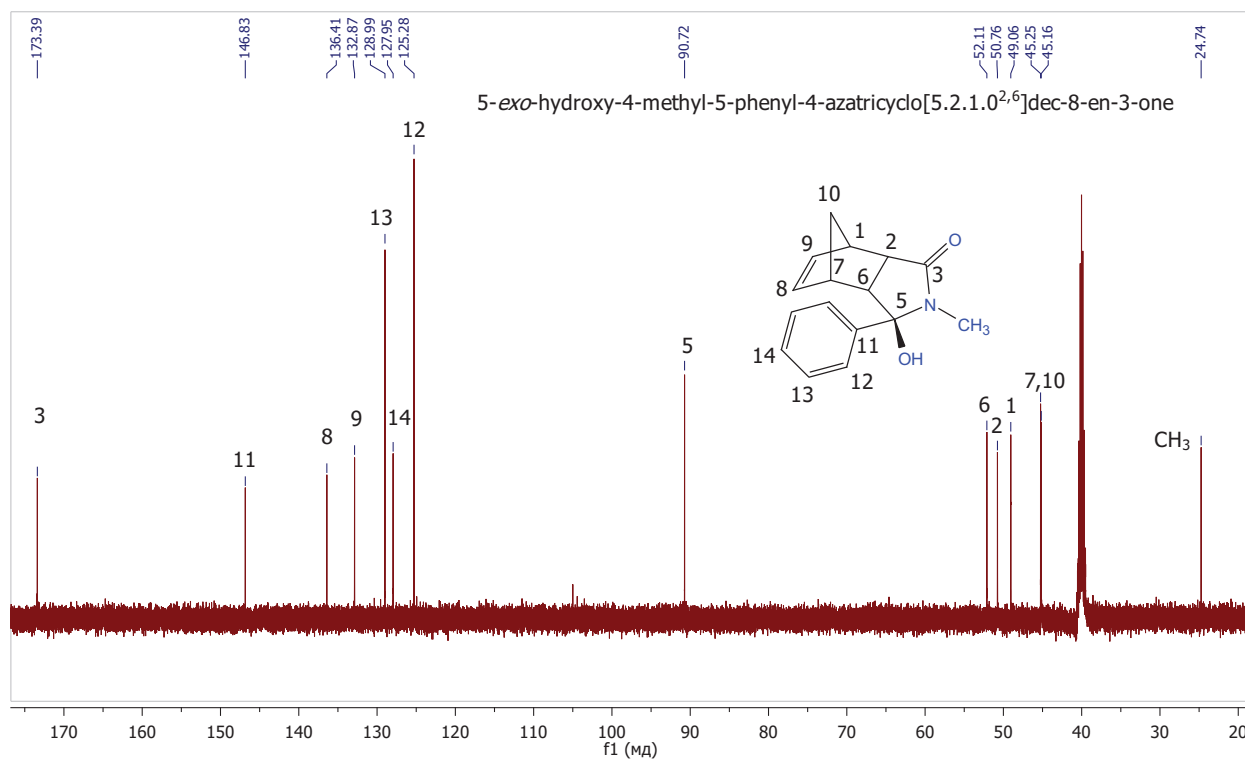


Рис. А1.45 Спектр ЯМР ¹³С сполуки **4.2e** (DMSO, 126 MHz)

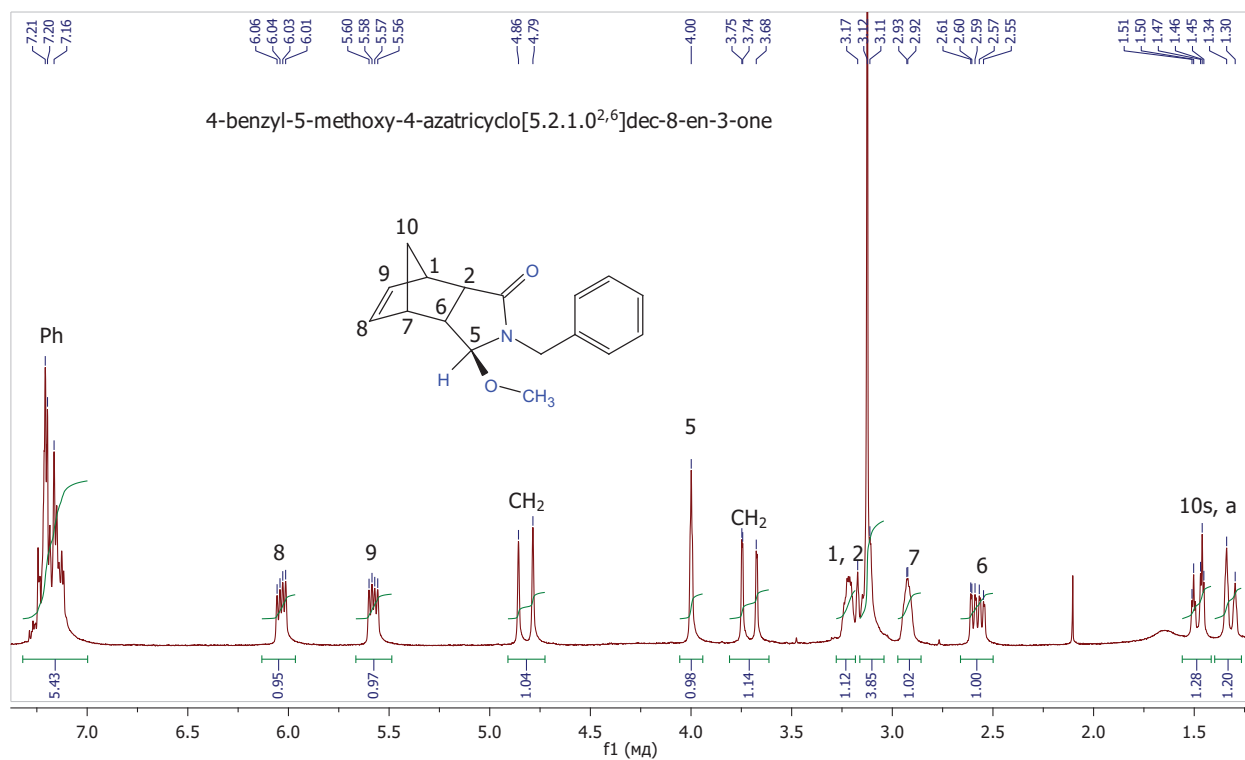


Рис. А1.46 Спектр ЯМР ¹Н сполуки **4.3b** (CDCl₃, 200 MHz)

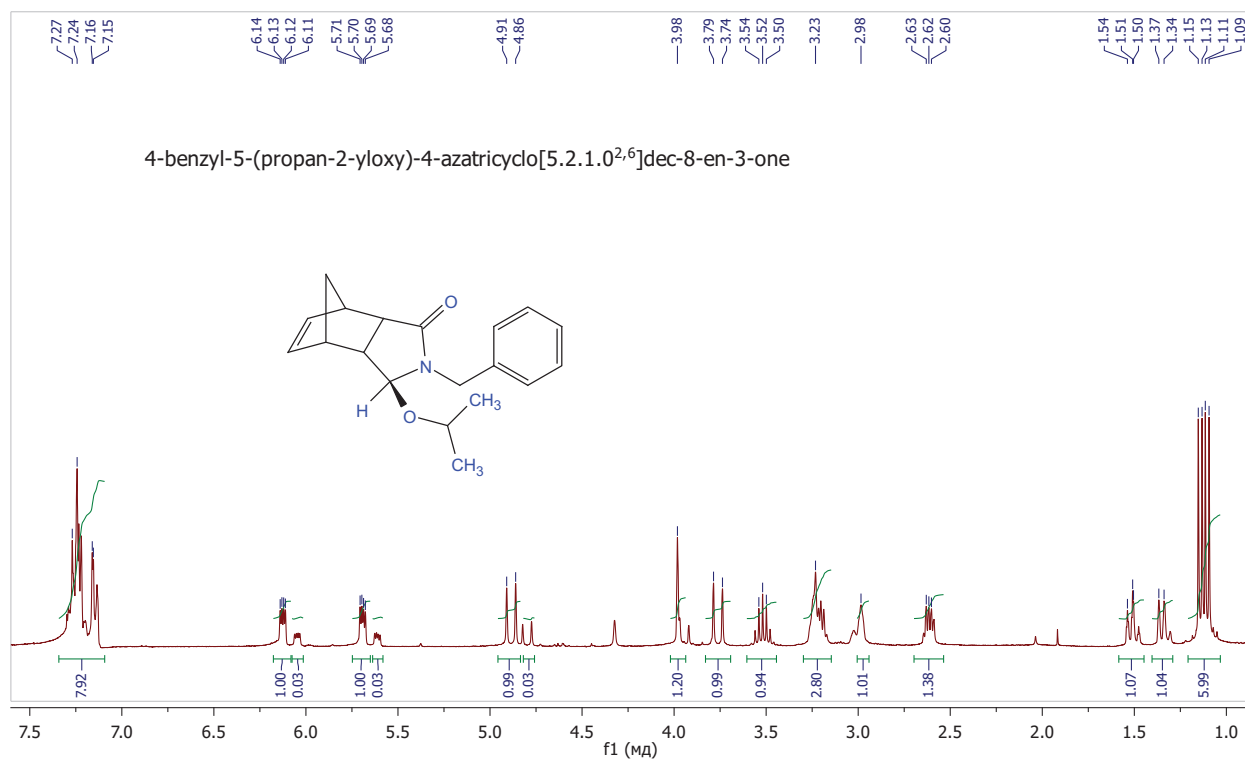


Рис. А1.47 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.3e** (CDCl₃, 500 MHz), 0.3 мольних відсотка домішки вихідної сполуки

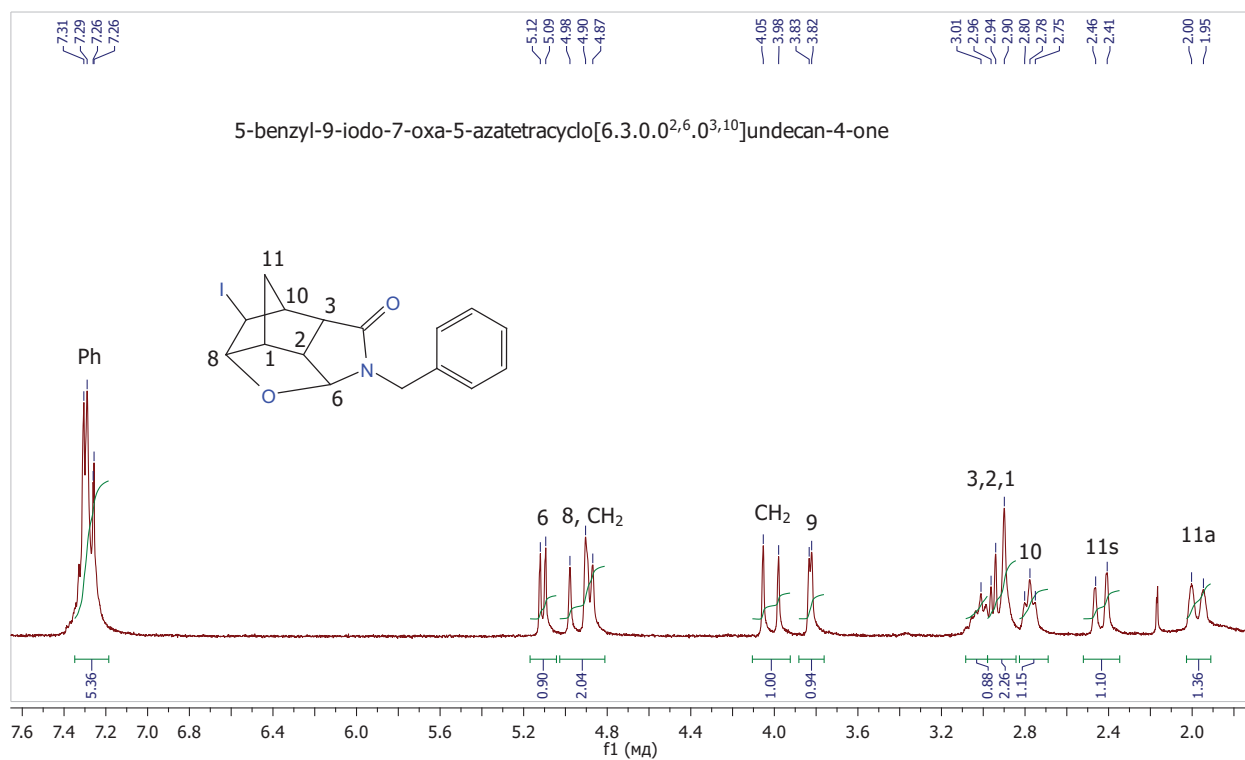


Рис. А1.48 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.9** (CDCl₃, 200 MHz)

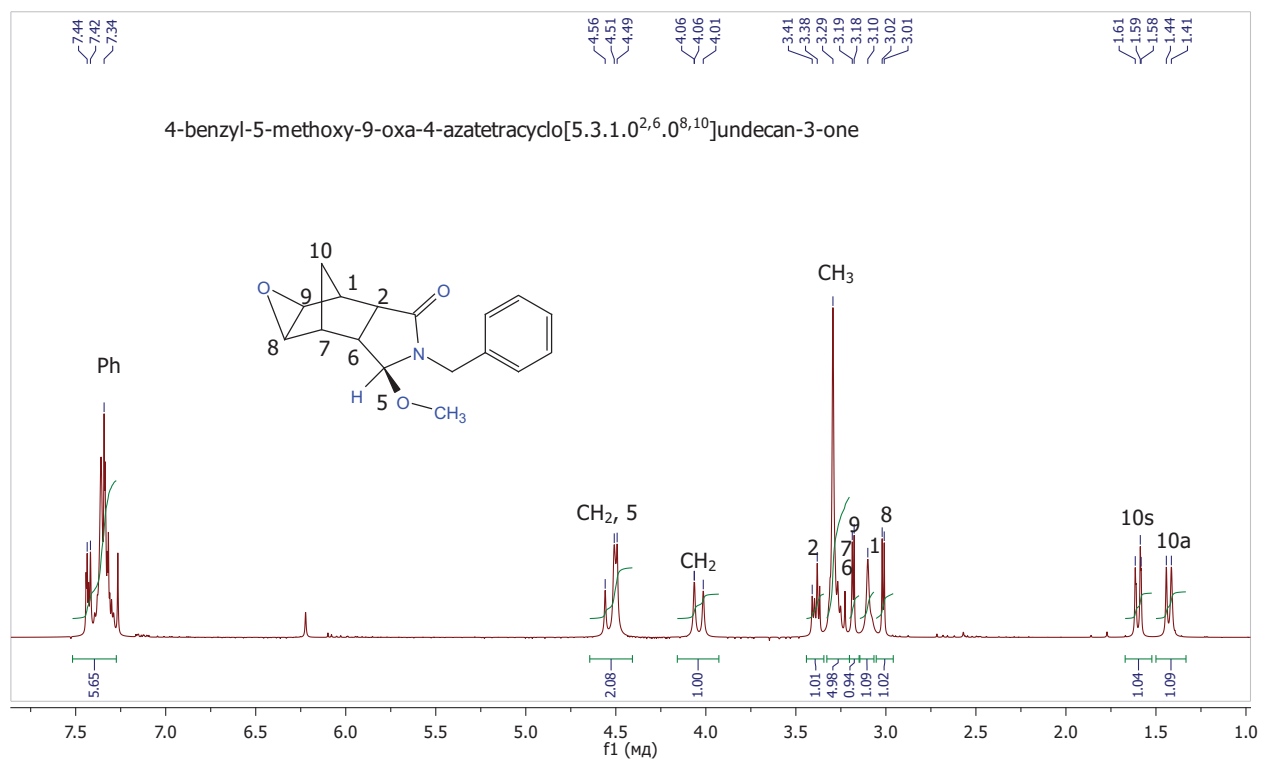


Рис. А1.49 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.11** (CDCl₃, 500 MHz)

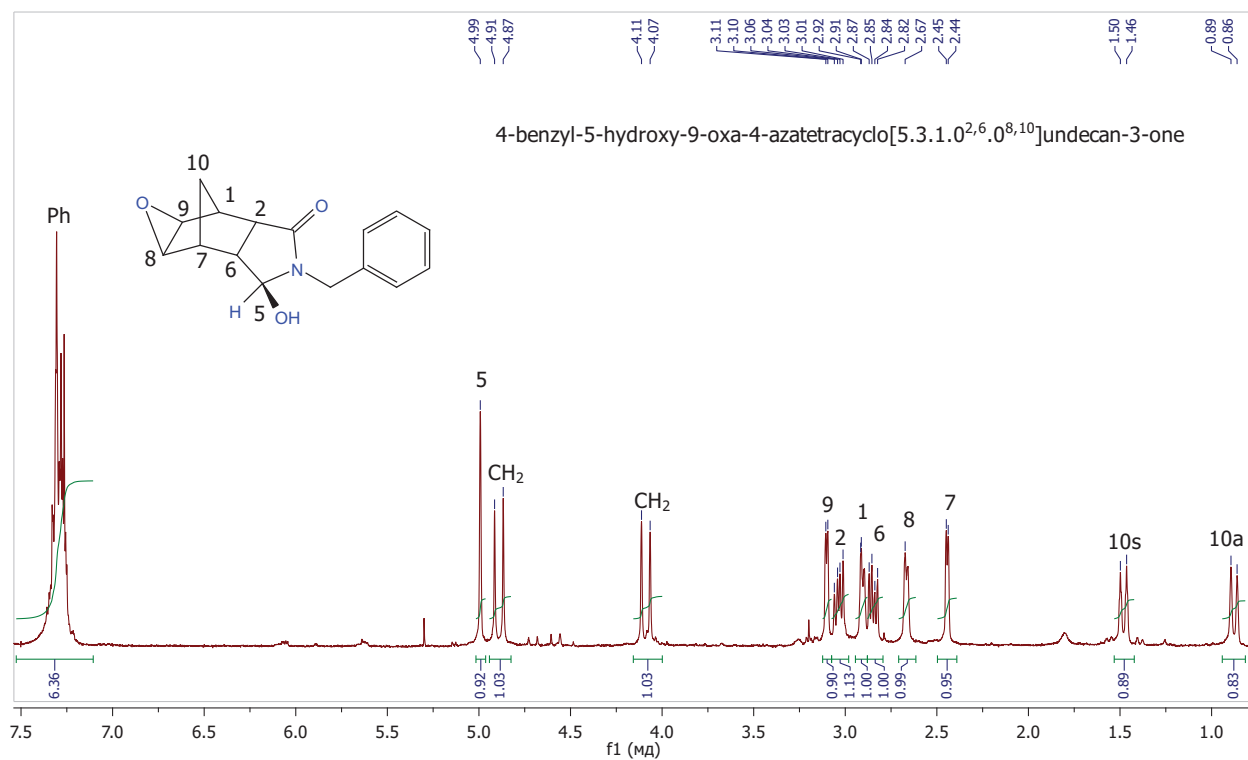


Рис. А1.50 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.10a** (CDCl₃, 300 MHz)

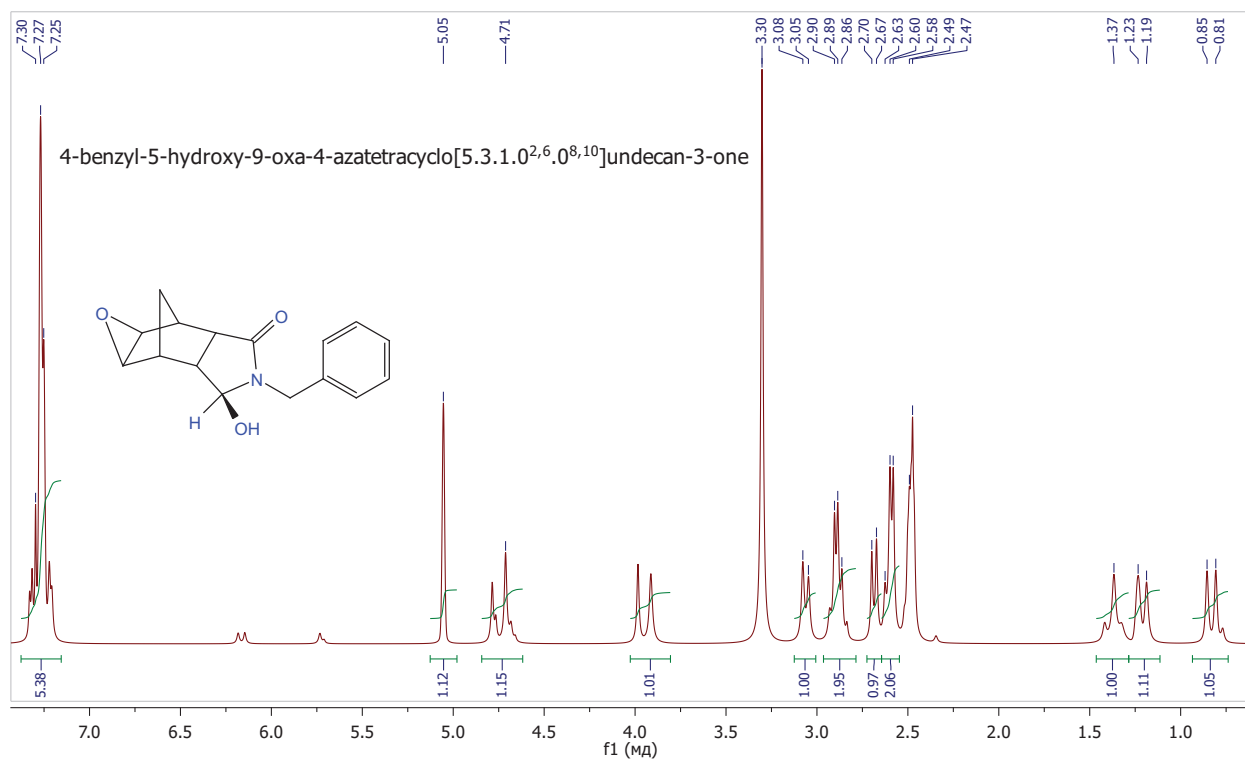


Рис. А1.51 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.10a** (DMSO, 500 MHz)

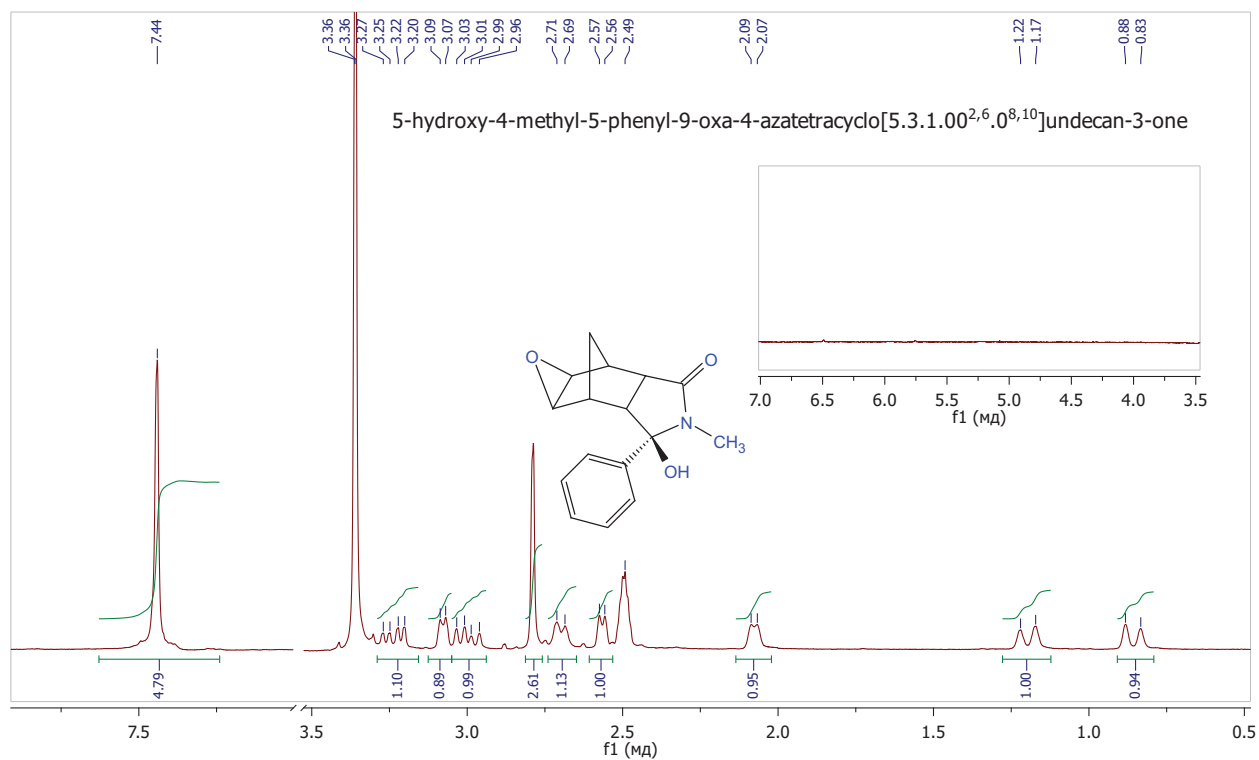


Рис. А1.52 Спектр ЯМР ¹H сполуки **4.10b** (500 MHz, DMSO)

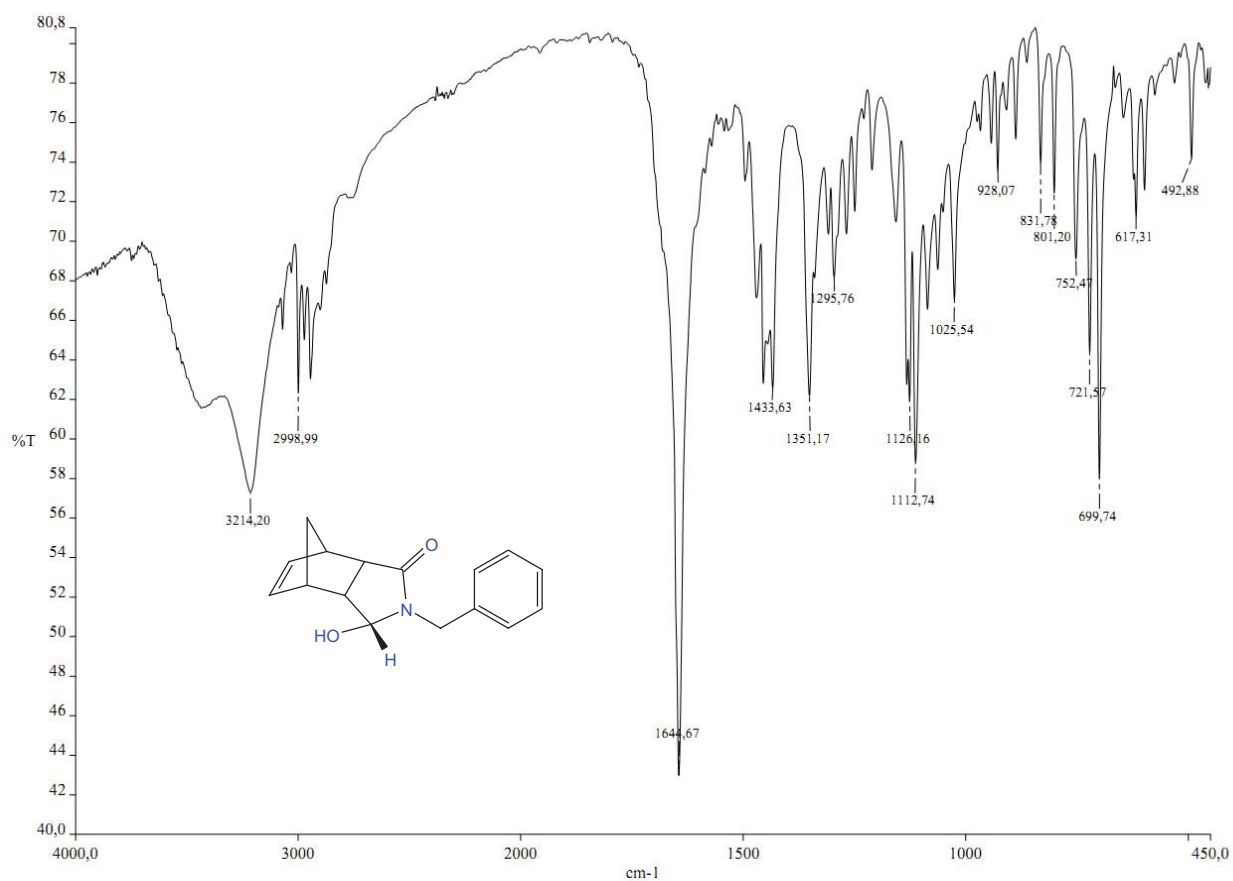


Рис. A2.1 ИЧ-спектр сполуки **2.9b**, KBr

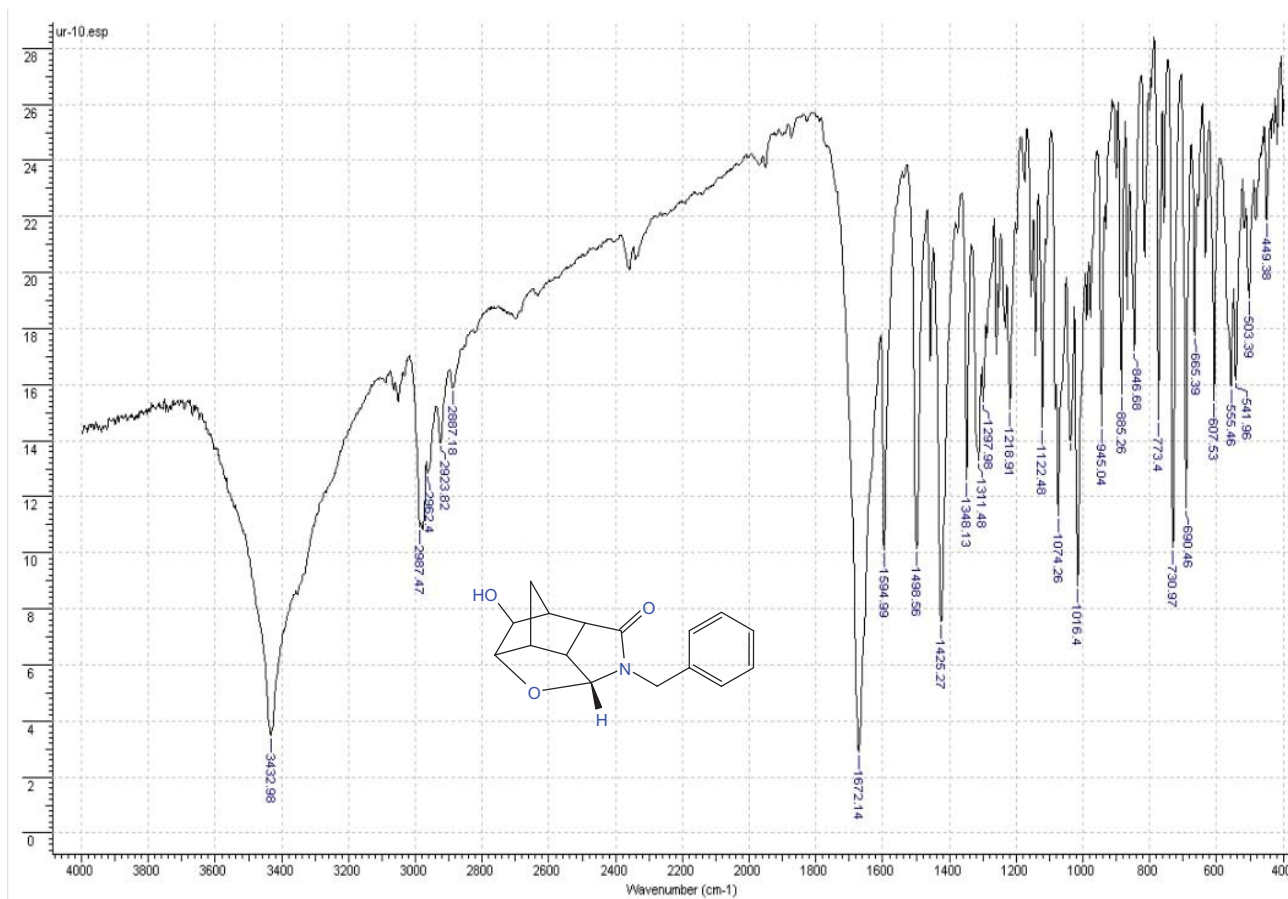


Рис. A2.2 ИЧ-спектр сполуки **2.18b**, KBr

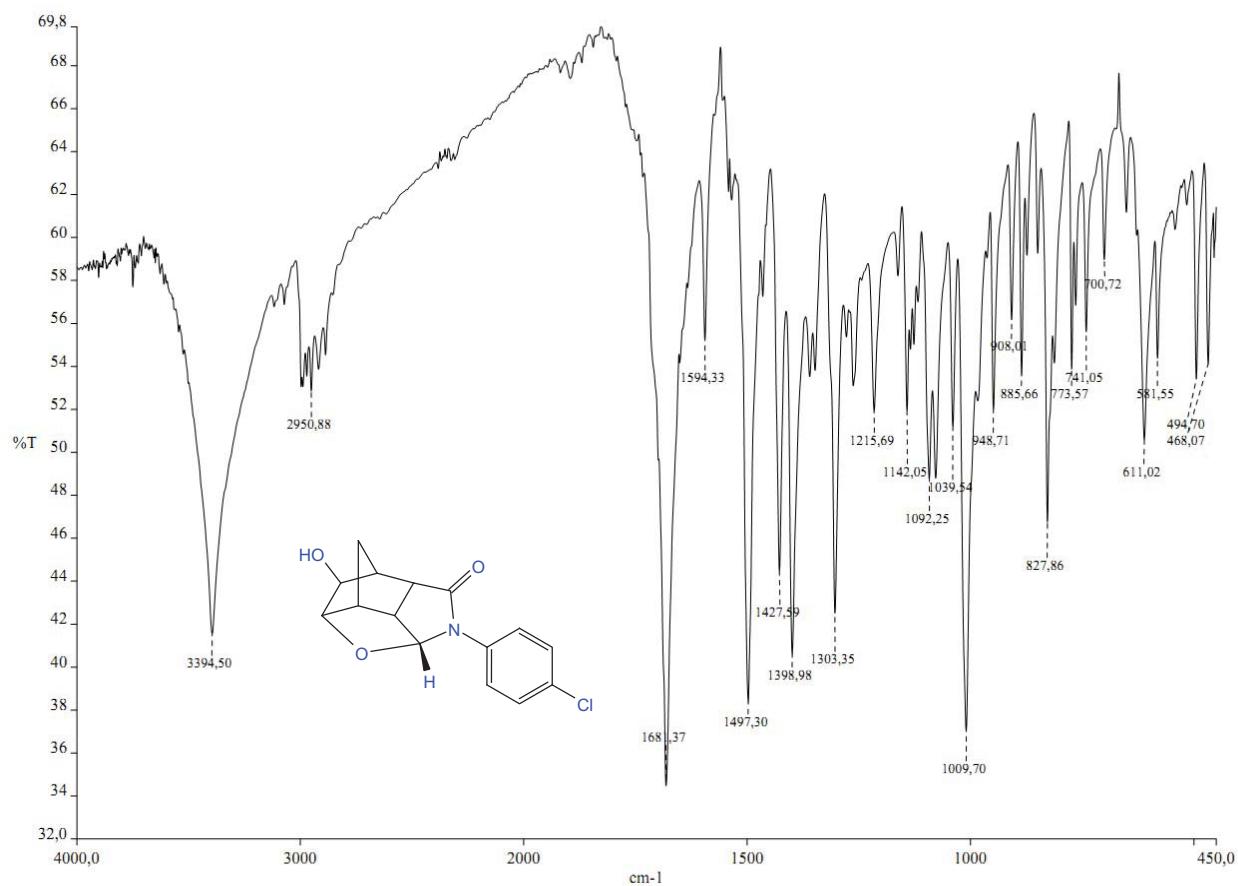


Рис. A2.3 ИЧ-спектр сполуки **2.18e**, KBr

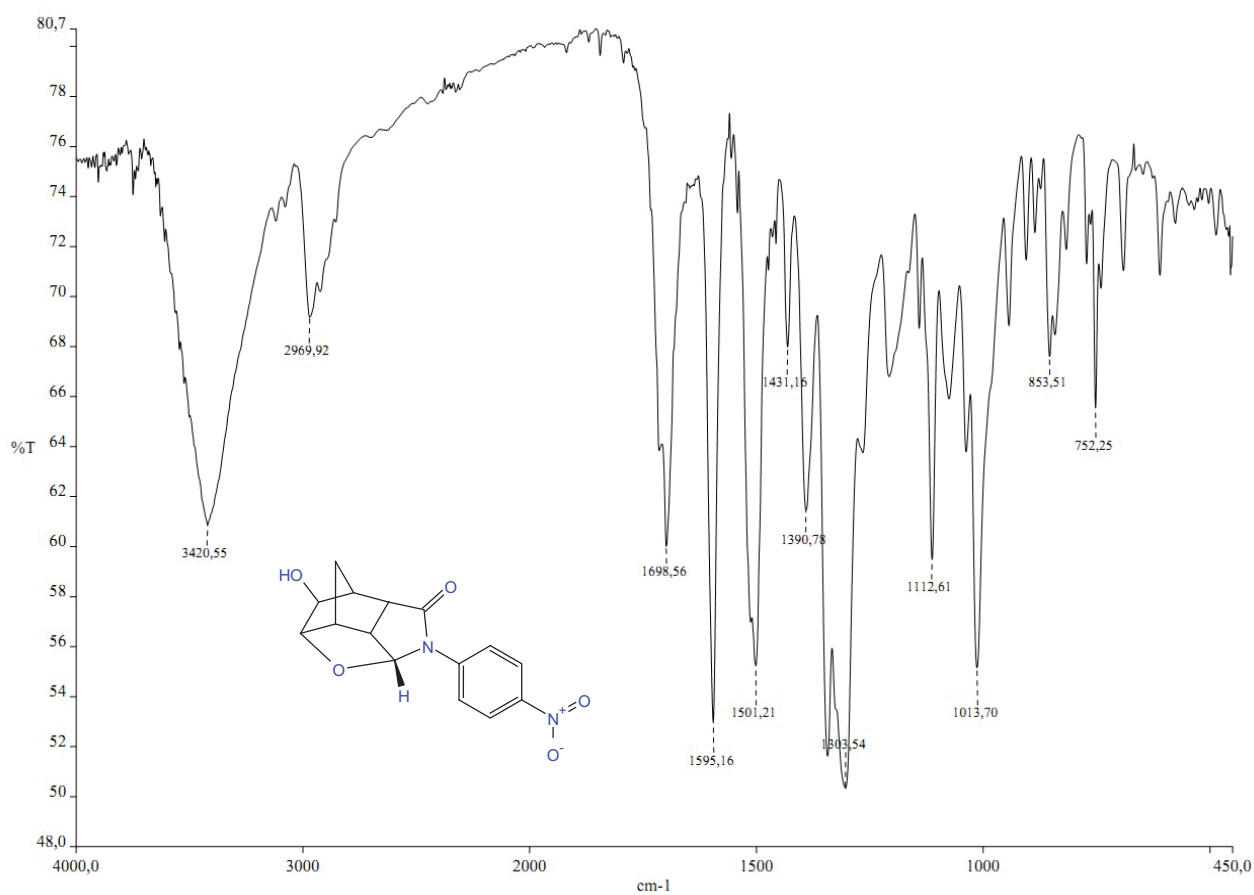


Рис. A2.4 ИЧ-спектр соединения **2.18h**, KBr

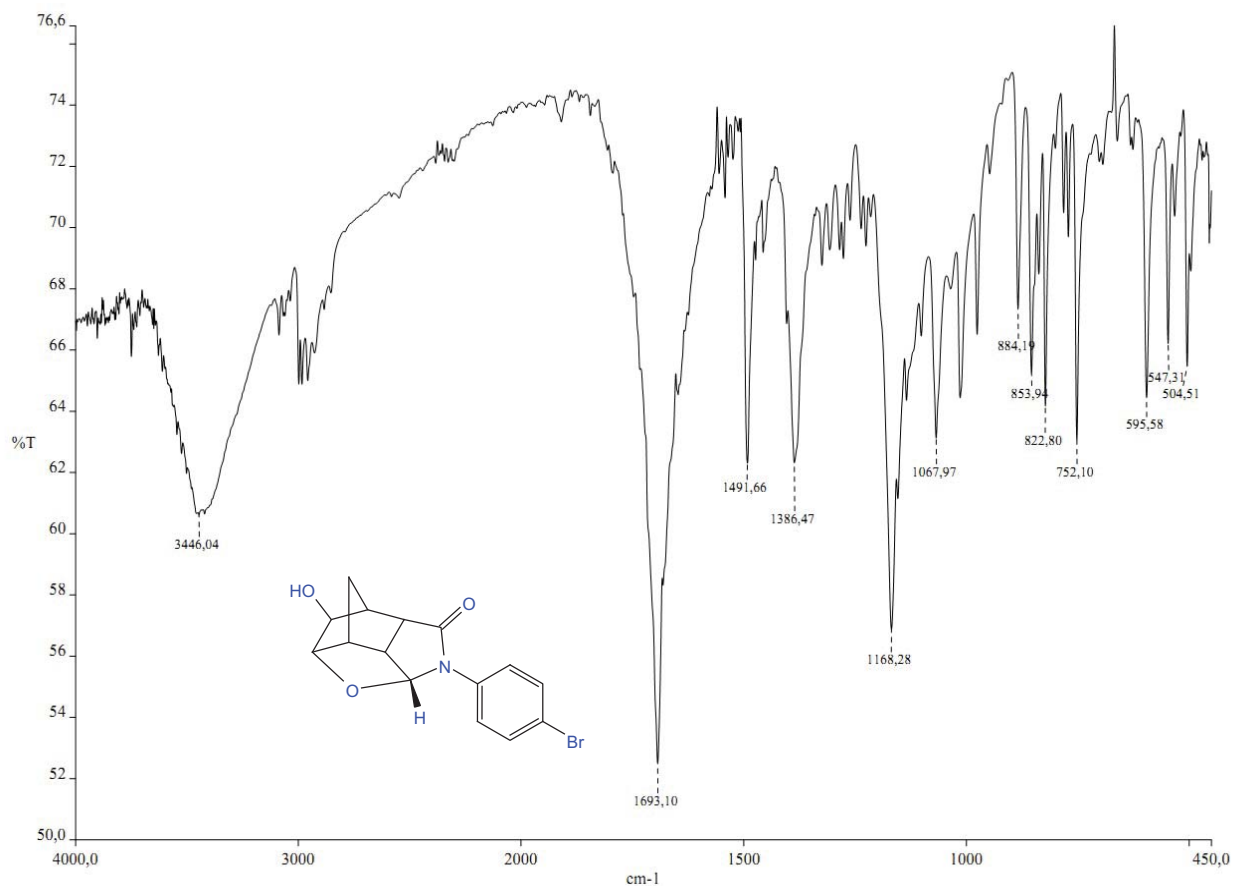


Рис. A2.5 ИЧ-спектр сполуки **2.18g**, KBr

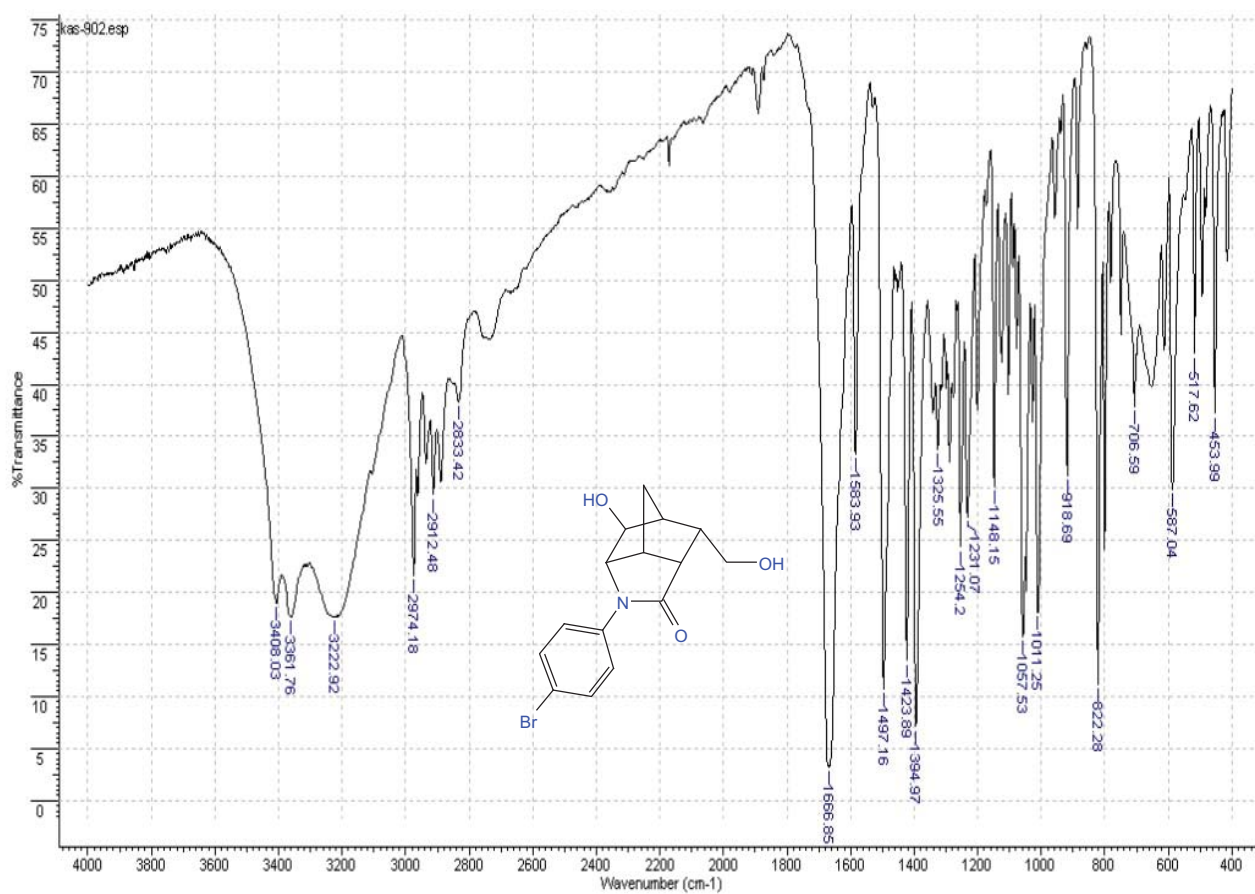


Рис. A2.6 ИЧ-спектр сполуки **2.19g**, KBr

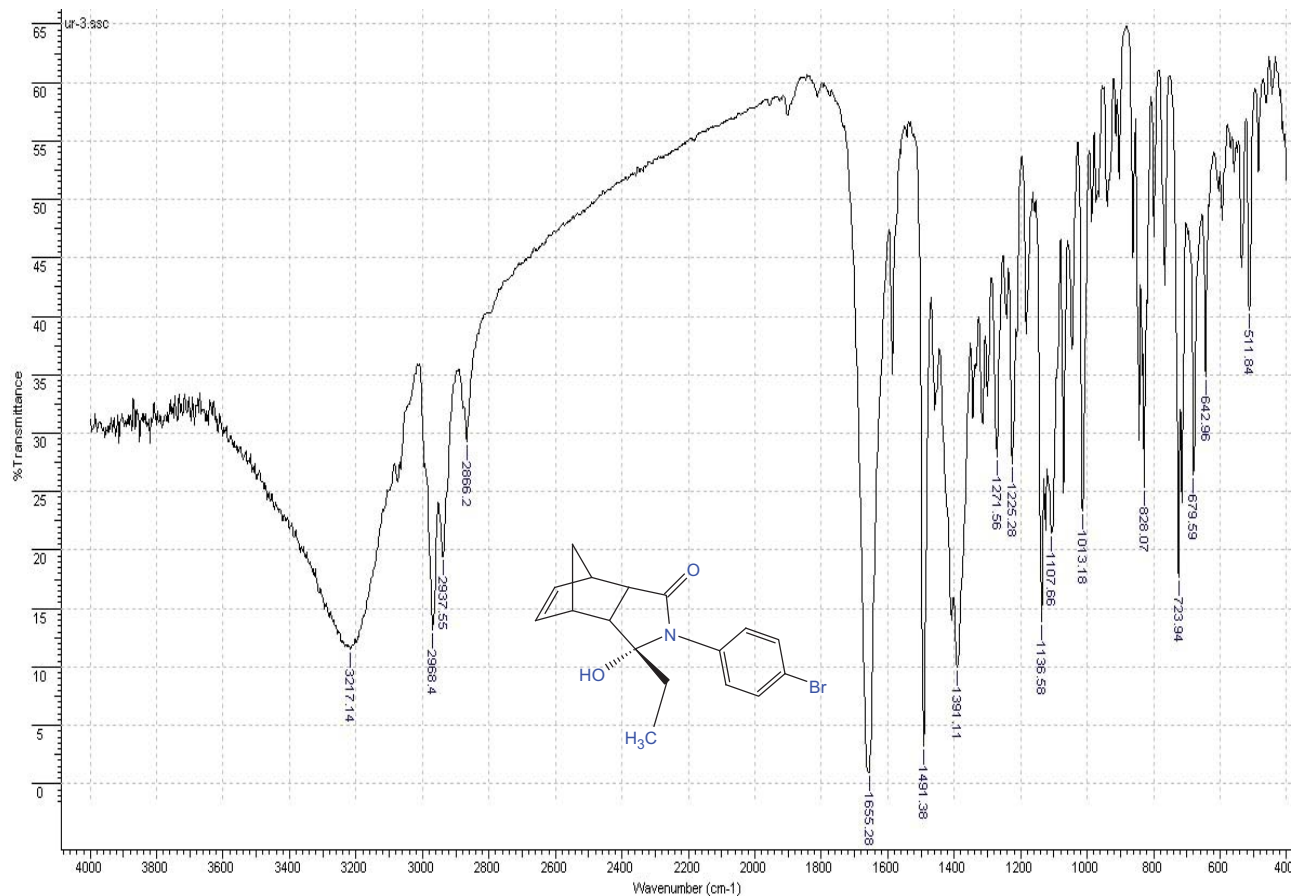


Рис. A2.7 ИЧ-спектр сполуки **3.1b**, KBr

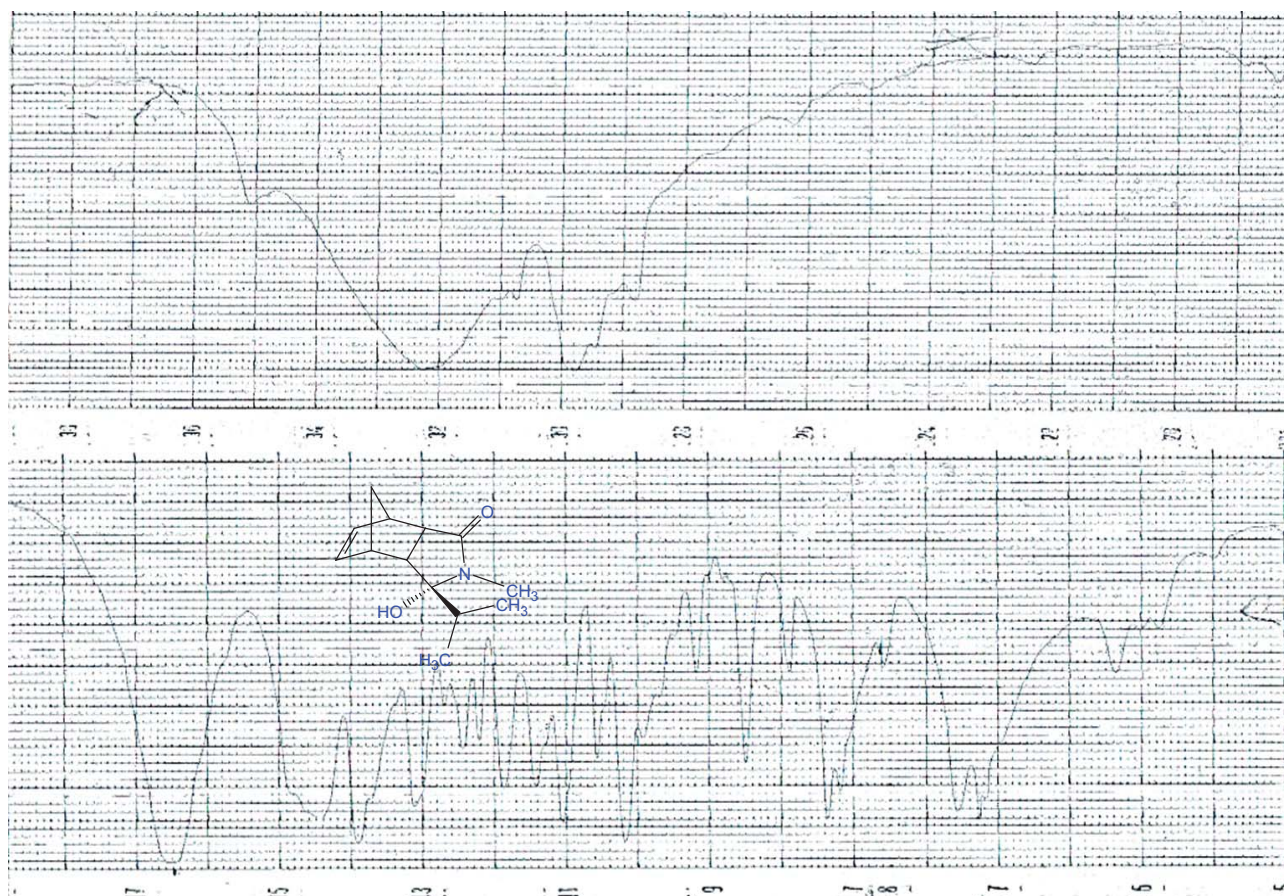


Рис. A2.8 ИЧ-спектр сполуки **3.1c**, KBr

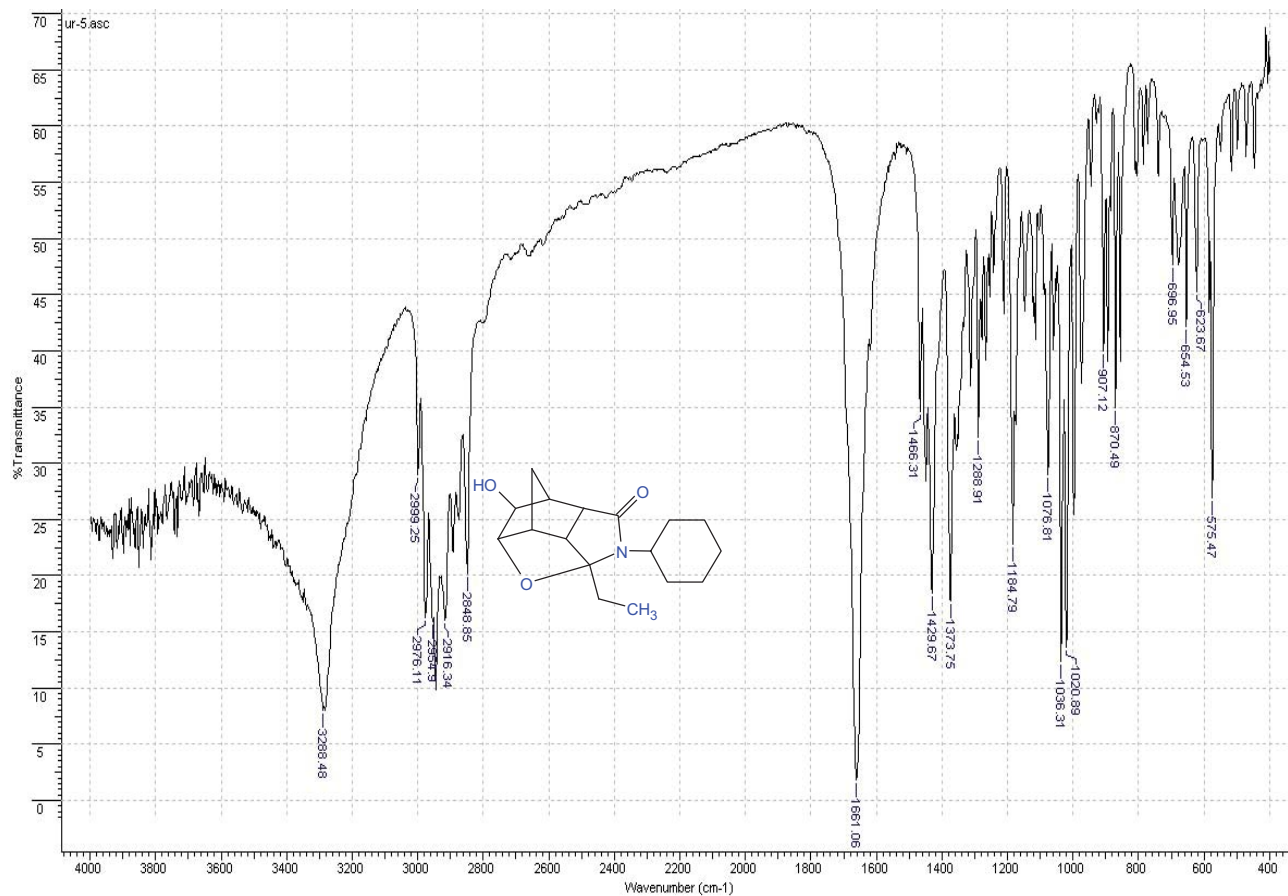


Рис. A2.9 ИЧ-спектр соединения **3.23c**, KBr

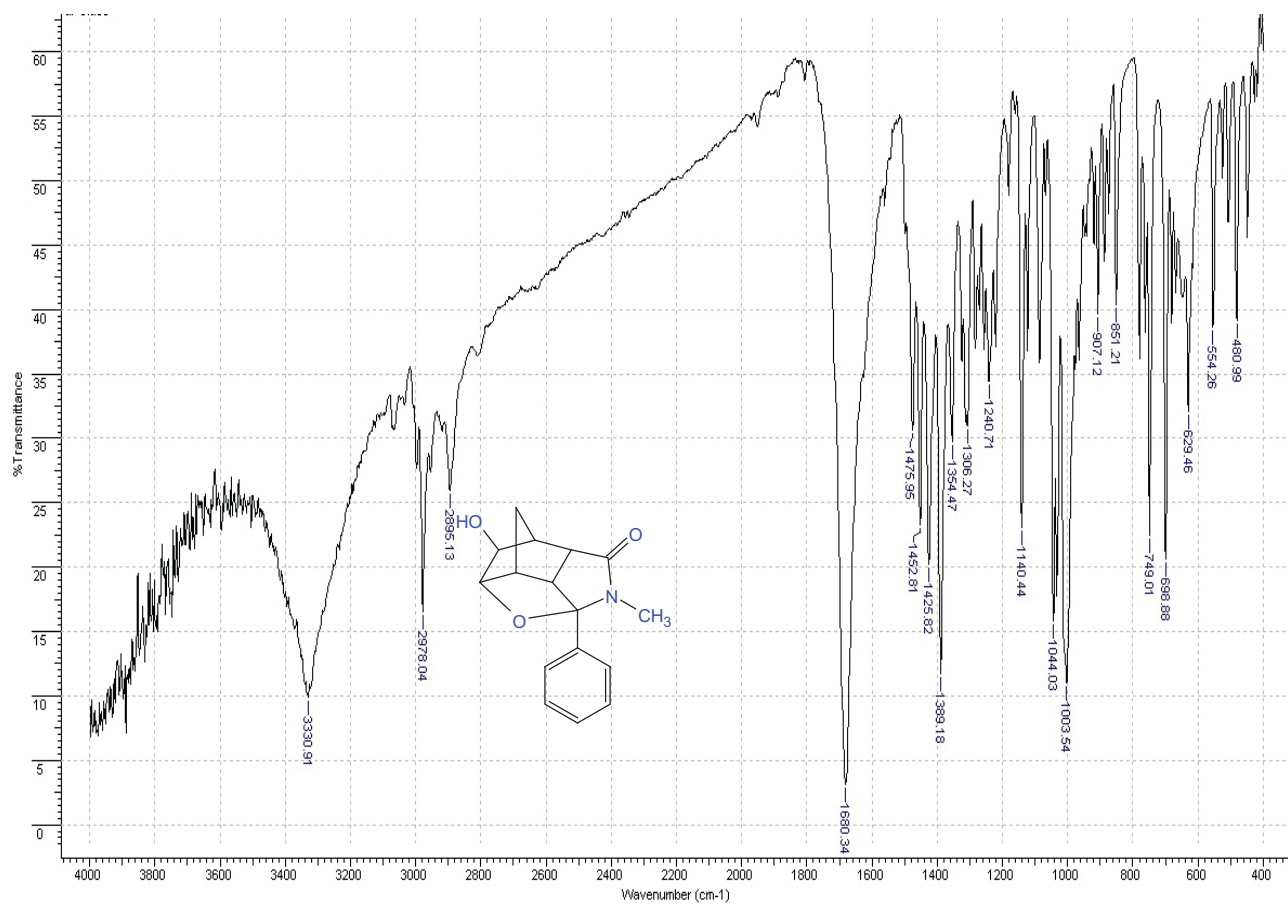


Рис. A2.10 ИЧ-спектр сполуки **3.23h**, KBr

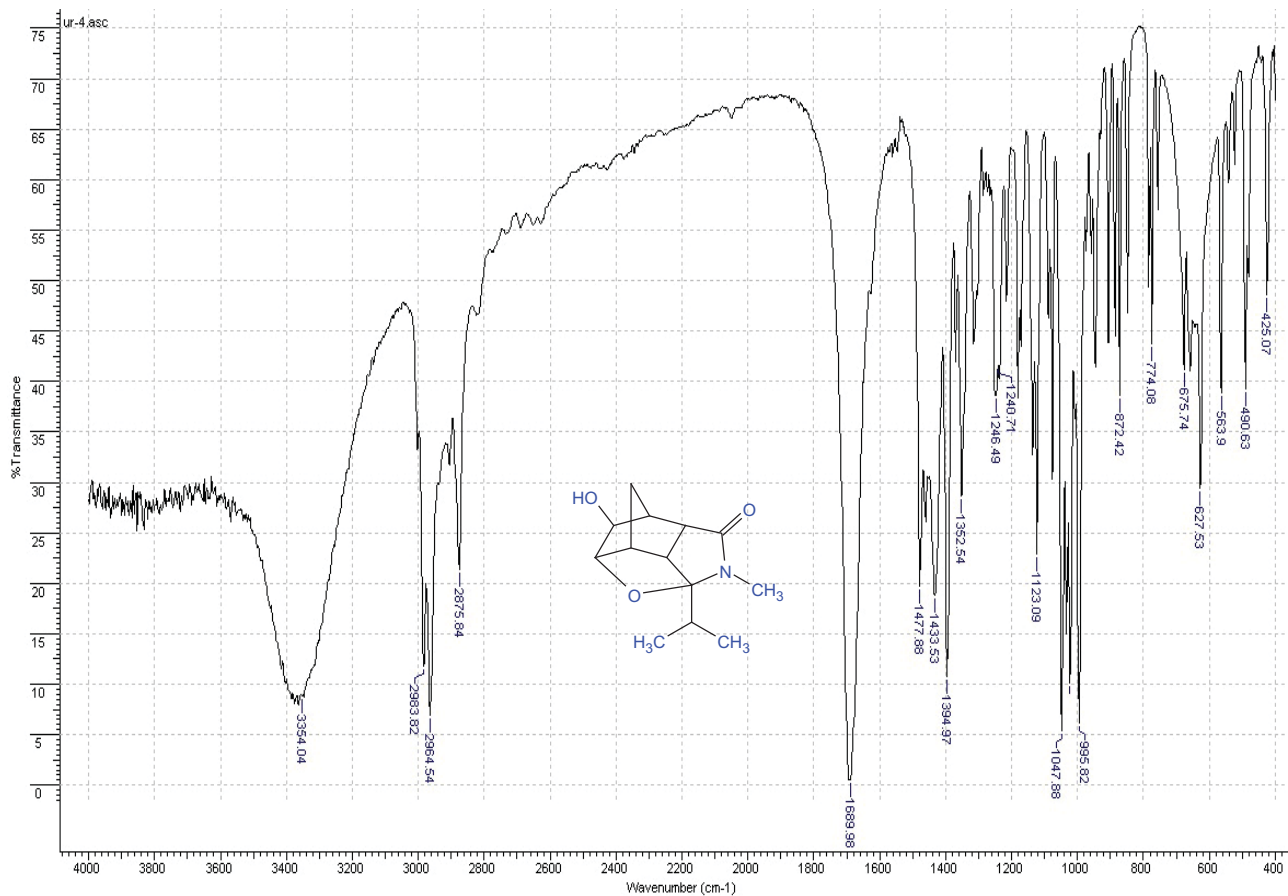


Рис. A2.11 ИЧ-спектр сполуки **3.23i**, KBr

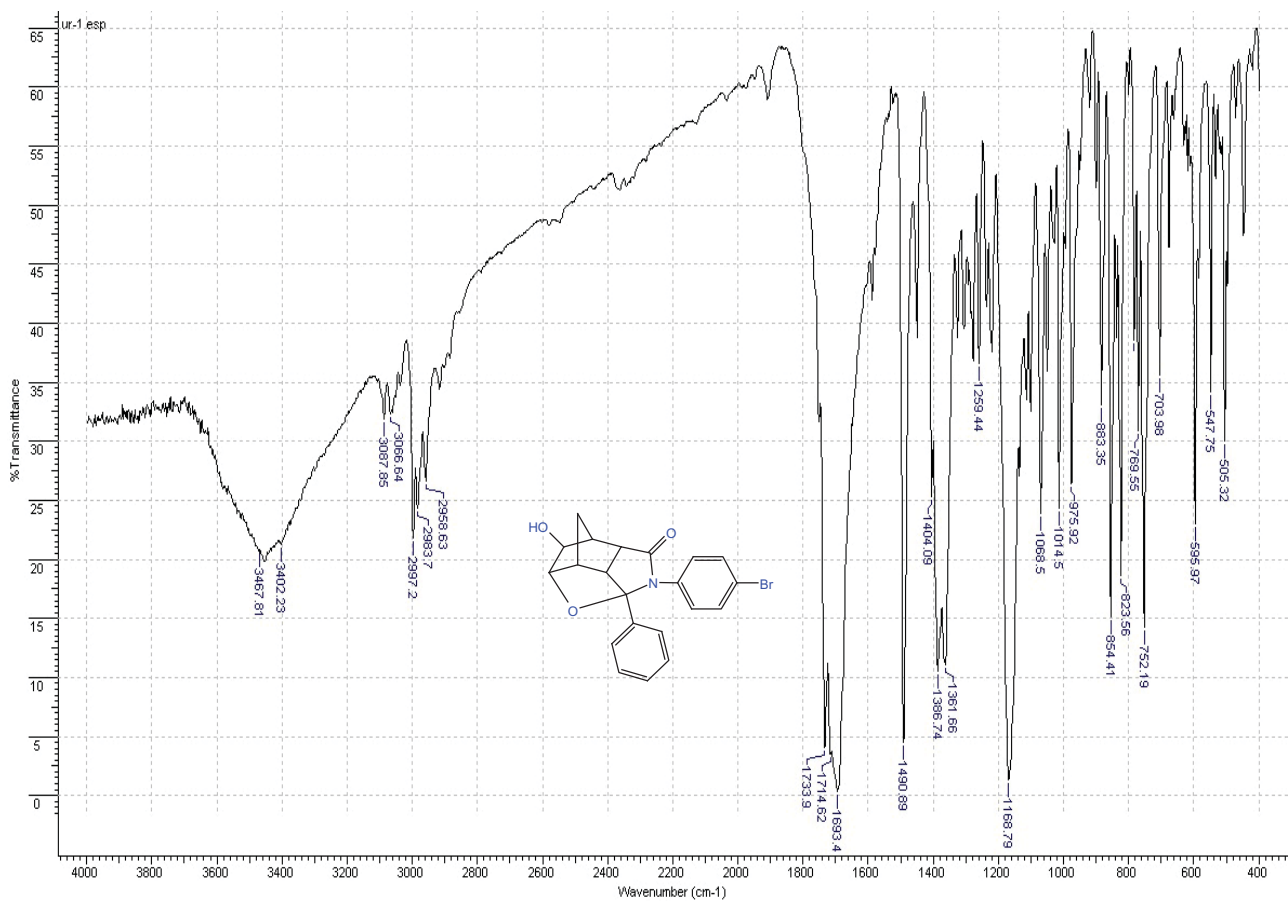


Рис. A2.12 ИЧ-спектр сполуки **3.23k**, KBr

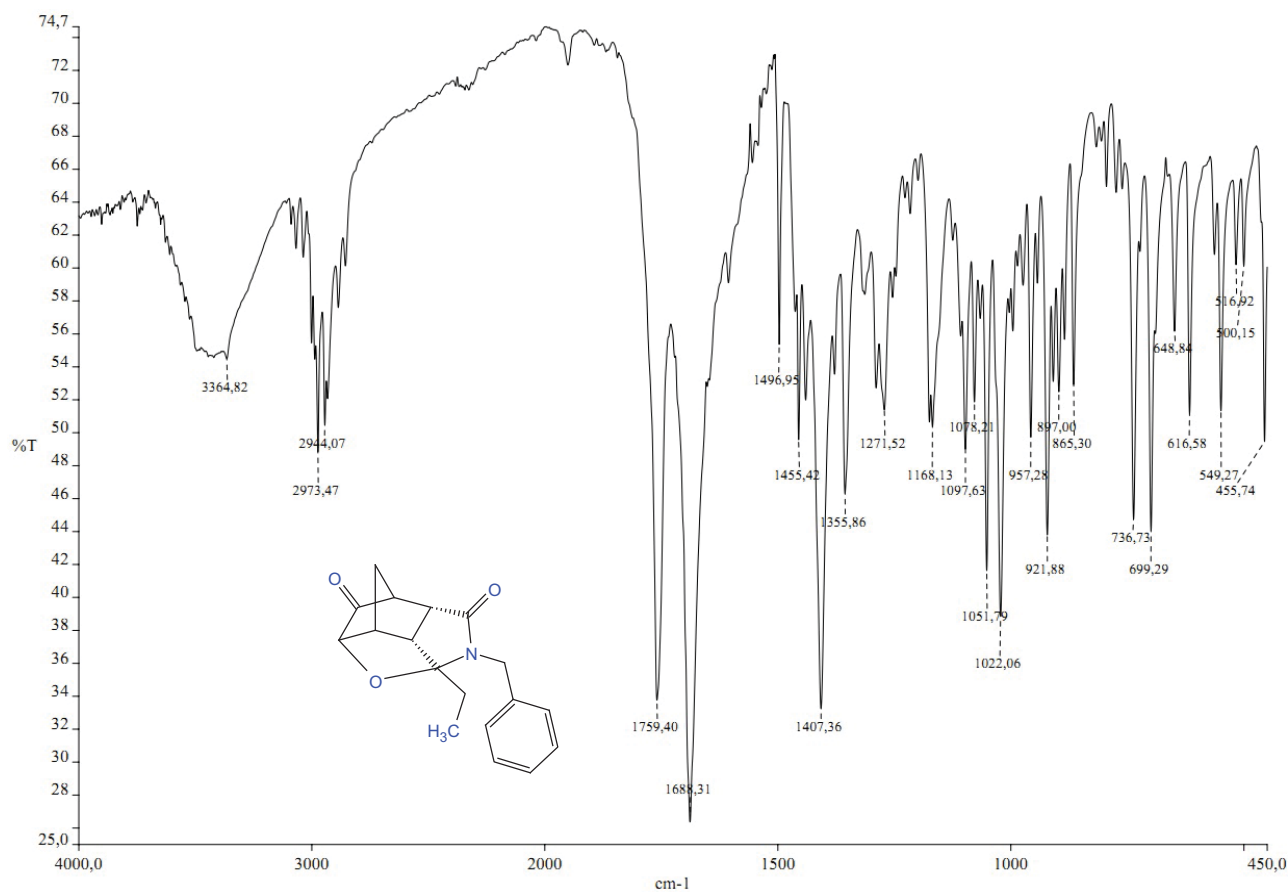


Рис. A2.13 ИЧ-спектр сполуки **3.27**, KBr

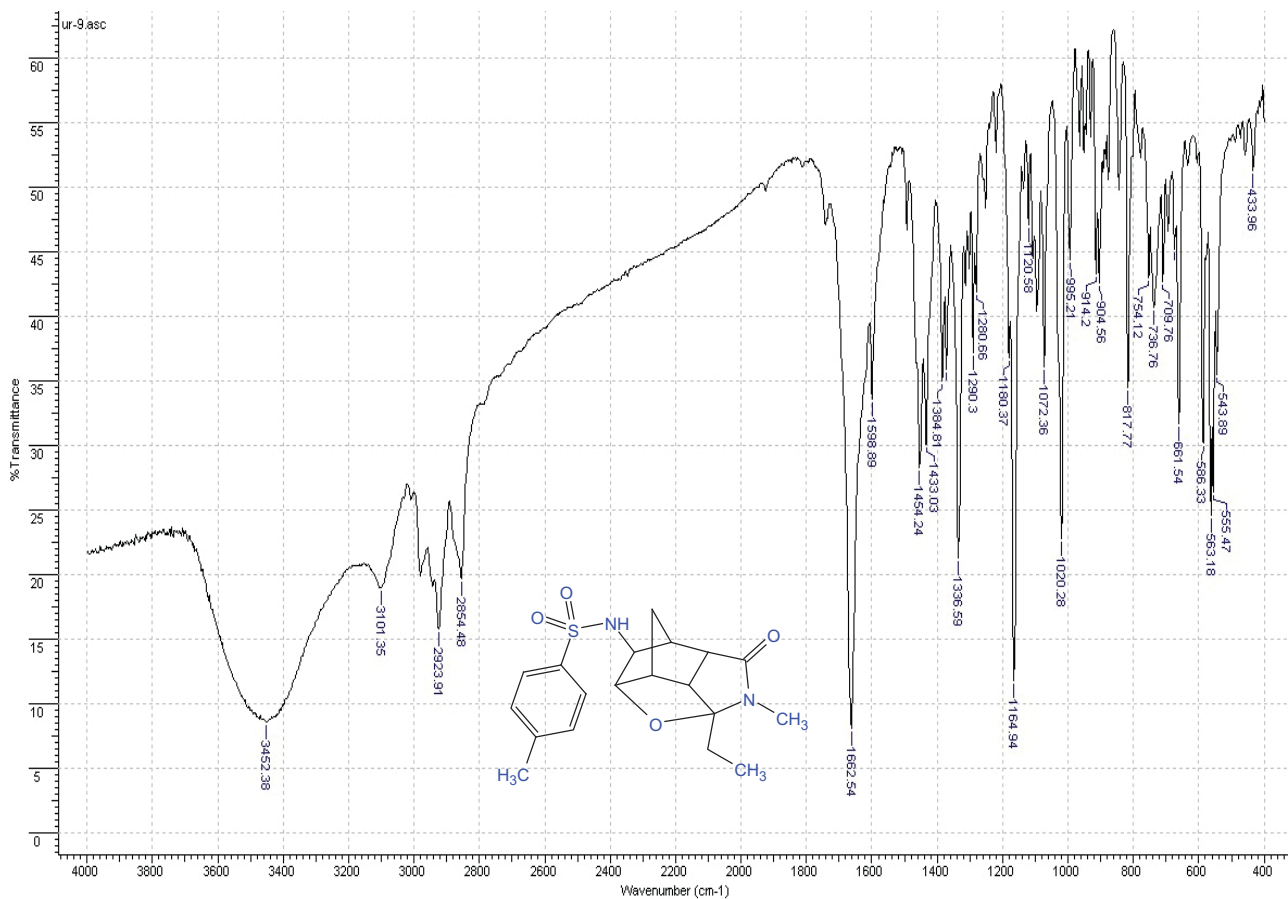


Рис. A2.14 ИЧ-спектр соединения **3.29a**, KBr

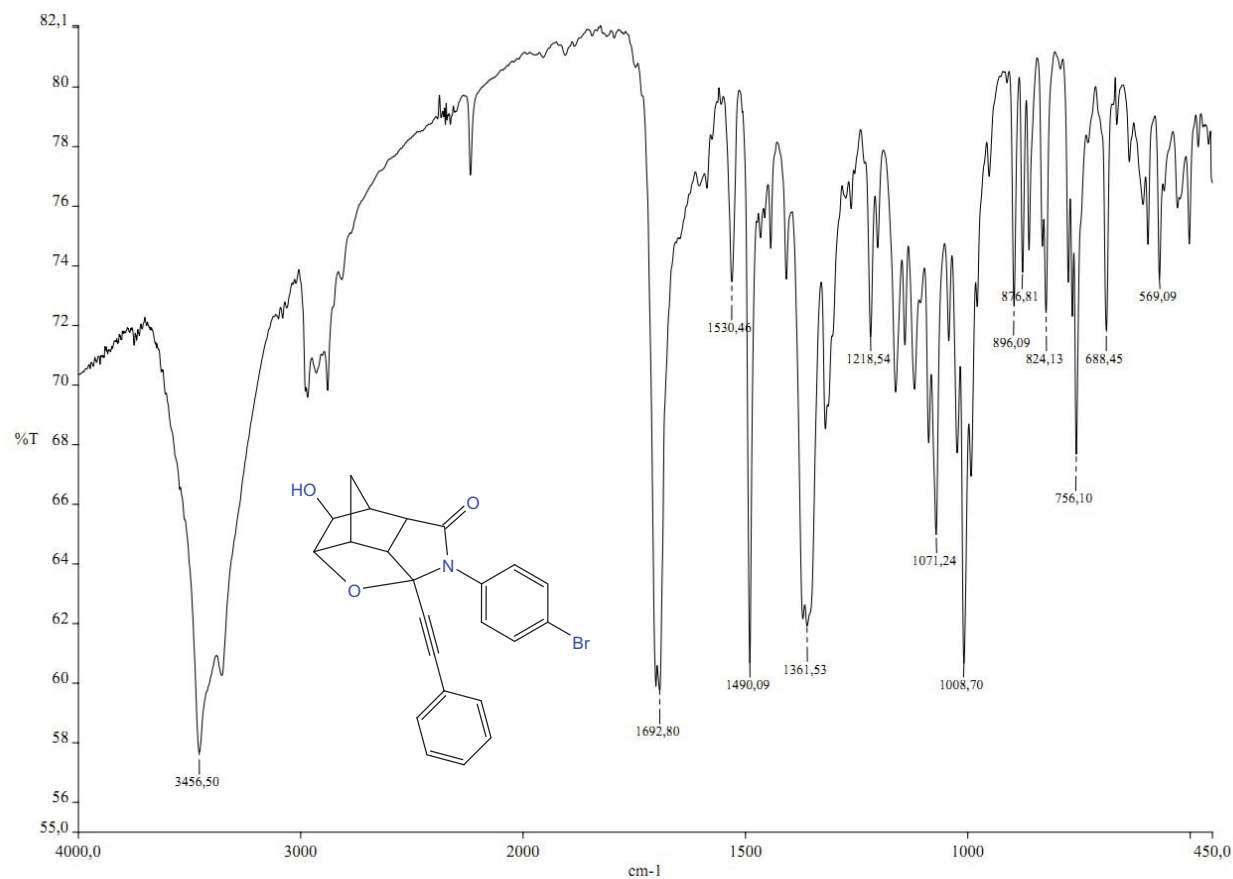


Рис. А2.15 ИЧ-спектр сполуки **3.30e**, KBr

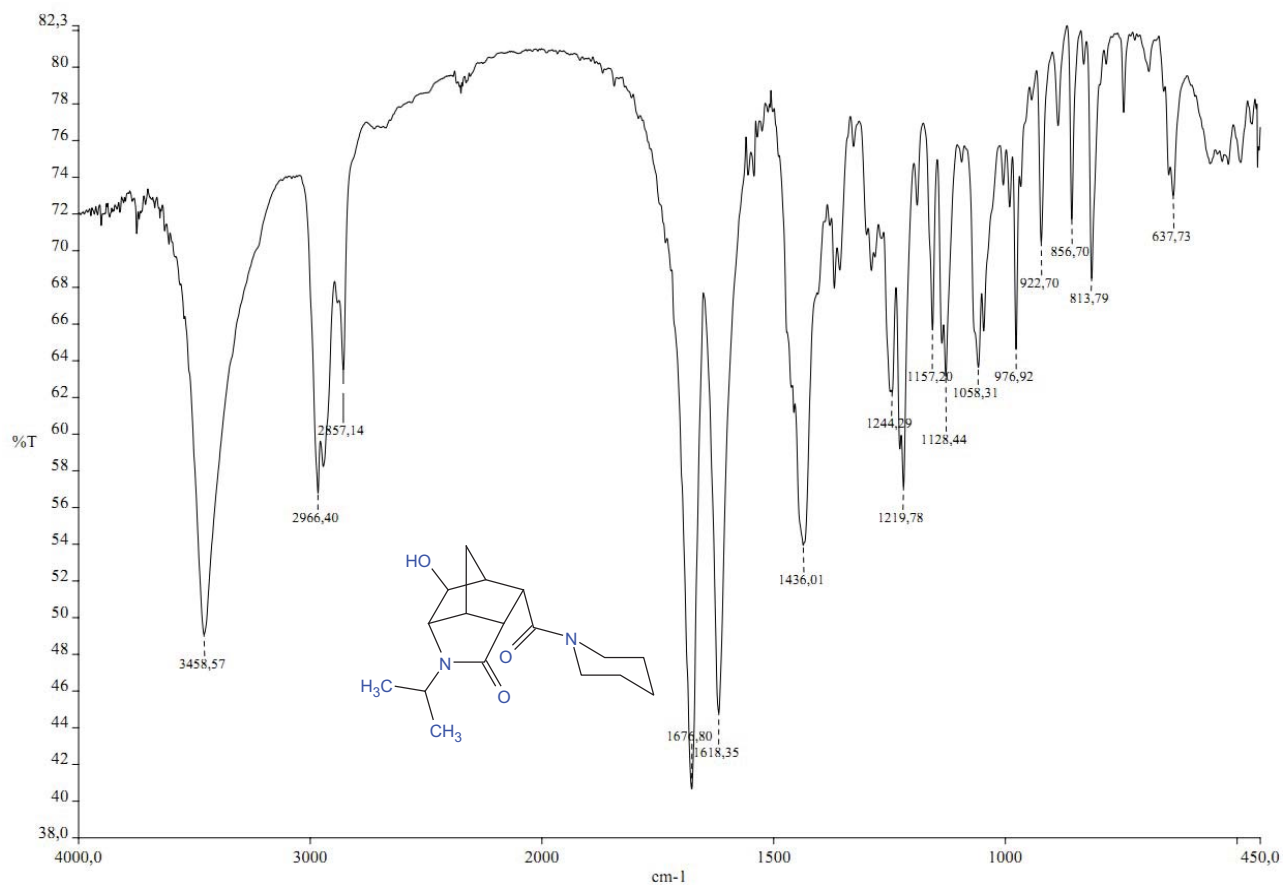


Рис. А2.16 ИЧ-спектр сполуки **3.32b**, KBr

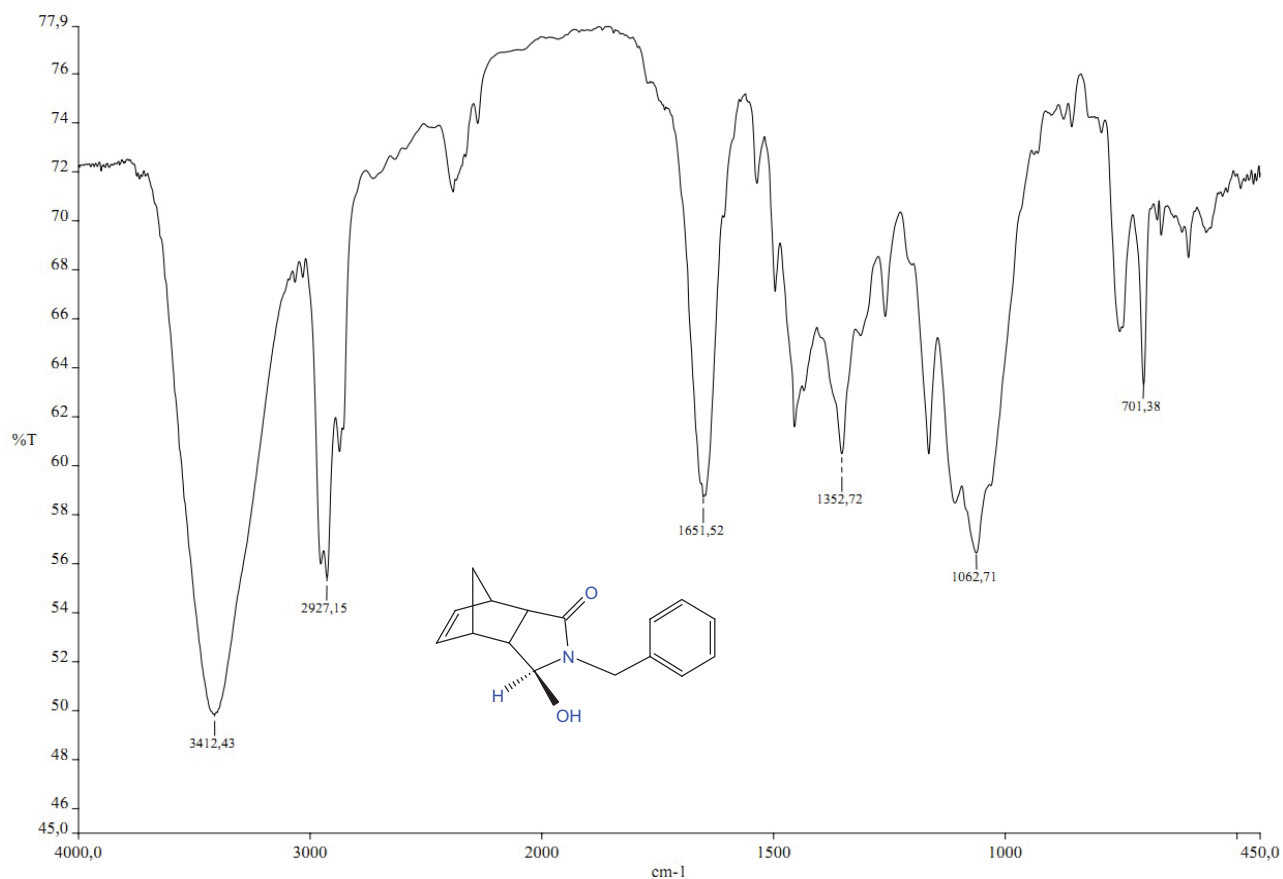


Рис. A2.17 ІК-спектр сполуки **4.2b**, плівка

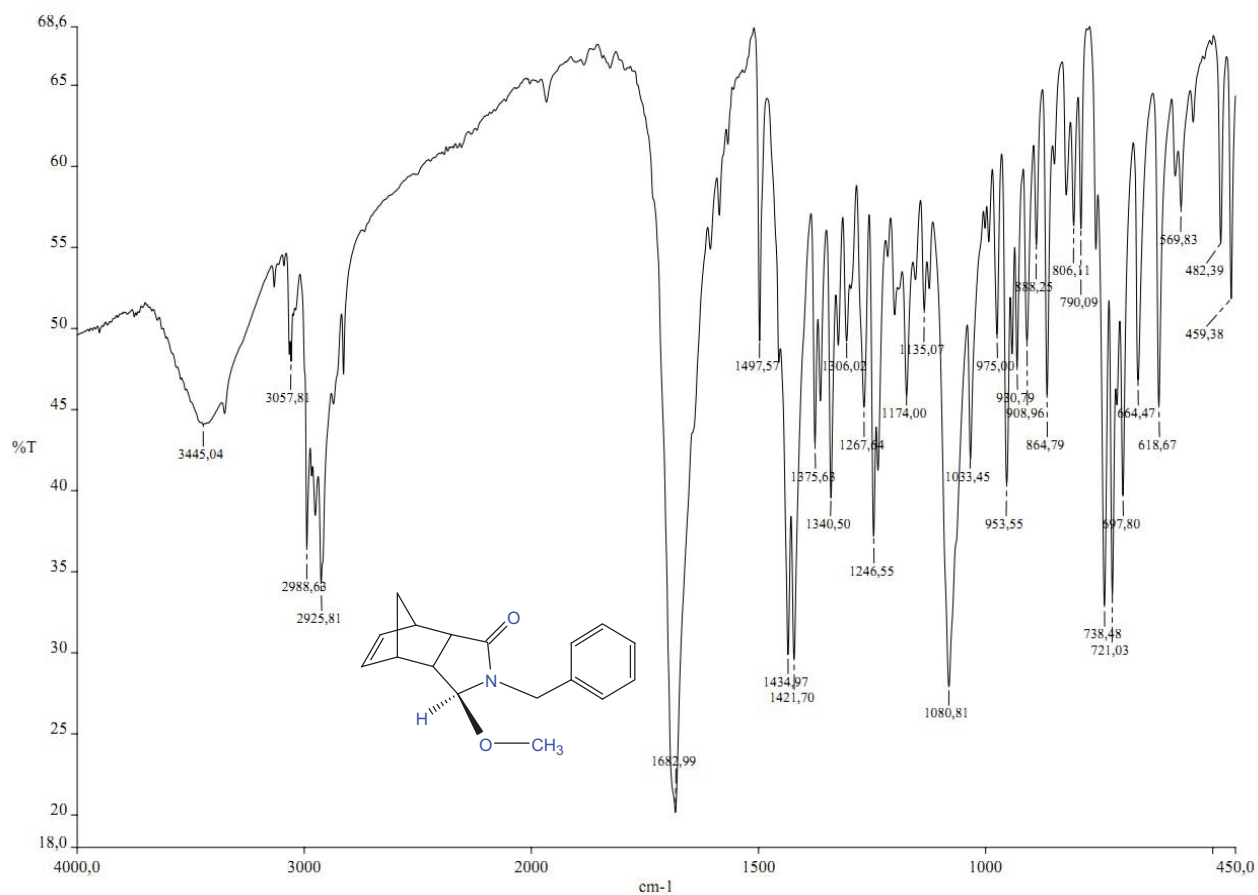
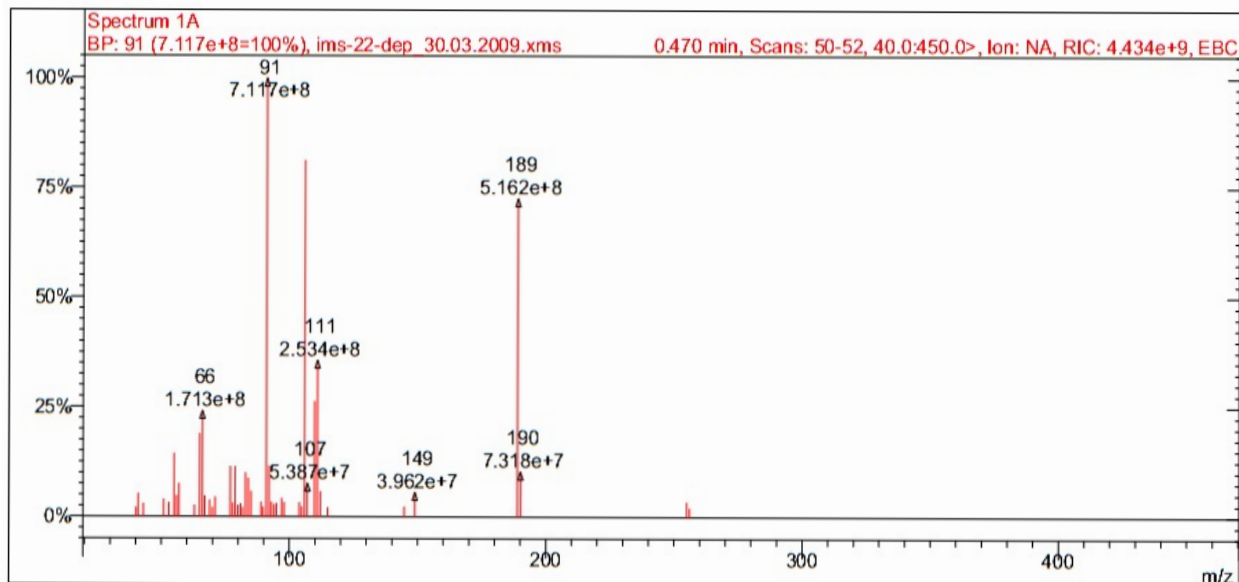
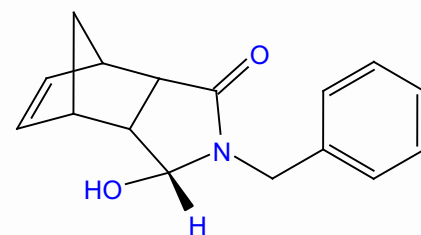


Рис. A2.18 ІК-спектр сполуки **4.3b**, KBr



Spectrum from ...dnepr\kas`yan\2009\03\ims-22-dep_30.03.2009.xms
Scan No: 51, Time: 0.470 minutes
3 points averaged. Background corrected (E).
Comment: 0.470 min. Scans: 50-52 40.0:450.0> Ion: NA RIC: 8.937e+9
Pair Count: 47 MW: 0 Formula: None
CAS No: None Acquired Range: 40 - 450 m/z



Method Description: EI

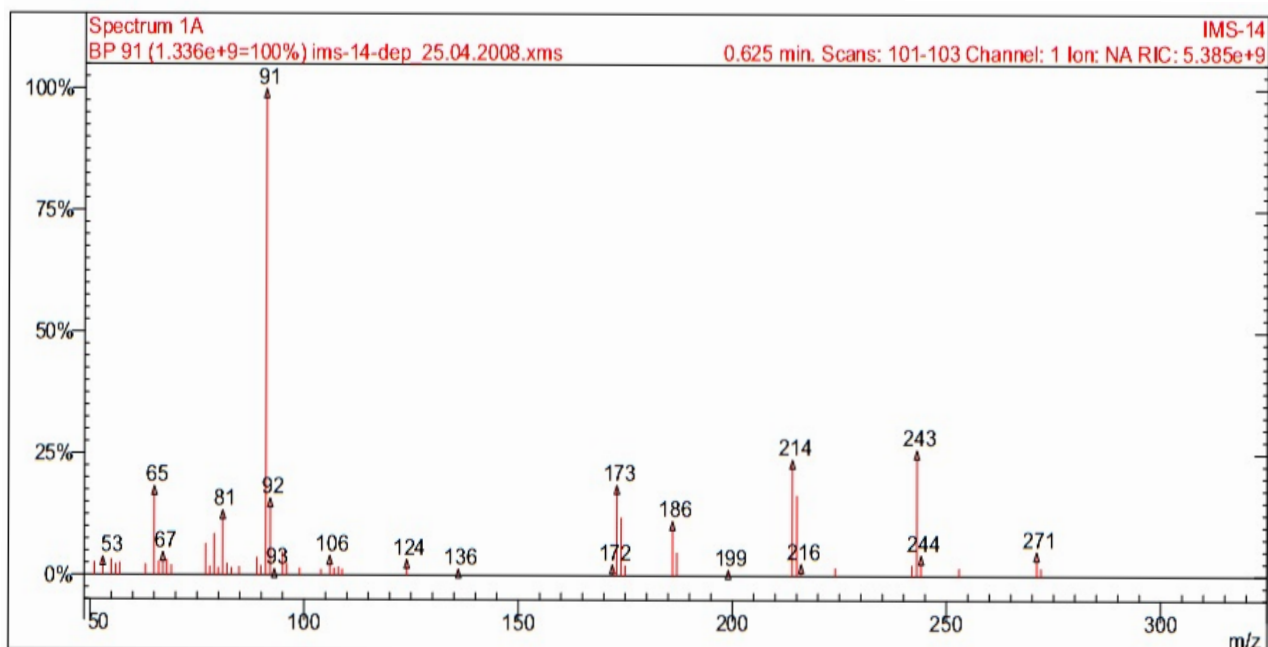
Scan 1 Channel Description: 40.0:450.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 450 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
40	1.443e+7	20	78	2.172e+7	30	98	2.230e+7	31
41	3.671e+7	52	79	8.078e+7	113	104	2.274e+7	32
43	2.083e+7	29	80	1.799e+7	25	105	1.615e+7	23
51	2.804e+7	39	81	2.083e+7	29	106	5.771e+8	810
53	2.217e+7	31	82	1.437e+7	20	107	5.387e+7	76
55	1.020e+8	143	83	7.077e+7	99	110	1.866e+8	262
56	3.350e+7	47	84	6.204e+7	87	111	2.534e+8	356
57	5.317e+7	75	85	4.080e+7	57	112	4.055e+7	57
63	1.788e+7	25	89	2.346e+7	33	115	1.430e+7	20
65	1.344e+8	189	90	1.506e+7	21	145	1.621e+7	23
66	1.713e+8	240	91	7.117e+8	999	149	3.962e+7	56
67	3.332e+7	47	92	8.193e+7	115	189	5.162e+8	724
69	2.645e+7	37	93	2.337e+7	33	190	7.318e+7	103
70	1.432e+7	20	94	1.920e+7	27	255	2.411e+7	34
71	3.140e+7	44	95	2.149e+7	30	256	1.442e+7	20
77	8.083e+7	113	97	2.950e+7	41			

Рис. А3.1 Мас-спектр сполуки **2.9b**, 70 эВ



Spectrum from ...es\dnepri\kas`yan\2008\ims-14-dep_25.04.2008.xms

Scan No: 102, Time: 0.625 minutes

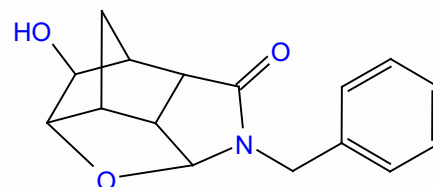
3 points averaged. Not background corrected.

Name: IMS-14

Comment: Varian1200L; EI; Electron Energy:70eV

Pair Count: 51 MW: 271 Formula: None

CAS No: None Acquired Range: 50 - 450 m/z



Method Description: EI

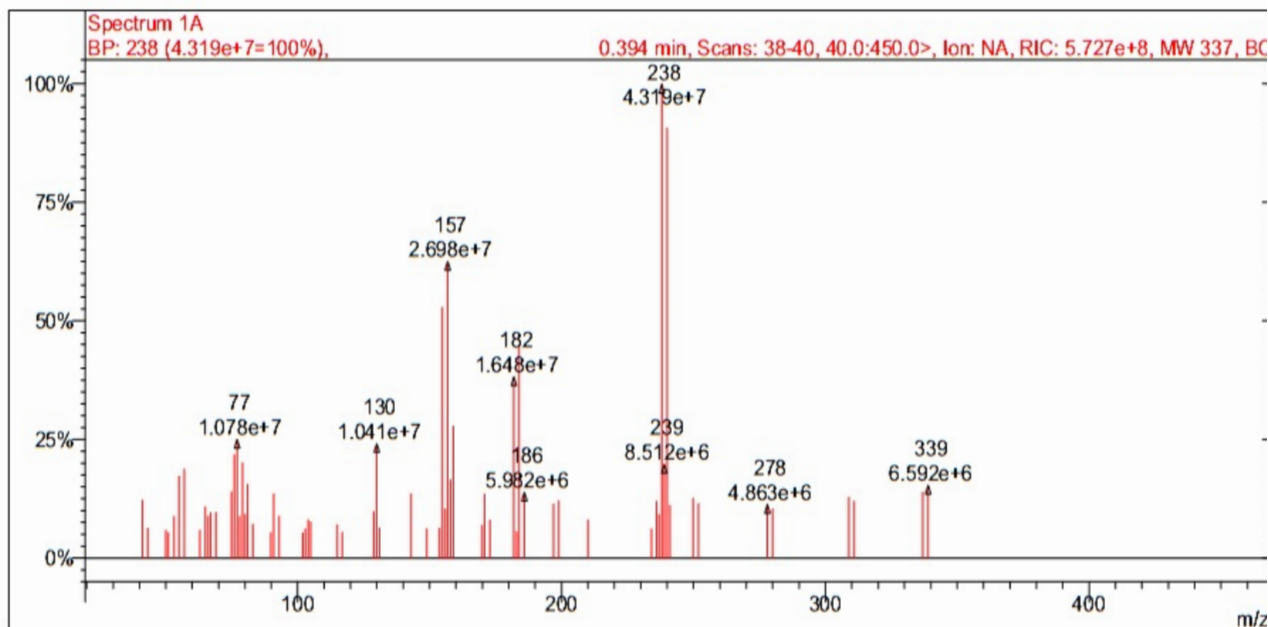
Scan 1 Channel Description: 50.0 - 450.0 >

Scan Information: cp = 1.0 PSI

Precursor Mass Range: 50 - 450 m/z

Ion	Int	%BP	Ion	Int	%BP	Ion	Int	%BP
51	3.426e+7	2.6	83	1.932e+7	1.4	172	2.926e+7	2.2
53	4.968e+7	3.7	85	2.179e+7	1.6	173	2.475e+8	18.5
55	4.211e+7	3.2	89	4.714e+7	3.5	174	1.588e+8	11.9
56	2.899e+7	2.2	90	2.439e+7	1.8	175	2.728e+7	2.0
57	3.303e+7	2.5	91	1.336e+9	100.0	186	1.494e+8	11.2
63	2.844e+7	2.1	92	2.103e+8	15.7	187	6.316e+7	4.7
65	2.430e+8	18.2	93	1.631e+7	1.2	199	1.542e+7	1.2
66	3.548e+7	2.7	95	6.299e+7	4.7	214	3.188e+8	23.9
67	6.197e+7	4.6	96	3.041e+7	2.3	215	2.205e+8	16.5
68	4.111e+7	3.1	99	1.811e+7	1.4	216	3.218e+7	2.4
69	2.587e+7	1.9	104	1.496e+7	1.1	224	2.150e+7	1.6
77	8.471e+7	6.3	106	5.322e+7	4.0	242	2.955e+7	2.2
78	2.299e+7	1.7	107	1.876e+7	1.4	243	3.453e+8	25.9
79	1.120e+8	8.4	108	2.120e+7	1.6	244	5.628e+7	4.2
80	1.934e+7	1.4	109	1.557e+7	1.2	253	2.076e+7	1.6
81	1.770e+8	13.3	124	4.279e+7	3.2	271	6.649e+7	5.0
82	3.087e+7	2.3	136	1.661e+7	1.2	272	2.147e+7	1.6

Рис. А3.2 Мас-спектр сполуки **2.18b**, 70 эВ



Spectrum from ...pr'kas`yan\2009\03\ims-19-r1-dep_16.03.2009.xms

Scan No: 39, Time: 0.394 minutes

3 points averaged. Background corrected.

Name: IMS-19-DEP

Comment: Varian 1200 L; EI; electron energy 70 eV

Pair Count: 65 MW: 337 Formula: None

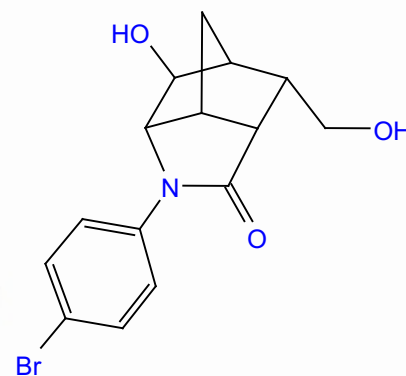
CAS No: None Acquired Range: 40 - 450 m/z

Method Description: EI

Scan 1 Channel Description: 40.0:450.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

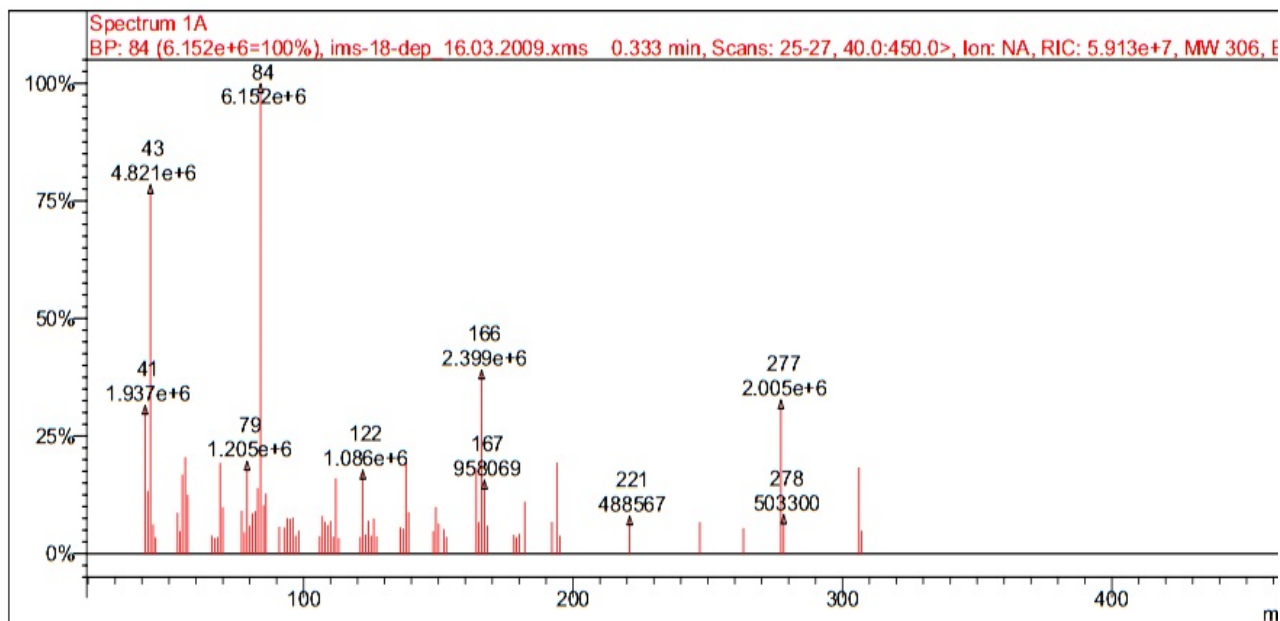
Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 450 m/z



Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
41	5.276e+6	122	93	3.817e+6	88	183	2.394e+6	55
43	2.729e+6	63	102	2.296e+6	53	184	1.936e+7	448
50	2.524e+6	58	103	2.641e+6	61	186	5.982e+6	138
51	2.315e+6	54	104	3.486e+6	81	197	4.917e+6	114
53	3.789e+6	88	105	3.293e+6	76	199	5.197e+6	120
55	7.457e+6	173	115	3.042e+6	70	210	3.484e+6	81
57	8.086e+6	187	117	2.349e+6	54	234	2.658e+6	61
63	2.543e+6	59	129	4.214e+6	97	236	5.161e+6	119
65	4.678e+6	108	130	1.041e+7	241	237	3.961e+6	92
66	3.810e+6	88	131	2.760e+6	64	238	4.319e+7	999
67	4.128e+6	95	143	5.853e+6	135	239	8.512e+6	197
69	4.158e+6	96	149	2.668e+6	62	240	3.914e+7	905
75	6.029e+6	139	154	2.719e+6	63	241	4.798e+6	111
76	9.401e+6	217	155	2.281e+7	528	250	5.439e+6	126
77	1.078e+7	249	156	4.483e+6	104	252	4.959e+6	115
78	3.796e+6	88	157	2.698e+7	624	278	4.863e+6	112
79	8.673e+6	201	158	7.110e+6	164	280	4.460e+6	103
80	3.981e+6	92	159	1.200e+7	278	309	5.540e+6	128
81	6.715e+6	155	170	2.965e+6	69	311	5.178e+6	120
83	3.068e+6	71	171	5.832e+6	135	337	5.993e+6	139
90	2.325e+6	54	173	3.452e+6	80	339	6.592e+6	152
91	5.853e+6	135	182	1.648e+7	381			

Рис. А3.3 Мас-спектр сполуки **2.19g**, 70 эВ



Spectrum from ...dnepr\kas\yan\2009\03\ims-18-dep_16.03.2009.xms

Scan No: 26, Time: 0.333 minutes

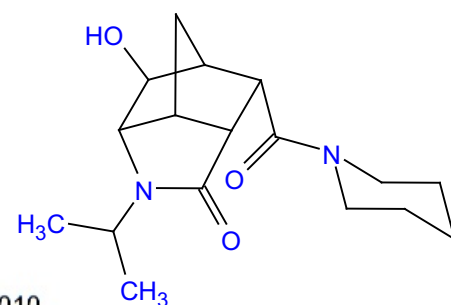
3 points averaged. Background corrected.

Name: IMS-18-DEP

Comment: Varian 1200 L; EI; electron energy 70 eV

Pair Count: 75 MW: 306 Formula: None

CAS No: None Acquired Range: 40 - 450 m/z



Method Description: EI

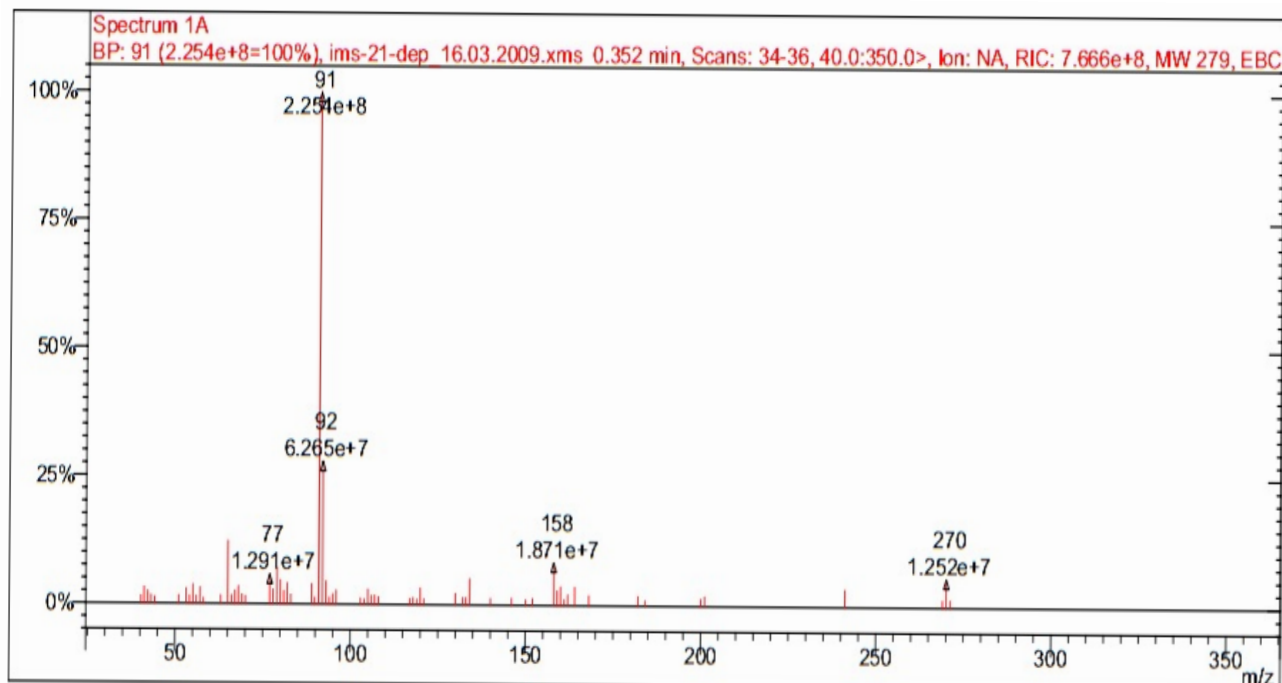
Scan 1 Channel Description: 40.0:450.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 450 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
41	1.937e+6	315	91	344466	56	139	537517	87
42	811433	132	93	334766	54	148	288125	47
43	4.821e+6	783	94	458162	74	149	603135	98
44	373876	61	95	447509	73	150	383823	62
45	204800	33	96	465081	76	152	313292	51
53	527782	86	97	227025	37	153	210800	34
54	288733	47	98	294933	48	164	1.113e+6	181
55	1.026e+6	167	106	220515	36	165	402137	65
56	1.255e+6	204	107	485727	79	166	2.399e+6	390
57	762433	124	108	410958	67	167	958069	156
66	228585	37	109	364272	59	168	360437	59
67	195145	32	110	421205	68	178	236668	38
68	207944	34	111	215171	35	179	203007	33
69	1.178e+6	191	112	977356	159	180	252188	41
70	597078	97	113	197347	32	182	672985	109
77	552711	90	121	209909	34	192	407120	66
78	270529	44	122	1.086e+6	176	194	1.184e+6	192
79	1.205e+6	196	123	240858	39	195	227973	37
80	357410	58	124	421733	68	221	488567	79
81	521200	85	125	227347	37	247	406248	66
82	547884	89	126	452996	74	263	328580	53
83	850138	138	127	219033	36	277	2.005e+6	326
84	6.152e+6	999	136	336891	55	278	503300	82
85	628748	102	137	319625	52	306	1.122e+6	182
86	777885	126	138	1.213e+6	197	307	294805	48

Рис. А3.4 Мас-спектр сполуки **3.32b**, 70 эВ



Spectrum from ...dnepr\kas`yan\2009\03\ims-21-dep_16.03.2009.xms

Scan No: 35, Time: 0.352 minutes

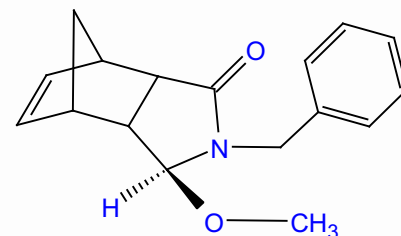
3 points averaged. Background corrected (E).

Name: IMS-21-DEP

Comment: Varian 1200 L; EI; electron energy 70 eV

Pair Count: 68 MW: 279 Formula: None

CAS No: None Acquired Range: 40 - 350 m/z



Method Description: EI

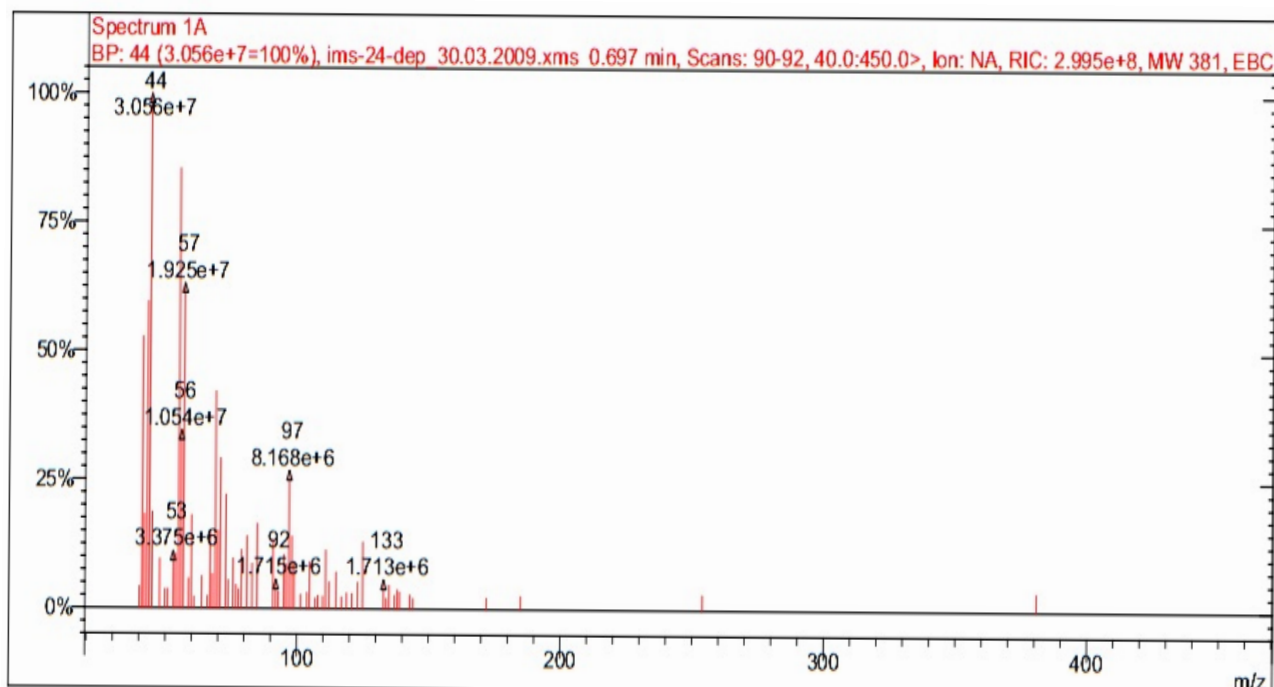
Scan 1 Channel Description: 40.0:350.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 350 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
40	3.384e+6	15	81	5.626e+6	25	132	3.186e+6	14
41	7.209e+6	32	82	9.167e+6	41	133	3.178e+6	14
42	5.475e+6	24	83	4.062e+6	18	134	1.149e+7	51
43	3.671e+6	16	89	8.879e+6	39	140	2.845e+6	13
44	2.887e+6	13	90	2.828e+6	13	146	3.040e+6	13
51	3.594e+6	16	91	2.254e+8	999	150	2.344e+6	10
53	6.603e+6	29	92	6.265e+7	278	152	2.925e+6	13
54	3.406e+6	15	93	1.007e+7	45	158	1.871e+7	83
55	8.376e+6	37	94	2.940e+6	13	159	6.432e+6	29
56	3.319e+6	15	95	4.421e+6	20	160	8.155e+6	36
57	7.075e+6	31	96	6.091e+6	27	161	2.576e+6	11
58	2.408e+6	11	103	2.693e+6	12	162	4.695e+6	21
63	3.663e+6	16	104	2.257e+6	10	164	8.015e+6	36
65	2.757e+7	122	105	6.656e+6	29	168	4.318e+6	19
66	3.703e+6	16	106	3.864e+6	17	182	4.206e+6	19
67	5.692e+6	25	107	4.039e+6	18	184	2.279e+6	10
68	7.671e+6	34	108	3.273e+6	15	200	3.138e+6	14
69	4.081e+6	18	117	2.537e+6	11	201	4.275e+6	19
70	3.446e+6	15	118	3.001e+6	13	241	7.518e+6	33
77	1.291e+7	57	119	2.289e+6	10	269	3.089e+6	14
78	6.338e+6	28	120	7.223e+6	32	270	1.252e+7	55
79	1.589e+7	70	121	2.480e+6	11	271	3.183e+6	14
80	1.046e+7	46	130	4.969e+6	22			

Рис. А3.5 Мас-спектр сполуки **4.3b**, 70 эВ



Spectrum from ...dneprkas`yan\2009\03\ims-24-dep_30.03.2009.xms

Scan No: 91, Time: 0.697 minutes

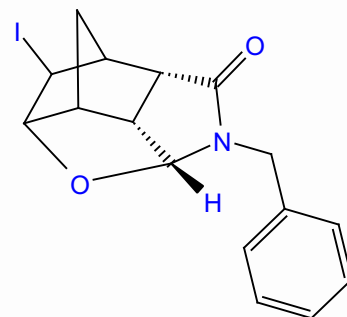
3 points averaged. Background corrected (E).

Name: IMS-24-DEP

Comment: Varian 1200 L; EI; electron energy 70 eV

Pair Count: 67 MW: 381 Formula: None

CAS No: None Acquired Range: 40 - 450 m/z



Method Description: EI

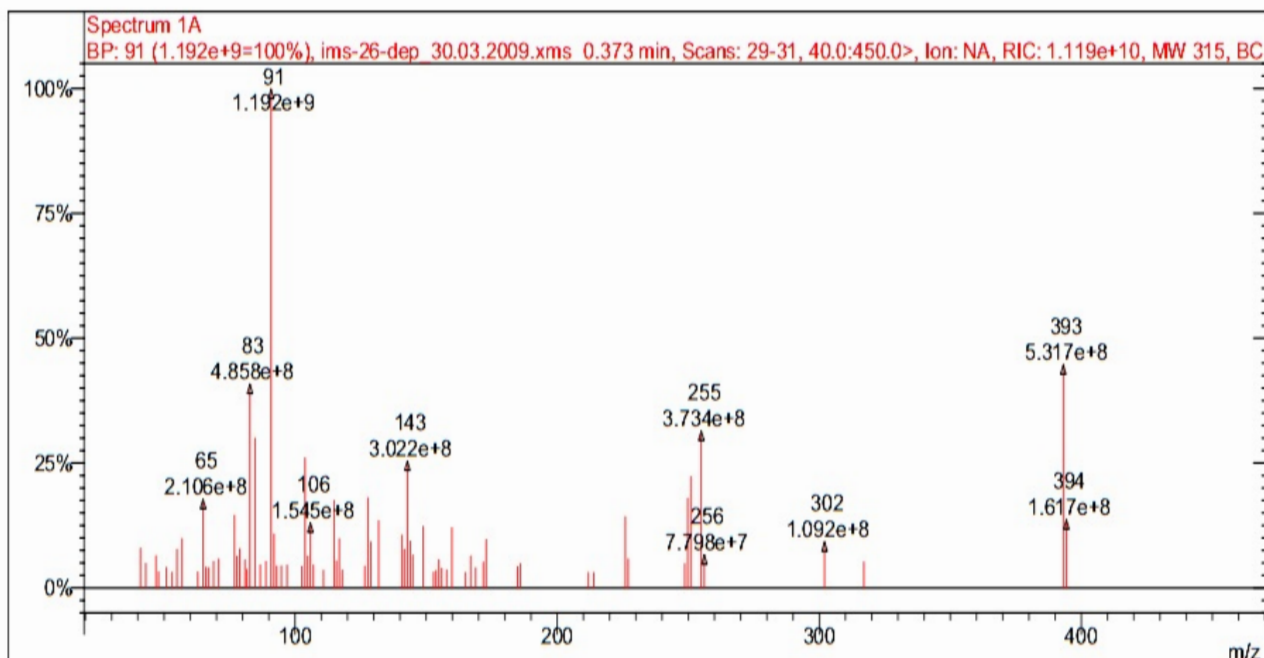
Scan 1 Channel Description: 40.0:450.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 450 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
40	1.275e+6	42	71	8.885e+6	290	108	777211	25
41	1.609e+7	526	73	6.729e+6	220	110	715364	23
42	5.565e+6	182	74	1.670e+6	55	111	3.460e+6	113
43	1.818e+7	594	76	2.950e+6	96	112	1.581e+6	52
44	3.056e+7	999	77	1.372e+6	45	115	2.159e+6	71
45	5.688e+6	186	78	1.114e+6	36	117	697326	23
48	2.917e+6	95	79	3.461e+6	113	119	925605	30
50	1.117e+6	37	81	4.272e+6	140	121	899495	29
51	1.134e+6	37	83	2.652e+6	87	123	1.562e+6	51
53	3.375e+6	110	85	5.016e+6	164	125	3.955e+6	129
54	3.222e+6	105	91	4.069e+6	133	133	1.713e+6	56
55	2.607e+7	852	92	1.715e+6	56	134	614715	20
56	1.054e+7	345	93	999703	33	135	1.393e+6	46
57	1.925e+7	629	95	3.179e+6	104	137	803386	26
59	1.752e+6	57	96	2.646e+6	87	138	1.129e+6	37
60	5.501e+6	180	97	8.168e+6	267	139	994225	33
61	671050	22	98	4.273e+6	140	143	824742	27
64	1.891e+6	62	99	2.759e+6	90	144	620753	20
66	721409	24	101	824257	27	172	672083	22
67	4.606e+6	151	104	940341	31	185	782046	26
68	2.029e+6	66	105	2.770e+6	91	254	915999	30
69	1.285e+7	420	107	614763	20	381	1.081e+6	35
70	4.599e+6	150						

Рис. А3.6 Мас-спектр сполуки 4.9, 70 эВ



Spectrum from ...dnepr\kas`yan\2009\03\ims-26-dep_30.03.2009.xms

Scan No: 30, Time: 0.373 minutes

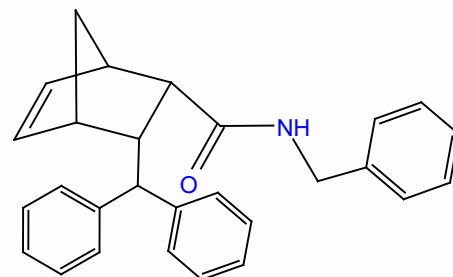
3 points averaged. Background corrected.

Name: IMS-26-DEP

Comment: Varian 1200 L; EI; electron energy 70 eV

Pair Count: 74 MW: 315 Formula: None

CAS No: None Acquired Range: 40 - 450 m/z



Method Description: EI

Scan 1 Channel Description: 40.0:450.0> EI;Det 0;WI Q1 Cal;ST 0.010

Scan Information: cp = 1.0 mTorr

Precursor Mass Range: 40 - 450 m/z

Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm	Ion	Int	Norm
41	9.455e+7	79	93	5.171e+7	43	155	6.689e+7	56
43	5.836e+7	49	95	5.208e+7	44	156	4.652e+7	39
47	7.619e+7	64	97	5.379e+7	45	158	4.231e+7	35
48	3.803e+7	32	103	5.097e+7	43	160	1.432e+8	120
51	4.860e+7	41	104	3.099e+8	260	165	3.626e+7	30
53	3.663e+7	31	105	7.539e+7	63	167	7.562e+7	63
55	9.165e+7	77	106	1.545e+8	130	169	4.773e+7	40
57	1.170e+8	98	107	5.412e+7	45	172	6.091e+7	51
63	3.739e+7	31	111	4.141e+7	35	173	1.150e+8	96
65	2.106e+8	177	115	2.082e+8	175	185	4.995e+7	42
66	4.881e+7	41	116	6.374e+7	53	186	5.750e+7	48
67	4.763e+7	40	117	1.167e+8	98	212	3.612e+7	30
69	6.303e+7	53	118	4.210e+7	35	214	3.607e+7	30
71	6.831e+7	57	127	5.109e+7	43	226	1.695e+8	142
77	1.727e+8	145	128	2.146e+8	180	227	6.892e+7	58
78	7.547e+7	63	129	1.093e+8	92	249	5.736e+7	48
79	9.265e+7	78	132	1.599e+8	134	250	2.134e+8	179
81	6.618e+7	55	141	1.255e+8	105	251	2.650e+8	222
82	4.413e+7	37	142	9.167e+7	77	255	3.734e+8	313
83	4.858e+8	407	143	3.022e+8	253	256	7.798e+7	65
85	3.569e+8	299	144	1.111e+8	93	302	1.092e+8	92
87	5.464e+7	46	145	7.782e+7	65	317	6.144e+7	52
89	6.252e+7	52	149	1.463e+8	123	393	5.317e+8	446
91	1.192e+9	999	153	3.698e+7	31	394	1.617e+8	136
92	1.282e+8	107	154	4.100e+7	34			

Рис. А3.7 Мас-спектр сполуки 4.8, 70 эВ