

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН БЕЛАРУСИ»

УДК 547.512+547.26+547-312+547-314+547.284+577.19

ЗУБРИЦКИЙ
ДМИТРИЙ МИХАЙЛОВИЧ

**СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ОКСИЦИКЛОПРОПАНОВ
РЕАКЦИЕЙ 1,3-ЦИКЛИЗАЦИИ И ИХ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ
РАСЩЕПЛЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯМИ ГИПЕРВАЛЕНТНОГО ИОДА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2022

Научная работа выполнена в Белорусском государственном университете.

Научный руководитель: **Кананович Дмитрий Геннадьевич**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории элементоорганического синтеза Белорусского государственного университета (до 2011 г.); старший научный сотрудник факультета химии и биотехнологии Таллиннского технологического университета (с 2011 г.)

Официальные оппоненты: **Барановский Александр Вячеславович**, доктор химических наук, заведующий лабораторией физико-химических методов исследования Института биоорганической химии НАН Беларуси

Безбородов Владимир Степанович, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии факультета технологии органических веществ Белорусского государственного технологического университета

Оппонирующая организация: Институт физико-органической химии НАН Беларуси

Защита состоится «22» февраля 2023 г. в 13.00 на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого Совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(17)3979612.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «16» января 2023 г.

Ученый секретарь
Совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук



Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Циклопропанола являются полезными интермедиатами в синтезе многих классов органических соединений благодаря своей способности в мягких условиях вступать в реакции раскрытия трехчленного цикла. При этом использование стереоизомерно чистых полизамещенных циклопропанолов открывает широкие синтетические возможности для стереоселективного получения разнообразных функционально замещенных алифатических соединений с разветвленным углеродным скелетом. В то же время, известные методы синтеза полизамещенных циклопропанолов немногочисленны, что ограничивает сферу синтетического применения этих соединений.

Примером тризамещенных циклопропанолов являются ($n+3$)-алкилзамещенные бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олы, доступные в виде индивидуальных экзо- и эндо-стереоизомеров посредством металл-индуцируемой 1,3-циклизации 2-(1-иодакил)циклоалкан-1-онов. Синтетическую ценность этих веществ демонстрирует стереоспецифичная окислительная фрагментация их трехчленного кольца действием (диацетоксиiodo)бензола $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в уксусной кислоте или метаноле. В результате реакции из экзо- и эндо-изомеров исходного циклопропанола образуются соответственно *транс*- и *цис*-непределенные карбоновые кислоты или их метиловые эфиры с исключительной стереохимической чистотой двойной связи.

(Диацетоксиiodo)бензол, используемый в упомянутой выше реакции окислительного расщепления циклопропанолов, является представителем многочисленных соединений гипервалентного иода, которые благодаря ряду уникальных химических свойств и высокой реакционной способности приобрели большое значение в современной синтетической практике. Наши исследования привели к открытию новых превращений циклопропанолов с участием соединений гипервалентного иода, что значительно расширило синтетическую ценность циклопропанолов как интермедиатов в органическом синтезе и способствовало, наряду с работами других групп, всплеску активности в этой области.

Настоящее диссертационное исследование посвящено разработке удобного способа получения ($n+3$)-замещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов, а также изучению реакций циклопропанолов с соединениями гипервалентного иода и расширению на этой основе круга их синтетически полезных превращений, с практическим приложением к синтезу природных веществ.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами. Диссертационная работа выполнялась в рамках тематики научных исследований, проводимых в научно-исследовательской лаборатории элементоорганического синтеза и на кафедре органической химии Белорусского государственного университета: проект ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина», подпрограмма «Химфармсинтез»,

тема НИР «Направленный синтез органических веществ лекарственного назначения на основе реакций напряженных карбо- и гетероциклических систем», 2010-2013 гг., № гос. рег. 20114349. Договор № 186/42 с РУП «Институт защиты растений» в рамках ОНТП «Импортозамещающая продукция», тема НИР «Разработать способ получения действующего вещества феромона томатной минирующей моли, изготовить опытные партии феромонного препарата», 2012-2014 гг., № гос. рег. 20081450.

Цель и задачи исследования. Цели исследования: а) разработать стереоселективный метод получения функционально замещенных бициклических циклопропанолов из соответствующих α,β -ненасыщенных карбонильных соединений для использования в синтезе природных соединений; б) разработать на основе окислительной фрагментации замещенных оксикicloпропанов соединениями гипервалентного иода методы синтеза лактонов, а также смешанных ангидридов карбоновых кислот, которые могут быть использованы в качестве интермедиатов в получении практически важных соединений; в) изучить взаимодействие циклопропанолов с соединениями гипервалентного иода с целью расширения круга синтетически полезных превращений оксикicloпропановых соединений; г) разработать на основе окислительной фрагментации полизамещенных оксикicloпропанов методы синтеза ряда практически значимых соединений.

Указанные цели достигались решением следующих задач:

1. Улучшить метод получения $(n+3)$ -замещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов металл-индуцируемой восстановительной 1,3-циклизацией 2-(1-иодалкил)циклоалкан-1-онов, распространить этот метод на получение кислород-замещенных в боковой цепи бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов и изучить диастереоселективность реакции в этом случае.

2. Изучить окислительную фрагментацию замещенных в боковой цепи бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов и иных циклопропанолов действием [бис(ацилокси)иодо]бензолов и разработать на этой основе способы получения стереохимически чистых непредельных и насыщенных лактонов, а также смешанных ангидридов карбоновых кислот.

3. С использованием окислительной фрагментации гидроксикicloпропанов действием (диацетоксииодо)бензола разработать новый подход к стереоселективному синтезу основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*) – опасного вредителя формирующихся томатов.

4. Изучить взаимодействие оксикicloпропанов с соединениями гипервалентного иода – производными бензиодоксола – и оценить возможность раскрытия циклопропанового кольца этими реагентами с формальным переносом нуклеофильной группы с последних: разработать синтетически полезные превращения на этой основе.

Научная новизна:

1. Улучшен метод стереоселективного синтеза замещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов. Улучшенный метод позволил в ряде случаев

достичь существенно больших выходов продуктов и диастереоселективности реакции их образования по сравнению с ранее предложенным методом синтеза этих веществ.

2. Изучена фрагментация замещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов и иных циклопропанолов действием [бис(ацилокси)иодо]бензолов и разработаны методы синтеза из них насыщенных и стереохимически чистых непредельных лактонов и смешанных ангидридов карбоновых кислот. Это расширило перечень синтетически полезных превращений циклопропанолов и круг продуктов, образующихся из них при взаимодействии с соединениями гипервалентного иода.

3. Предложена новая схема синтеза основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*), в которой решены проблемы, связанные со стереоселективным формированием (*3E*)-двойной углерод-углеродной связи в молекуле.

4. Разработан новый подход к синтезу β -трифторметилкетонов из легко доступных замещенных циклопропанолов, который открыл эффективный способ введения трифторметильной группы в β -положение к кетогруппе. Трифторметилирование алифатической цепи без какой-либо направляющей или активирующей функциональной группы – сложная задача в органическом синтезе, которая на примере синтеза β -трифторметилкетонов в основном решается авторами путем модификации фторированных исходных веществ, а не одностадийным введением CF_3 группы в β -положение к карбонильной группе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Улучшенный метод стереоселективного синтеза экзо-($n+3$)-алкил- и бензилоксиалкилзамещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов, который заключается в проведении реакции 1,3-циклизации β -иодкетонов в присутствии эквимолекулярного количества триизопропоксититан(IV) хлорида.

2. Метод синтеза насыщенных и стереохимически чистых непредельных лактонов из 1-(ω -гидроксиалкил)циклопропан-1-олов и ($n+3$)-гидроксиалкилзамещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов соответственно, который заключается в окислительной фрагментации гидроксициклопропанолов с помощью [бис(ацилокси)иодо]бензолов в апротонном растворителе и последующей лактонизации промежуточных смешанных ангидридов секокислот с использованием каталитических количеств трифлата скандия(III) или без него, а также метод получения смешанных ангидридов карбоновых кислот из оксциклопропанов, который заключается в их взаимодействии с [бис(ацилокси)иодо]бензолами в апротонном растворителе.

3. Схема стереоселективного синтеза основного компонента полового феромона опасного вредителя формирующихся томатов – томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*).

4. Метод превращения оксциклопропанов в β -трифторметилкетоны, который заключается в их раскрытии реагентом Тогни в присутствии хлорида меди(I).

Личный вклад соискателя ученой степени заключается в выполнении экспериментальной части работы, разработке методик, установлении структуры синтезированных соединений, анализе литературных данных. Эксперименты по синтезу β -трифторметилкетонов (публикация [3]) проводились совместно с Коник Юлией Андреевной (БГУ). В оптимизации нескольких стадий в разработанном соискателем синтезе основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (публикация [4]) помощь оказал Исаков Владимир Евгеньевич (БГУ). Вклад соискателя в публикацию [5] заключался в разработке подхода к синтезу амидов из циклопропанолов через образование смешанных ангидридов. Для его использования в сотрудничестве с коллегами из Таллиннского технологического университета им было предоставлено, наряду с разработанной методикой, также используемое в ней соединение гипервалентного иода, которое было синтезировано соискателем в БГУ. Автор также внес значительный вклад в обсуждение полученных результатов и подготовку публикаций.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Часть полученных в ходе выполнения работы результатов была представлена на V Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Химия в современном мире» (Санкт-Петербург, Россия, 18-22 апреля 2011 г.), молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии-2015» (Шерегеш, Россия, 21-27 марта 2015 г.), конференции «Balticum Organicum Syntheticum» (Рига, Латвия, 3-6 июля 2016 г.), 18-ом Международном симпозиуме Tetrahedron, Elsevier (Будапешт, Венгрия, 27-30 июня 2017 г.). Полевые испытания синтезированного соискателем основного компонента полового феромона томатной минирующей моли были проведены на базе «Сельскохозяйственного предприятия им. Трофимова» (с. Молодежное, Овидиопольский район, Одесская область, Украина).

Опубликование результатов диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 10 научных работах, среди которых 6 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, и тезисы 4 докладов. Общее количество опубликованных страниц 54 (6,8 авторских листа).

Структура и объем диссертации. Работа состоит из перечня сокращений и (или) условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, библиографического списка и приложения. Диссертация изложена на 152 страницах и содержит 17 рисунков на 4 страницах, 27 таблиц на 8 страницах, 116 схем на 25 страницах, библиографический список (включающий 281 процитированную работу и 10 публикаций соискателя) на 21 странице и приложение на 4 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Методы стереоселективного синтеза три- и более замещенных оксидциклопропанов и реакции раскрытия их трехуглеродного цикла соединениями гипервалентного иода (обзор литературы)

Рассмотрены литературные данные по методам стереоселективного синтеза три- и более замещенных оксидциклопропанов, которые включают: а) циклопропанирование енолов и енолят-ионов карбенами и карбеноидными реагентами; б) внутримолекулярное замыкание трехчленного кольца реакциями 1,3-циклизации; в) циклопропанирование сложных эфиров карбоновых кислот титанадициклопропановыми реагентами; г) трансформации предшественников, содержащих циклопропановое кольцо. Также рассмотрены литературные данные о реакциях раскрытия трехуглеродного цикла оксидциклопропанов соединениями гипервалентного иода.

Глава 2. Стереоселективный синтез оксидциклопропанов реакцией 1,3-циклизации и их окислительное расщепление соединениями гипервалентного иода (результаты и их обсуждение)

Ранее на кафедре органической химии БГУ разработан (Кананович Д.Г.) метод получения *экзо*-/*эндо*-алкилзамещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов **1** путем обработки α,β -непредельных кетонов **2** иодоводородом и последующей внутримолекулярной циклизации промежуточных β -иодкетонов **3** цинком в присутствии триметилхлорсилана (схема 1, метод А). Однако на некоторых субстратах реакция приводила к продуктам **1** с невысокими выходами и стереоселективностью [1].

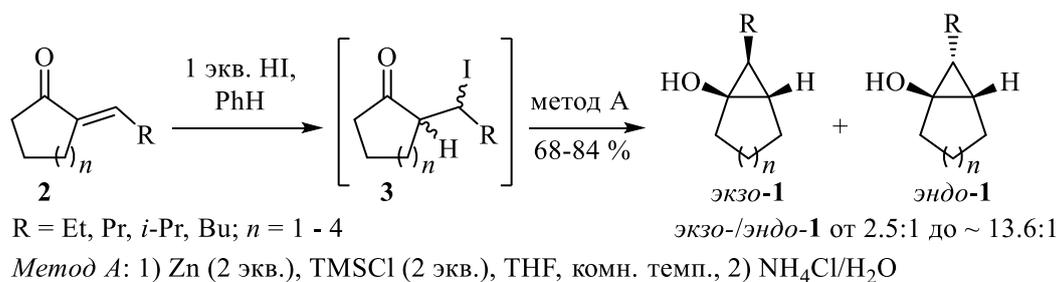


Схема 1. – Получение алкилзамещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов **1**

Ценность полученных после хроматографического разделения диастереомерно чистых циклопропанолов продемонстрирована (Кананович Д.Г.) их стереоспецифичным расщеплением с помощью диацетоксиодобензола в стереоизомерно чистые непредельные карбоновые кислоты и их метиловые эфиры и использованием последних в эффективных схемах получения некоторых половых феромонов насекомых-вредителей. Настоящее диссертационное исследование посвящено улучшению ранее предложенного метода синтеза бициклических циклопропанолов, а также расширению круга синтетически полезных превращений оксидциклопропанов с участием соединений гипервалентного иода и использованию их в стереоселективном синтезе природных соединений.

2.1 Улучшенный метод получения бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов. Применение в синтезе капсаицина [1, 2]

Предполагалось, что реакция на схеме, представленной выше, протекает через промежуточное образование β -металлокетонных интермедиатов. Допуская большую стерическую нагруженность β -титанокетонов в сравнении с β -цинккетонами, генерируемыми в условиях метода А, была предпринята попытка увеличить выход и стереоселективность реакции при использовании триизопророксититан(IV) хлорида (таблица 1, метод Б).

Добавление раствора β -иодкетона **3** в бензоле к суспензии цинка, предварительно активированного триметилхлорсиланом или 1,2-дибромэтаном, в тетрагидрофуране в присутствии $\text{TiCl}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ приводило к разогреву и потемнению реакционной смеси. После завершения реакции смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Циклопропанола **1в,г** были выделены с существенно большим выходом (95 %), по сравнению с выходами в методе А (73 % и 68 %), что, по-видимому, можно объяснить бóльшим смещением равновесия β -металлокетон – циклопропанолят металла в сторону соответствующего циклопропанолята вследствие оксофильности атома титана, в отличие от аналогичного равновесия для β -цинккетонов. В случае циклопропанола **1б** оба метода привели к практически одинаковым результатам как по диастереоселективности, так и по выходу. Лишь для циклопропанола **1а** наблюдалось незначительное снижение выхода продукта реакции в методе Б до 74 % (метод А – 84 %), однако при этом наблюдалось заметное увеличение *экзо*-диастереоселективности реакции, что, предположительно, связано со стерическими затруднениями при циклизации соответствующего β -металлокетона.

Таблица 1. – Сравнение двух методов получения бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов

Циклопропанол 1	Общий выход в методе А, %	<i>экзо-1</i> / <i>эндо-1</i>	Общий выход в методе Б, %	<i>экзо-1</i> / <i>эндо-1</i>
	(Кананович Д.Г.)		(настоящее исследование)	
1а (R = Et, <i>n</i> = 1)	84	2.5:1	74	7.2:1
1б (R = Bu, <i>n</i> = 1)	81	2.7:1	82	2.3:1
1в (R = <i>i</i> -Pr, <i>n</i> = 2)	73	13.6:1	95	10.9:1
1г (R = Pr, <i>n</i> = 4)	68	2.8:1	95	2.4:1

Образование циклопропанолов в данном превращении вероятнее всего протекает через промежуточное генерирование и внутримолекулярную циклизацию β -металлокетонов. В то же время, точная природа и строение промежуточных металлоорганических частиц остаются в настоящее время не вполне ясными. К образованию соответствующих циклопропанолятов может приводить как внутримолекулярная циклизация первоначально образующихся β -цинккетонных интермедиатов, катализируемая триизопророксититан(IV) хлоридом как кислотой Льюиса, так и внутримолекулярная циклизация β -титанокетонов, образующихся в результате переметаллирования. Кроме того,

последующие результаты нашего исследования (см. ниже) показали, что в ходе реакции имеет место обратимое обращение конфигурации β -атома углерода, связанного с металлом, что позволяет добиться 100 %-ного *экзо*-диастереоконтроля в случае присутствия хелатирующих заместителей в субстрате. Преимущественное образование *экзо*-изомеров **1а-г**, по-видимому, обусловлено их меньшей стерической загруженностью (а также соответствующих β -металлокетонных интермедиатов), по сравнению с *эндо*-изомерами. Особенно выраженное преобладание *экзо*-изомера для **1в** с объемным изопропильным заместителем хорошо согласуется с фактором стерического контроля. Синтетическая полезность улучшенного метода была продемонстрирована на примере высокостереоселективного синтеза капсаицина (*E*)-**7** – жгучей основы перцев рода *Capsicum* (семейство Пасленовых). Схема включает в качестве ключевых стадий окислительное расщепление триметилсилилового эфира циклопропанола *экзо*-**4в** в стереоизомерно чистую карбоновую кислоту (*E*)-**5в** и ацилирование ванилиламина **6** ее хлорангидридом (схема 2).

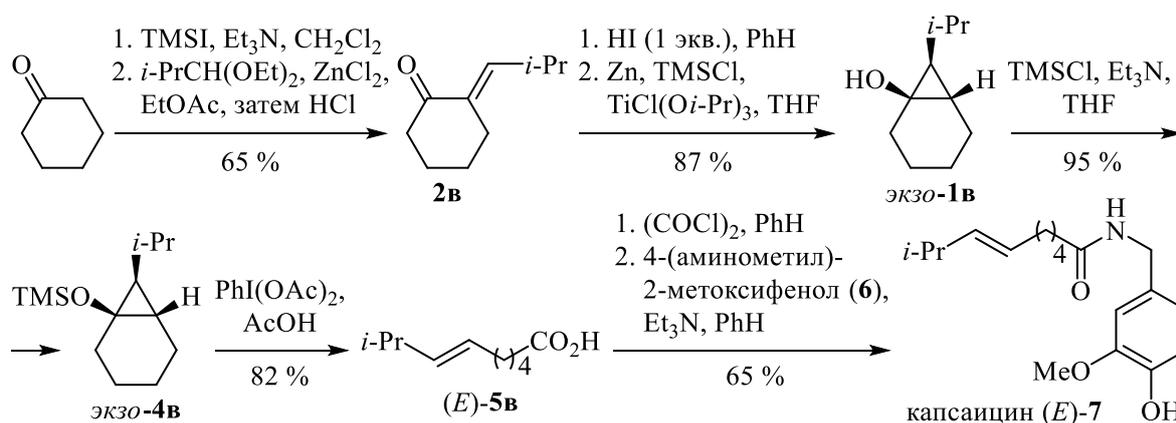


Схема 2. – Синтез капсаицина

Предложенный подход был также распространен на получение бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов **9** из α,β -непредельных кетонов **8** (схема 3, таблица 2), содержащих кислородсодержащий заместитель в алкилиденовой группе и полученных с выходами 70-82 % конденсацией циклоалканонов с бензилоксиальдегидами.

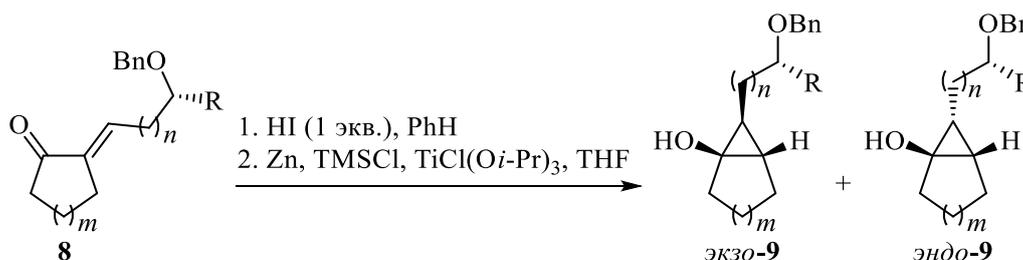
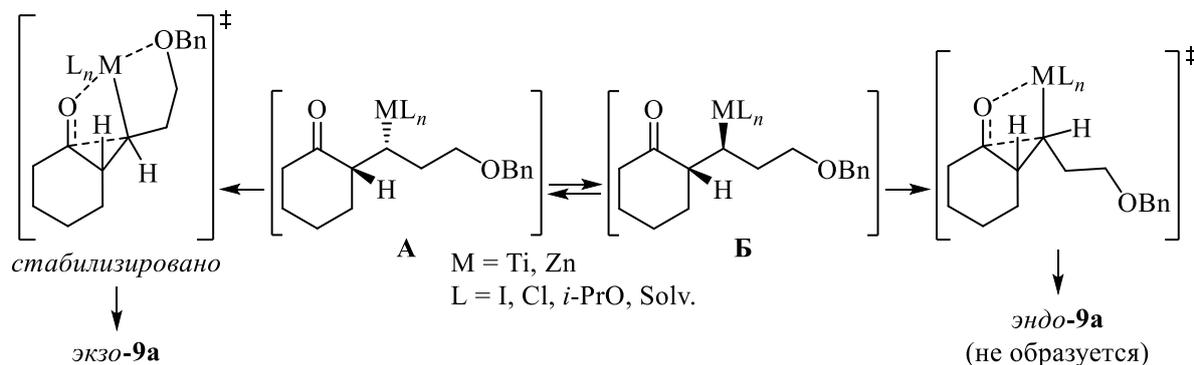


Схема 3. – Синтез бензилоксициклопропанолов **9** из кетонов **8**

Таблица 2. – Синтез бензилоксициклопропанолов **9** из кетонов **8**

Циклопропанол 9а-г	<i>m</i>	<i>n</i>	R	Суммарный выход 9 , %	экзо- 9 : эндо- 9
а	2	1	H	80	100 : 0
б	1	1	H	74	100 : 0
в	2	4	H	91	82 : 18
г	4	1	Me	87	85 : 15

Циклопропанолы **9а,б** были получены исключительно в виде *экзо*-диастереомеров, конфигурация подтверждалась 1D NOESY ЯМР экспериментами. Наблюдаемый стереохимический результат и 100 %-ное образование *экзо*-диастереомера из смеси ~ 1:1 диастереомерных β -иодкетонных можно объяснить возможностью хелатирования атома металла (цинка или титана) двумя атомами кислорода в переходном состоянии, что в условиях равновесия между диастереомерными β -металлокетонами **A** и **Б** приводит к смещению равновесия в сторону образования соответствующего *экзо*-циклопропанолита. В конечном итоге, *экзо*-циклопропанол образуется в качестве единственного продукта (схема 4). Кроме обращения конфигурации β -углеродного атома, связанного с металлом, механизм может включать и обратимое раскрытие трехуглеродного цикла циклопропанолитов цинка или титана, приводящее в результате к образованию более термодинамически устойчивого *экзо*-алкоголята.

Схема 4. – *Экзо*-диастереоконтроль в образовании циклопропанола *экзо*-**9а**

Снижение диастереоселективности реакции образования соединения **9г**, вероятно, может быть объяснено присутствием метильной группы у карбинольного атома углерода, стерически затрудняющей внутримолекулярное хелатирование. В случае спирта **9в** снижение диастереоселективности реакции, по-видимому, связано с удаленным взаимным расположением хелатирующих фрагментов в молекуле, в результате чего эффект хелатирования ослабевает и повышается содержание минорного изомера *эндо*-**9в**.

После удаления защитной бензильной группы в триметилсилиловых эфирах спиртов **9** гидрогенолизом (H_2 , 10 %-ный Pd/C, THF/ H_2O) полученные с выходами 91-94 % гидроксиалкилзамещенные бициклические циклопропанолы **10а-г** могут быть вовлечены в окислительное расщепление (диацетоксиидо)бензолом в метаноле со стереоспецифичным образованием гидроксизамещенных непредельных метиловых эфиров. Указанное

превращение было успешно использовано в синтезе основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (см. главу 2.3). Кроме того, гидроксильная группа в боковой цепи **10а-г** способна к внутримолекулярной циклизации с образованием макроциклических лактонов на стадии фрагментации циклопропанового кольца соединениями гипервалентного иода. Результаты исследования в этом направлении изложены далее (см. главу 2.2).

2.2 Разработка нового метода получения лактонов и смешанных ангидридов из циклопропанолов. Применение в синтезе (*R*)-(+)-рецифеоида [2, 5, 6, 7]

В стереоспецифическом окислительном расщеплении бициклических циклопропанолов фенилиодозоацетатом используемый протонный растворитель R'OH (спирт или карбоновая кислота) является одновременно и реагентом, участвуя в образовании связи углерод-кислород (схема 5).

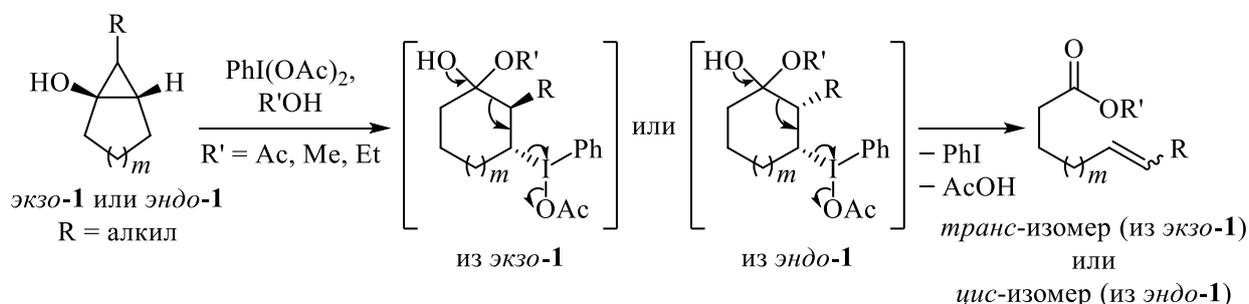


Схема 5. – Окислительная фрагментация бициклических циклопропанолов 1

Это позволило нам разработать подход к синтезу стереохимически чистых 9-13-членных непредельных лактонов **11** из диолов **10**. В этом случае источником атома кислорода, необходимым для формирования С-О связи, вместо протонного растворителя выступила гидроксильная группа в боковой цепи субстрата (схема 6, таблица 3).

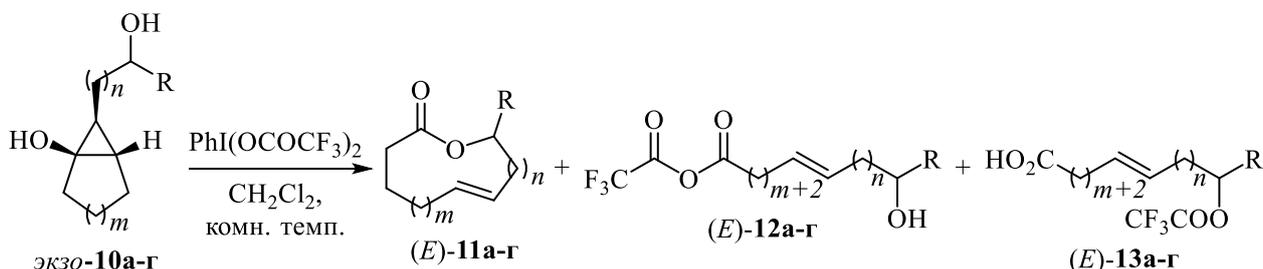


Схема 6. – Окислительная фрагментация диолов **10** в апротонной среде

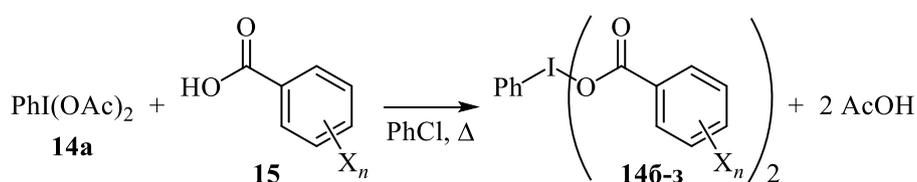
Таблица 3. – Образование лактонов **11** из диолов **10**

Субстрат экзо-10а-г	<i>m</i>	<i>n</i>	R	Выход (E)-11а-г, %
а	2	1	H	74
б	1	1	H	60
в	2	4	H	16
г	4	1	Me	76

Наряду с непредельным лактоном (*E*)-**11a** методом спектроскопии ЯМР ^1H отмечалось образование смешанного ангидрида **12a** в качестве начального побочного продукта, который постепенно превращался в продукт ацилирования **13a**. Кроме $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, был испытан и менее реакционноспособный $\text{PhI}(\text{OCOSH}_3)_2$. С последним реакция расщепления *экзо*-**10a** протекала в 4-5 раз медленнее, согласно мониторингу методом спектроскопии ЯМР ^1H (реакцию проводили в CDCl_3), но выход лактона (*E*)-**11a** остался примерно тем же (70 %). Наиболее высокие выходы циклических лактонов **11** достигались при проведении реакции в разбавленном растворе (0.03 М относительно субстрата **10**). При повышении концентрации (примерно до 1 М) выход лактона, согласно мониторингу хода реакции с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , уменьшался (до 60 % в случае (*E*)-**11a**), при этом увеличивалось содержание побочных нециклических соединений **12** и **13**.

Превращение циклопропанола *экзо*-**10в** в макролактон (*E*)-**11в** в стандартных условиях (таблица 3) протекало с низким выходом (16 %) вследствие удаленности первичной гидроксильной группы. Однако образующийся в качестве основного продукта смешанный ангидрид трифторуксусной кислоты (*E*)-**12в** может также служить предшественником в реакциях макролактонизации. Это побудило нас изучить превращение оксикicloпропанов в смешанные ангидриды карбоновых кислот для использования их в качестве ацилирующих агентов и в синтезе макроциклических лактонов.

С целью получения смешанных ангидридов ароматических карбоновых кислот из фенилиодозоацетата **14a** и замещенных бензойных кислот **15** с выходами 60-92 % был синтезирован ряд [бис(ароилокси)иодо]бензолов **14б-з** (схема 7).



Заместитель X и выход продуктов **14**, %

H (14б)	88	2-Br (14д)	68	3-NO ₂ (14ж)	92
2,4-Cl (14в)	80	2,4,6-Cl (14е)	82	4-NO ₂ (14з)	90
2,4-NO ₂ (14г)	60				

Схема 7. – Синтез [бис(ароилокси)иодо]бензолов 14

Вначале было изучено образование смешанных ангидридов при окислительной фрагментации модельного субстрата – 1-октилциклопропанола **16** (схема 8, таблица 4).

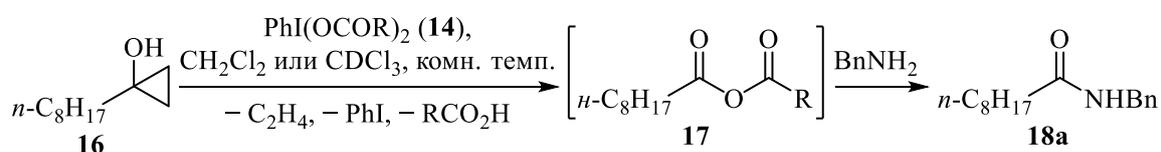


Схема 8. - Взаимодействие фенилиодозодикарбоксилатов 14 с 1-октилциклопропанолом

Таблица 4. – Взаимодействие соединений **14** с 1-октилциклопропанолом **16**

Опыт	Фенилиодозодикарбоксилат 14	Время реакции ¹ , мин	Выделенный выход 18а , %
1	14а	>> 120	22 ²
2	14б	~240	52
3	14в	– ³	58
4	14г	< 14	88
5	14д	95	91
6	14е	30	94
7	14ж	~90	95
8	14з	>> 1200 ⁴	–

Примечание:

1. Каждый опыт по генерированию смешанных ангидридов предварительно был проведен в ЯМР-ампуле, и протекание реакции контролировалось с помощью спектроскопии ЯМР ¹H (растворитель CDCl₃, концентрация субстрата 0.03 M), если не указано иное.

2. Также наблюдалось образование *N*-бензилацетамида **18б** (выход 44 %).

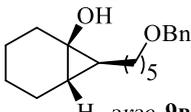
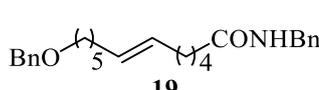
3. ЯМР контроль не проводили по причине очень плохой растворимости соединения **14в** в CDCl₃.

4. Соединение **14з** практически не растворялось в CDCl₃. Спустя 20 ч конверсия 1-октилциклопропанола в амид **18а** составила ~50 %.

Исходя из времени, необходимого для полной конверсии **16**, порядок реакционной способности соединений **14б-ж** соответствует порядку возрастания электроноакцепторного характера арильных заместителей в остатках карбоновых кислот, за исключением соединений **14в,з** с плохой растворимостью в хлороформе. После завершения реакции окисления циклопропанола **16** в реакционную смесь добавляли избыток свежеперегнанного бензиламина и выделяли устойчивый продукт ацилирования – *N*-бензилнонанамид **18а**.

По результатам скрининга наилучшие выходы продуктов ацилирования были получены с соединениями **14е,ж** (таблица 4, опыты 6, 7). Дальнейшие эксперименты проводили с этими веществами (таблица 5).

Таблица 5. – Взаимодействие реагентов **14е, 14ж** с циклопропанолом **16** или *экзо-9в* с последующей обработкой реакционной смеси различными нуклеофилами

Опыт	Субстрат	Реагент 14	Нуклеофил	Продукт реакции	Выход, %
1	16	14ж	Et ₂ NH	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -CONEt ₂ (18в)	90
2			MeNHOMe	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -CONMe(OMe) (18г)	82
3			BnOH	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ -CO ₂ Bn (18д)	92
4		14е	BnNH ₂		60

В опытах 1-2 (таблица 5), вследствие высокой реакционной способности генерируемого смешанного ангидрида, с высокими выходами были получены желаемые продукты *N*-ацилирования: амиды **18в** и **18г**. Амид **18г** является

представителем амидов Вайнреба, которые являются полезными реагентами в тонком органическом синтезе и широко применяются в получении природных соединений. Обработка смешанного ангидрида, полученного из соединения **16** и соединения **14ж**, бензиловым спиртом (опыт 3, таблица 5) с выходом 92 % позволила получить продукт *O*-ацилирования – бензилнонаноат **18д**. Из субстрата *экзо*-**9в** в опыте 4 был получен амид **19** с *транс*-двойной связью.

Синтетическая ценность разработанного метода получения смешанных ангидридов заключается в возможности синтеза разнообразных амидов из циклопропанолов в одну препаративную стадию, что может быть использовано, например, в целях генерации библиотек биоактивных соединений из единственного циклопропанового предшественника. Так, эффективное использование разработанного автором метода получения амидов из циклопропанолов было продемонстрировано в сотрудничестве с коллегами из Таллиннского технологического университета на примере синтеза (провел Gábor Zoltán Elek) циклопептида **20** – предшественника ингибитора деацетилаз гистонов (HDAC) **Ку-2** (схема 9) [5].

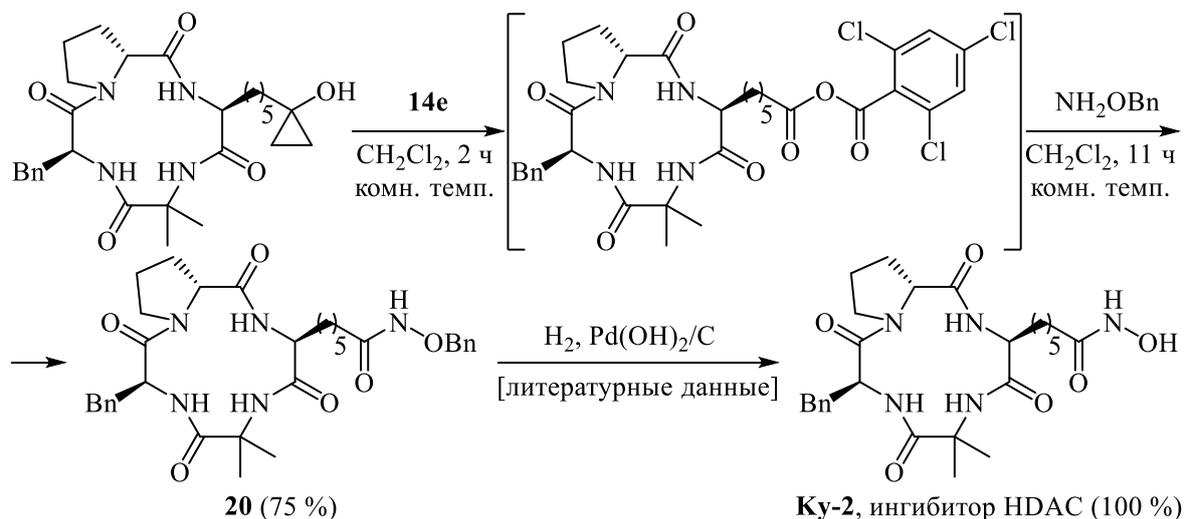


Схема 9. – Синтетическое применение разработанного метода получения смешанных ангидридов окислительной фрагментацией циклопропанолов

Соединение **Ку-2** – потенциальный противораковый агент, индуцирующий апоптоз клеток миеломы. Синтез циклопептида **20** был проведен с использованием синтезированного автором в БГУ соединения гипервалентного иода **14е** и в соответствии с общей разработанной им методикой, описанной выше.

В литературе описана макролактонизация смешанных ангидридов при помощи кислоты Льюиса, способствующей хелатированию и сближению соответствующих реакционных центров. В этой связи, для дальнейших исследований стандартными превращениями были синтезированы модельные субстраты **21а** и **21б** (схема 10).

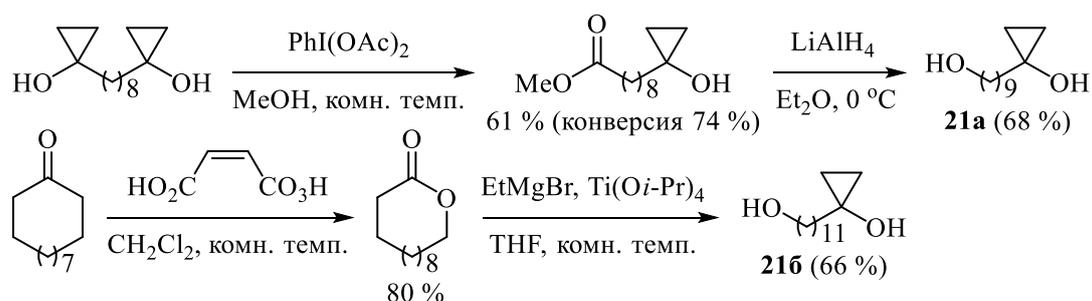


Схема 10. – Синтез оксидициклопропанов **21** для изучения получения из них макролактонов

Из диола **21a** и соединения **14ж** был получен *in situ* соответствующий смешанный ангидрид 3-нитробензойной кислоты и вовлечен в макролактонизацию в условиях лактонизации по Ямамото. Аналогичное превращение было проведено с субстратом **21b** и соединениями **14е**, **14ж** (схема 11, таблица 6).

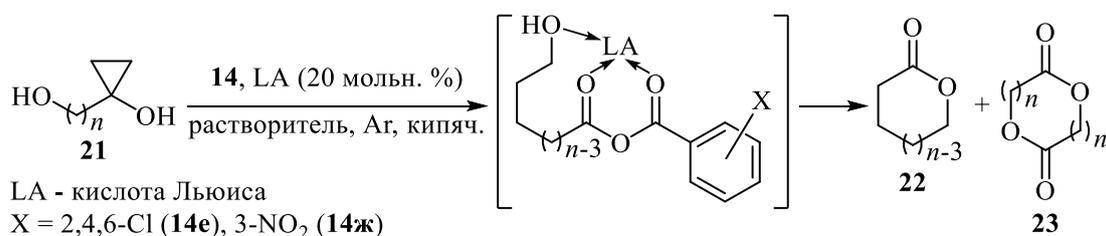


Схема 11. – Макролактонизация оксидициклопропанов **21** действием соединений **14**

Таблица 6. – Макролактонизация оксидициклопропанов **21** действием реагентов **14е**, **14ж**

Опыт	Субстрат 21	Реагент 14	X	LA	Растворители	Время, ч	Выход 22 , %	Выход 23 , %
1	21a (n = 9)	14ж	3-NO ₂	Sc(OTf) ₃	CH ₃ CN-THF	20	0 (выделен 12-гидрокси додекан-3-он 24 , выход 81 %)	
2	21a	14ж	3-NO ₂	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ CN	17	62 (22a)	14 (23a)
3	21b (n = 11)	14ж	3-NO ₂	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ CN	189	82 (22б)	10 (23б)
4	21б	14е	2,4,6-	Sc(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ CN	187	91	8
5	21б	14ж	3-NO ₂	Hf(OTf) ₄	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ CN	178	93	-

Проблема образования в результате первой пробной реакции этилкетона **24** – продукта раскрытия циклопропанового кольца – была решена заменой растворителей на смесь дихлорметана и ацетонитрила. Небольшая добавка ацетонитрила необходима для растворения трифлата скандия(III). В оптимизированных условиях, в присутствии каталитических количеств трифлатов скандия или гафния, макроциклические лактоны **22** были получены с выходами 62-93 %. Кроме того, длительное кипячение (45 ч) диола *экзо-10в* в присутствии трифлата скандия(III) и соединения **14е** позволило повысить выход лактона (*E*)-**11в** до 30 %, что примерно в два раза выше выхода, полученного при прямом расщеплении PhI(OOCCF₃)₂ (таблица 3).

Для демонстрации эффективности предложенного подхода к синтезу непределных лактонов нами был разработан синтез природного макролактона (*R*)-(+)-рецифеиолида (*E*)-**11г** (схема 12). Исходными веществами в синтезе служат коммерчески доступный циклооктанон и энантимерно обогащенный (*R*)-3-бензилоксибутаналь. Последний был получен с *e.e.* 65 % в три стадии из коммерчески доступного ацетоуксусного эфира путем последовательного асимметрического восстановления в нем β-кетогруппы, бензилирования гидроксильной функции и восстановления сложноэфирной группы до альдегидной.

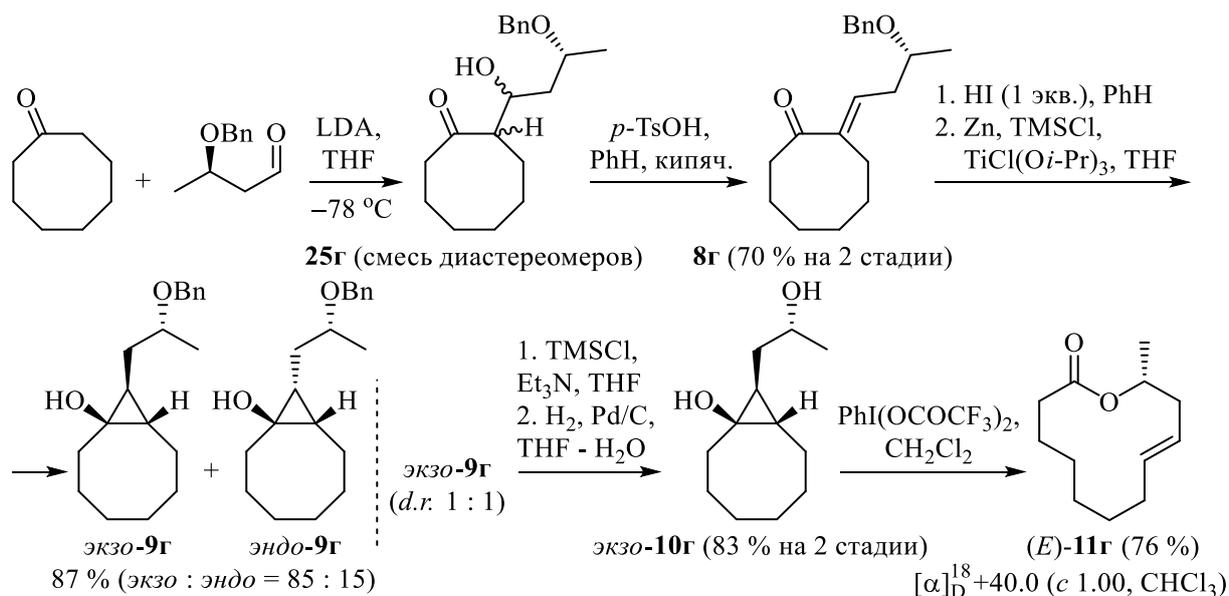


Схема 12. – Применение метода получения лактонов из диолов *экзо-10* в синтезе (*R*)-(+)-рецифеиолида

Конденсация (*R*)-3-бензилоксибутаналь с циклооктанонем под действием LDA и дегидратация альдоля **25г** привели к образованию кетона **8г** с суммарным выходом 70 % на две стадии. Последующая металл-индуцируемая восстановительная циклизация **8г** в соответствующие хиральные циклопропанола **9г** протекала с высоким суммарным выходом (87 %) и стереоселективностью продукта (*экзо*- : *эндо*- = 85 : 15). Спирты **9г** были получены в виде эквимолекулярной смеси диастереомеров и затем разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Промежуточное образование триметилсилилового эфира *экзо-9г* и гидрогенолиз на Pd/C в водном тетрагидрофуране с выходом 83 % на 2 стадии привели к образованию диола *экзо-10г*. Последний ввели в реакцию окислительной фрагментации циклопропанового кольца действием PhI(OCOCF₃)₂ в дихлорметане и получили энантимерно обогащенный макроциклический лактон (*E*)-**11г**.

2.3 Разработка нового подхода к синтезу основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*) [4, 8]

В ходе изучения металл-индуцируемой циклизации β-иодкетонов, полученных из бензилоксизамещенных α,β-непределных кетонов **8**, нами был

разработан новый подход к синтезу соединения **31** – основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*) (схема 13).

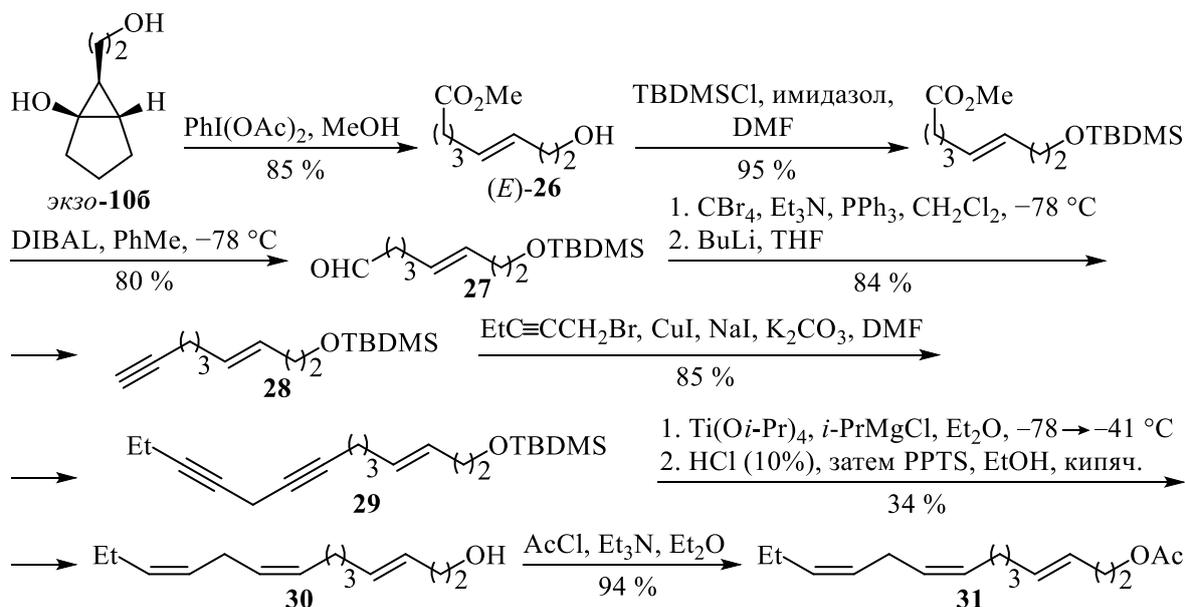


Схема 13. – Синтез основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*)

При расщеплении циклопропанола *экзо*-**106** (диацетоксиидо)бензолом в метаноле с выходом 85 % получен сложный эфир (*E*)-**26**. Последующая постановка защитной *трет*-бутилдиметилсилильной группы на гидроксильную функцию и восстановление сложноэфирной группировки до альдегидной действием диизобутилалюминийгидрида привели к образованию еналя **27** с выходом 76 % на две стадии. Альдегид **27** ввели во взаимодействие с тетрабромметаном и трифенилфосфином в присутствии триэтиламина с дальнейшим дегидробромированием промежуточного 1,1-дибромалкена действием избытка бутиллития. С выходом 84 % на две стадии был получен енин **28**, который затем ввели в кросс-сочетание с 1-бромпент-2-ином с образованием ендиина **29** (85 %). Восстановление двух тройных связей в соединении **29** осуществляли с помощью алкоксититана циклопропанового реагента, формирующегося *in situ* из тетраизопропоксида титана и изопропилмагнийхлорида. Восстановление протекало с высокой *Z*-диастереоселективностью, соединение **30** выделено с выходом 34 % на две стадии. Дальнейшее стандартное ацилирование непредельного спирта **30** привело к образованию целевого ацетата **31**. По результатам полевых испытаний, проведенных на томатах «Бобкат F₁» и «Перфектпил F₁», было установлено, что исследуемые образцы обладают высокой аттрактивностью и не уступают известным синтетическим половым феромонам, использованным для сравнения в качестве эталона (производства ФГБУ «ВНИИКР», Россия и «Biochemtech», Молдова). Образцы были рекомендованы к государственной регистрации (феромонный препарат «Тутвабат»).

2.4 Получение β-трифторметилкетонов из оксикicloпропанов [3, 9, 10]

Помимо целевого ангидрида **17**, из примесных побочных соединений при окислительной фрагментации 1-октилциклопропанола фенилиодозодиацетатом (опыт 1, таблица 4), отмечалось образование небольших количеств соответствующих β-ацилоксикетонов **32** (например, **32a**, рисунок 1), выход которых, оцененный методом спектроскопии ЯМР ¹H реакционной смеси, варьировался в пределах 1-12 % (12 % в случае соединения **32a**).

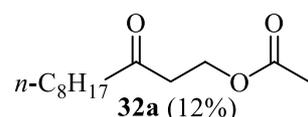


Рисунок 1. – Побочный продукт окислительной фрагментации 1-октилциклопропанола фенилиодозодиацетатом

Формально, образование соединения **32a** является результатом раскрытия циклопропанового кольца нуклеофильной частицей (ацетатом) вследствие инверсии полярности («umpolung») в соответствующем соединении гипервалентного иода. Это наблюдение позволило нам предположить, что данные превращения могут протекать и в случае аналогичных соединений из класса бензиодоксолов.

В результате развития этой идеи (работы проводились параллельно в Белорусском государственном (Зубрицкий Д. М., Коник Ю. А.) и Таллинском технологическом университетах (Кананович Д. Г.)) нами был успешно разработан метод превращения циклопропанолов в β-трифторметилкетоны, заключающийся во взаимодействии оксикicloпропанов **33** с реагентом Тогни **34** в присутствии каталитического количества хлорида меди(I) в метаноле (схема 14).

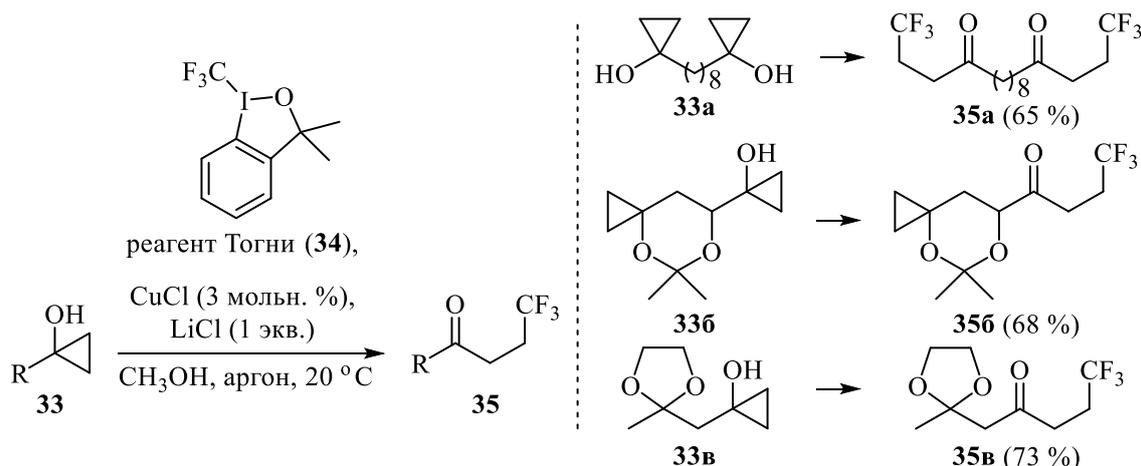


Схема 14. – Трифторметилирование функционализированных циклопропанолов **33**

Добавка хлорида лития необходима для повышения растворимости CuCl. Реакция протекает в мягких условиях (при комнатной температуре), завершается в пределах 20 мин, характеризуется хорошей толерантностью к

различным функциональным группам и является удобным методом синтеза ранее труднодоступных β -трифторметилкетонов. Так, наряду с другими примерами [3], бис-циклопропанол **33a** был превращен в соответствующий кетон **35a** с выходом 65 %. Для раскрытия циклопропанового кольца необходима свободная гидроксильная группа, как это видно на примере субстрата **33б**. Циклопропанол **33в** с 1,3-диоксолановой защитой кетогруппы был также успешно превращен в трифторметилкетон **35в**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Найдено, что проведение реакции восстановительной 1,3-циклизации β -иодкетонов в присутствии эквимолекулярных количеств триизопропоксититан(IV) хлорида позволяет в ряде случаев улучшить выход и диастереоселективность образования $(n+3)$ -алкилзамещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов. Превращение использовано в схеме синтеза алкалоида капсаицина [1].

2. Обнаружена 100 %-ная экзо-диастереоселективность внутримолекулярной циклизации в случае получения $(n+3)$ -бензилоксиалкилзамещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов [2].

3. Разработан метод синтеза насыщенных и стереохимически чистых непредельных лактонов из 1-(ω -гидроксиалкил)циклопропан-1-олов и $(n+3)$ -гидроксиалкилзамещенных бицикло[$n.1.0$]алкан-1-олов соответственно, который заключается в их окислительной фрагментации с помощью [бис(ацилокси)иодо]бензолов в апротонном растворителе и последующей лактонизации промежуточных смешанных ангидридов секокислот с использованием каталитических количеств трифлата скандия(III) или без него. Метод применен в синтезе природного макролактона (*R*)-(+)-рецифеиолида [2, 6, 7].

4. Предложен метод получения смешанных ангидридов карбоновых кислот из оксциклопропанов, который заключается в их взаимодействии с [бис(ацилокси)иодо]бензолами в апротонном растворителе [2, 5, 6].

5. С использованием высокодиастереоселективного образования экзо-6-(2-(бензилокси)этил)бицикло[3.1.0]гексан-1-ола и его последующей стереоспецифической окислительной фрагментации разработана схема стереоселективного синтеза основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*), в которой решены проблемы стереоселективного образования (*3E*)-двойной углерод-углеродной связи в молекуле [4, 8].

6. Предложен метод превращения оксциклопропанов в β -трифторметилкетоны, который заключается в их раскрытии реагентом Тогни в присутствии хлорида меди(I) [3, 9, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Практическая ценность полученных результатов заключается в улучшении метода получения замещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов, которые зарекомендовали себя в качестве полезных интермедиатов в тонком органическом синтезе. Улучшенный метод может быть использован в получении природных и практически полезных соединений, что продемонстрировано на примере стереоселективных синтезов капсаицина, (*R*)-(+)-рецифеиолида, а также основного компонента полового феромона томатной минирующей моли (*Tuta absoluta*). К работе прилагается отчет об использовании синтезированного компонента феромона для контроля численности карантинного насекомого-вредителя. Разработанный способ синтеза смешанных ангидридов из циклопропанолов открывает удобный путь превращения их в различные классы соединений (непредельные и насыщенные лактоны, амиды, сложные эфиры), которые могут иметь как самостоятельную ценность в качестве природных соединений, так и являться полезными интермедиатами в синтезах биологически активных продуктов. Разработанный способ введения трифторметильной группы в углеродный скелет молекулы посредством расщепления циклопропанолов реагентом Тогни может быть полезен в синтезе лекарственных и биологически активных соединений.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1. Kananovich, D. G. A convenient transformation of 2-alkylidenecycloalkanones into alkyl-substituted bicyclo[*n*.1.0]alkan-1-ols: application to the synthesis of capsaicin / D. G. Kananovich, **D. M. Zubrytski**, O. G. Kulinkovich // *Synlett*. – 2010. – № 7. – P. 1043–1046.

2. **Zubrytski, D. M.** A highly stereoselective route to medium-ring-sized *trans*-alkenolides via oxidative fragmentation of bicyclic oxycyclopropane precursors: application to the synthesis of (+)-recifeiolide / D. M. Zubrytski, D. G. Kananovich, O. G. Kulinkovich // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, № 18. – P. 2944–2950.

3. Simple access to β -trifluoromethyl-substituted ketones via copper-catalyzed ring-opening trifluoromethylation of substituted cyclopropanols / D. G. Kananovich, Y. A. Konik, **D. M. Zubrytski**, I. Järving, M. Lopp // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51, № 39. – P. 8349–8352.

4. **Зубрицкий, Д. М.** Получение стереохимически чистых *E*- и *Z*-алкеновых кислот и их метиловых эфиров из бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов. Применение в синтезе феромонов насекомых / Д. М. Зубрицкий, Д. Г. Кананович, Е. А. Матюшенко // *Ж. Орг. Хим.* – 2017. – Т. 53, № 6. – С. 799–809.

5. Divergent access to histone deacetylase inhibitory cyclopeptides via late-stage cyclopropane ring cleavage strategy. Short synthesis of chlamydocin /

G. Z. Elek, K. Koppel, **D. M. Zubrytski**, N. Konrad, I. Järving, M. Lopp, D. G. Kananovich // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, № 20. – P. 8473–8478.

6. Generation of mixed anhydrides via oxidative fragmentation of tertiary cyclopropanols with phenyliodine(III) dicarboxylates / **D. M. Zubrytski**, G. Z. Elek, M. Lopp, D. G. Kananovich // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 1. – article № 140 (21 pages).

Тезисы докладов конференций:

7. **Зубрицкий, Д. М.** Циклопропанольный подход к получению макроциклических лактонов с *транс*-олефиновой связью. Применение в синтезе (\pm)-рецифеиоида / Д. М. Зубрицкий // *Химия в современном мире: V Всероссийская конференция студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 18-22 апреля 2011 г.: сборник тезисов / Санкт-Петербургский государственный университет.* – Санкт-Петербург, 2011. – С. 441–443.

8. **Зубрицкий, Д. М.** Синтез ацетата (3*E*,8*Z*,11*Z*)-тетрадека-3,8,11-триен-1-ола / Д. М. Зубрицкий, Е. А. Матюшенков, В. Е. Исаков // *Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии – 2015», 21-27 марта 2015 г., Шерегеш, Кемеровская обл., Россия: сборник тезисов / Новосибирский институт органической химии, Новосибирский государственный университет.* – Шерегеш, 2015. – С. 124.

9. Facile synthesis of distally fluorinated ketones by copper-mediated oxidative ring cleavage of cyclopropanols / Y. A. Konik, **D. M. Zubrytski**, N. Gathergood, D. G. Kananovich, M. Lopp // *Balticum Organicum Syntheticum, Riga, Latvia, 3-6 July 2016 / Latvian Institute of Organic Synthesis.* – Riga, 2016. – P. 85.

10. Synthesis of distally fluorinated ketones by copper-catalyzed ring cleavage of cyclopropanols / Y. A. Konik, **D. M. Zubrytski**, N. Gathergood, M. Lopp, D. G. Kananovich // *18th Tetrahedron Symposium, Budapest, Hungary, 27-30 June 2017 / Elsevier.* – Budapest, 2017. – [P1.20].



РЕЗЮМЕ

Зубрицкий Дмитрий Михайлович

Стереоселективный синтез оксиклопропанов реакцией 1,3-циклизации и их окислительное расщепление соединениями гипервалентного иода

Ключевые слова: циклопропанола, соединения иода(III), 1,3-циклизация, стереоселективный синтез, замыкание цикла, раскрытие цикла, смешанные ангидриды, лактоны, макроциклы, β -трифторметилкетоны, половой феромон, томатная минирующая моль (*Tuta absoluta*), (*R*)-(+)-рецифеиолид, капсаицин.

Цель работы: а) разработать стереоселективный метод получения функционально замещенных бициклических циклопропанолов из α,β -ненасыщенных карбонильных соединений; б) разработать на основе окислительной фрагментации замещенных оксиклопропанов соединениями иода(III) методы синтеза лактонов и смешанных ангидридов карбоновых кислот; в) изучить взаимодействие циклопропанолов с соединениями иода(III) с целью расширения круга синтетически полезных превращений оксиклопропановых соединений; г) разработать на основе окислительной фрагментации полизамещенных оксиклопропанов методы синтеза ряда практически значимых соединений.

Объекты исследования: циклопропанола, соединения иода(III).

Предмет исследования: синтез циклопропанолов реакцией 1,3-циклизации и их взаимодействие с соединениями иода(III).

Методы исследования: химический синтез, физические методы исследования (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, хроматография).

Полученные результаты и их новизна. В улучшенном методе синтеза замещенных бицикло[*n*.1.0]алкан-1-олов в ряде случаев существенно увеличен выход и стереоселективность их образования. Разработанные методы синтеза лактонов и смешанных ангидридов карбоновых кислот расширили круг синтетически полезных превращений циклопропанолов. Новая схема синтеза основного компонента полового феромона томатной минирующей моли избавлена от проблем стереоселективного образования (*3E*)-двойной углерод-углеродной связи в молекуле. Новый синтез β -трифторметилкетонов из замещенных циклопропанолов открыл эффективный способ введения CF_3 группы в β -положение к кетогруппе.

Рекомендации по использованию: синтез биологически активных соединений, мониторинг численности насекомых-вредителей с помощью феромонных ловушек.

Область применения: органическая и медицинская химия, агрохимия.

Зубрыцкі Дзмітрый Міхайлавіч

Стэрэаселектыўны сінтэз оксіцыклапрапанаў рэакцыяй 1,3-цыклізацыі і іх акісляльнае расшчапленне злучэннямі гіпервалентнага ёду

Ключавыя словы: цыклапрапанолаў, злучэнні ёду(III), 1,3-цыклізацыя, стэрэаселектыўны сінтэз, замыканне цыклу, раскрыццё цыклу, змешаныя ангідрыды, лактоны, макрацыклы, β -трыфторметылкетоны, палавы ферамон, таматная мініруючая моль (*Tuta absoluta*), (R)-(+)-рэцыфеалід, капсаіцын.

Мэта працы: а) распрацаваць стэрэаселектыўны метады атрымання функцыянальна замешчаных біцыклічных цыклапрапанолаў з α,β -ненасычаных карбанільных злучэнняў; б) распрацаваць на выснове акісляльнай фрагментацыі замешчаных оксіцыклапрапанаў злучэннямі ёду(III) метады сінтэзу лактонаў і змешаных ангідрыдаў карбонавых кіслот; в) даследаваць узаемадзеянне цыклапрапанолаў са злучэннямі ёду(III) з мэтай пашырэння круга сінтэтычна карысных ператварэнняў оксіцыклапрапанаваў злучэнняў; г) распрацаваць на аснове акісляльнай фрагментацыі полізамешчаных оксіцыклапрапанаў метады сінтэзу шэрагу практычна значных злучэнняў.

Аб'екты даследавання: цыклапрапанолаў, злучэнні ёду(III).

Прадмет даследавання: атрыманне цыклапрапанолаў рэакцыяй 1,3-цыклізацыі і іх узаемадзеянне са злучэннямі ёду(III).

Метады даследавання: хімічны сінтэз, фізічныя метады даследавання (ЯМР-, ІЧ-спектраскапія, мас-спектраметрыя, хромаціграфія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. У палепшаным метады сінтэзу замешчаных біцыкла[*n*.1.0]алкан-1-олаў у шэрагу выпадкаў істотна павялічаны выхад і стэрэаселектыўнасць іх атрымання. Распрацаваны метады сінтэзу лактонаў і змешаных ангідрыдаў карбонавых кіслот пашырылі круг сінтэтычна карысных ператварэнняў цыклапрапанолаў. Новая схема сінтэзу асноўнага кампанента палавога ферамона таматнай мініруючай молі пазбаўлена ад праблем стэрэаселектыўнага ўтварэння (3*E*)-падвойнай вуглярод-вугляроднай сувязі ў малекуле. Новы сінтэз β -трыфторметылкетонаў з замешчаных цыклапрапанолаў адкрыў эфектыўны спосаб увядзення CF_3 групы ў β -становішча да кетагрупы.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: сінтэз біялагічна актыўных злучэнняў, маніторынг колькасці насякомых-шкоднікаў з дапамогай ферамонных пастак.

Галіна выкарыстання: арганічная і медыцынская хімія, аграхімія.

SUMMARY

Zubrytski Dzmitry Mikhailovich

Stereoselective synthesis of oxycyclopropanes by the 1,3-cyclization reaction and their oxidative cleavage with hypervalent iodine compounds

Key words: cyclopropanols, iodine(III) compounds, 1,3-cyclization, stereoselective synthesis, ring closure, ring opening, mixed anhydrides, lactones, macrocycles, β -trifluoromethyl ketones, sex pheromone, tomato leafminer (*Tuta absoluta*), (*R*)-(+)-recifeiolide, capsaicin.

The goals of the research are: a) to develop a stereoselective method for the preparation of functionally-substituted bicyclic cyclopropanols from α,β -unsaturated carbonyl compounds; b) to develop a method for synthesis of mixed anhydrides and unsaturated lactones based on oxidative fragmentation of substituted oxycyclopropanes with iodine(III) compounds; c) to study the reactions of cyclopropanols with iodine(III) compounds in order to expand the scope of synthetically useful transformations of oxycyclopropane compounds; d) to develop methods for the synthesis of several valuable compounds based on oxidative fragmentation of polysubstituted oxycyclopropanes.

The objects of research are cyclopropanols, iodine(III) compounds.

The subject of research is the preparation of cyclopropanols by the reaction of 1,3-cyclization and their interaction with iodine(III) reagents.

Research methods: chemical synthesis, physical research methods (NMR, IR spectroscopy, mass spectrometry, chromatography).

The results obtained and their novelty. In the improved method for the synthesis of substituted bicyclo[*n*.1.0]alkan-1-ols the yield and stereoselectivity of their formation are significantly increased in some cases. The developed methods for the synthesis of lactones and mixed anhydrides of carboxylic acids have expanded the range of synthetically useful transformations of cyclopropanols. The new scheme for the synthesis of the main component of the sex pheromone of the tomato leafminer is free from the problems concerned the stereoselective formation of the (3*E*)-double carbon-carbon bond in the molecule. The new synthesis of β -trifluoromethyl ketones from substituted cyclopropanols has discovered an efficient method for the introduction of the CF₃ group into the β -position to the keto group.

Application guidelines: synthesis of biologically active compounds, monitoring of pest population using pheromone traps.

Field of application: organic and medical chemistry, agrochemistry.

Подписано в печать 27.03.2045.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 1,4: . Тираж 70 экз. Заказ № 7.

ФТИ НАН Беларуси.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/12 от 21.11.2013.
2202: 6, ул. "Купrevича, 10, г. Минск.