

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н.
ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Хорошунова Юлия Владиславовна

**Синтез и реакции нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со
спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в ближайшем окружении
радикального центра**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

к.х.н., доцент Кирилюк Игорь Анатольевич

Новосибирск, 2023

Оглавление

Список используемых сокращений.....	4
Введение.....	6
Глава 1. Реакции 1,3-аминоспиртов по гидроксигруппе (Обзор литературных данных).....	13
Введение.....	13
1. Окисление.....	14
1.1. Окисление в аминоальдегид.....	15
1.1.1. Окисление кислородом воздуха в присутствии каталитической системы нитроксильный радикал/ионы меди.....	15
1.1.2. Окисление по Сверну.....	17
1.1.3. Окисление периодинамом Десса-Мартина (DMP).....	19
1.1.4. Окисление хлорхроматом пиридиния (PCC).....	20
1.1.5. Окисление активированным диоксидом марганца.....	21
1.2. Окисление в аминокислоте.....	21
1.2.1. Окисление по Джонсу.....	21
1.2.2. Окисление дихроматом пиридиния (PDC).....	23
1.2.3. Окисление тетраоксидом рутения (RuO ₄).....	24
1.2.4. Окисление с участием TEMPO.....	26
1.2.5. Постадийное окисление с выделением соответствующего альдегида.....	27
2. Нуклеофильное замещение.....	29
2.1. Активация к замещению под действием кислоты.....	29
2.2. Активация к замещению под действием галогенидов фосфора и оксогалогенидов серы.....	30
2.3. Активация к замещению через образование сульфонов.....	32
2.4. Активация к замещению с участием трифенилфосфина.....	38
2.4.1. Активация с помощью трифенилфосфина и галогенов.....	38
2.4.2. Активация в условиях реакции Аппеля.....	39
2.4.3. Активация в условиях реакции Мицунобу.....	44
Заключение.....	47
Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(пент-4-ен-1-ил)нитронов.....	49

2.1. Использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-алкенилнитронов в синтезе нитроксильных радикалов (Обзор литературных данных).....	49
2.2. Синтез нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(пент-4-ен-1-ил)нитронов (Обсуждение результатов).....	53
Глава 3. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента через активацию гидроксиметильной группы к нуклеофильному замещению (Обсуждение результатов).....	77
Глава 4. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента через окисление в карбоксильную группу (Обсуждение результатов).....	95
Глава 5. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента путём выступления его в роли O-нуклеофила (Обсуждение результатов).....	112
5.1. Получение ацилирующих спиновых меток.....	112
5.2. Получение спиновых меток, присоединяющихся через азид-алкиновое циклоприсоединение.....	117
5.3. Изучение устойчивости нитроксильных радикалов к восстановлению.....	121
5.4. Исследование времён спиновой релаксации нитроксильных радикалов.....	124
Глава 6. Экспериментальная часть.....	126
Выводы.....	160
Список используемой литературы.....	161
Приложение.....	183

Список используемых сокращений

- ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
- PELDOR – импульсный двойной электрон-электронный резонанс (Pulsed Electron-Electron Double Resonance,
- DEER - двойной электрон-электронный резонанс (Double Electron-Electron Resonance)
- SDSL – адресное (направленное) введение спиновых меток (Site-Directed Spin Labeling)
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- Py – пиридин
- Cbz – бензилоксикарбонил
- Boc – *tert*-бутоксикарбонил
- ТГФ – тетрагидрофуран
- bpy – бипиридин
- DMAP – 4-диметиламинопиридин
- TBDPS – *tert*-бутилдифенилсилил
- DMSO – диметилсульфоксид
- DIPEA – диизопропилэтиламин
- DMP – периодинан Десса-Мартина
- PCC – хлорхромат пиридиния
- PDC – дихромат пиридиния
- DMF – диметилформаид
- Fmoc – 9-флуоренилметоксикарбонил
- TEMPO – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил
- BAIB – бис(ацетокси)иодобензол
- MCPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота
- TCCA – трихлорциануровая кислота
- Ts – *p*-толуолсульфонил
- TBDMS – *tert*-бутилдиметилсилил
- Ms – метансульфонил
- DBU – диазабициклоундецен (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен)
- DEAD – диэтилазодикарбоксилат
- DIAD – диизопропилазодикарбоксилат
- Ns – *n*-нитробензолсульфонил
- РСА – рентгеноструктурный анализ
- COSY – корреляционная спектроскопия (Correlation Spectroscopy)

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера (Nuclear Overhauser effect spectroscopy)

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия (Heteronuclear Multiple Bond Correlation)

HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия (Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy)

Tf – трифторметансульфонил

Ph – фенил

Bn – бензил

Bz – бензоил

Me – метил

Et – этил

ⁱPr – *изо*-пропил

^tBu – *трет*-бутил

ⁿBu – *n*-бутил

Ac – ацетил

Nu⁻ – нуклеофил

TСХ – тонкослойная хроматография

ГХ-МС – газовая хромато-масс-спектрометрия

CuAAC – медь(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (Copper(I)-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition)

Введение

Актуальность темы исследования. Одним из современных подходов к исследованию пространственной структуры биомакромолекул (белков, нуклеиновых кислот, их комплексов), а также к изучению их динамики является метод спиновых меток в сочетании со спектроскопией электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Суть данного подхода состоит в следующем: к исследуемой биомолекуле адресно присоединяется одна или несколько спиновых меток – молекул, несущих неспаренный электрон, а также функциональную группу, обеспечивающую ковалентное связывание. Затем с помощью различных методик ЭПР определяются такие параметры, как подвижность спиновой метки в биомолекуле, полярность и вязкость ее микроокружения, а также набор расстояний и/или углов между метками, исходя из которых методами молекулярной механики определяется пространственное строение макромолекулы. Самое широкое распространение получили спиновые метки на основе органических нитроксильных радикалов [1, 2, 3, 4].

Для получения информации о структуре биомакромолекул применяются несколько методов импульсного ЭПР, причём их возможности постоянно расширяются. Наибольшей популярностью в структурной биологии к настоящему моменту пользуется импульсная технология PELDOR (DEER, импульсный двойной электрон-электронный резонанс), применяемая для измерения расстояний между фрагментами биомолекул путём селективного введения нескольких (двух и более) спиновых меток (SDSL – site-directed spin labeling) и последующего попарного исследования их спин-спинового взаимодействия [5]. Благодаря получаемой с помощью метода SDSL-PELDOR информации становится возможным изучение фолдинга белков и конформационных перестроек биомолекул, происходящих при их взаимодействии с другими молекулами или клеточными структурами. Однако большинство подобных исследований проводится в модельных системах, где структура и функции белка могут существенно отличаться от таковых в естественном окружении внутри живой клетки [6, 7, 8]. Проведение же исследований *in cell* накладывает на спиновые метки жёсткие ограничения: используемые в качестве спиновых меток нитроксильные радикалы должны обладать высокой устойчивостью к восстановлению и высокими временами спиновой релаксации [9].

Требование устойчивости спиновых меток к восстановлению проистекает из способности нитроксильных радикалов под действием биогенных восстановителей и антиоксидантных систем клеток восстанавливаться в диамагнитные гидроксилламины, и, как следствие, терять свои функциональные свойства. А гибель даже одной из пары

взаимодействующих спиновых меток приводит к невозможности измерений PELDOR [10]. Устойчивость нитроксильных радикалов к восстановлению резко повышается при введении нескольких объёмных (бóльших, чем метил) заместителей в окружение нитроксильной группы. На сегодняшний день наибольшую устойчивость к восстановлению в модельных и живых системах демонстрируют пространственно затруднённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда с четырьмя этильными фрагментами при парамагнитном центре [11]. Их устойчивость достаточно высока для применения внутри живой клетки [12, 13], однако релаксационные характеристики далеки от оптимальных [14].

Измерения PELDOR обычно проводят при ультранизких температурах (50-60 К), поскольку при температуре выше 60 К скорость спиновой релаксации большинства нитроксильных спиновых меток резко увеличивается, что снижает отношение сигнал-шум и понижает предел измеряемых расстояний (в оптимальных условиях 20-80 Å) [15]. Введение спироциклических заместителей в α -положение к радикальному центру позволяет изменить температурную зависимость времён спиновой релаксации и, таким образом, проводить измерения расстояний при температуре жидкого азота или даже близкой к комнатной [16, 17], но в плане устойчивости к восстановлению спироциклические нитроксиды на порядки уступают своим тетраэтильными аналогам. Поэтому поиск структур, которые могли бы одновременно сочетать в себе высокие времена спиновой релаксации и устойчивость к восстановлению, представляется достойной и крайне актуальной задачей.

Степень разработанности темы. К настоящему моменту в литературе описан ряд примеров как высоко устойчивых к восстановлению нитроксильных радикалов [18, 19, 20, 21], так и радикалов, обладающих повышенными временами спиновой релаксации [15, 16, 17]. Наряду с ними не оставляются попытки получения нитроксидов, сочетающих обе данные характеристики в одной структуре. Так недавно появилась работа [22], в которой авторы пытаются влиять на конформацию циклогексановых колец в спироциклическом нитроксильном радикале пиперидинового ряда путём введения метильных групп в положения 3 и 5 гетероцикла. В результате полученное понижение константы скорости восстановления аскорбатом даже менее, чем на порядок, уже подаётся как важное достижение в этом направлении. Между тем, в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН был предложен подход к синтезу нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами, находящимися в α -положении к группе N-O•, через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и окислением

[23, 24, 25]. Гидроксиметильная группа получаемых радикалов ориентирована строго в сторону парамагнитного центра, что диктуется стереохимией процессов 1,3-диполярного циклоприсоединения. В итоге пирролидиновые радикалы с двумя такими спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами, экранирующими нитроксильную группу, показывают высокую устойчивость к восстановлению [24, 25]. А благодаря наличию спироциклических заместителей и их релаксационные параметры являются оптимальными [14]. Таким образом, именно подобные структуры могут служить прототипом для получения на их основе спиновых меток, подходящих для измерений PELDOR. Но до настоящего момента способов функционализации данных объектов разработано не было.

Цели и задачи работы. Целью данной работы является разработка подходов к синтезу спиновых меток, сочетающих высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации и пригодных для исследований в живых системах методом PELDOR.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1) Разработка методов синтеза нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановым(и) фрагментом(ами).

2) Исследование реакций полученных радикалов по гидроксигруппе с целью получения функциональных производных, в том числе, спиновых меток:

- Исследование реакций активации ОН-группы радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами (а также их предшественников) к нуклеофильному замещению;

- Исследование реакций окисления СН₂ОН-группы нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами (а также их предшественников) в карбоксильную;

- Исследование реакций ацилирования и алкилирования ОН-группы радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

Найден удобный, эффективный и легко масштабируемый способ синтеза 1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила, стартовыми соединениями для которого служат 4-хлорбутирилхлорид и пент-4-ен-1-илмагнийбромид.

Впервые изучены превращения нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановым фрагментом и их предшественников – аминов, алкоксиаминов, ацилоксиаминов – в условиях активации гидроксигруппы к реакциям нуклеофильного замещения (через реакцию Аппеля и мезилирование). Показано, что во

всех случаях вместо продуктов замещения гидроксигруппы происходит внутримолекулярное алкилирование, которое может сопровождаться перегруппировкой. Так в случае *N*-незамещённых производных происходит внутримолекулярное алкилирование по атому азота с образованием четырёхчленного цикла; в случае *N*-алкокси- и *N*-ацилоксипроизводных – за внутримолекулярным алкилированием по атому азота следует перегруппировка с образованием изомерных октагидроциклопента[с]азепинов; в случае *N*-оксида – восстановление радикала с последующим алкилированием по атому кислорода. Предложены возможные механизмы образования в данном процессе производных азепана и 3,3-диметилгексагидро-1*H*,6*H*-циклопента[с]пирроло[1,2-*b*]изоксазола. На примере последовательности превращений «внутримолекулярное алкилирование в 2,2-диметил-6-гидроксиметил-1-азаспиро[4.4]нонане по атому азота – *N*-метилирование – Гофмановское расщепление четвертичной аммониевой соли» продемонстрирован *новый* способ получения производных азепана.

Впервые изучено окисление нитроксильных радикалов и их предшественников (аминов, алкоксиаминов) со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами по гидроксиметильной группе, и получены соответствующие производные, содержащие сложноэфирную, карбоксильную, амидную группы. Обнаружено, что нитроксильные радикалы, содержащие спиро-(2-метоксикарбонил)циклопентановые фрагменты в α -положении к группе N-O• склонны к изменению конфигурации метиновых асимметрических центров.

Показано, что функционализация нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами возможна через ацилирование и алкилирование гидроксиметильных групп. С использованием этих реакций *впервые* получены спиновые метки, сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации.

Обнаружено *новое* превращение, которое сопровождает окисление вторичных аминов, содержащих спиро-(2-ацетилоксиметил)циклопентановые фрагменты в α -положении к группе N-O•, в соответствующие нитроксильные радикалы под действием МСРВА и приводит к образованию двойной связи в спироциклопентановом кольце; предложен возможный механизм данного превращения.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с применением современных методов органического синтеза, включающих реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов, присоединения металлоорганических соединений, ацилирования, алкилирования, нуклеофильного замещения, медь(I)-катализируемого азид-

алкинового циклоприсоединения, различных процессов окисления и восстановления, а также широкого использования методологии введения и удаления защитных групп. Выделение и очистка синтезированных соединений производились методами колоночной, тонкослойной или препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, вакуумной перегонки, экстракции, перекристаллизации. Установление структуры и чистоты полученных соединений осуществлялось с использованием следующих физико-химических методов исследования: ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, в том числе, и двумерной спектроскопии ЯМР; масс-спектрометрии высокого разрешения; рентгеноструктурного анализа; элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту.

1) Способ синтеза нового высоко устойчивого спироциклического нитроксильного радикала ряда пирролидина.

2) Особенности реакционной способности производных пирролидина со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в положении 2 гетероцикла при окислении и при активации ОН-группы к нуклеофильному замещению.

3) Методы получения нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-карбокци)циклопентановыми фрагментами в α -положении к нитроксильной группе.

4) Способы получения спиновых меток ряда 6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила, сочетающих высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации.

Степень достоверности. В ходе выполнения настоящего исследования было синтезировано 68 ранее не описанных соединений. Достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур, тщательностью проведения экспериментов и их воспроизводимостью. Строение и чистота впервые полученных соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H и ^{13}C спектроскопии ЯМР (в отдельных случаях и данными двумерных ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C -корреляций), масс-спектрометрии высокого разрешения, УФ- и ИК-спектроскопии, элементного анализа, температур плавления, в некоторых случаях данными рентгеноструктурного анализа.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, и 18 сообщений в виде тезисов докладов. Результаты работы были представлены на конференциях различного уровня в виде устных (13) и стендовых (2) докладов и заочного участия (3): Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2018); 56-я Международная научная студенческая конференция «МНСК-2018»

(Новосибирск, 2018); International Conference Spin Physics, Spin Chemistry and Spin Technology «SPCT-2018» (Новосибирск 2018); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2019); 57-я Международная научная студенческая конференция «МНСК-2019» (Новосибирск, 2019); V Междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии «МОБИ-ХимФарма2019» (Крым, Судак, 2019); The 13th Japanese-Russian International Workshop on Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices (Japan, Awaji, 2019); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов-2021 секция «Химия» (Москва, 2021); Международный семинар, посвященный 90-летию со дня рождения профессора Л.Б. Володарского (Новосибирск, 2021); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2021); Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений КОСТ-2021 (Сочи, 2021); 16th European Molecular Imaging Meeting «EMIM 2021» (Germany, Gottingen, 2021); V Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» МОСМ 2021 (Екатеринбург, 2021); Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2022); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2022); Всероссийская конференция «Органические радикалы: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022); Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2023).

Структура диссертации. Работа изложена на 238 страницах машинописного текста, содержит 151 схему, 38 рисунков, 2 таблицы. Работа состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2-5), экспериментальной части (Глава 6), выводов, списка цитируемой литературы (228 литературных источников) и приложения.

Личный вклад соискателя. Вся экспериментальная работа по синтезу, выделению, очистке полученных соединений, а также по анализу и интерпретации данных физико-химических исследований выполнены автором лично. Автором был проведён анализ и обобщение литературных данных по тематике исследования, внесён основной вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных целей и задач исследования. При непосредственном участии автора осуществлялась подготовка научных публикаций по теме работы.

Благодарности. Автор выражает огромную благодарность своему научному руководителю Кириллюку И.А. за чуткое руководство, переданные знания и опыт. Большую благодарность автор выражает руководителю своей дипломной работы Морозову Д.А. за переданный живой интерес к органической химии и привитые навыки экспериментальной работы. Автор благодарит Добрынина С.А. за полезные советы и консультации по анализу спектров ЯМР, а также благодарит весь коллектив ЛАС НИОХ СО РАН за всестороннюю поддержку и дружескую атмосферу. Автор благодарит сотрудников ЛМА НИОХ СО РАН за выполнение элементного анализа и определение температур плавления полученных веществ, сотрудников Центра коллективного пользования НИОХ СО РАН за регистрацию ЯМР-, ИК-, УФ- и масс-спектров. Автор также благодарит Рыбалову Т.В. за выполнение рентгеноструктурного анализа; Сотникову Ю.С. за препаративную ВЭЖХ; Пархоменко Д.А. и Глазачева Ю.И. за регистрацию спектров ЭПР и определение констант скорости восстановления нитроксильных радикалов; Кузнецова Д.А. за исследование времён спиновой релаксации нитроксильных радикалов; сотрудника НГУ Ельцова И.В. за регистрацию высокотемпературных спектров ЯМР.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению V.44 Фундаментальные основы химии (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.44.1, проект V.44.5.8) и 1.4.1.1. Природа химической связи, реакционной способности, механизмов реакций, физико-химических свойств веществ («Функционально-ориентированный синтез органических парамагнетиков»). Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 19-13-00235 и 23-23-00617) и грантов РФФИ (№ 17-03-01132 и 18-53-76003).

Глава 1. Реакции 1,3-аминоспиртов по гидроксигруппе (Обзор литературных данных)

Введение

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов с алкенами широко используются в органическом синтезе. Стереоселективность этих реакций делает их особенно привлекательными для синтеза природных соединений и их аналогов [26]. В результате циклоприсоединения образуется изоксазолидиновый цикл, который затем раскрывают окислительными или восстановительными методами. В последнем случае образуются 1,3-аминоспирты, богатая химия которых позволяет строить разнообразные, подчас очень сложные структуры.

Использование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов с алкенами, протекающей во внутримолекулярном варианте – внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов, – как ключевой стадии в синтезе нитроксильных радикалов с функционализируемыми спироциклическими фрагментами в литературе известно [23, 24, 25]. Стереоспецифичное образование в данном процессе пространственно затруднённых нитроксильных радикалов с ориентацией гидроксиметильных групп в сторону нитроксильной делает такие радикалы перспективными для получения на их основе конформационно-жёстких спиновых меток, пригодных для структурных и динамических исследований биомолекул. Однако для синтеза таких меток требуется модификация первичной спиртовой группы либо уже непосредственно на фоне нитроксильной, либо на фоне вторичной амино-группы в 1,3-аминоспиртах, которые являются молекулами-предшественниками нитроксильных радикалов. Этим и обусловлен наш интерес к функционализации 1,3-аминоспиртов с первичной спиртовой и вторичной амино-группами (Рисунок 1), в частности, к методам проведения превращений по гидроксигруппе в этих соединениях на фоне амино-группы.

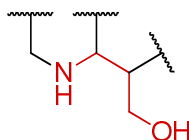


Рисунок 1. Схематичное изображение 1,3-аминоспирта с первичной OH- и вторичной NH-группами

Целью настоящего обзора является рассмотрение различных процессов окисления гидроксиметильной группы в альдегидную и карбоксильную, процессов активации OH-

группы гидроксиметильного фрагмента к нуклеофильному замещению, а также анализ возможных побочных и/или нежелательных реакций, сопровождающих перечисленные выше превращения.

1. Окисление

Окисление первичных спиртов до соответствующих карбонильных соединений или карбоновых кислот является одним из самых фундаментальных преобразований в органической химии. Однако присутствие в молекуле 1,3-аминоспиртов наряду с первичной гидроксигруппой свободной аминогруппы приводит к тому, что задача окисления становится, вообще говоря, нетривиальной. Неизбежное взаимодействие электроноизбыточной аминогруппы с окислителем является причиной низких выходов целевых соединений и/или деструкции субстрата [27], что наглядно демонстрирует работа [28]: реакция 1,3-аминоспирта **1**, содержащего незащищённую аминогруппу, с комплексом оксида хрома (VI) и пиридина вместе с окислением гидроксиметильного фрагмента в альдегидный приводит к разрыву связи C-N и потере атома азота. Кроме того, выход продукта **2** невысок (Схема 1):

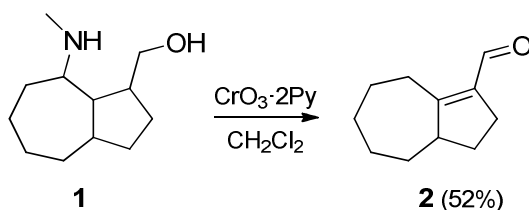


Схема 1

Справедливости ради следует отметить, что примеры успешного окисления по спиртовой части 1,3-аминоспиртов со свободной аминогруппой в литературе всё-таки встречаются, о чём будет сказано ниже, однако они единичны. Наиболее же общий подход состоит в том, что окисление гидроксиметильного фрагмента осуществляется после предварительной защиты аминогруппы путём образования уретанов или амидов.

Наибольшее распространение для защиты аминогруппы получили бензилоксикарбонильная (Cbz) и *tert*-бутоксикарбонильная (Boc) группы. Бензилоксикарбонил вводится при обработке амина бензиловым эфиром хлоругольной кислоты в воде или водно-органическом растворителе при 0-10°C в присутствии третичного амина, удаляется – при помощи каталитического гидрогенолиза на Pd/C при комнатной температуре [29] (Схема 2).

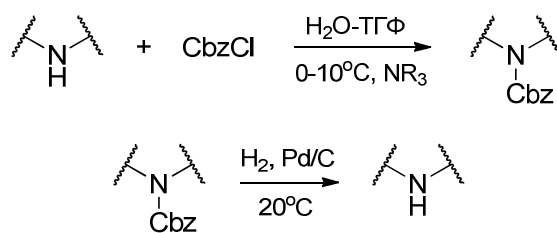


Схема 2

tert-Бутоксикарбонильная группа вводится в молекулу с помощью ди-*tert*-бутилдикарбоната, удаляется – обработкой раствором соляной или бромистоводородной кислоты в диоксане или уксусной кислоте при 0-20°C, а также обработкой трифторуксусной кислотой [29] (Схема 3).

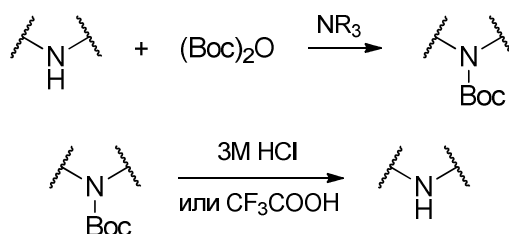


Схема 3

1.1. Окисление в аминоальдегид

1.1.1. Окисление кислородом воздуха в присутствии каталитической системы нитроксильный радикал/ионы меди

В стехиометрических, а также многих каталитических методах окисления первичных спиртов в альдегиды с использованием нитроксильных радикалов активными частицами выступают оксоаммониевые ионы [30] (Схема 4):

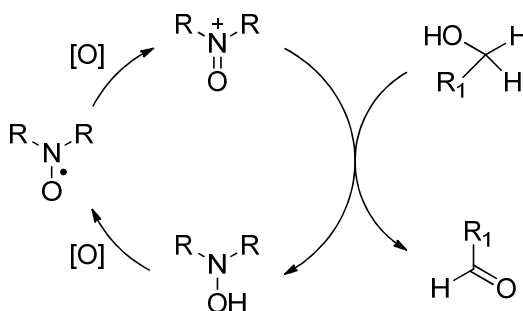


Схема 4

Однако из-за нежелательного взаимодействия оксоаммониевого катиона с амино-группой все эти методы не применимы для окисления не защищённых по амино-группе аминоспиртов.

Одним из немногих примеров прямого окисления 1,3-аминоспирта в аминокальдегид без защиты вторичной амино-группы является окисление кислородом воздуха в присутствии каталитической системы нитроксильный радикал/ионы меди, используемое в работе [31]. Сам нитроксильный радикал генерируется непосредственно в процессе реакции при окислении соответствующего гидросиламина. В виду неустойчивости полученного альдегида **4** (Схема 5) его без выделения вводили в следующую стадию – присоединение реактива Июича по карбонильной группе.

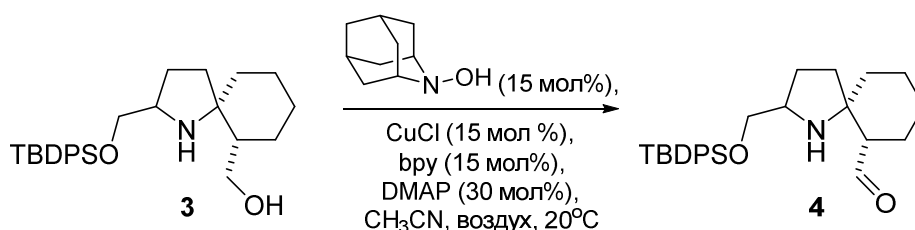


Схема 5

Данный мягкий метод окисления, разработанный Ивабучи (Iwabuchi) [27], исключает присутствие оксоаммониевых ионов в реакционной среде. Предложенный механизм процесса включает каталитический цикл, состоящий из двух отдельных полуреакций: 1) окисление кислородом воздуха восстановленного катализатора, состоящего из Cu^{I} и гидросиламина, и 2) окисление спиртовой группы в альдегидную, опосредованное Cu^{II} и нитроксильным радикалом. Предполагается, что окисление спирта происходит через образование алкоксида меди (II) с последующим отрывом атома водорода нитроксильным радикалом [32]. Таким образом, конечным окислителем в данном процессе выступает молекулярный кислород (Схема 6).

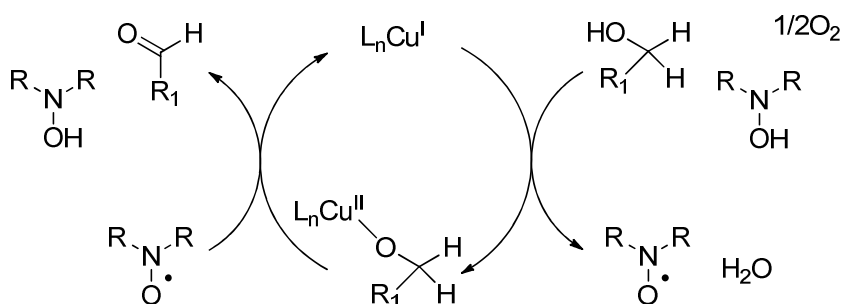


Схема 6

1.1.2. Окисление по Сверну

При окислении гидроксигруппы 1,3-аминоспиртов по Сверну аминогруппа, как правило, предварительно защищается (Схема 7) [33, 34, 35]:

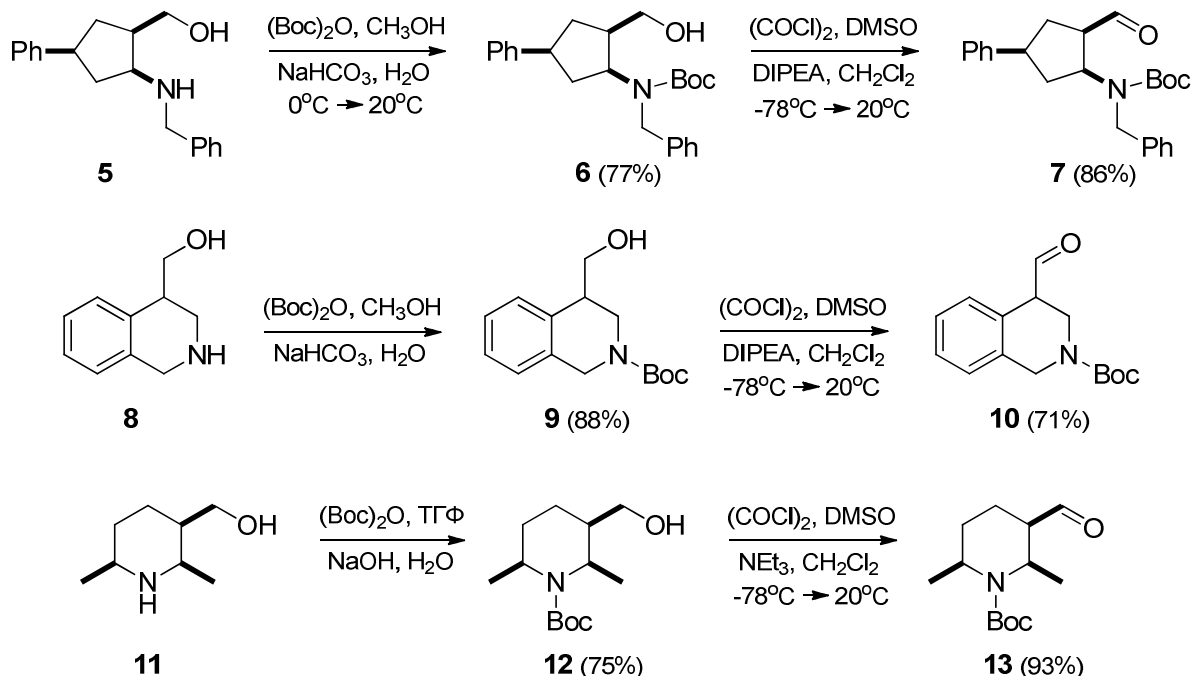


Схема 7

Вместе с тем в литературе был обнаружен пример, в котором окисление по Сверну проводилось без защиты вторичной аминогруппы [36] (Схема 8). Полученный аминоальдегид **15** без дополнительной очистки использовался в следующей стадии.

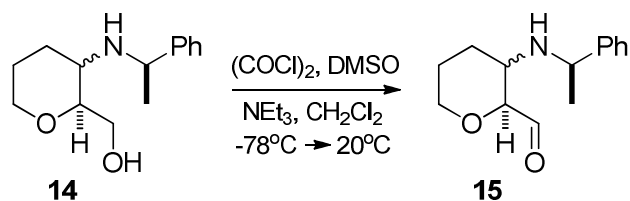


Схема 8

Согласно механизму реакции окисления по Сверну [37] при активации DMSO с помощью оксалилхлорида образуется диметилхлорсульфониевый ион **16**, который, взаимодействуя с первичной спиртовой группой по типу нуклеофильного $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения, образует алкоксисульфониювый ион **17**. Под действием основания последний приводит к альдегиду (Схема 9):

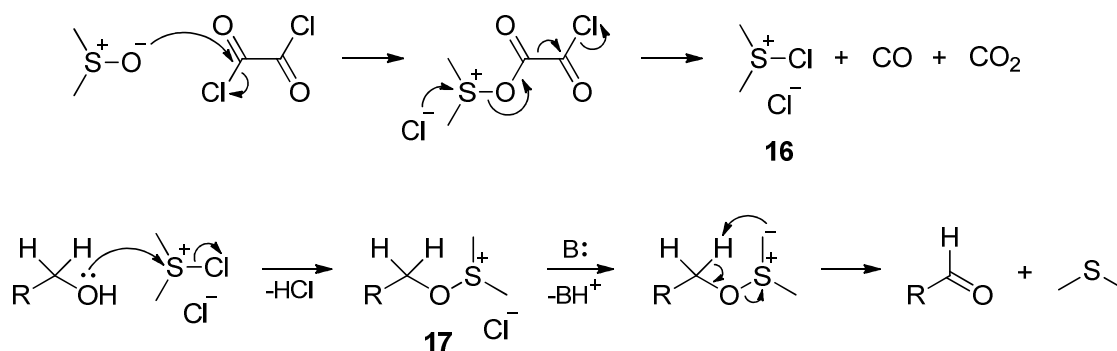


Схема 9

Однако теоретически, незащищённая амино-группа соединения **14** также может выступать в роли нуклеофила по отношению к диметилхлорсульфониевому иону, приводя впоследствии к имину [38, 39]. Отсутствие в данном случае такого взаимодействия может быть объяснено стерической экранированностью вторичной амино-группы [40], а для S_N2 -реакций, как известно, пространственные факторы играют решающую роль.

Встречается и другая модификация окисления по Сверну, также известная как окисление по Париху-Дёрингу, где в качестве активатора DMSO используется триоксид серы, применяемый в виде комплекса с пиридином $SO_3 \cdot Py$ [41]. Например, в работе [42] этот метод успешно был применён для окисления защищённого по азоту аминспирта **20** (Схема 10):

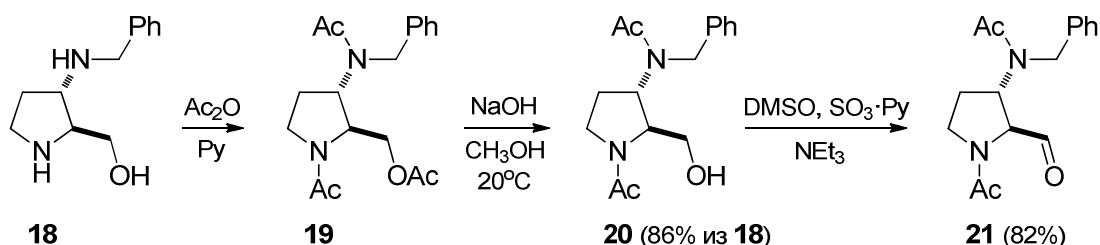


Схема 10

Также в литературе встречаются примеры, когда окисление по Париху-Дёрингу проводят и без защиты амино-группы [43, 44] (Схема 11):

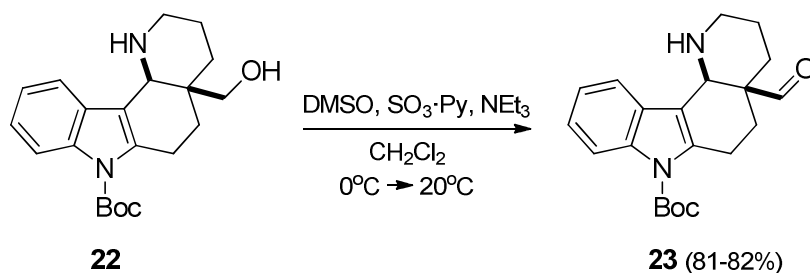


Схема 11

Хотя комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ реагирует с нуклеофилами, в том числе и с аминами, приводя к введению группы SO_3H , тем не менее, во время правильно проведенной процедуры окисления Париха-Дёринга такая реакция не должна происходить, поскольку комплекс $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ расходуется в реакции с DMSO гораздо быстрее, чем нуклеофильные функциональные группы субстрата успевают вмешаться во взаимодействие с SO_3 [40].

1.1.3. Окисление периодином Десса-Мартина (DMP)

Другим распространённым окислителем первичных спиртов в альдегиды является периодинан Десса-Мартина. Для описания процесса окисления предложен следующий механизм [45] (Схема 12):

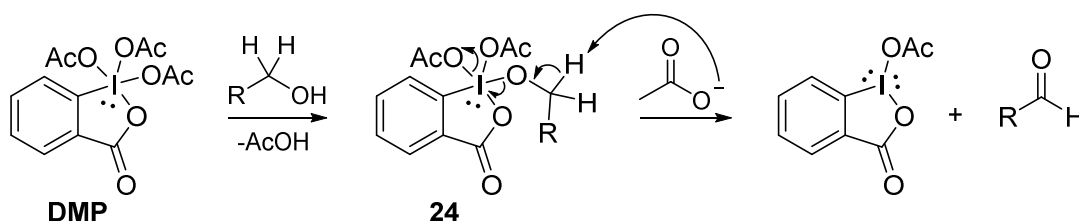


Схема 12

На первой стадии реакции окисления (Схема 12) происходит обмен ацетатной группы DMP при атоме йода на алкокси-фрагмент с образованием промежуточного диацетилоксиалкоксипериодинана **24**. А далее ацетат-ион выступает в роли основания, отрывая протон из алкокси-фрагмента с получением альдегида.

Литературные данные по окислению вторичной амино-группы в имины или соли иминия под действием DMP отсутствуют, однако наличие дополнительных нуклеофильных негидроксильных функциональных групп в молекуле спирта приводит к замещению ацетатного лиганда при атоме йода с образованием комплексов или солей, что неблагоприятно [45, 46]. Таким образом, окисление 1,3-аминоспиртов с помощью DMP обычно проводят с предварительной защитой вторичной амино-группы (Схема 13) [47, 48]:

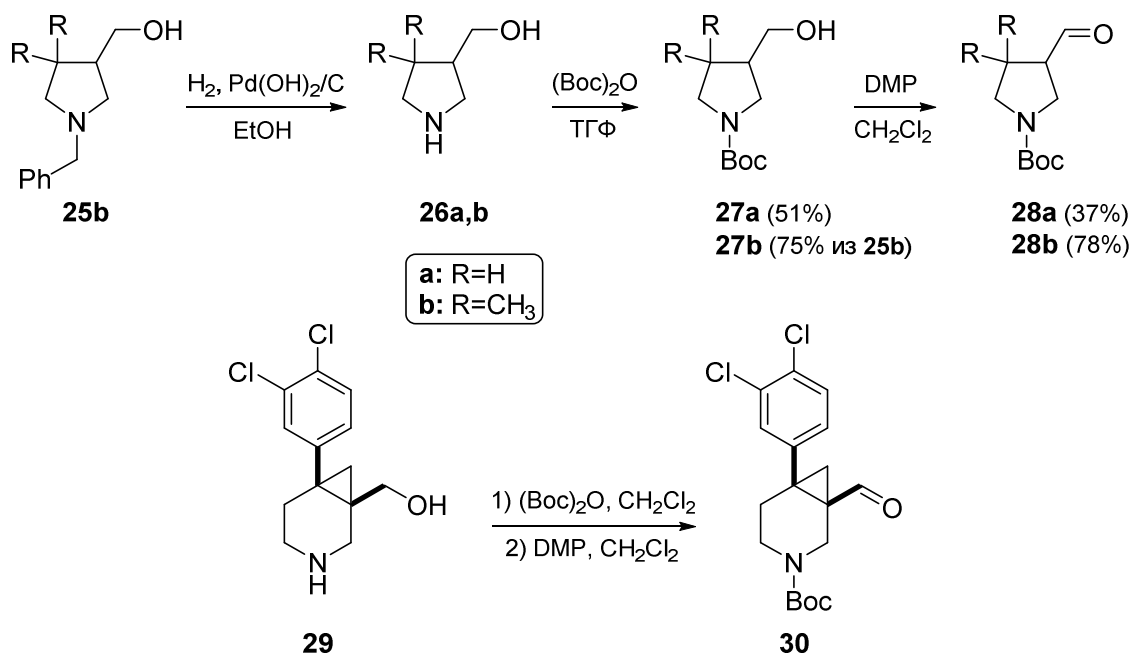


Схема 13

1.1.4. Окисление хлорхроматом пиридиния (PCC)

Следующим распространённым окислителем первичных спиртов в альдегиды является хлорхромат пиридиния. В литературе встречаются примеры окисления аминоспиртов в аминокарбонильные соединения под действием PCC без затрагивания вторичной amino-группы [49, 50]. Тем не менее, процессы окисления 1,3-аминоспиртов, как правило, проводят, предварительно защитив фрагмент NH [51]. Хлорхромат пиридиния даёт слабо кислую реакцию среды, поэтому в некоторых случаях для предотвращения побочных процессов в реакционную смесь добавляется основание. Кроме того, для связывания образующегося в процессе окисления тёмного вязкого материала, содержащего восстановленные соли хрома и затрудняющего выделение и очистку целевого продукта, часто используют добавки окиси алюминия, силикагеля или целита [52]. Так в работе [53] окисление 1,3-аминоспирта **31** проводили с предварительной защитой amino-группы, используя при окислении PCC для адсорбции смолы окись алюминия (*Схема 14*):

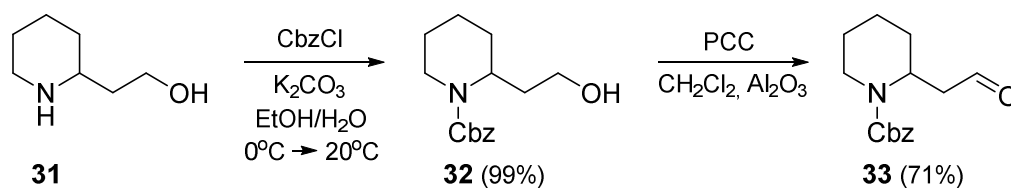


Схема 14

1.1.5. Окисление активированным диоксидом марганца

В качестве окислителя первичной аллильной или бензильной спиртовой группы в альдегидную может служить активированный диоксид марганца. Однако в литературе был обнаружен лишь единственный пример такого превращения, проведённого на 1,3-аминспирте [54] (Схема 15):

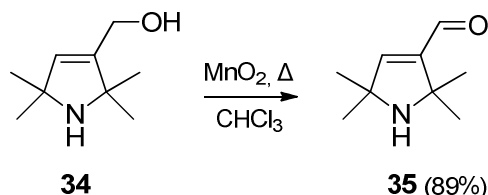


Схема 15

1.2. Окисление в аминокислоту

1.2.1. Окисление по Джонсу

Окисление по Джонсу является одним из наиболее часто применяемых методов для получения из первичных спиртов карбоновых кислот. Сам реагент Джонса получают при растворении в водной серной кислоте оксида хрома (VI), образующего равновесную смесь хромовой и полихромовых кислот. Для описания процесса окисления принят следующий механизм [55] (Схема 16): на первом этапе происходит образование эфира хромовой кислоты **36**, в котором затем происходит внутримолекулярный отрыв протона с образованием альдегида. Получившийся альдегид в водной среде (а процесс проводится в смеси ацетон-вода) даёт гидрат **37**, который, в свою очередь, также образует эфир хромовой кислоты **38**. Последующий отрыв протона приводит к продукту – карбоновой кислоте. Именно она является продуктом окисления первичных спиртов по Джонсу, поскольку остановить процесс на стадии образования альдегида очень трудно [51].

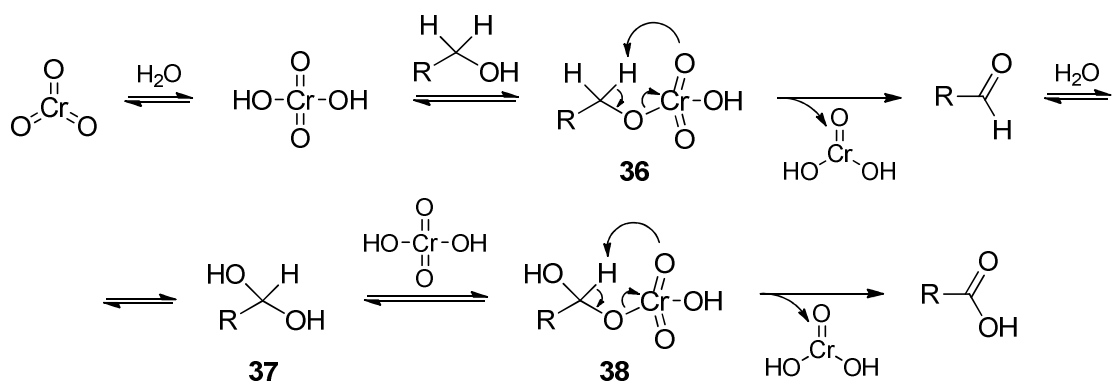


Схема 16

Окисление 1,3-аминоспиртов по Джонсу обычно проводится без предварительной защиты вторичной амино-группы, поскольку в условиях проведения реакции (водная серная кислота) происходит протонирование последней, что и служит её защитой [56, 57, 58, 59] (*Схема 17*):

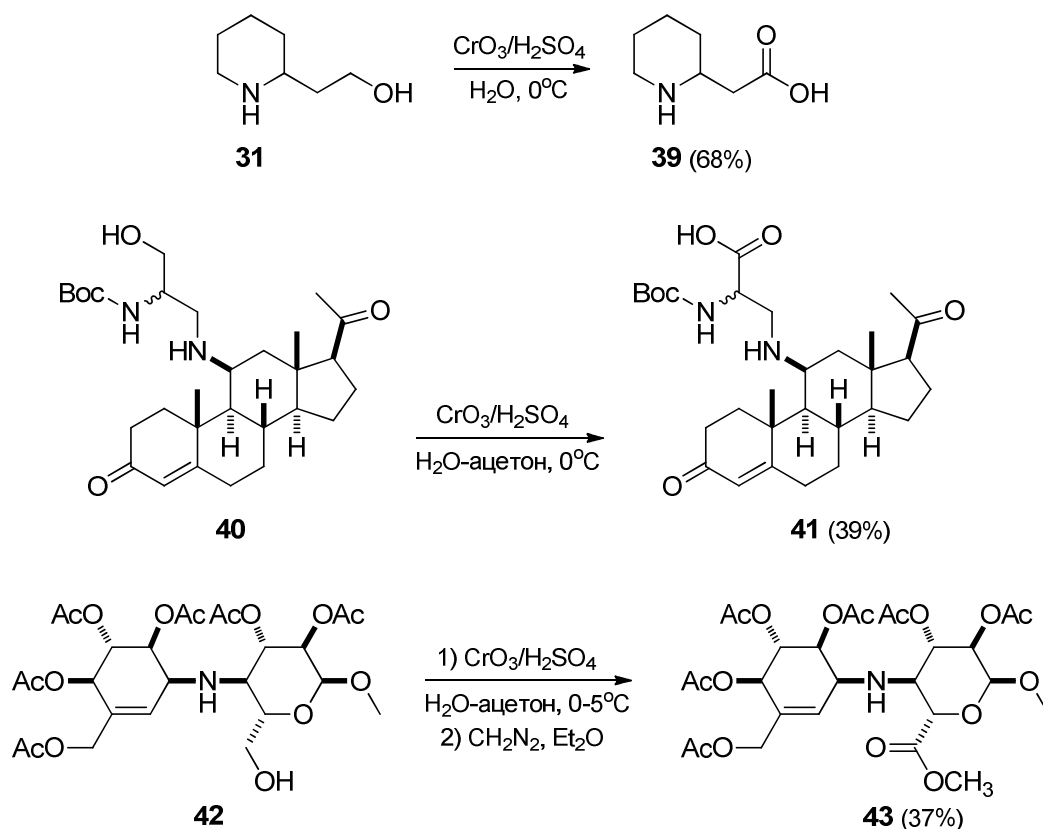


Схема 17

Несмотря на это в литературе было обнаружено два примера окисления 1,3-аминоспиртов в аминокислоты по Джонсу, которые проводились с использованием Cbz-защиты [60, 61], устойчивой в условиях проведения реакции, в отличие от Boc-защиты (*Схема 18*):

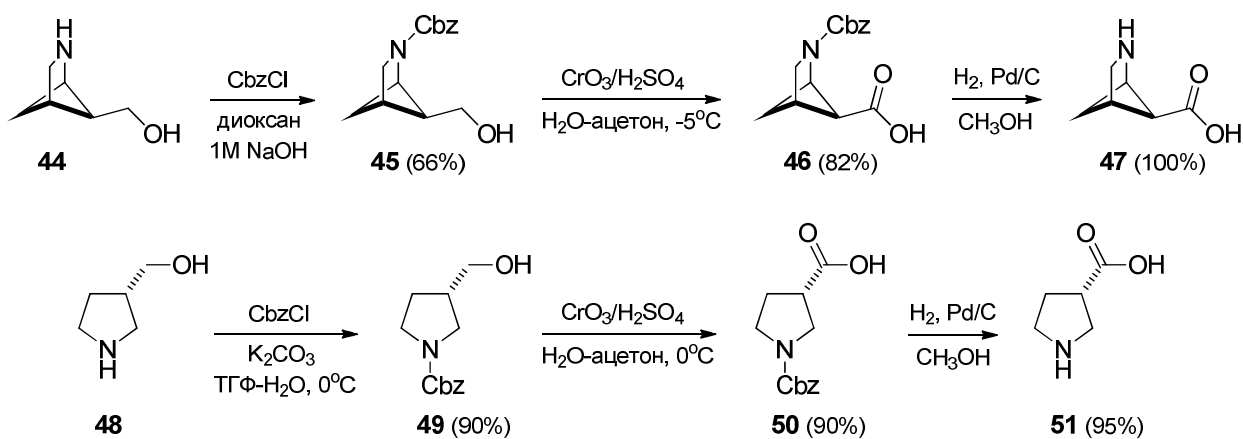


Схема 18

Разработан также вариант окисления первичной спиртовой группы в карбоксильную с использованием каталитического количества CrO_3 , известный как модификация Жао [62]. Вторичным стехиометрическим окислителем в этом процессе выступает H_5IO_6 . Данный метод был использован в работе [63] для окисления 1,3-аминоспирта **52** в аминокислоту **54**. Амино-группа при этом была защищена Cbz-защитой (*Схема 19*):

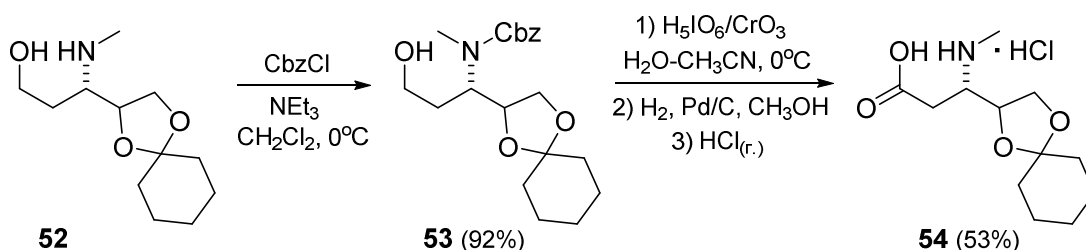


Схема 19

1.2.2. Окисление дихроматом пиридиния (PDC)

Дихромат пиридиния в сухом хлористом метиле обычно используется для окисления первичных спиртов в альдегиды. Дальнейшее окисление альдегида наблюдается при большой доле его гидратной формы, поэтому в отсутствии следов воды переокисления в карбоновую кислоту обычно не происходит. Однако применение PDC в диметилформамиде успешно позволяет проводить окисление гидроксиметильного фрагмента в карбоксильный [64]. Как и при использовании других окислителей на основе хрома (VI) (за исключением реагента Джонса), окисление соединения, содержащего вторичную амино-группу, под действием дихромата пиридиния приводит, как правило, к разрушению субстрата [51]. Таким образом, окисление спиртовой группы 1,3-аминоспиртов требует предварительной защиты NH-группы [65] (*Схема 20*):

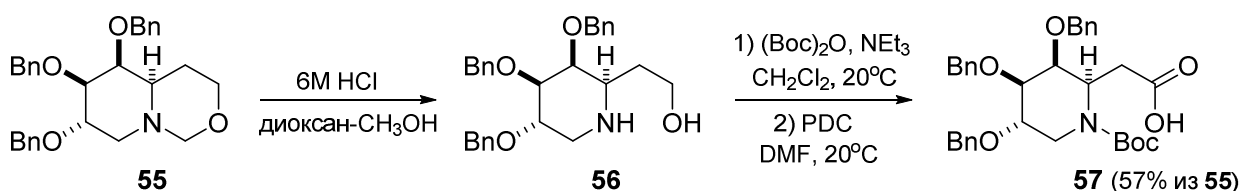


Схема 20

Однако в случае пространственно затруднённой вторичной амино-группы возможно всё-таки провести селективное окисление гидроксиметильного фрагмента без затрагивания амина [66] (*Схема 21*):

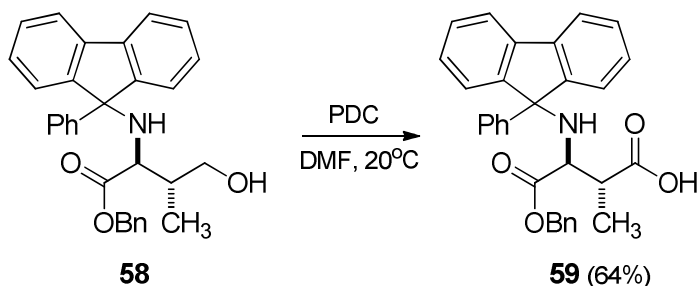


Схема 21

1.2.3. Окисление тетраоксидом рутения (RuO_4)

Тетраоксид рутения является очень сильным окислителем и легко окисляет первичные спирты в карбоновые кислоты, однако из-за очень высокой цены, а также ядовитости и летучести как стехиометрический окислитель используется редко [67]. Распространение получил метод с использованием каталитического количества RuO_4 , генерируемого *in situ*, где в качестве источника тетраоксида рутения используется либо гидратированный RuCl_3 , либо гидратированный RuO_2 , а в качестве вторичного окислителя, как правило, – периодат натрия. Процесс окисления описывают следующим механизмом (*Схема 22*): на первой стадии происходит перенос гидрид-иона от молекулы спирта к RuO_4 , что приводит к образованию протонированной карбонильной группы **60**. Потеря протона ведёт к альдегиду, который гидратируется, давая *гем*-диол **61**. Затем вновь происходит окисление с переносом гидрид-иона и образованием конечного продукта – карбоновой кислоты.

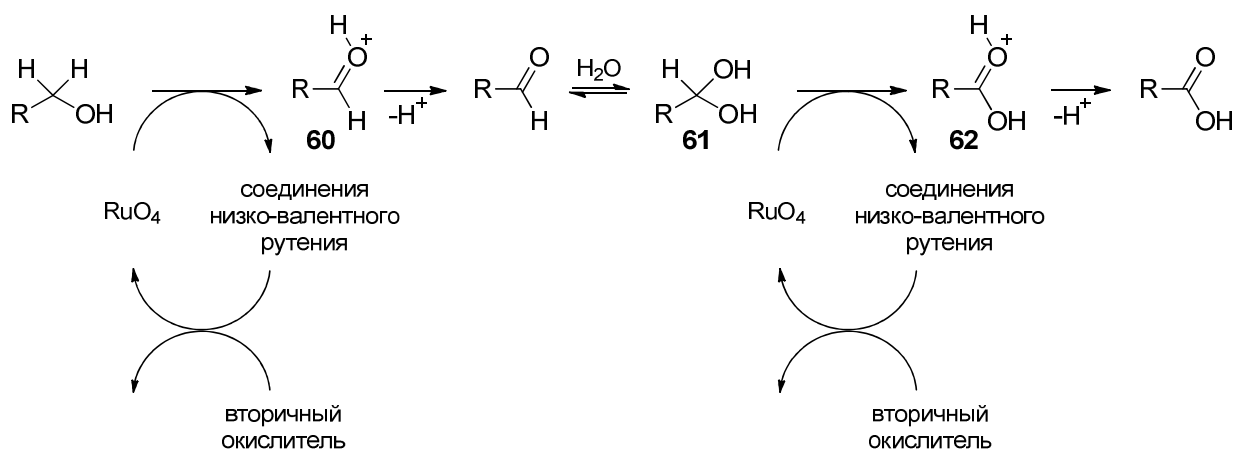


Схема 22

Поскольку RuO_4 – сильный окислитель, реагирующий со многими функциональными группами, провести селективное окисление первичной спиртовой группы на фоне вторичной амино-группы невозможно [68]. Последнюю необходимо предварительно защитить путём образования уретанов [33, 69, 70, 71, 72, 73] (Схема 23):

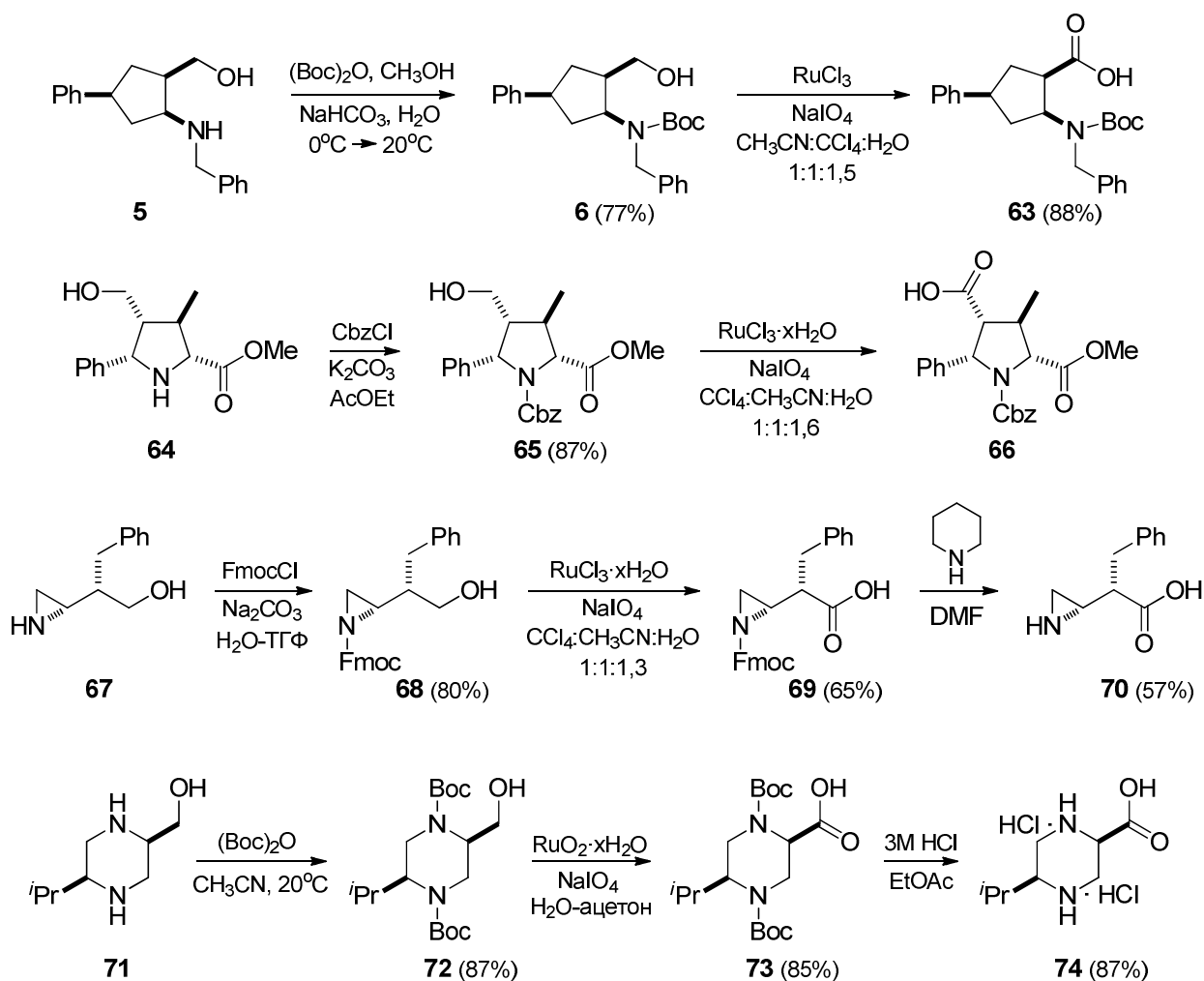


Схема 23

1.2.4. Окисление с участием TEMPO

Процессы окисления с участием TEMPO обычно реализуются в каталитическом варианте: первичным окислителем гидроксиметильного фрагмента выступает оксоаммониевая соль TEMPO (или другого родственного нитроксильного радикала), которая генерируется из TEMPO под действием вторичного окислителя *in situ*. Реакцию окисления описывают следующим механизмом (Схема 24): оксоаммониевая соль окисляет первичный спирт в соответствующий альдегид, восстанавливаясь при этом сама в гидроксилламин. Последний под действием вторичного окислителя вновь превращается в оксоаммониевую соль, завершая тем самым каталитический цикл. В присутствии воды альдегид превращается в соответствующий гидрат и далее аналогичным образом окисляется оксоаммониевой солью в карбоновую кислоту. В некоторых случаях окисление альдегида до карбоновой кислоты происходит под действием вторичного окислителя [74].

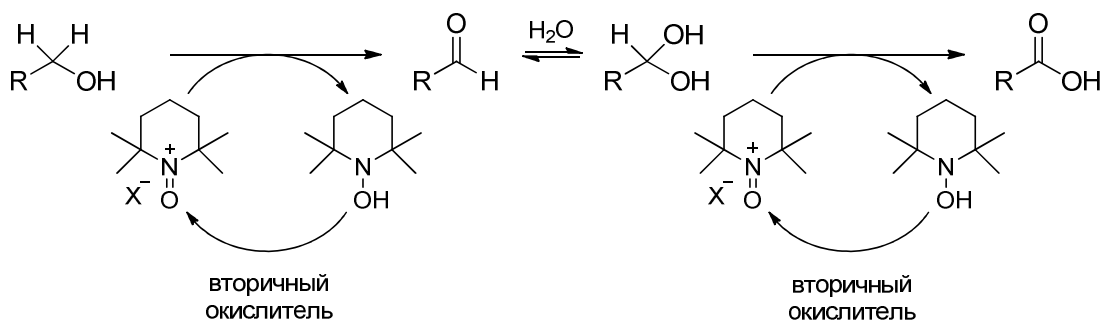


Схема 24

В качестве вторичного окислителя наиболее часто используются NaOCl [75], NaClO₂ [76], PhI(OAc)₂ (BAIB) [77], несколько реже – *m*-хлорнадбензойная кислота (MCPBA) [78], CuCl/O₂ [79], трихлорциануровая кислота (ТССА) [80]. Однако при окислении 1,3-аминоспиртов следует учитывать, что под действием вторичных окислителей амино-группа также может окисляться, поэтому целесообразно ее защищать [81, 82] (Схема 25). Примечательно, что окисления вторичной гидрокси-группы соединения **75** в условиях реакции не происходит:

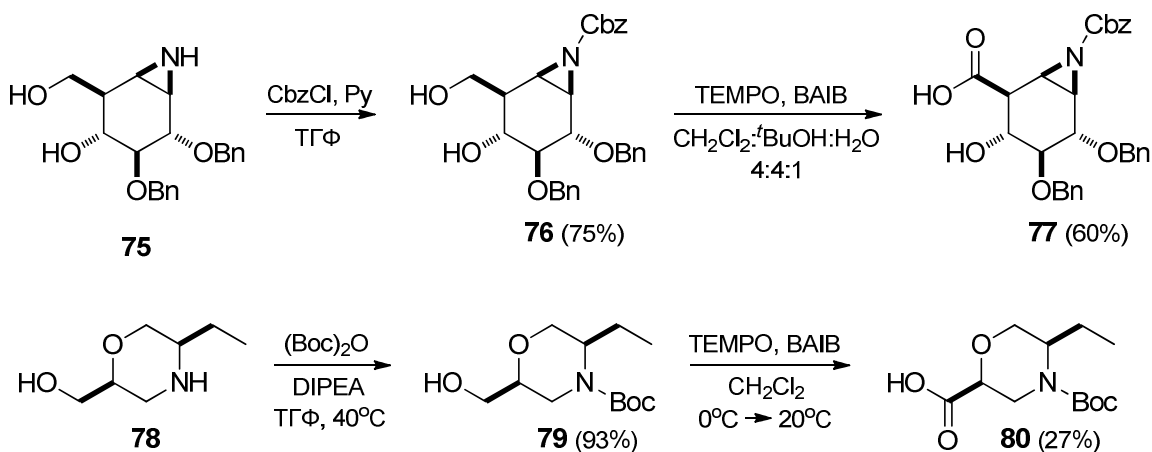


Схема 25

Тем не менее, в литературе были найдены примеры, в которых окисление первичной спиртовой группы 1,3-аминоспирта с участием TEMPO успешно проводилось и без предварительной защиты вторичной NH-группы [83, 84] (*Схема 26*):

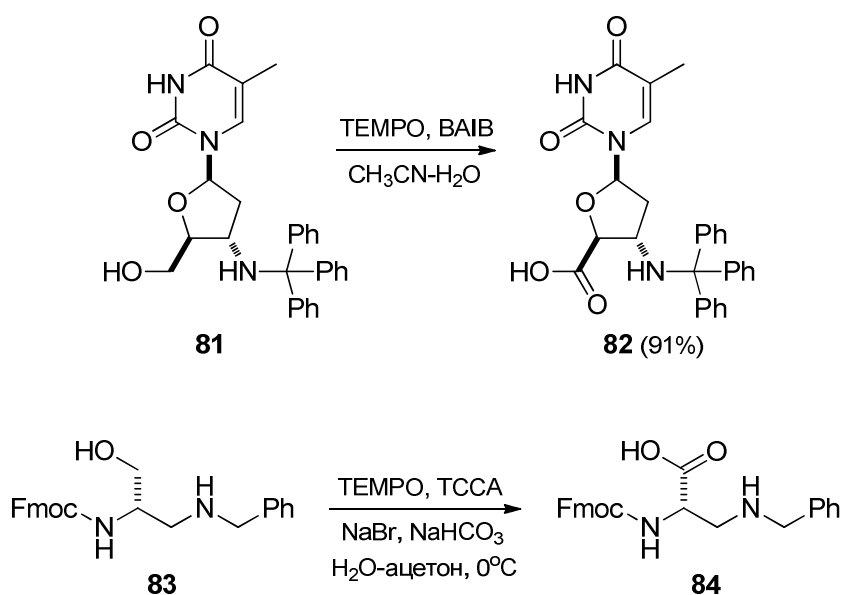
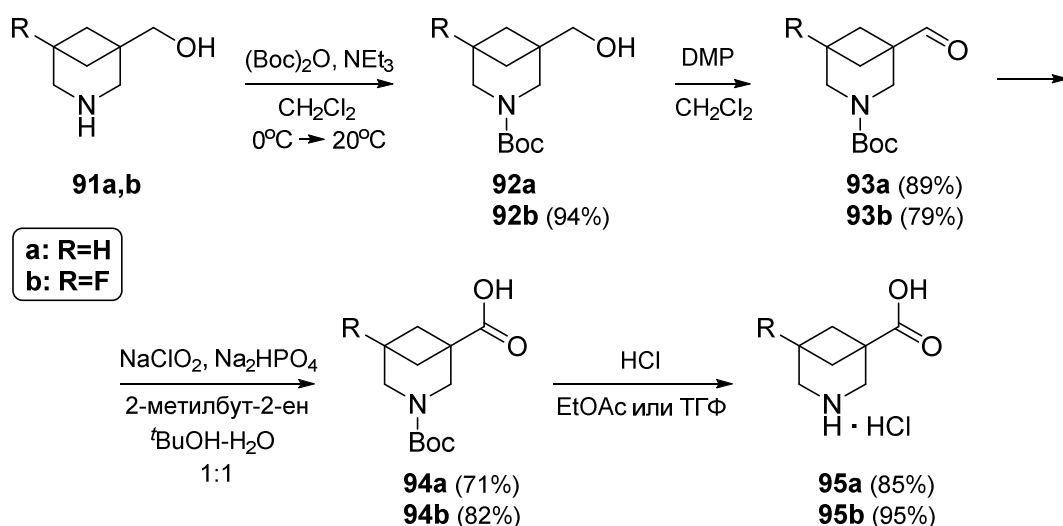
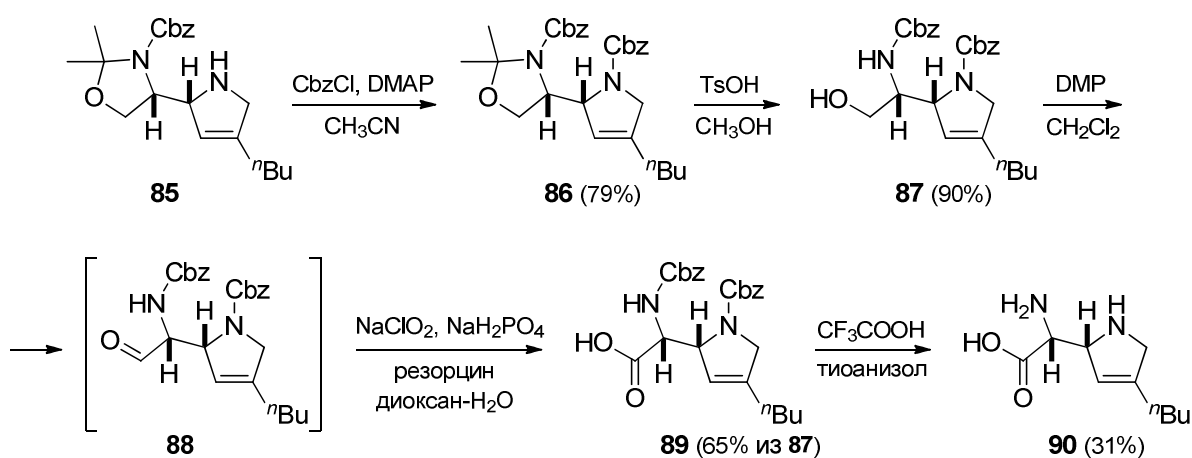


Схема 26

1.2.5. Постадийное окисление с выделением соответствующего альдегида

Помимо методов прямого окисления 1,3-аминоспиртов в аминокислоты без выделения промежуточно образующихся альдегидов, описанных выше, существует и другой подход – двухстадийное окисление спирта с выделением (в некоторых случаях без дополнительной очистки) соответствующего альдегида и его последующее окисление в карбоновую кислоту. Основное преимущество данного подхода – более мягкие условия окисления, необходимые для получения альдегидов, и как следствие, большая

селективность. Это особенно ценно для сложных субстратов, содержащих и иные функциональные группы, отличные от первичной спиртовой, способные к окислению. Окисление же альдегидов в карбоновые кислоты уже не вызывает затруднений и обычно не влияет на другие чувствительные функциональные группы. Зачастую и выход конечной карбоновой кислоты, полученной постадийно, оказывается выше, чем при прямом окислении [85]. Данный двухстадийный подход успешно применяется в органическом синтезе, что иллюстрируют следующие работы, где защищённый по аминогруппе 1,3-аминоспирт сначала окисляют с помощью периодинана Десса-Мартина [86, 87, 88] или по Сверну [89] в альдегид, а затем уже в карбоновую кислоту по Линдгрёну-Краусу-Пиннику (Схема 27, Схема 28, Схема 29):



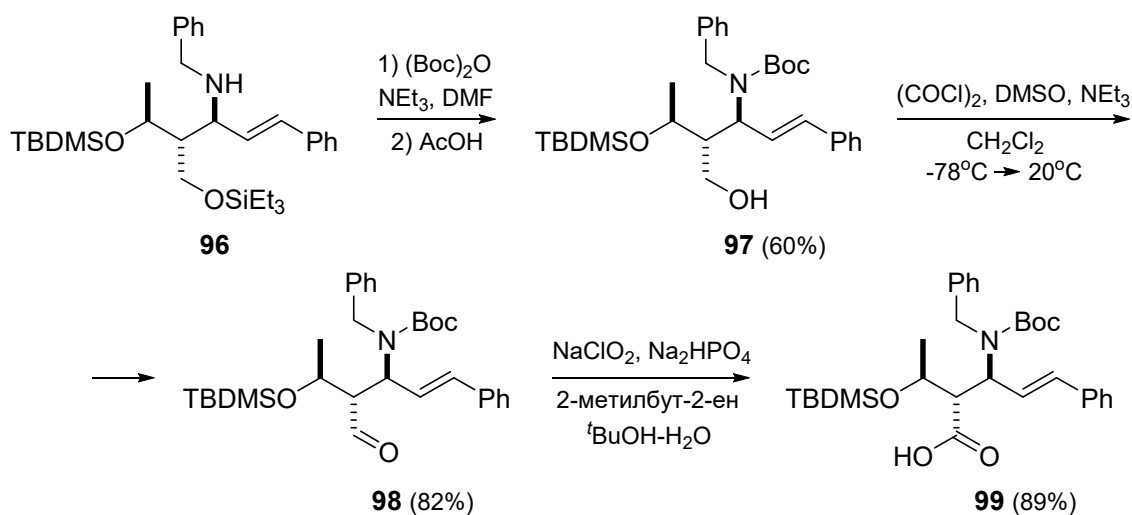


Схема 29

2. Нуклеофильное замещение

Принципиально другим, однако также широко распространённым подходом к модификации гидроксиметильного фрагмента 1,3-аминоспиртов является нуклеофильное замещение OH -группы. Уходящая группа спиртов – OH^- – по своей природе является основной, а потому простое её замещение на какой-либо другой нуклеофил невозможно. Однако превращение гидроксигруппы в хорошую уходящую группу или, иначе говоря, «активация», позволяет успешно провести процесс её замещения с получением новых производных. В случае 1,3-аминоспиртов следует особо отметить, что при появлении в молекуле хорошей уходящей группы наряду с уже имеющейся свободной NH -группой, становится возможным вступление последней самой в реакцию внутримолекулярного нуклеофильного замещения, результатом которого будут продукты циклизации.

2.1. Активация к замещению под действием кислоты

Одним из способов активации первичной OH -группы к нуклеофильному замещению – это её протонирование под действием сильных галогеноводородных кислот или газообразных галогеноводородов, например, бромоводородной кислоты или HBr . При протонировании спиртовой группы образуется соль алкоксония **100**, и таким образом, плохая уходящая группа OH^- превращается в хорошую уходящую группу H_2O , которая по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ замещается на галогенид-ион (Схема 30):

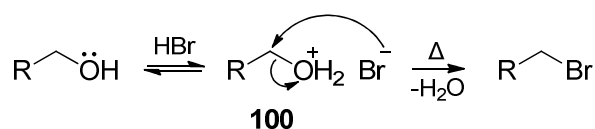


Схема 30

Наличие в 1,3-аминоспиртах основной NH-группы приводит к её протонированию, в результате продуктами реакции являются соли [90, 91, 92, 93] (*Схема 31*):

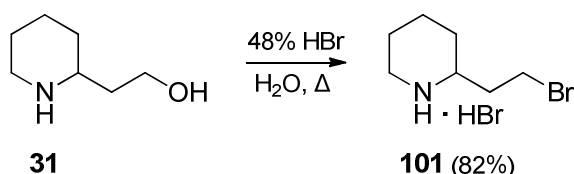


Схема 31

Полученные галогениды далее уже легко вступают в процессы S_N2-замещения, что даёт возможность получения новых функциональных производных [94] (*Схема 32*):

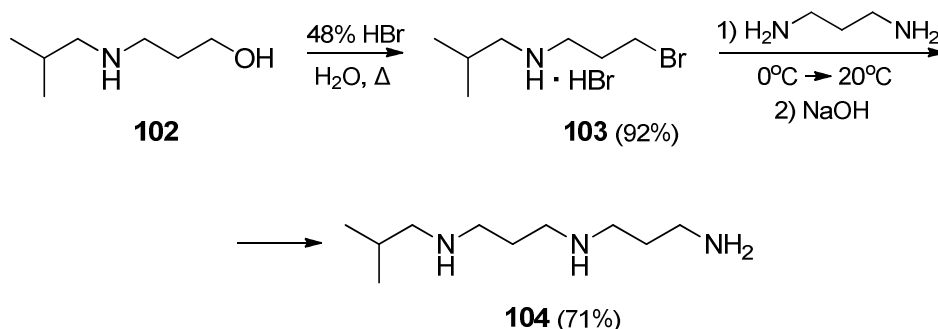


Схема 32

2.2. Активация к замещению под действием галогенидов фосфора и оксогалогенидов серы

Замещение первичной OH-группы 1,3-аминоспиртов на галоген возможно провести под действием галогенидов фосфора (PBr₃ [95, 96, 97, 98], PBr₅ [99]) и оксогалогенидов серы (SOCl₂ [95, 97, 100, 101, 102, 103, 104], SO₂Cl₂ [105]). Эти реагенты также приводят к активации OH-группы, образуя интермедиаты с хорошей уходящей группой – например, бромфосфитной (**105**) и хлорсульфитной (**106**), – которые уже легко замещаются по механизму S_N2 на галоген (*Схема 33*):

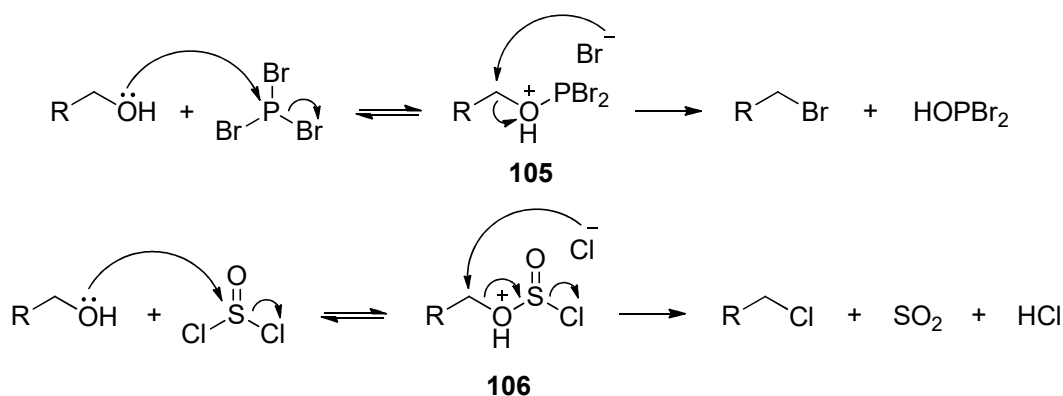


Схема 33

Данные процессы часто проводят в присутствии основания для связывания образующейся в ходе реакции кислоты. В случае 1,3-аминоспиртов основанием выступает сама вторичная NH-группа, а непосредственными продуктами реакции являются соли [98, 102] (*Схема 34*):

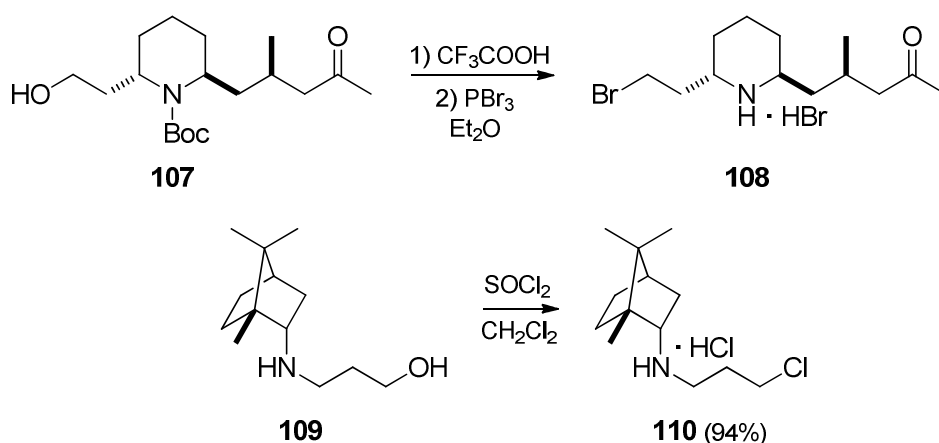


Схема 34

Полученные галогениды далее уже можно вводить в процессы S_N2-замещения с другими нуклеофилами [106, 107] (*Схема 35*, *Схема 36*):

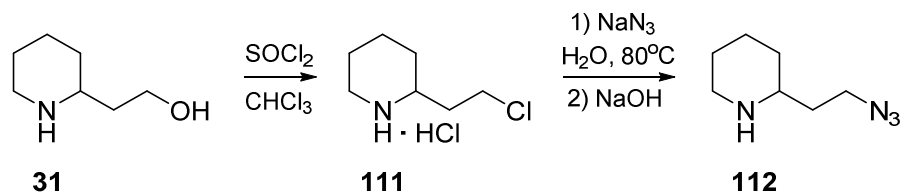


Схема 35

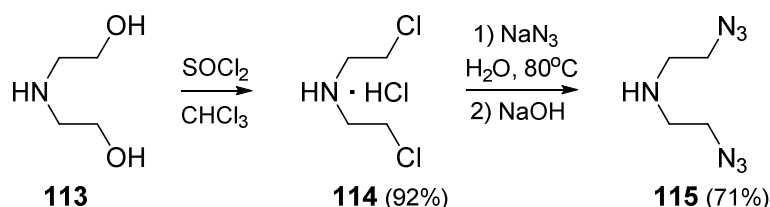


Схема 36

Важно обратить внимание, что как в случае активации первичной ОН-группы 1,3-аминспиртов с помощью галогенидов фосфора или оксогалогенидов серы, так и в случае активации под действием кислоты (см. предыдущий раздел), в получаемых продуктах NH-группа протонирована. Это предотвращает выступление её самой в роли нуклеофила по отношению к образовавшемуся галогенометильному фрагменту, позволяя провести замещение каким-либо внешним нуклеофилом. Однако при депротонировании аминогруппы она становится сама способна вступать в реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с замыканием цикла [99] (Схема 37):

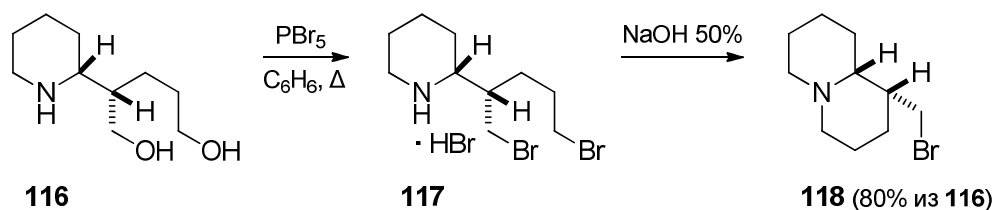


Схема 37

В приведённом выше примере под действием PBr_5 происходит замещение обеих ОН-групп с получением дибромида 117, протонированного по азоту. При последующей нейтрализации щёлочью образуется свободная NH-группа, которая вступает во внутримолекулярную $\text{S}_{\text{N}}2$ -реакцию с замещением брома и формированием цикла. Интересно отметить, что при равной возможности замыкания 4- и 6-членного цикла, продуктом реакции является соединение 118 с 6-членным циклом, образование которого энергетически более выгодно.

2.3. Активация к замещению через образование сульфатов

Другим подходом к активации первичной ОН-группы к нуклеофильному замещению является образование сульфатов при реакции спирта с сульфонилхлоридами. Сульфаты 119 легко вступают в реакции с разнообразными нуклеофилами с

образованием новых функциональных производных, поскольку сульфатная группа $R'SO_3^-$ является очень хорошей уходящей группой (Схема 38):

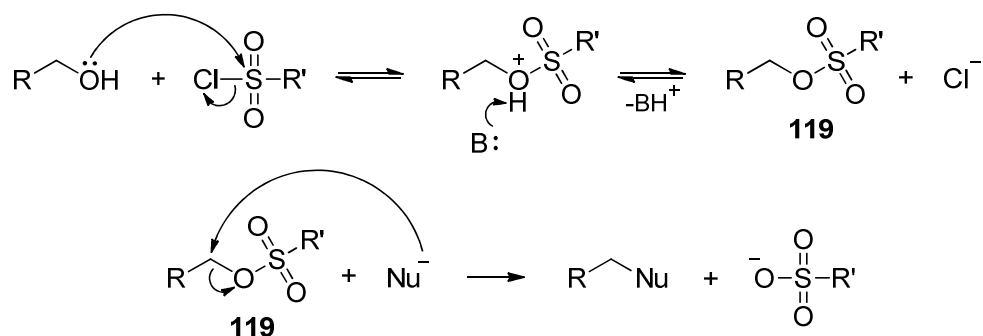


Схема 38

Наиболее часто используемыми сульфонилхлоридами являются метансульфонилхлорид (MsCl) и *para*-толуолсульфонилхлорид (TsCl), однако применяются также и другие. Процессы мезилирования и тозилрования 1,3-аминоспиртов обычно проводят в присутствии дополнительного основания :B, в качестве которого выступает пиридин или какой-либо третичный амин.

Поскольку в молекулах 1,3-аминоспиртов имеются два нуклеофильных центра – кислород OH-группы и азот NH-группы, – способных реагировать с сульфонилхлоридами, то в избытке последних процесс идёт по обоим центрам [108, 109] (Схема 39):

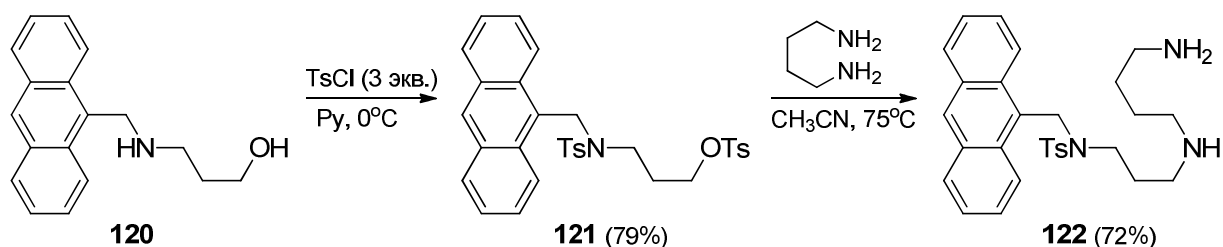


Схема 39

Однако при использовании эквимольного количества сульфонилхлорида реакция идёт, как правило, по атому азота вторичной амино-группы, поскольку он обладает большей нуклеофильностью в сравнении с кислородом спиртовой группы [110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119] (Схема 40):

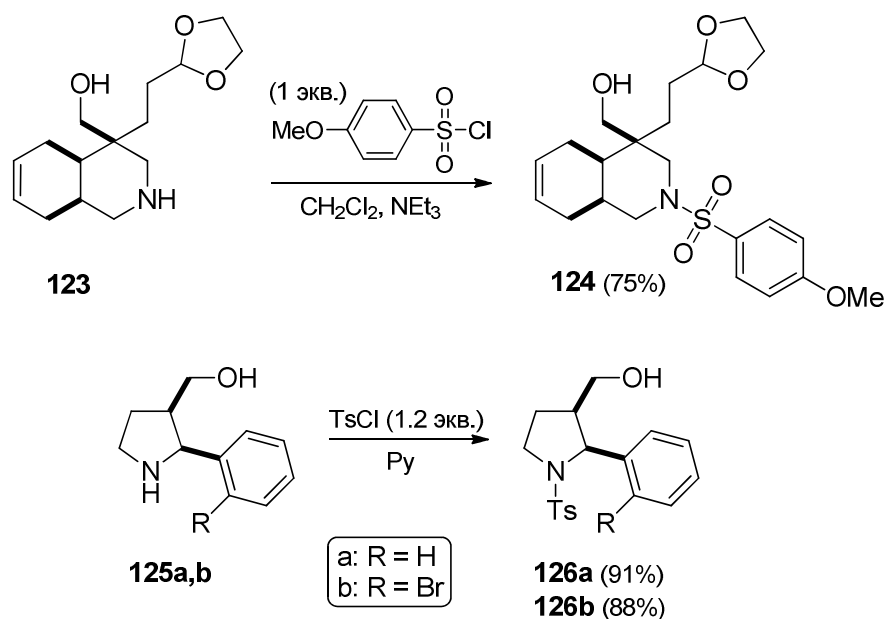


Схема 40

Вместе с тем в литературе был найден ряд примеров реакций 1,3-аминоспиртов с эквимольным количеством сульфонилхлорида, которые идут по атому кислорода спиртовой группы с образованием сульфонатов. Можно предположить, что протеканию реакции по данному направлению способствуют несколько факторов:

- 1) Стерическое экранирование атома азота, создаваемое объёмными заместителями в его окружении, – для реакций нуклеофильного замещения S_N2 , как известно, это имеет решающее значение [120, 121, 122] (*Схема 41*):

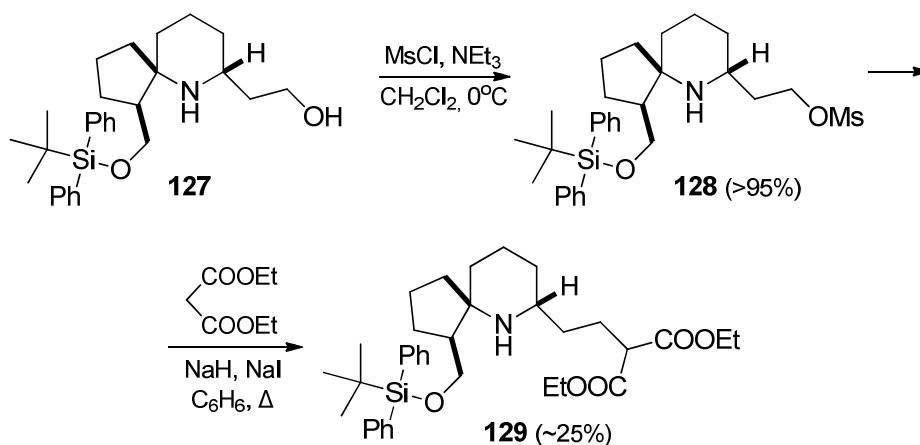


Схема 41

- 2) Влияние заместителей, находящихся в α -положении к атому азота NH-группы – группы Ar [123, 124, 125], CF_3 [126], CN [125], двойные связи $\text{C}=\text{C}$ [124, 127], гетероатомы [126], обладающие $-I$ -эффектом, из-за перераспределения электронной

плотности могут понижать реакционную способность атома азота вторичной амино-
группы (Схема 42):

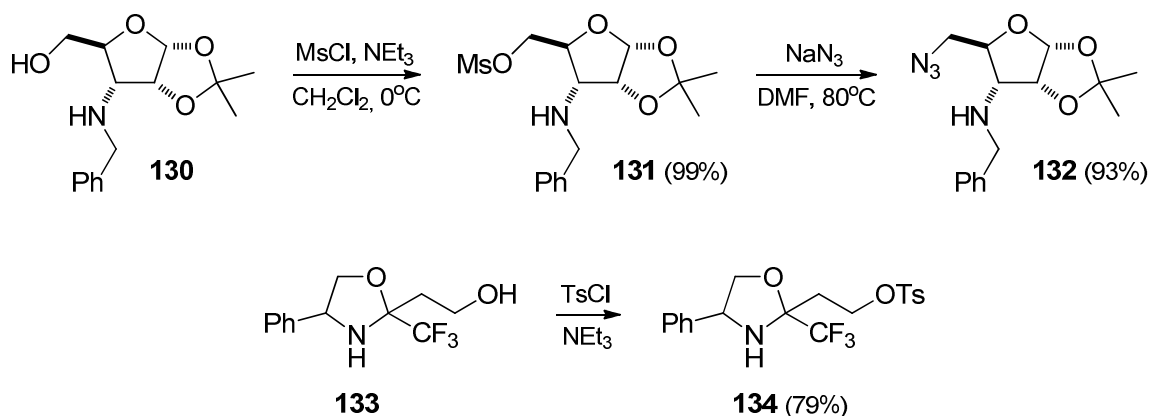


Схема 42

3) Комбинация двух выше перечисленных факторов [128, 59, 129, 130] (Схема 43):

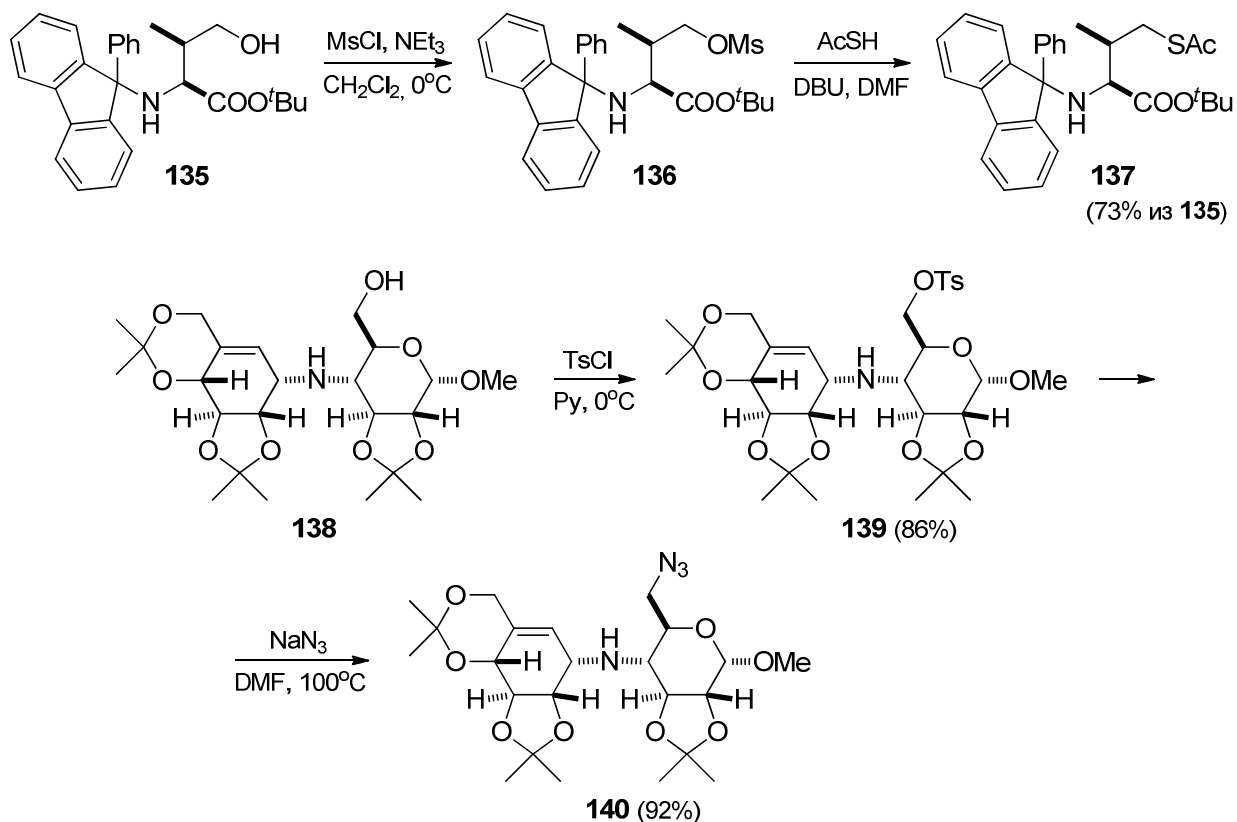


Схема 43

В ряде случаев процесс реакции 1,3-аминоспиртов с сульфонилахлоридами наряду с образованием сульфонатов сопровождается замыканием напряжённого 4-членного азетидинового цикла как непосредственно в ходе реакции, так и в процессе выделения. Данные продукты циклизации являются результатом внутримолекулярного

нуклеофильного замещения аминным атомом азота появившейся хорошей уходящей группы [131, 132, 133] (Схема 44):

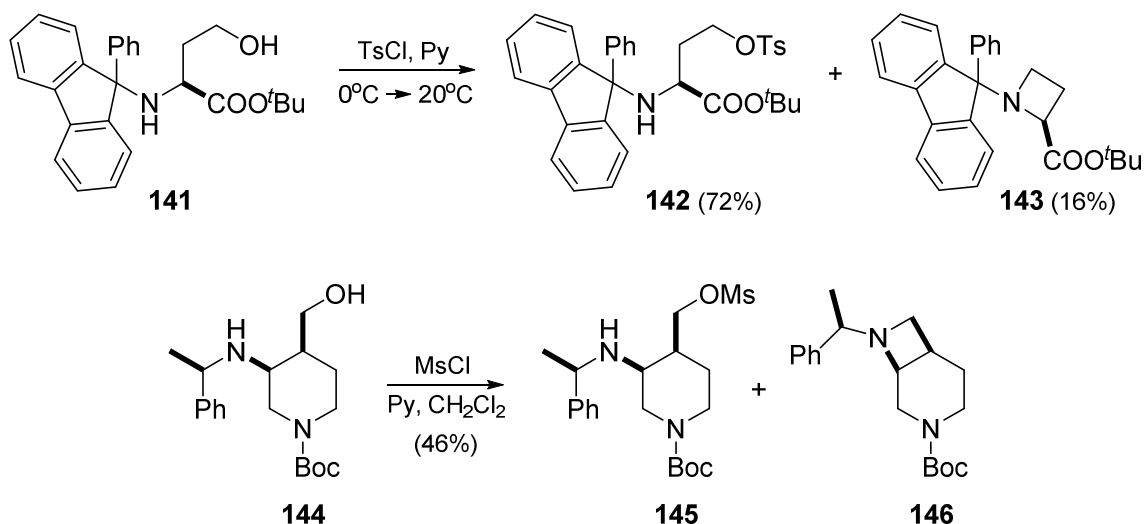


Схема 44

При применении избытка основания, более сильного основания и/или нагревания промежуточные сульфонаты выделить не удаётся, продуктами реакции являются азетидины [132, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141] (Схема 45):

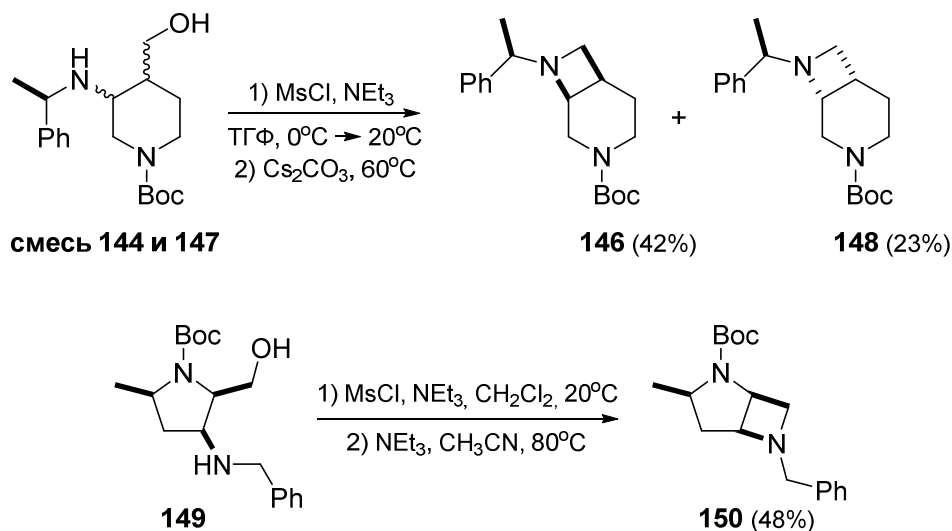


Схема 45

Исходя из выше сказанного, можно заключить, что для проведения процессов нуклеофильного замещения ОН-группы 1,3-аминоспиртов с использованием сульфонилхлоридов крайне желательна предварительная защита вторичной амино-группы: во-первых, реакция в таком случае пойдёт только по спиртовой группе субстрата, а, во-вторых, будет исключено замыкание азетидинового цикла путём

внутримолекулярного нуклеофильного замещения аминным атомом азота образовавшейся хорошей уходящей группы. С использованием уретановой или амидной защиты возможно успешное проведение замещения сульфонатной группы на разнообразные нуклеофилы: азид-ион [142, 143], амины [144, 145, 146, 147], NH-гетероциклы [48, 148], бромид-ион [149] (Схема 46, Схема 47):

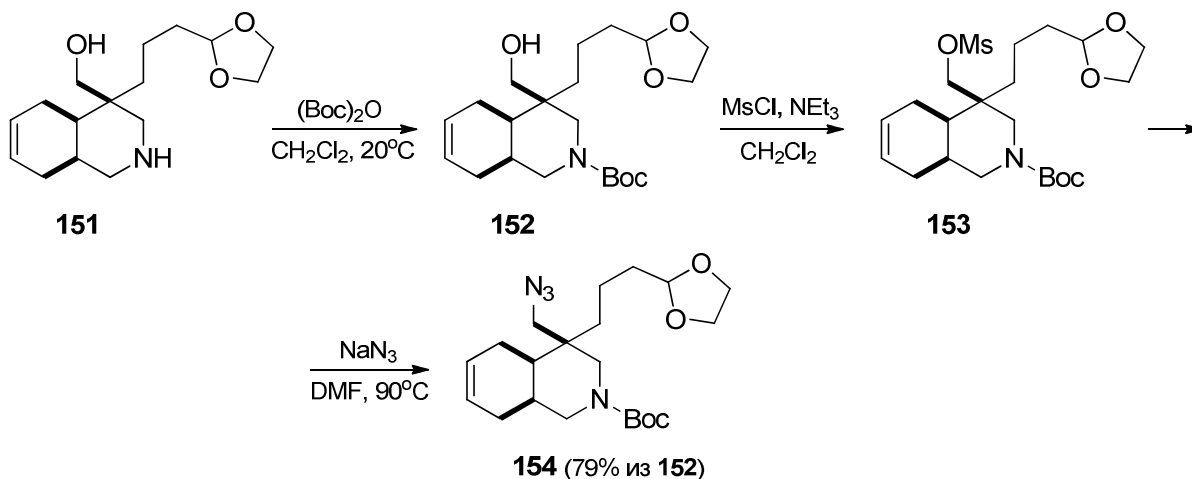


Схема 46

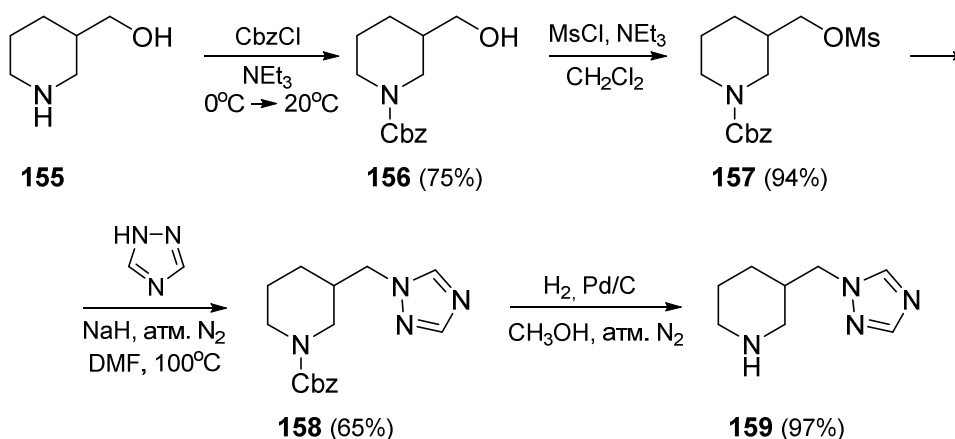


Схема 47

Кроме того, в качестве защиты вторичной амино-группы 1,3-аминоспиртов можно использовать временное превращение её в третичную путём бензилирования-дебензилирования [150] (Схема 48):

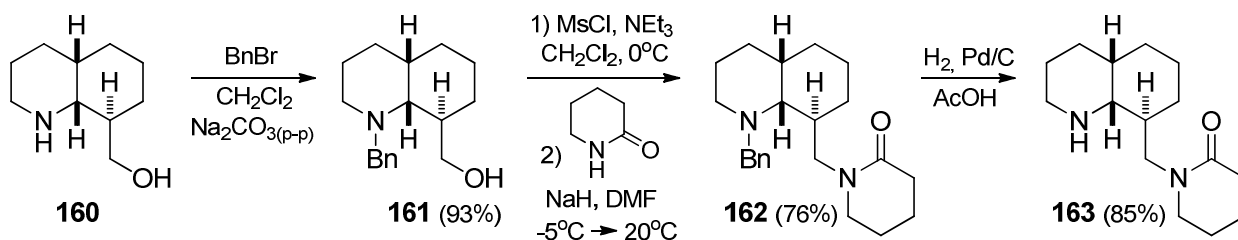


Схема 48

2.4. Активация к замещению с участием трифенилфосфина

Следующий способ замещения первичной спиртовой группы основан на её активации с помощью трифенилфосфина путём образования алкоксифосфониевых интермедиатов. Здесь можно выделить три группы превращений: 1) активация с помощью трифенилфосфина и галогенов; 2) активация в условиях реакции Аппеля; 3) активация в условиях реакции Мицунобу.

2.4.1. Активация с помощью трифенилфосфина и галогенов

Замещение ОН-группы 1,3-аминоспиртов на галогенид-ион возможно провести в мягких условиях, используя комплексы трифенилфосфина с галогенами, которые в растворе находятся в равновесии между ковалентно построенным дигалогенидом **164** и ионным соединением **165** (Схема 49):

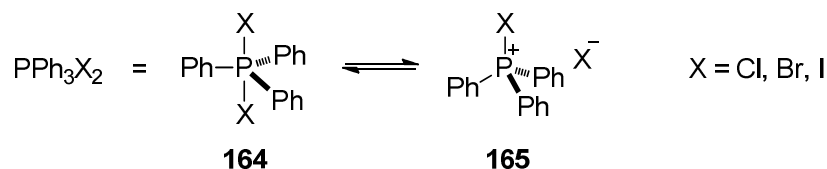


Схема 49

Согласно предложенному механизму реакции на первой стадии происходит замещение галогена в комплексе трифенилфосфина с галогеном кислородом спиртовой группы, в результате чего быстро и необратимо образуется алкоксифосфониевый интермедиат **166**. Последующая нуклеофильная атака галогенид-иона по атому углерода приводит к отщеплению хорошей уходящей группы – трифенилфосфиноксида – и образованию галогенида RCH_2X [151] (Схема 50):

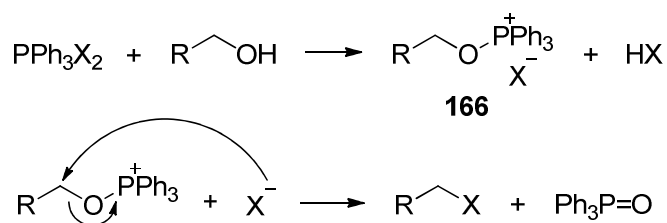


Схема 50

Образующийся в ходе процесса галогеноводород HX может связываться вторичной NH -группой самого 1,3-аминоспирта. Тем не менее, для связывания HX и ускорения реакции зачастую используется дополнительное основание: триэтиламин или имидазол [152, 153, 126] (Схема 51):

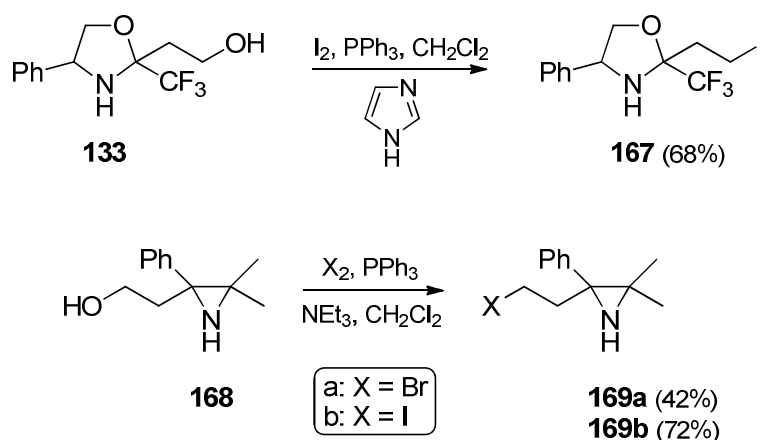


Схема 51

2.4.2. Активация в условиях реакции Аппеля

Активировать OH -группу 1,3-аминоспиртов к нуклеофильному замещению можно с использованием системы трифенилфосфин-тетрагалогенметан, называемой иначе реагентом Аппеля. В результате активации образуется алкоксифосфониевый интермедиат **166**, как и в случае, приведённом в разделе выше. Для описания процесса его образования предложено два пути:

- 1) Хлороформный путь. Полагают, что взаимодействие PPh_3 и CCl_4 (или другого тетрагалогенметана) начинается с нуклеофильной атаки трифенилфосфина по атому хлора четырёххлористого углерода с образованием сначала ионной пары **170**, а затем фосфониевой соли **171**. В присутствии спирта, который реагирует непосредственно с ионной парой, образуется алкоксифосфониевая соль **166** и хлороформ [154] (Схема 52):

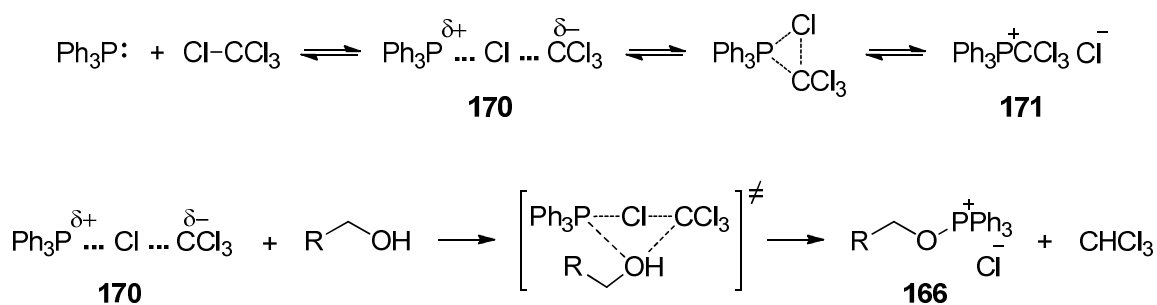


Схема 52

В то же время в литературе встречается и несколько иной механизм образования алкоксифосфониевой соли **166**. Так при нуклеофильной атаке трифенилфосфина по атому хлора четырёххлористого углерода образуется фосфониевая соль **172**, содержащая анион CCl_3^- , который депротонирует молекулу спирта, приводя к хлороформу и алкоксид-аниону. Затем алкоксид-анион замещает хлорид-ион при атоме фосфора фосфониевого катиона, что даёт тот же самый алкоксифосфониевый интермедиат **166** [155] (Схема 53):

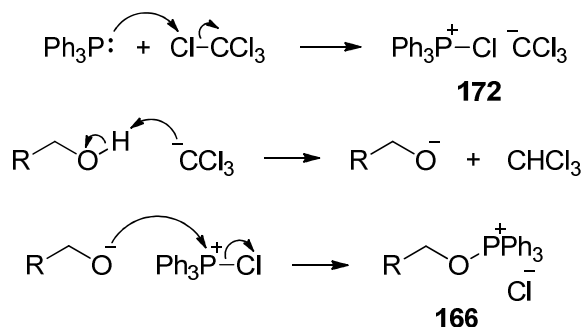


Схема 53

2) Илидный путь. Фосфониевая соль **171**, образующаяся при взаимодействии трифенилфосфина с тетрахлорметаном, может вступать в реакцию со второй молекулой трифенилфосфина, приводя к илиду фосфора **173** и комплексу хлора с трифенилфосфином. Взаимодействие последних с молекулой спирта даёт алкоксифосфониевый интермедиат **166** и фосфониевую соль **174**. В свою очередь, образовавшаяся фосфониевая соль **174** может прореагировать с ещё одной молекулой трифенилфосфина, давая илид фосфора **175** и комплекс хлора с трифенилфосфином. И, наконец, их реакция со спиртом также приводит к алкоксифосфониевому интермедиату **166** (Схема 54). Таким образом, для завершения реакции, протекающей преимущественно по илидному пути, требуется большее количество трифенилфосфина [154].

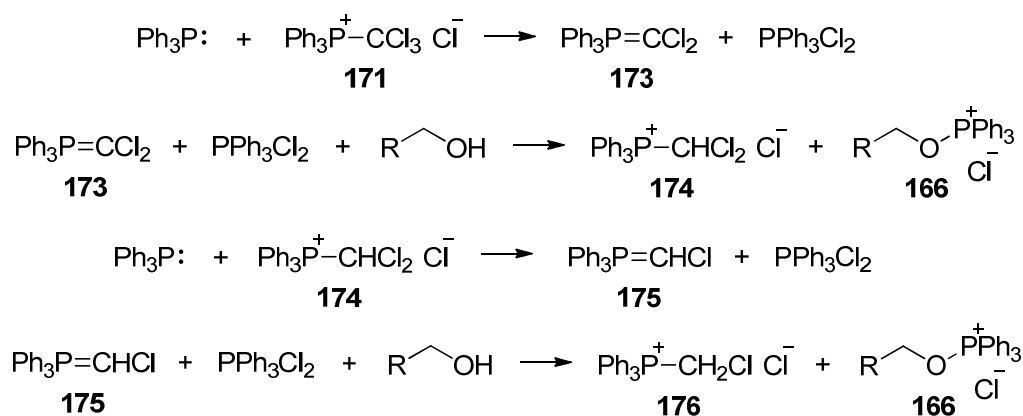


Схема 54

Завершающей стадией механизма реакции Аппеля является атака хлорид-аниона по атому углерода алкоксифосфониевого интермедиата **166**, образовавшегося одним из описанных выше путей, приводящая к выделению трифенилфосфиноксида и образованию алкилхлорида (Схема 55):

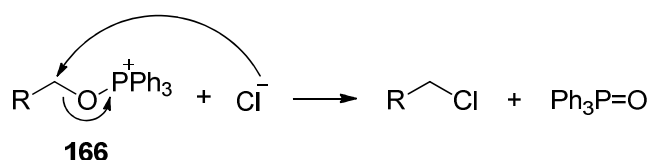


Схема 55

Образование в реакции Аппеля галогеноводородов НХ при реализации илидного пути (а зачастую реализуются одновременно оба) приводит к смещению рН реакционной среды в сильно кислую область, следовательно, свободная NH-группа 1,3-аминоспиртов будет в ходе реакции протонироваться. Для предотвращения закисления реакцию Аппеля часто проводят в присутствии избытка дополнительного основания, которое связывает выделяющиеся галогеноводороды [156] (Схема 56):

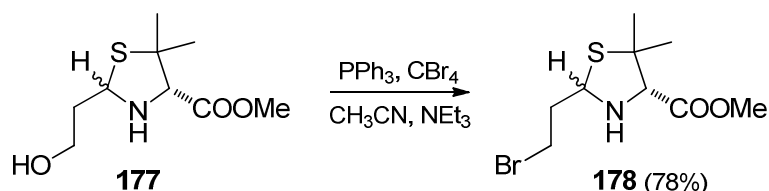


Схема 56

В примере, приведённом на схеме 56, атом азота тиазолидинового кольца аминок спирта **177** является слабым нуклеофилом, что и определяет возможность получения аминобромида **178**. Однако при проведении реакции Аппеля в присутствии избытка дополнительного основания с 1,3-аминоспиртами, в которых нуклеофильность

атома азота не понижена, их свободная NH-группа оказывается способной сама вступать в реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с замыканием 4-членного цикла [157, 158, 159, 160] (Схема 57):

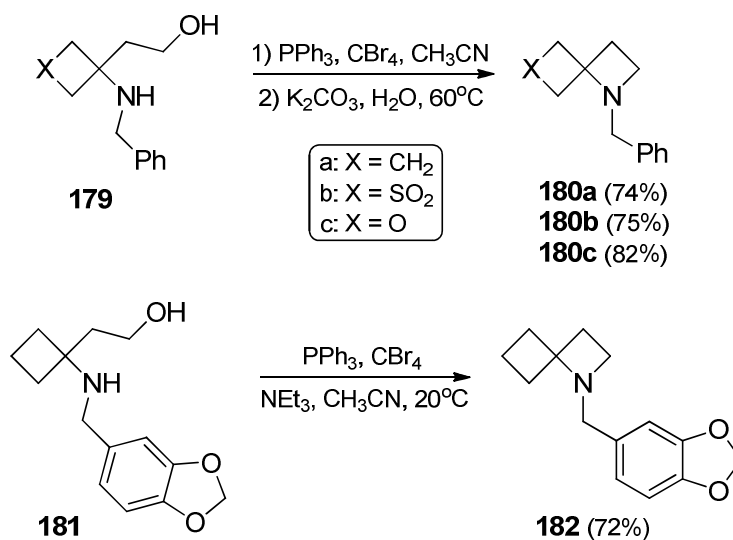


Схема 57

В работе [157] было показано, что превращение 1,3-аминоспирта в азетидин в данных условиях идёт без промежуточного образования аминобромида – в контрольном эксперименте аминобромид **183** при помещении в условия реакции Аппеля не приводил к продукту циклизации **184** (Схема 58). Из этого следует, что как только происходит активация первичной OH-группы 1,3-аминоспирта путём образования алкоксифосфониевой соли **166**, атом азота NH-группы сразу сам вступает как нуклеофил в S_N2 -реакцию с замыканием 4-членного цикла и выделением трифенилфосфиноксида.

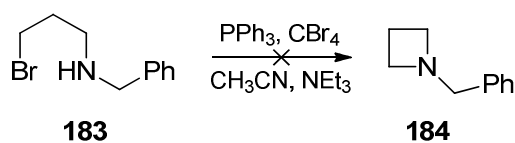


Схема 58

Стоит отметить, что при возможности замыкания не 4-членного, а менее напряжённого цикла, процесс пойдёт именно по этому пути. Так проведение реакции Аппеля в присутствии триэтиламина с аминоспиртом **185** приводит при равной возможности замыкания 4- и 6-членного цикла к амину **186**, который формируется в результате замыкания двух энергетически более выгодных 6-членных циклов [161] (Схема 59):

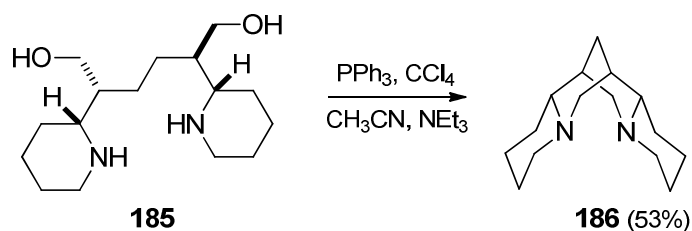


Схема 59

Для предотвращения нежелательного участия атома азота NH-группы 1,3-аминоспиртов и возможности замещения OH-группы внешним нуклеофилом реакцию Аппеля проводят, предварительно защищая амино-группу [162, 163] (*Схема 60*):

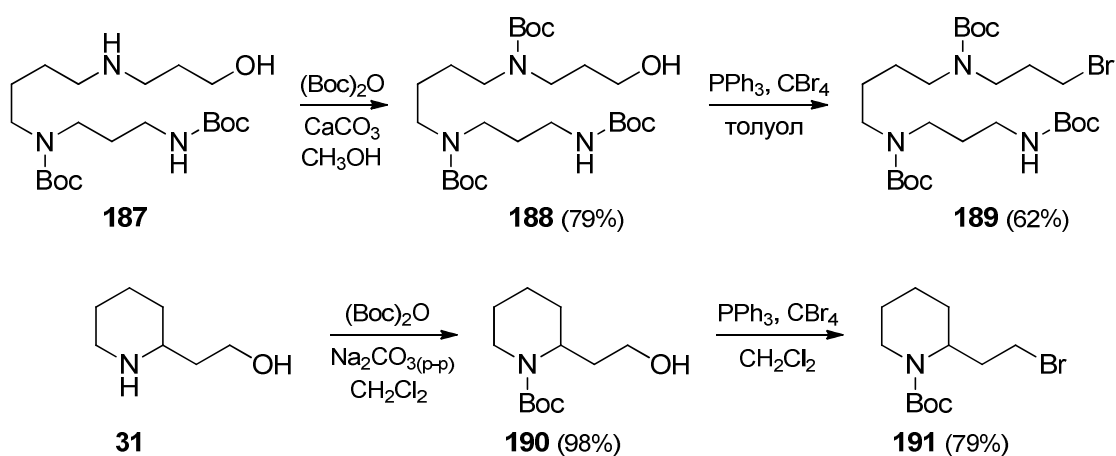


Схема 60

С применением защиты вторичной амино-группы проведение реакции Аппеля в присутствии азиды щелочного металла в ДМФА позволяет сразу осуществить превращение спиртовой OH-группы в азидную [154, 164]. Так используя тритильную защиту, аминоспирт **192** был превращён в защищённый азид **194** [165] (*Схема 61*):

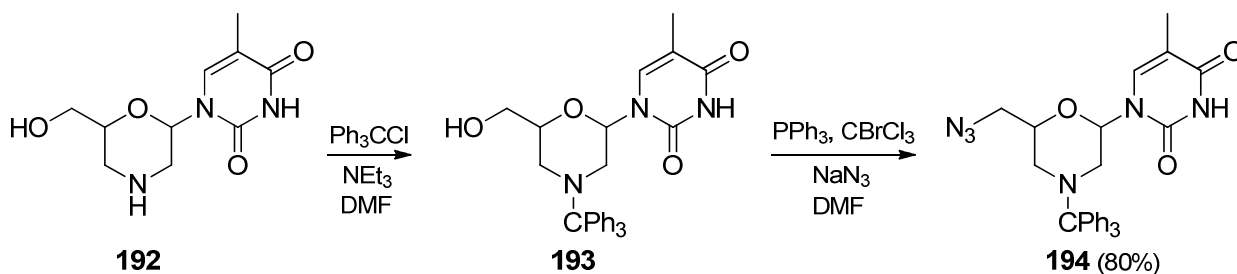


Схема 61

2.4.3. Активация в условиях реакции Мицунобу

Классическая реакция Мицунобу представляет собой замещение OH-группы спирта на карбоксилат-ион с образованием сложного эфира при участии трифенилфосфина и диалкилазодикарбоксилата. Однако происходящая в условиях реакции Мицунобу активация гидроксигруппы к нуклеофильному замещению позволяет получать не только сложные эфиры, но и многие другие производные. Процесс замещения первичной OH-группы при взаимодействии с молекулой NuH описывается механизмом, представленным ниже (Схема 62) [166]. Полагают, что реакция начинается с присоединения трифенилфосфина к диалкилазодикарбоксилату с образованием четвертичной фосфониевой соли **195**. Затем под действием NuH происходит её протонирование, ведущее к ионной паре **196**. Взаимодействие последней с молекулой спирта приводит к образованию алкоксифосфониевой соли **197** и диалкилгидразинодикарбоксилата **198**. И, наконец, нуклеофильная атака по атому углерода алкоксифосфониевой соли **197** даёт продукт замещения OH-группы **199** и трифенилфосфиноксид.

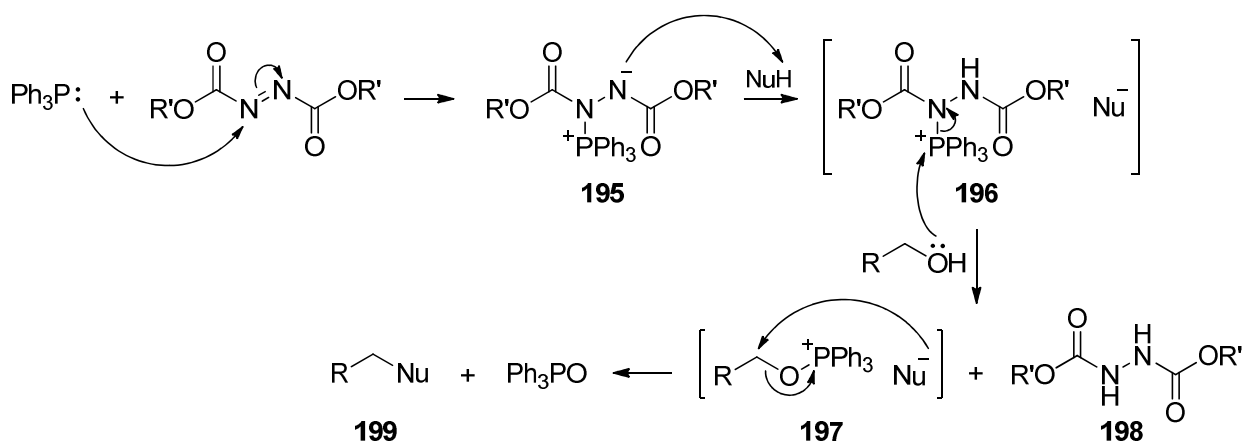


Схема 62

Для того, чтобы происходило протонирование бетаина **195**, имеющего pK_a около 12, в качестве NuH должны выступать соединения с $pK_a < 12$. В противном случае будет происходить алкилирование диалкилазодикарбоксилата спиртом, являющееся побочным процессом реакции Мицунобу [167] (Схема 63):

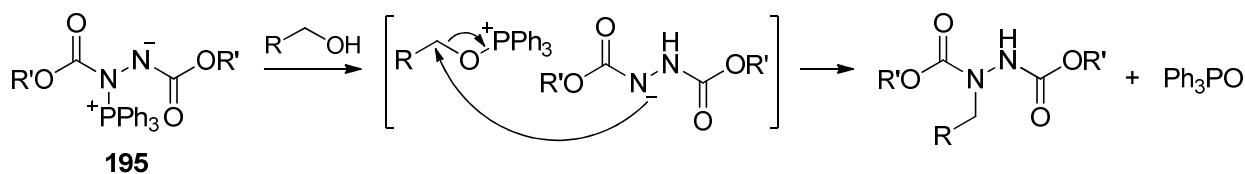


Схема 63

Введение 1,3-аминоспирта в условия реакции Мицунобу с разнообразными пронуклеофильными агентами NuH позволяет получить продукты замещения первичной OH-группы [168, 169, 170, 171] (Схема 64):

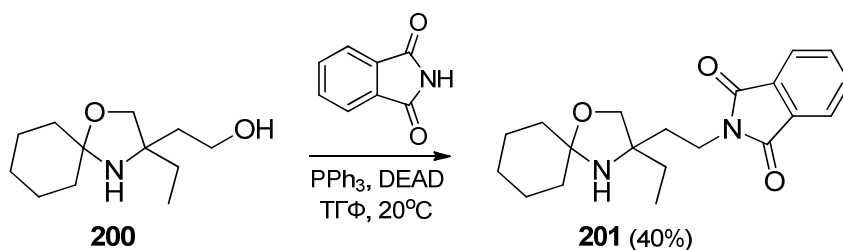


Схема 64

Однако стоит обратить внимание, что замещение OH-группы внешним нуклеофилом возможно лишь в случае пониженной нуклеофильности атома азота 1,3-аминоспирта. В приведённом выше примере (Схема 64) нуклеофильность азота аминоспирта **200** понижена за счёт наличия акцепторного атома кислорода в α-положении к NH-группе. По мере повышения нуклеофильных свойств NH-группы увеличивается способность её самой вместо внешнего нуклеофила вступить в S_N2-реакцию, приводящую к замыканию 4-членного цикла. Так смещение акцепторного атома кислорода в 1,3-аминоспирте **202** на один атом дальше – в β-положение к NH-группе – приводит уже наряду с продуктом замещения OH-группы внешним нуклеофилом **203** и к продукту внутримолекулярного нуклеофильного замещения – азетидину **204**. При дальнейшем повышении нуклеофильности атома азота амино-группы путём замены атома кислорода хроманового остова на метиленовый фрагмент в аминоспирте **205** доля продукта конкурирующего внутримолекулярного замещения **207** возрастает [172] (Схема 65, Схема 66):

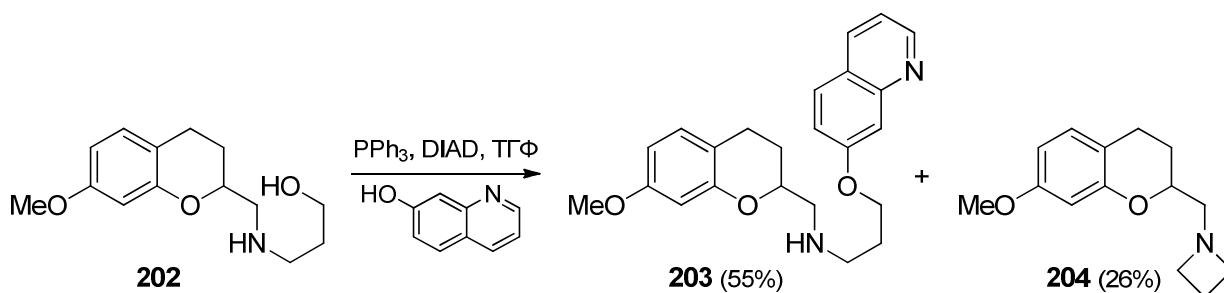


Схема 65

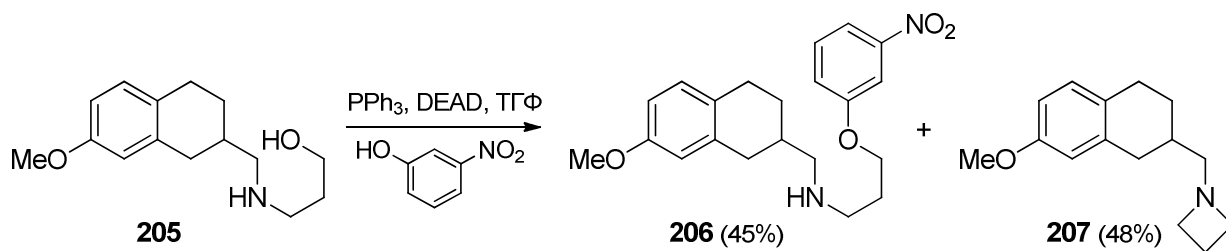


Схема 66

В отсутствие внешних нуклеофилов при активации ОН-группы в условиях реакции Мицунобу 1,3-аминоспирты путём внутримолекулярной S_N2 -реакции превращаются в азетидины [173, 174, 175, 176, 177, 178] (*Схема 67*). При этом нуклеофильность азота NH-группы, а также pK_a вторичного амина большой роли, вероятно, не играют.

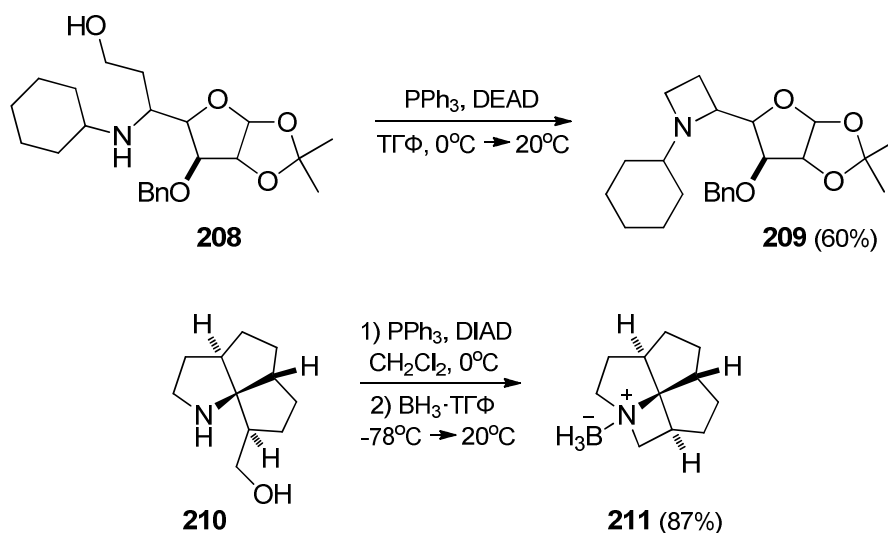


Схема 67

Также можно отметить, что при возможности замыкания во внутримолекулярном процессе менее напряжённого цикла, чем 4-членный, реализуется данный путь [179, 180, 181, 182]. Например, 1,3-аминоспирты **212** и **214** при активации ОН-группы и последующем внутримолекулярном нуклеофильном замещении приводят не к азетидинам, а к менее напряжённым 5- и 7-членным циклам **213** и **215**, соответственно (*Схема 68*):

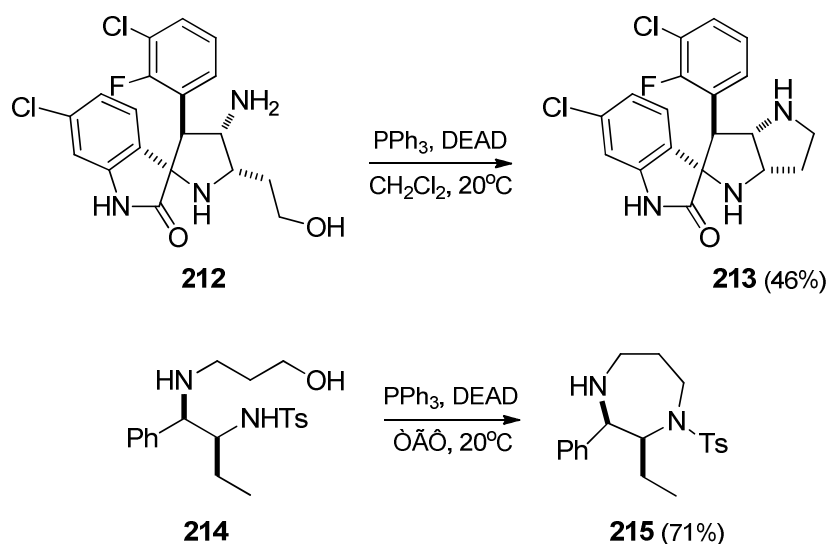


Схема 68

В общем случае провести замещение ОН-группы 1,3-аминоспирта внешним нуклеофилом в условиях реакции Мицунобу можно, предварительно защитив вторичную NH-группу [183, 184] (*Схема 69*):

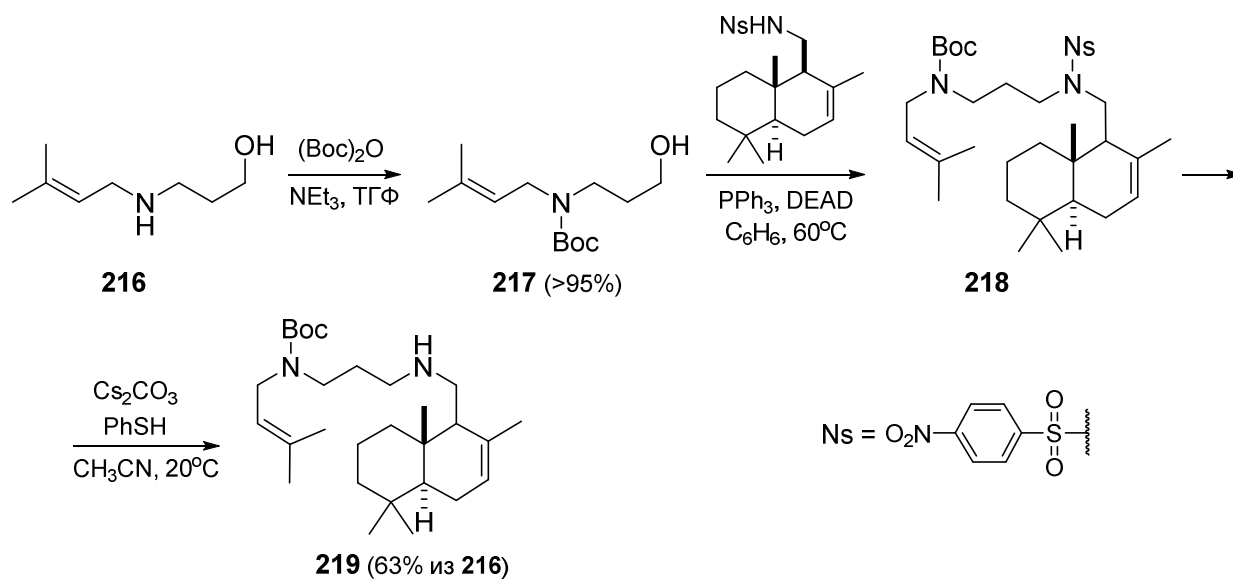


Схема 69

Заключение

В представленном обзоре литературы были рассмотрены возможности функционализации гидроксиметильного фрагмента 1,3-аминоспиртов: окисление в альдегиды и карбоновые кислоты, а также активация к нуклеофильному замещению. Можно сказать, что рассмотренные методы в целом аналогичны тем, которые

используются и для функционализации первичных спиртов, за исключением следующей особенности: в общем случае NH-группа 1,3-аминоспиртов перед проведением превращения должна быть предварительно защищена. Наиболее часто защита достигается образованием уретанов, реже амидов, в некоторых ситуациях используется протонирование. В случае проведения окислительных трансформаций защита аминогруппы позволяет устранить взаимодействие последней с окислителем и, как следствие, избежать деструкции субстрата. В случае же активации первичной спиртовой группы к нуклеофильному замещению защита NH-группы позволяет исключить вступление последней во внутримолекулярный S_N2-процесс с замыканием азетидинового цикла и, следовательно, провести замещение внешним нуклеофилом. Понижение нуклеофильности атома азота 1,3-аминоспиртов из-за наличия акцепторных заместителей в α-положении к NH-группе уменьшает его способность к внутримолекулярной циклизации с образованием 4-членных циклов.

Глава 2. Синтез нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидрокси-метил)циклопентановыми фрагментами через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(пент-4-ен-1-ил)нитронов

2.1. Использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-алкенилнитронов в синтезе нитроксильных радикалов (Обзор литературных данных)

Нитроны давно и широко используются в синтезе стабильных нитроксильных радикалов [185]. Такое превращение обычно подразумевает введение ещё, как минимум, одного заместителя к атому углерода нитронной группы. Наиболее часто оно осуществляется через присоединение нуклеофила (как правило, металлоорганического соединения) и окисление (Схема 70). Дополнительный заместитель можно ввести и по реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с активированным алкеном с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и окислением [186, 187]. Эти методы особенно удобны для получения радикалов с отличными от традиционных метильных групп заместителями в α -положениях к группе N-O• (Схема 70).

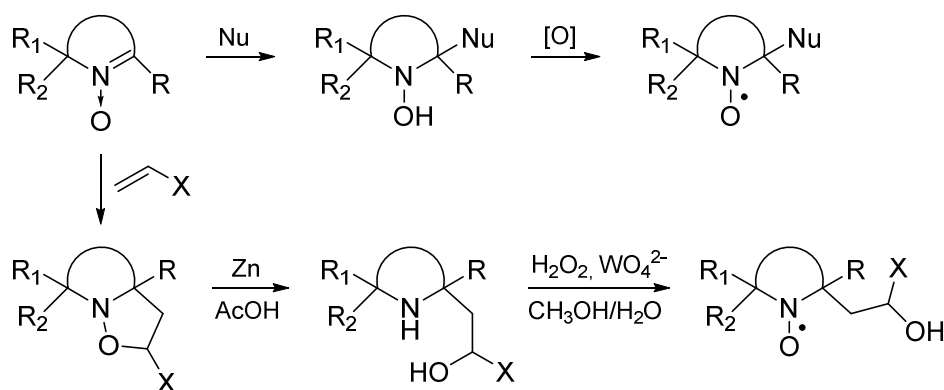


Схема 70

Использование внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в 2-алкенилнитронах для синтеза нитроксильных радикалов было впервые предложено [188, 189, 24, 23] в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН в качестве альтернативы вышеуказанным методам. Данный подход позволяет получать радикалы со спироциклическими фрагментами в α -положениях к нитроксильной группе (Схема 71):

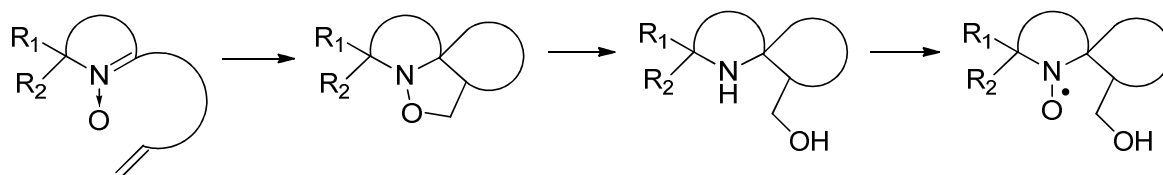


Схема 71

Внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения проходит гораздо легче, чем межмолекулярная, и не требует активирующих заместителей при двойной С=С связи. Образование трициклического циклоаддукта происходит и в случае терминального незамещённого этиленового фрагмента. Реакция, однако, чувствительна к стерическим эффектам и может быть обратима [23]. Кроме того, показано, что длина алкильной цепи между нитроной и винильной группами также имеет значение – лучше всего для циклизации подходит 4-пентенильный заместитель, увеличение длины цепи даже на один атом углерода делает образование циклоаддукта значительно менее выгодным термодинамически [190] (Схема 72).

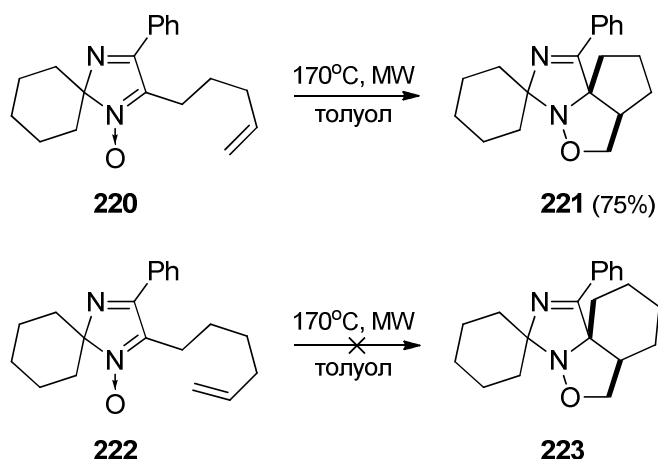


Схема 72

Внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение 2-(пент-4-ен-1-ил)нитронов с успехом было использовано для получения ряда нитроксильных радикалов пирролидинового и 3-имидазолинового рядов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами [189, 24, 23]. Некоторые из них оказались эффективными регуляторами радикальной полимеризации метилметакрилата, например, соединения **224a-c** (Рисунок 2):

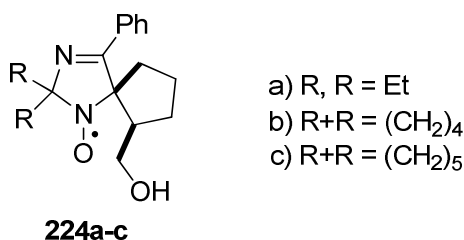


Рисунок 2. Структура имидазолиновых нитроксильных радикалов **224a-c**

Для нашей работы наибольший интерес представляет нитроксильный радикал **225**, ранее полученный в Лаборатории азотистых соединений НИОХ СО РАН (Рисунок 3) [24]:

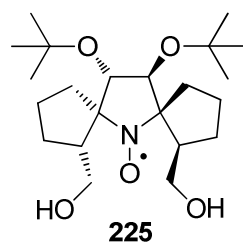


Рисунок 3. Структура пирролидинового нитроксильного радикала **225**

Этот радикал показал очень высокую устойчивость к восстановлению: константа скорости его восстановления аскорбат-анионом по литературным данным находится в диапазоне $(3.6\div 8)\times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ [24, 25]. Эта величина намного меньше, чем типичная константа скорости восстановления нитроксильных радикалов пирролидинового ряда с тетраметильным окружением группы N-O• ($k = (9.7\div 30)\times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) либо с двумя спироциклогексановыми фрагментами ($k = (7.4\div 18)\times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [16] и приближается к значениям соответствующих констант 2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксидов ($k \approx 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [11, 191], показавших достаточную устойчивость для экспериментов внутри живых клеток [12, 13]. Известно, что на скорость восстановления нитроксильных радикалов влияют как электронные эффекты заместителей, так и стерические факторы [192]. Принимая во внимание наличие двух объёмных *трет*-бутоксигрупп в положениях 3 и 4 пирролидинового кольца нитроксильного радикала **225**, можно констатировать, что вклад стерических факторов в его устойчивость весьма велик [22]. В то же время по электронному эффекту *трет*-бутоксигруппы являются акцепторными, следовательно, структуры без этих акцепторных заместителей могли бы оказаться очень устойчивы к восстановлению. Исследования методами импульсного ЭПР обычно ведутся при низких температурах, однако самому измерению всегда предшествует стадия введения в клетку либо спиновой метки, либо уже готового спин-меченного белка, которую проводят при физиологических температурах. Поскольку внутриклеточная среда отличается высокой способностью к восстановлению, что связано с высокими концентрациями низкомолекулярных антиоксидантов и высокой активностью окислительно-восстановительных ферментативных систем, устойчивость спиновых меток к восстановлению критически важна для их применения внутри клетки.

Ещё одна важная особенность радикала **225** – высокие времена спиновой релаксации. Время фазовой релаксации T_m (ключевой параметр, характеризующий пригодность радикала для измерений PELDOR) нитроксильного радикала **225** в трегалозной матрице при комнатной температуре не уступает данному показателю для классических структур со спироциклогексановыми фрагментами в окружении нитроксильного центра, а время продольной релаксации T_1 является наибольшим из серии

радикалов разнообразного строения, изученных в работе [14]. Последний параметр наиболее важен для измерений другим методом импульсного ЭПР – восстановления насыщения (Saturation Recovery, SR), – который также используется для измерения расстояний в биомолекулах. В связи с этим, радикал **225** можно считать идеальным прототипом для создания высокоэффективной спиновой метки для измерений. Однако к существенному недостатку этого радикала можно отнести его малую доступность (суммарный выход 3% на 16 стадий) [24, 189].

Для превращения радикала **225** или его аналога в адресную спиновую метку необходимо ввести в его структуру функциональные группы, способные к специфичному ковалентному связыванию с природными или заранее модифицированными биоортогональными группами биомолекулами. Рациональное решение этой задачи подразумевает химические превращения гидроксиметильных групп спироциклопентановых фрагментов. На сегодняшний день известны два примера таких превращений, причём оба представляют собой окисление гидроксиметильной группы до альдегидной (Схема 73):

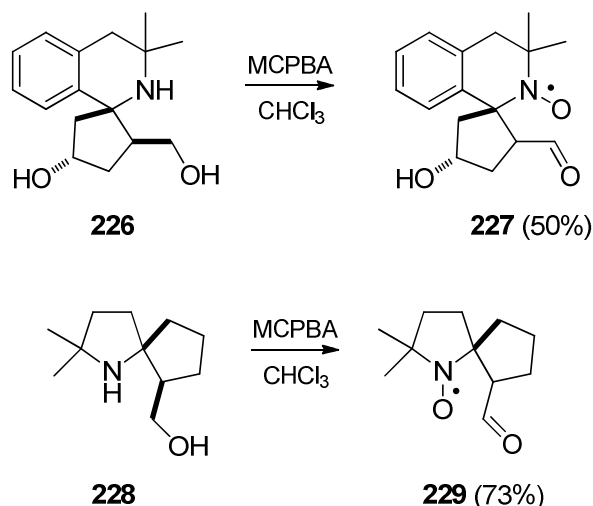


Схема 73

Радикалы **227** и **229** были получены ненамеренно в результате окисления соответствующих аминспиртов *m*-хлорнадбензойной кислотой [189, 190]. Следует отметить, что строение данных соединений, в особенности, конфигурация асимметрического центра при альдегидной группе, подтверждены не были. Между тем, СН-кислотность метинового протона в α -положении к альдегидной группе (склонность к енолизации) указывает на возможность лёгкой изомеризации, которая, безусловно, должна сказываться на устойчивости нитроксильных радикалов к восстановлению. Таким образом, рациональных путей достижения поставленных в настоящей диссертационной работе задач ранее предложено не было.

Последующие разделы настоящей работы посвящены разработке удобных способов синтеза радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в окружении нитроксильного центра, исследованию их различных превращений и поиску путей получения спиновых меток на их основе.

2.2. Синтез нитроксильных радикалов пирролидинового ряда со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами через внутримолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(пент-4-ен-1-ил)нитронов (Обсуждение результатов)

Предложенная стратегия конструирования пространственно затруднённых нитроксильных радикалов, содержащих спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановый фрагмент (Схема 71), была применена к производным пирролин-1-оксида **230a-b**, не содержащих акцепторных заместителей в гетероцикле (Схема 74):

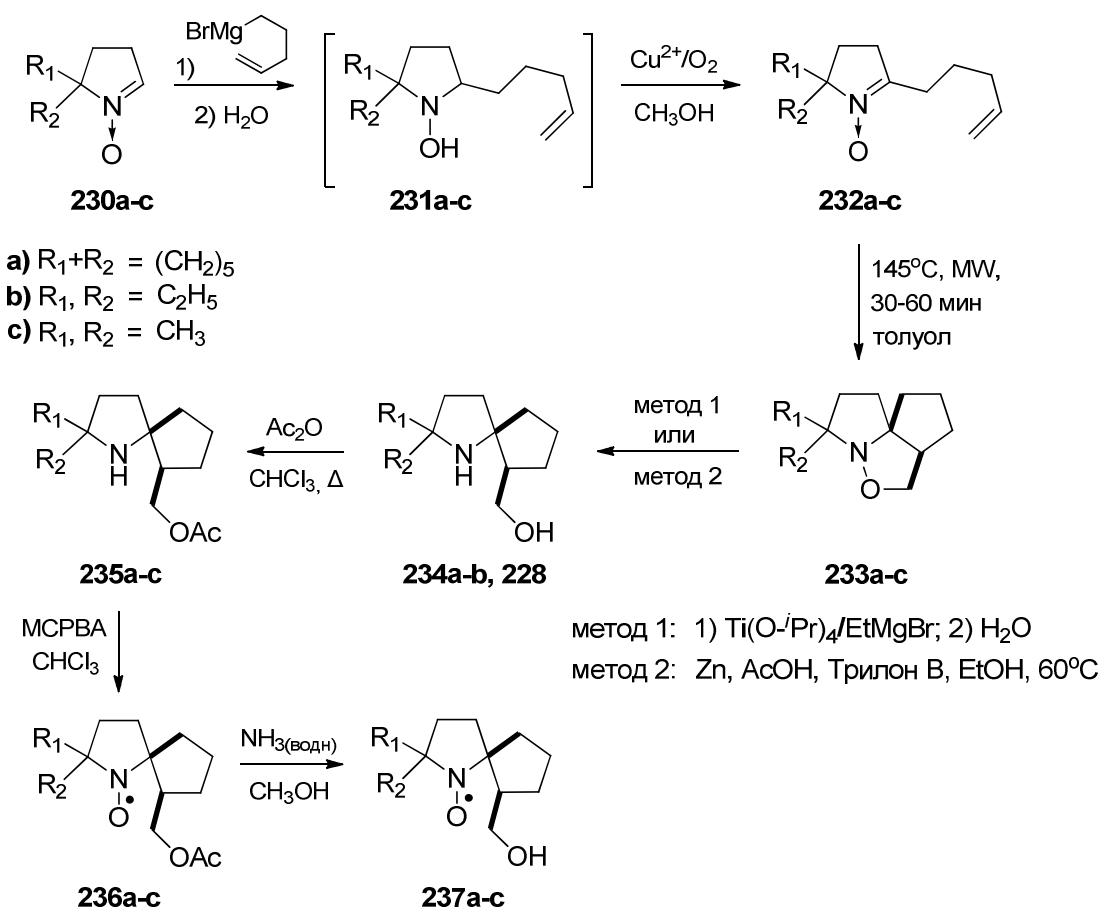


Схема 74

Аналогичная последовательность превращений была также проведена и с нитроном **230с** для получения нитроксильного радикала **237с** (Схема 74), причём часть этой схемы (с **230с** по **228** включительно) была пройдена ранее [189]. Радикал **237с** интересен нам как модельное соединение для поиска путей дальнейшей функционализации, поскольку исходный альдонитрон **230с**, в отличие от **230а-б**, является более доступным. Пирролиновые альдонитроны **230а-с**, содержащие в положении 5 гетероцикла спироциклогексильный фрагмент, два этильных либо два метильных заместителя, соответственно, были любезно предоставлены с.н.с. НИОХ СО РАН Таратайко А.И. Дальнейшие превращения **230а-с** представлены на схеме (Схема 74).

Присоединение пент-4-ен-1-илмагнийбромида к альдонитронам **230а-с** гладко привело к гидросиламинам **231а-с**, которые без выделения были окислены в соответствующие кетонитроны **232а-с** с помощью каталитической системы кислород воздуха/аммиакат двухвалентной меди.

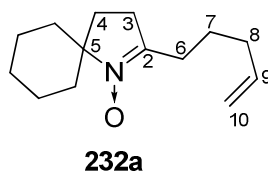


Рисунок 4. Структура и нумерация атомов алкенилнитрона **232a**

Спектральные характеристики полученных алкенилнитронов **232а-с** очень близки (см. Приложения 1 и 2). Так, например, в ИК-спектре нитрона **232a** наблюдаются полосы поглощения в области 3074, 1639, 993 и 904 см⁻¹, подтверждающие наличие терминальной двойной С=С связи. В спектре ¹Н ЯМР того же алкенилнитрона в слабopольной области наблюдаются сигналы при 5.70, 4.93 и 4.87 м.д. с интегральной интенсивностью по 1Н каждый (⁹СН= и ¹⁰СН₂=) (Рисунок 4), что также доказывает наличие терминальной двойной связи. Триплетные сигналы метиленовых фрагментов ³СН₂ и ⁴СН₂ пирролинового кольца наблюдаются в области 2.47 и 1.89 м.д., соответственно. Сигнал атомов водорода ⁶СН₂-метиленовой группы алкенильного заместителя – при 2.41 м.д. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов соответствует числу атомов водорода в предложенной структуре алкенилнитрона **232a**. Общее число сигналов в спектре ¹³С ЯМР равно двенадцати, что также соответствует предложенной структуре, поскольку в спироциклогексановом фрагменте имеется по две пары эквивалентных атомов углерода. Сигналы атомов углерода двойной связи расположены при 137.55 и 115.00 м.д., кетонитронного углерода – при 143.92 м.д., узлового атома углерода – при 77.00 м.д., сигналы метиленовых групп – в области 22.84-33.39 м.д. В УФ-спектре нитрона

232a наблюдается максимум поглощения при 235 нм, что является характерным для соединений подобного типа [24].

Интересно отметить, что в масс-спектре высокого разрешения алкенилнитрона **232b** наблюдался пик не молекулярного иона M^+ , а иона $(M-1)^+$. Это можно объяснить существованием таутомерного равновесия между нитронной и энгидроксиламинной формами (Схема 75) [193]:

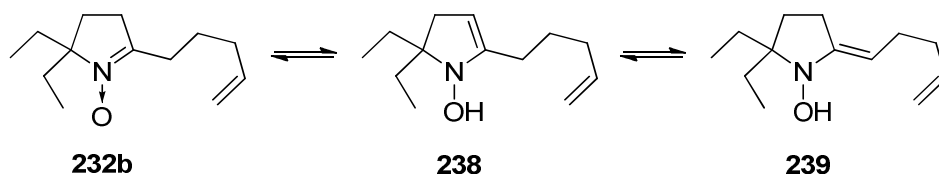


Схема 75

В энгидроксиламинных формах **238** и **239** имеется подвижный протон N-OH-группы, отщепление которого, вероятно, не позволяет зафиксировать молекулярный ион.

При нагревании нитронов **232a-c** в толуоле в условиях микроволнового излучения происходит реакция внутримолекулярного 1,3-дипольного циклоприсоединения, в результате которой образуются циклоаддукты **233a-c**, представляющие собой рацемические смеси двух энантиомеров, так как подход двойной связи к нитронной группе равновероятно происходит как с одной стороны плоскости гетероцикла, так и с другой (Схема 76):

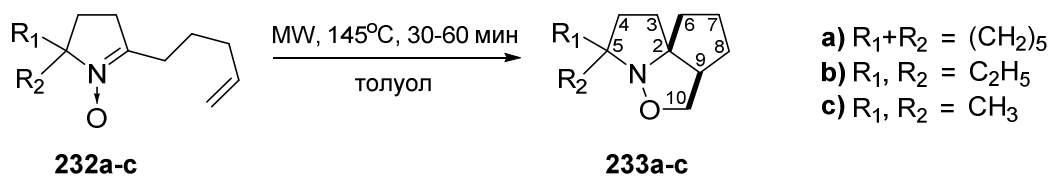


Схема 76

Было обнаружено, что добавление небольшого количества ТЕМПО позволяет избежать осмоления реакционной массы в процессе циклоприсоединения. Следует отметить, что алкенилнитроны **232a** и **232c** превращаются в соответствующие циклоаддукты с выходом, близким к количественному, тогда как для нитрона **232b** полной конверсии достичь не удастся ни при повышении температуры реакции, ни при увеличении продолжительности нагрева. По данным ¹H ЯМР с реакционной массы соотношение циклоаддукт **233b**/алкенилнитрон **232b** = 3:1. По-видимому, из-за большого эффективного объема двух этильных заместителей процесс циклоприсоединения затрудняется и выходит на равновесие алкенилнитрон-циклоаддукт, что согласуется с литературными данными об обратимости процесса 1,3-дипольного циклоприсоединения нитронов к алкенам [23, 190, 194]. Возможность протекания реакции

ретро-циклоприсоединения была продемонстрирована путем выдерживания заведомо чистого образца циклоаддукта **233b** при 145°C в условиях микроволнового излучения в течение 60 минут: в спектре ¹H ЯМР реакционной смеси помимо сигналов циклоаддукта **233b** также наблюдались сигналы алкенилнитрона **232b**.

Циклоаддукты **233a-c** были выделены в виде бесцветного масла. В ИК-спектрах соединений **233a-c** не наблюдается полос поглощения в области 3100-3000 и 1550-1700 см⁻¹, что позволяет судить об отсутствии в полученных соединениях sp²-гибридных атомов углерода. Это же подтверждается и данными спектроскопии ЯМР: в спектрах ¹H изоксазолидинов **233a-c** в слабopольной области далее 4 м.д. нет никаких сигналов. В области 3.9 и 3.2 м.д. наблюдаются два дублета дублетов с близкими константами (около 8 Гц), отнесенные к двум диастереотопным атомам водорода ¹⁰CH₂-группы.

Изоксазолидиновый цикл соединений **233a-b** был раскрыт системой Ti(O-ⁱPr)₄/EtMgBr с получением соответствующих аминоспиртов **234a-b**. Здесь можно отметить, что тогда как с циклоаддуктом **233a** раскрытие изоксазолидинового цикла с помощью соединений низковалентного титана приводило к аминоспирту **234a** практически с количественным выходом, в случае циклоаддукта **233b** в тех же условиях аминоспирт **234b** был получен с выходом лишь 52% (Схема 77).

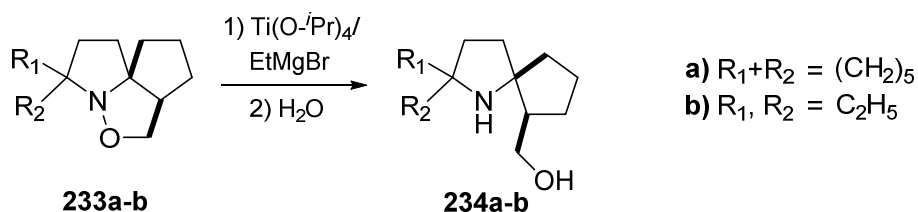


Схема 77

Поэтому также была предпринята попытка раскрытия изоксазолидинов **233a-b** и с помощью системы цинк/уксусная кислота (по аналогии с [186, 187]) (Схема 78), что позволило увеличить выход аминоспирта **234b** до 85%, выход же аминоспирта **234a** и в этом случае был высок (95%):

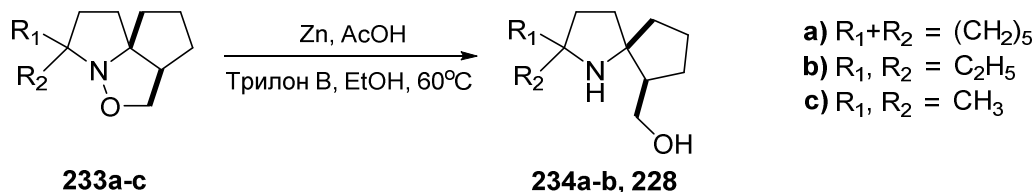


Схема 78

Поскольку реакция раскрытия изоксазолидинового цикла системой цинк/уксусная кислота проходила гладко и быстро (за 1 час в отличие от раскрытия соединениями

низковалентного титана, которое шло 12-24 часа), то изоксазолидиновый цикл циклоаддукта **233c** также был раскрыт этим методом.

В ИК-спектре полученных соединений **234a-b** и **228** присутствует широкая полоса в области 3100-3300 cm^{-1} , свидетельствующая о наличии водородной связи. В спектрах ^1H ЯМР аминоспиртов **234a-b** и **228** самым слабопольным сигналом является дублетный сигнал интенсивностью 2H в области 3.55-3.57 м.д., отнесённый к атомам водорода метиленового фрагмента гидроксиметильной группы.

Окисление непосредственно самих аминоспиртов **234a-b** и **228** в соответствующие нитроксильные радикалы может сопровождаться окислением ОН-группы в альдегидную, что связано с промежуточно образующимся оксоаммониевым катионом, который эффективно окисляет первичные спирты в альдегиды [195]. В данном случае этому процессу способствует близкое пространственное расположение окислителя и восстановителя. Для аминоспирта **228** подобное превращение описано [189] (Схема 73). Чтобы избежать образования смеси разнообразных продуктов окисления и сохранить ОН-группу в целевых нитроксильных радикалах, провели её защиту ацилированием уксусным ангидридом (Схема 79):

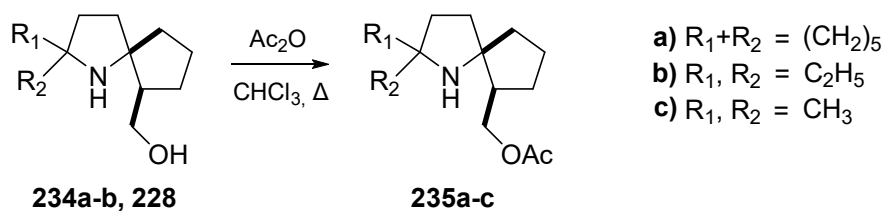


Схема 79

Ацилированные производные **235a-c** были выделены в виде бесцветного масла. В ИК-спектрах полученных соединений присутствует интенсивная полоса в области 1740 cm^{-1} , однозначно указывающая на наличие сложноэфирной карбонильной группы $\text{C}(\text{O})=\text{O}$. Слабая полоса в области 3350 cm^{-1} , отвечающая валентному колебанию вторичной амино-группы, наряду с отсутствием в этой и немного более длинноволновой области широких полос, связанных с образованием водородных связей, подтверждает, что реакция ацилирования прошла именно по первичной спиртовой группе. Отсутствие продуктов ацилирования по NH-группе можно объяснить её малой пространственной доступностью, создаваемой двумя объёмными заместителями в положениях 2 и 5 пирролидинового кольца, тогда как первичная ОН-группа доступна. Спектры ЯМР соединений **235a-c** также очень схожи (без учёта различий, связанных с заместителями в положении 5 гетероцикла).

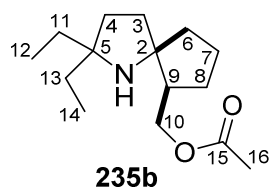


Рисунок 5. Структура и нумерация атомов соединения **235b**

Так, например, в спектре ^1H ЯМР продукта **235b** в самом слабом поле наблюдаются сигналы двух диастереотопных атомов водорода метиленовой группы ацетилоксиметильного фрагмента $^{10}\text{CH}_2$ (Рисунок 5) – два дублета дублетов с хим. сдвигами 4.26 и 3.96 м.д. интенсивностью по 1H каждый. При 1.99 м.д. наблюдается синглет интенсивностью 3H, однозначно относимый к $^{16}\text{CH}_3$ -группе ацетильного фрагмента. В области 0.77 м.д. очень близко друг к другу расположены триплетные сигналы двух диастереотопных $^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$ метильных групп. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 15 сигналов, что соответствует количеству атомов углерода в молекуле **235b**. В самом слабом поле наблюдается сигнал карбонильного атома углерода сложноэфирной группы $^{15}\text{C}=\text{O}$: при 171.41 м.д. Сигналы двух узловых атомов углерода наблюдаются при 70.50 и 64.52 м.д., сигнал метиленового атома углерода ацетилоксиметильной группы $^{10}\text{CH}_2$ – при 66.71 м.д. Сигнал метинового атома углерода ^9CH находится при 47.10 м.д., ацетильного $^{16}\text{CH}_3$ – при 21.23 м.д., сигналы двух диастереотопных $^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$ метильных групп – при 8.23 и 9.25 м.д. Сигналы всех остальных 7 атомов углерода метиленовых групп расположены в области 21.48-41.94 м.д.

Ацилированные производные **235a-c** окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой (MCPBA) в нитроксильные радикалы (Схема 80):

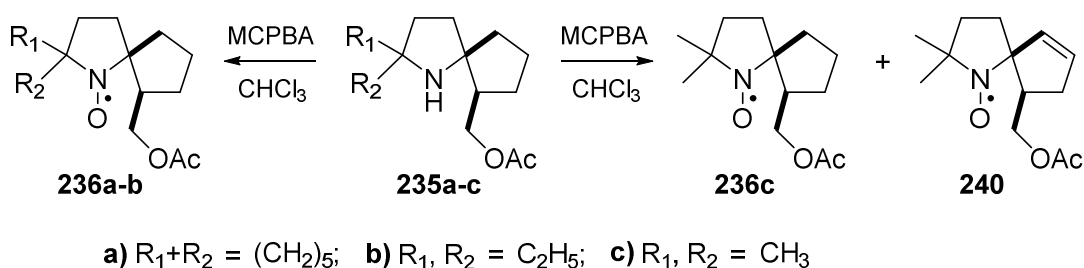


Схема 80

Нитроксильные радикалы **236a-c** были выделены в виде оранжевого масла. В их ИК-спектрах наблюдается интенсивная полоса в области 1740 см^{-1} , характерная для колебания карбонила $\text{C}(\text{O})=\text{O}$ сложноэфирной группы. В области $3000\text{-}3600\text{ см}^{-1}$ поглощения не наблюдается, что позволяет судить об отсутствии в молекулах OH - и NH -групп. Спектры ЭПР соединений **236a-c** представляют собой классические триплеты, например, ЭПР-спектр нитроксильного радикала **236a** (Рисунок 6):

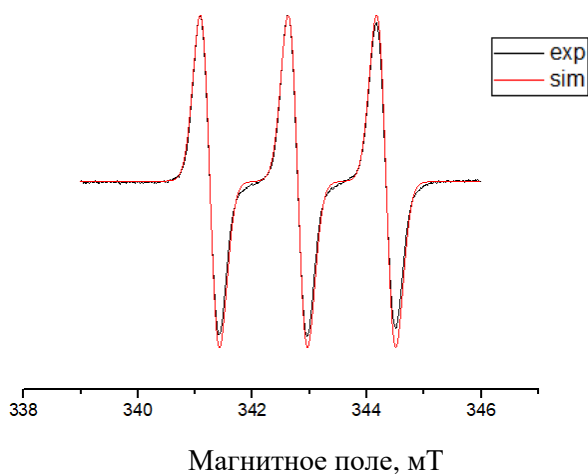


Рисунок 6. Спектр ЭПР нитроксильного радикала **236a**

Очень интересные результаты были получены при окислении МСРВА соединения **235с**: наряду с ожидаемым образованием нитроксильного радикала **236с** с выходом около 20% был выделен еще один радикал **240** (Схема 80). ИК-спектры нитроксильных радикалов **236с** и **240** очень схожи, оба содержат сложноэфирную карбонильную группу, однако в спектре соединения **240** наблюдаются полосы поглощения в области 3054 и 1620 см^{-1} , что указывает на наличие в нем sp^2 -гибридных атомов углерода. Для установления строения нитроксильного радикала **240** был получен алкоксиамин **241** по аналогии с литературной методикой [196], исходя из **240** и ацетона, при этом сам ацетон выступал одновременно и растворителем (Схема 81):

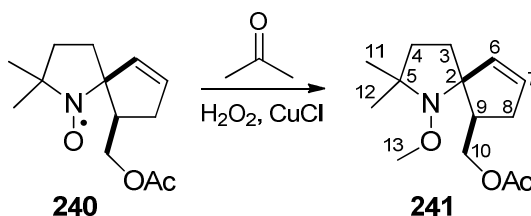


Схема 81

Для алкоксиамина **241** были зарегистрированы спектры ^1H и ^{13}C ЯМР, а также двумерные ^1H - ^1H COSY (Рисунок 7) и ^1H - ^{13}C HSQC-корреляции (Рисунок 8). На основе анализа спектров была установлена структура алкоксиамина **241** и, соответственно, нитроксильного радикала **240**.

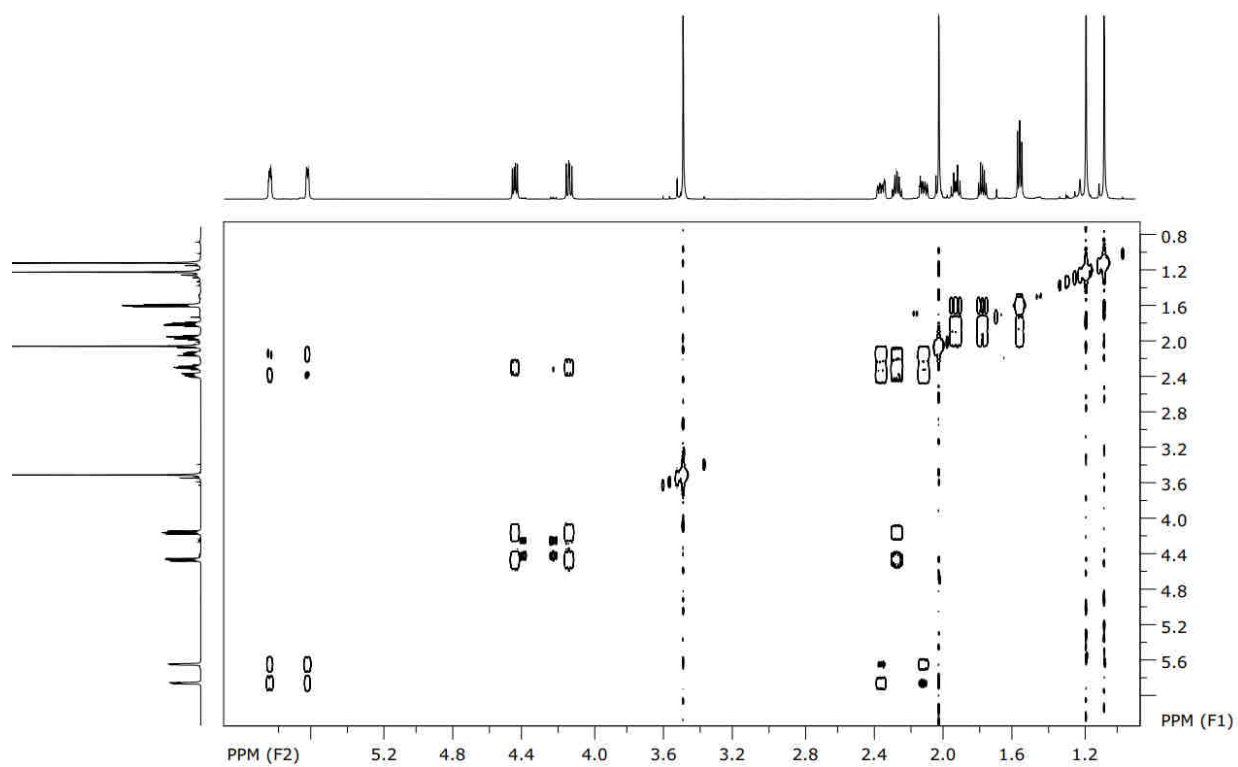


Рисунок 7. Спектр ^1H - ^1H COSY алкоксиамина **241**

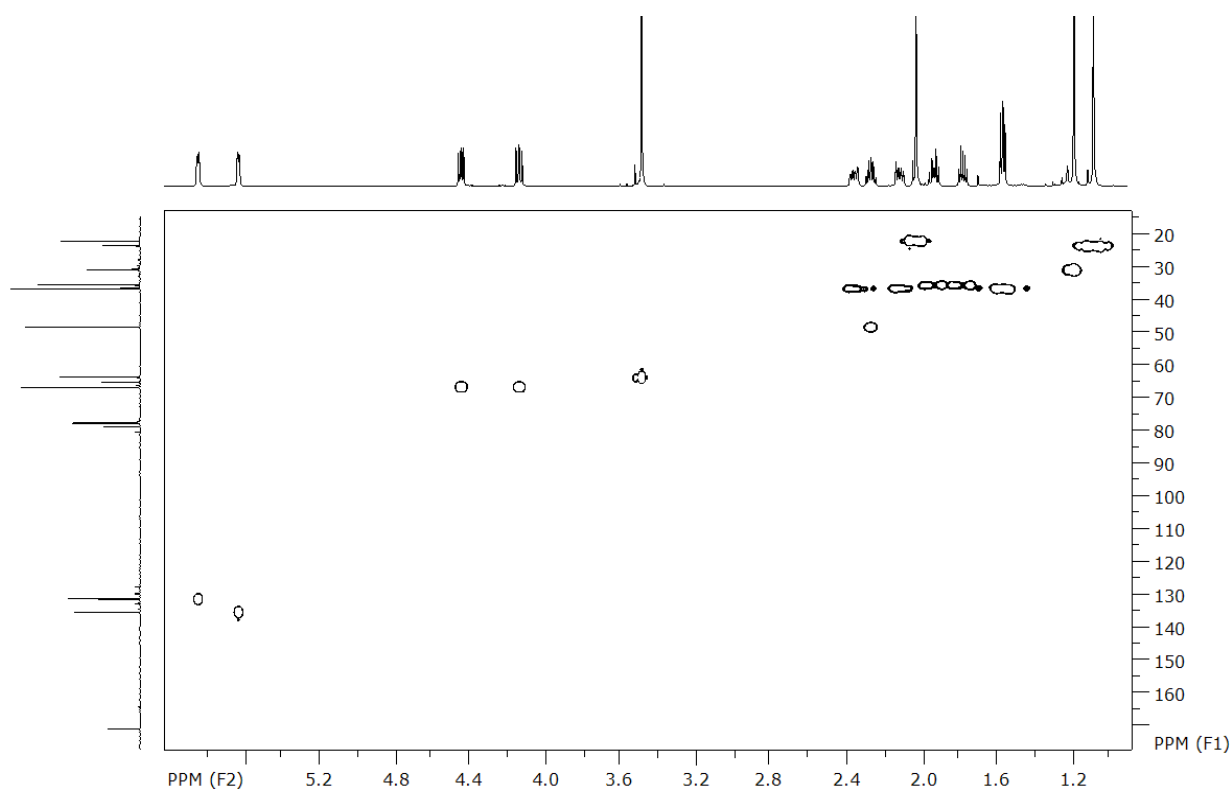


Рисунок 8. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC алкоксиамина **241**

Так в спектре ^1H ЯМР алкоксиамина **241**, помимо синглетных сигналов четырёх метильных групп, по аналогии с уже рассмотренными выше соединениями однозначно относятся сигналы атомов водорода при 4.14 и 4.45 м.д. с интегральной интенсивностью по 1H каждый, соответствующие $^{10}\text{CH}_2$ -группе. Анализ спектра ^1H - ^{13}C HSQC позволяет однозначно отнести сигнал с хим. сдвигом 2.26 м.д. к метиновому протону ^9CH . В свою очередь в спектре ^1H - ^1H COSY у этого атома водорода наблюдаются еще только два дополнительных взаимодействия с сигналами при 2.11 и 2.36 м.д. Таким образом, эти сигналы были отнесены к атомам водорода $^8\text{CH}_2$ -группы. Далее, в спектре ^1H - ^1H COSY атомы водорода группы $^8\text{CH}_2$ имеют еще два кросс-пика с самыми слабопольными сигналами – при 5.64 и 5.86 м.д. с интенсивностями по 1H каждый. Из анализа спектра ^1H - ^{13}C HSQC следует, что сигналы соответствующих атомов углерода наблюдаются при 135.3 и 131.1 м.д., что однозначно указывает на 1,2-дизамещённую двойную С=С связь. Таким образом, рассмотренные данные спектров ЯМР указывают на наличие изолированной спиновой системы $\text{O}-^{10}\text{CH}_2-^9\text{CH}-^8\text{CH}_2-^7\text{CH}=\text{C}^6\text{H}$. Аналогичный анализ оставшихся сложно расщеплённых сигналов с хим. сдвигами 1.56, 1.77 и 1.93 м.д., а также их корреляции с сигналами атомов углерода в спектрах ^1H - ^{13}C HSQC позволяют сделать вывод о наличии второй изолированной спиновой системы $^3\text{CH}_2-^4\text{CH}_2$.

По нашим данным подобное превращение в литературе не описано. Можно предположить, что в оксоаммониевом катионе **242**, образующемся в процессе окисления соединения **235c**, из-за близкого пространственного расположения атома кислорода оксоаммониевой группы и одного из атомов водорода метиленовой группы спироциклопентанового кольца происходит отрыв последнего с образованием гидроксиламиновой группы и двойной связи. Основанием **:B** может выступать как *m*-хлорбензоат-анион, так и сам амин **235c** (Схема 82):

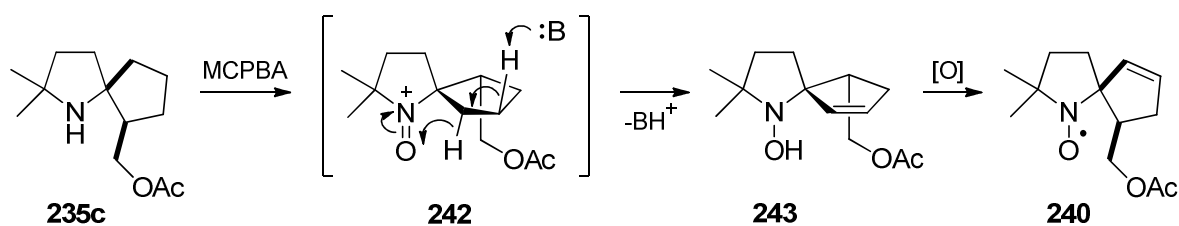


Схема 82

Снятие ацетильной защиты проводили по стандартной методике – выдерживанием радикалов **236a-c** в водно-метанольном растворе аммиака (Схема 83):

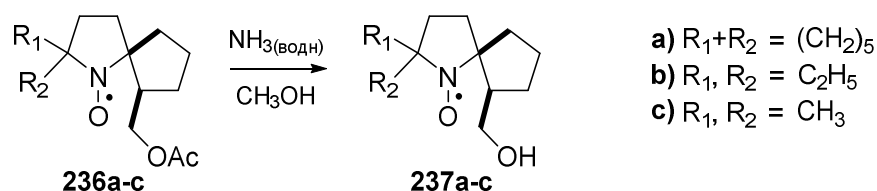


Схема 83

Следует отметить, что процесс протекает быстро и с высоким выходом. Полученные нитроксильные радикалы **237a** и **237c** представляет собой твёрдые вещества тёмно-жёлтого цвета, нитроксильный радикал **237b** – жёлтое масло. В ИК-спектрах выделенных соединений отсутствует полоса поглощения, характерная для колебания карбонильной группы, но наблюдается широкая полоса в области 3300 см^{-1} , свидетельствующая о присутствии водородно-связанной ОН-группы. Данные микроанализа также согласуются с предложенными структурами нитроксильных радикалов. Спектры ЭПР соединений **237a-c** представляют собой характерные уширенные триплеты, например, ЭПР-спектр радикала **237a** (Рисунок 9).

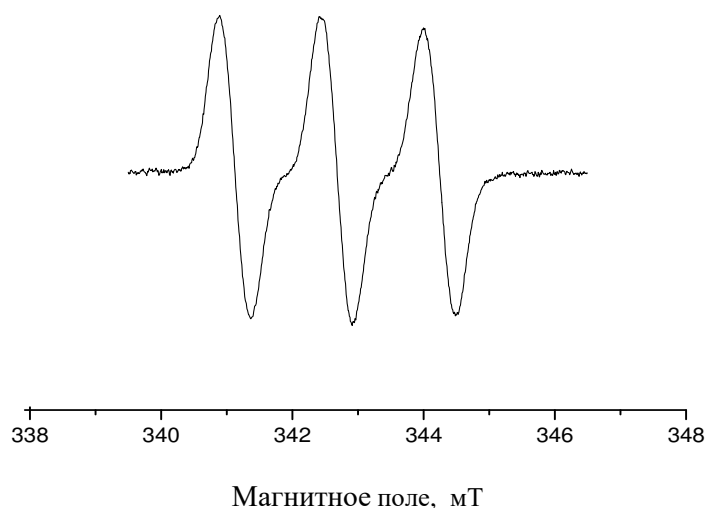


Рисунок 9. Спектр ЭПР нитроксильного радикала **237a**

В виду того, что в алкенилнитронах **232a-c** заместители при C(5) расположены симметрично относительно плоскости кольца пирролин-N-оксида, процесс 1,3-диполярного циклоприсоединения происходит с равной вероятностью как с одной стороны плоскости цикла, так и с другой. В результате циклоаддукты **233a-c**, а также все последующие соединения, в том числе и нитроксильные радикалы **237a-c**, представляют собой рацемическую смесь.

Результаты работы по синтезу нитроксильных радикалов **237a-c** представлены в опубликованной нами статье [25].

Следующая часть работы посвящена синтезу симметричного пирролидинового нитроксильного радикала **244**, содержащего два спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановых фрагмента при нитроксильной группе (Рисунок 10).

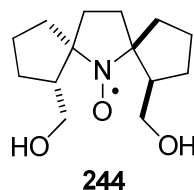


Рисунок 10. Структура нитроксильного радикала **244**

Это соединение является аналогом упомянутого выше диспироциклического нитроксильного радикала **225** (см. Рисунок 3), однако в отличие от последнего, радикал **244** не содержит объёмных акцепторных заместителей в гетероцикле, в связи с чем и является наиболее перспективной базовой структурой для синтеза спиновых меток.

Для синтеза нитроксильного радикала **244** с двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами была предложена следующая схема (Схема 84), основанная на двукратном повторении последовательности «получение алкенилнитрона – внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла»:

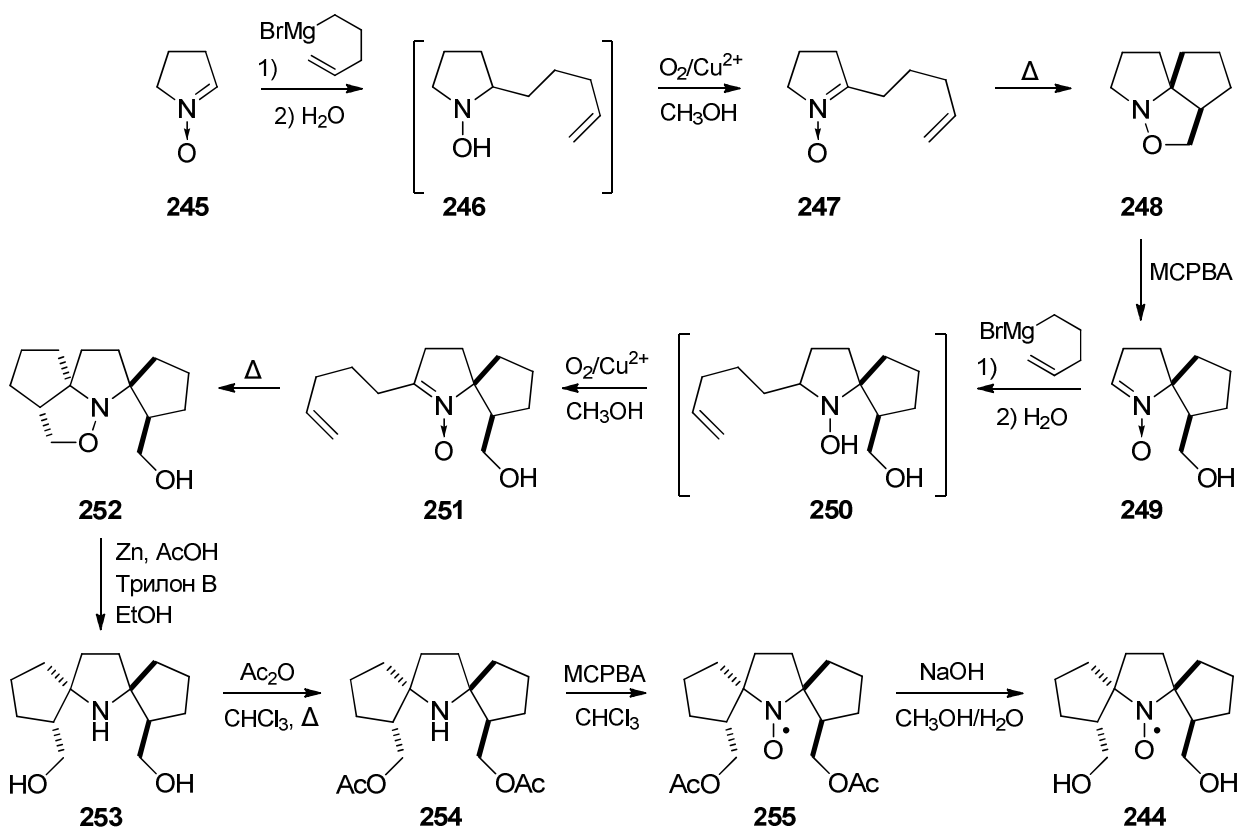


Схема 84

Однако для реализации этой синтетической схемы сначала необходимо было найти удобный путь получения стартового незамещенного альдонитрона **245**. За основу взяли литературную методику [197] и несколько ее модифицировали. Согласно этой методике альдонитрон **245** получают в две стадии путем кипячения 1,4-дибромбутана **256** с солянокислым гидроксиламином в присутствии триэтиламина с последующим окислением образовавшегося *N*-гидроксипирролидина **257** (Схема 85):

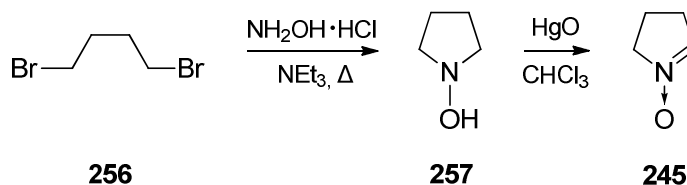


Схема 85

Мы несколько изменили соотношение реагентов на первой стадии: солянокислого гидроксиламина брали 1.3 эквивалента (против 2.7 в литературной методике, дабы избежать большого избытка свободного незамещенного гидроксиламина), а свежеперегнанного триэтиламина – 15 эквивалентов (против 10.9 в методике, чтобы избежать затвердевания реакционной массы) в пересчёте на 1,4-дибромбутан. Триэтиламин одновременно выступал и как основание для связывания галогеноводородов, и как растворитель. Также было увеличено время кипячения с 1,5 до 3,5 часов. Полученный после реакции в виде желтоватого масла продукт – гидроксилламин **257** – очищали вакуумной перегонкой. Выход очищенного продукта, представляющего собой бесцветное масло, составлял 30-40%. Спектральные характеристики гидроксиламина **257** соответствовали литературным [198]. Следует отметить, что наличие в системе при вакуумной перегонке большого количества свободного незамещенного гидроксиламина может быть причиной неконтролируемого разогрева и выброса реакционной массы, поэтому необходима определённая осторожность.

Реакция окисления гидроксиламина **257** жёлтым оксидом ртути проходила чисто и практически мгновенно. Полученный после отфильтровывания ртутных остатков и упаривания растворителя альдонитрон **245** был пригоден для последующих превращений без дополнительной очистки. Спектральные характеристики альдонитрона **245** соответствовали литературным [199]. Проведение очистки именно на стадии гидроксиламина, а не альдонитрона, в отличие от литературной методики, позволило крайне неустойчивый на воздухе нитрон **245** без дополнительных манипуляций сразу же после получения вводить в реакцию присоединения реактива Гриньяра.

Альдонитрон **245** вводили в реакцию присоединения 4-пентенилмагнийбромида, которая после гидролиза приводила к гидроксиламину **246**. В результате окисления гидроксилamina **246** могут образовываться два изомерных нитрона: кетонитрон **247** и альдонитрон **258** (Схема 86):

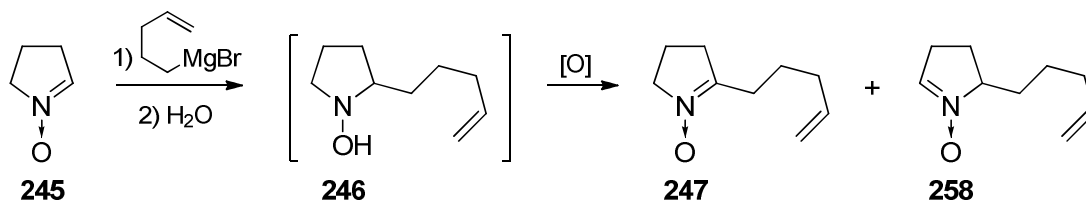


Схема 86

С использованием в качестве окислителя системы кислород воздуха/аммиакат меди (II) была получена смесь изомерных нитронов, однако со значительным преобладанием желаемого кетонитрона **247**. Выделить в чистом виде альдонитрон **258** не удалось, однако о его наличии однозначно свидетельствует спектр ^1H ЯМР смеси: при 6.80 м.д. наблюдается дублет дублетов, соответствующий сигналу альдонитронного атома водорода. Соотношение кето-/альдонитрон составило 6:1. Для сравнения: в случае присоединения 4-пентенилмагнийбромида к 3,4-ди-*трет*-бутоксипирролин-*N*-оксиду, гидролиза и окисления как тем же самым окислителем ($\text{O}_2/\text{Cu}^{2+}$), так и другими окислителями (PbO_2 , MnO_2) наблюдалось обратное соотношение кето- и альдонитрона [24, 189], что связано, по-видимому, с акцепторным влиянием заместителей в 3 и 4 положении гетероцикла.

Поскольку полное разделение изомерных нитронов **247** и **258** оказалось крайне затруднительным, то в процесс внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения решили вводить их смесь. Реакцию проводили в мягких условиях (в хлористом метиле при температуре 40°C в течение 3 недель), тем не менее она сопровождалась сильным осмолением. Как в случае внутримолекулярного циклоприсоединения кетонитрона **247**, так и альдонитрона **258** возможно образование регио-изомерных продуктов, однако по окончании процесса согласно данным ^1H ЯМР в реакционной массе наблюдался только циклоаддукт **248**. Можно предположить, что альдонитрон **258** в этих условиях вступает не во внутри-, а в межмолекулярное циклоприсоединение, превращаясь в полимерную массу.

Изоксазолидин **248** оказался весьма летуч, что попытались использовать для его очистки от смолы вакуумной перегонкой с азотной ловушкой. Однако значительное количество циклоаддукта **248** терялось при использовании вакуума даже водоструйного насоса. Кроме того, в перегонной колбе оставался большой кубовый остаток, что может

быть связано с протеканием при нагревании процесса ретроциклоприсоединения, приводящего к образованию алкенилнитрона **247**, который даёт продукты разложения. Выход очищенного таким способом изоксазолидина **248** составлял не более 25% в пересчёте на гидросиламин **257**. Спектральные характеристики соединения **248** соответствовали литературным [200].

Так как процесс циклоприсоединения происходил в хлористом метиле, то следующую стадию – окислительное раскрытие изоксазолидинового цикла под действием MCPBA – во избежание потерь циклоаддукта **248** попробовали проводить без его выделения (Схема 87):

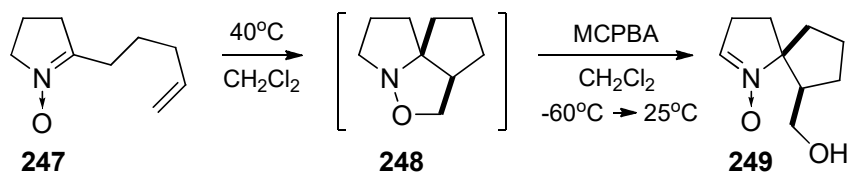


Схема 87

Однако смола, образующаяся в процессе циклоприсоединения, затрудняла очистку альдонитрона **249**. Поэтому целесообразным всё-таки представляется проводить выделение и очистку циклоаддукта **248**. Для отделения изоксазолидина **248** от смолы было предложено после циклоприсоединения отгонять легкокипящий хлористый метилен при атмосферном давлении, а оставшуюся массу, содержащую требуемый продукт **248**, пропускать через короткую колонку с силикагелем, используя в качестве элюента диэтиловый эфир. В этом случае вся смола оставалась на старте, а на выходе получался эфирный раствор циклоаддукта **248**. Затем эфир отгоняли при атмосферном давлении, получая приемлемой чистоты циклоаддукт **248** с выходом около 40% в пересчёте на гидросиламин **257**.

Однако учитывая все технические сложности, а также невысокие выходы соединений, разумным решением является поиск другого способа получения изоксазолидина **248**. Анализ литературы позволил обнаружить недавнюю работу [200], в которой соединение **248** было получено иным способом и гораздо быстрее, что нами и было воспроизведено с некоторыми модификациями, позволившими увеличить выход продукта. Так путём присоединения пент-4-ен-1-илмагнийбромида к 4-хлорбутирилхлориду **259** в присутствии бромида меди (I) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ был получен кетон **260** с выходом 81%. Последующая каскадная реакция образовавшегося кетона с незамещённым гидросиламином, внутримолекулярными циклизацией и циклоприсоединением, протекающая при кипячении в толуоле в присутствии основания DIPEA, привела гладко и чисто к требуемому циклоаддукту **248** с прекрасным выходом

(90%) (Схема 88). Таким образом, изначально предложенная синтетическая схема получения изоксазолидина **248** (Схема 84) была изменена. Использование новой реакционной схемы позволило существенно сократить количество стадий и упростить получение целевого продукта.

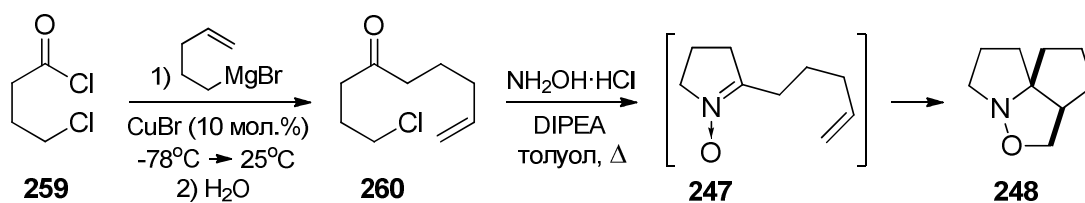


Схема 88

Стоит отметить, что в процессе окислительного раскрытия изоксазолидинового цикла соединения **248** в качестве побочного продукта может образовываться гидроксамовая кислота **261** (Схема 89), содержание которой увеличивается при наличии в реакционной системе воды, поэтому крайне важно перед проведением реакции сушить и растворитель, и MCPBA.

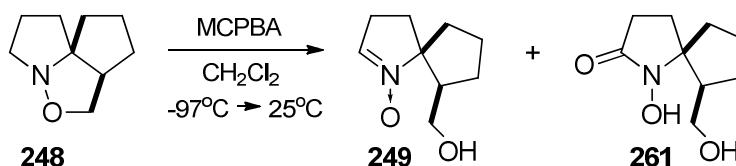


Схема 89

Альдонитрон **249**, полученный с выходом 75-80% из изоксазолидина **248**, представляет собой бесцветное кристаллическое вещество. В его спектре ^1H ЯМР самым слабопольным сигналом является характерный сигнал альдонитронного атома водорода триплетной формы при 6.99 м.д. При 4.81 м.д. наблюдается дублет дублетов атома водорода OH-группы, при 3.65 и 3.62 м.д. – сигналы протонов метиленовой группы гидроксиметильного фрагмента в виде дублета дублетов дублетов. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов соответствует количеству атомов водорода в структуре **249**. Спектр ^{13}C ЯМР полученного соединения также не противоречит предложенной структуре: в нём наблюдается девять сигналов. Самый слабопольный сигнал при 137.33 м.д. относится к альдонитронному атому углерода, сигнал при 84.39 м.д. – к узловому атому углерода, при 61.87 м.д. – к CH_2OH -группе, при 51.22 м.д. – к метиновому атому углерода. Сигналы пяти метиленовых групп находятся в диапазоне 36.61-22.87 м.д. В ИК-спектре наблюдается полоса поглощения в области 3222 см^{-1} , отвечающая колебанию водородно-связанной OH-группы. Строение альдонитрона **249** также надёжно подтверждено данными РСА (Рисунок 11):

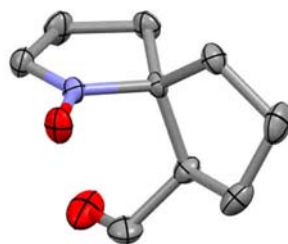


Рисунок 11. Структура соединения **249** по данным РСА

Для построения второго спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента в α -положении к атому азота пирролидинового кольца необходимо повторить последовательность превращений: «получение алкенилнитрона – внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение – раскрытие изоксазолидинового цикла».

Присоединением 4-пентенилмагнийбромида к альдонитрону **249** с последующим гидролизом реакционной массы был получен гидроксилламин **250**, окисление которого системой кислород воздуха/аммиакат меди (II) привело к кетонитрону **251** с выходом 95% в пересчёте на альдонитрон **249** (Схема 90).

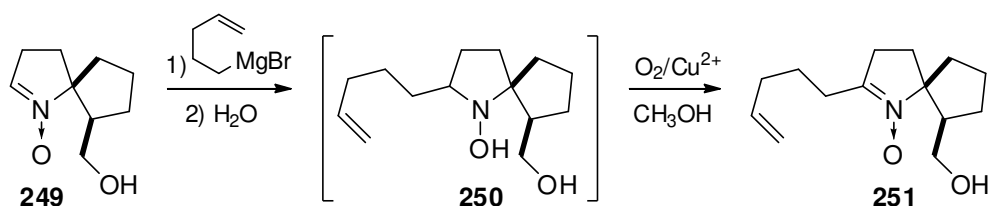


Схема 90

Наличие ОН-группы в нитроне **249** приводит к дополнительному расходу достаточно дорогого 5-бромпент-1-ена, необходимого для получения реактива Гриньяра, поэтому целесообразно было бы временно защитить ОН-группу. В качестве защиты была использована триметилсилильная. Так взаимодействием альдонитрона **249** с триметилсилилхлоридом в присутствии триэтиламина был получен защищенный по ОН-группе альдонитрон **262**, строение которого подтверждено данными спектроскопии ^1H ЯМР (см. Приложение 2). При обработке альдонитрона **262** реактивом Гриньяра с последующим гидролизом и окислением в основной среде также происходит образование кетонитрона **251** с суммарным выходом в пересчёте на альдонитрон **249** около 85% (Схема 91).

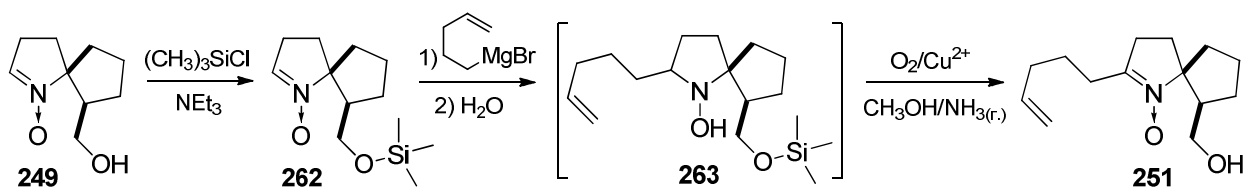


Схема 91

Таким образом, использование защиты спиртовой группы приводит к нитрону **251** с несколько меньшим суммарным выходом, однако позволяет избежать лишнего расхода 5-бромпент-1-ена. В спектре ^1H ЯМР полученного продукта **251**, в отличие от такового для соединения **249**, отсутствует слабополюный сигнал альдонитронного атома водорода, но наблюдаются характерные сигналы терминальной двойной углерод-углеродной связи интенсивностью по 1H каждый: при 5.74, 4.98 и 4.93 м.д. ($\text{CH}=\text{}$ и $\text{CH}_2=\text{}$). В сравнении со спектром ^{13}C ЯМР альдонитрона **249** в спектре ^{13}C кетонитрона **251** наблюдается смещение сигнала нитронного атома углерода в более слабое поле: соответствующий сигнал расположен при 151.46 м.д. В слабом поле также наблюдаются сигналы терминального этиленового фрагмента: при 137.52 и 115.62 м.д. В ИК-спектре кетонитрона **251** присутствует широкая полоса в области 3301 см^{-1} , связанная с колебаниями водородно-связанной OH-группы; полосы в области 3076, 1641, а также 912 см^{-1} подтверждают наличие в молекуле **251** двойной $\text{C}=\text{C}$ связи.

Внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитрона **251** может приводить к образованию двух регио-изомерных продуктов: изоксазолидинов **252** и **264** (Рисунок 12):

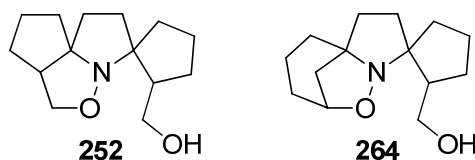


Рисунок 12. Структуры изомерных изоксазолидинов **252** и **264**

При проведении процесса циклоприсоединения алкенилнитрона **251** (Схема 92) как путём нагревания в толуоле при атмосферном давлении, так и при более высокой температуре – в бомбе (140°C) или в условиях микроволнового излучения (130°C) – с выходами 76-91% был получен продукт, которому на основании анализа двумерных ^1H - ^1H - и ^1H - ^{13}C -спектров ЯМР (см. Рисунок 13 и Приложение 3) была приписана структура **252**.

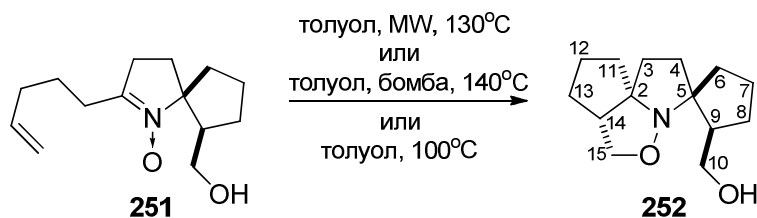


Схема 92

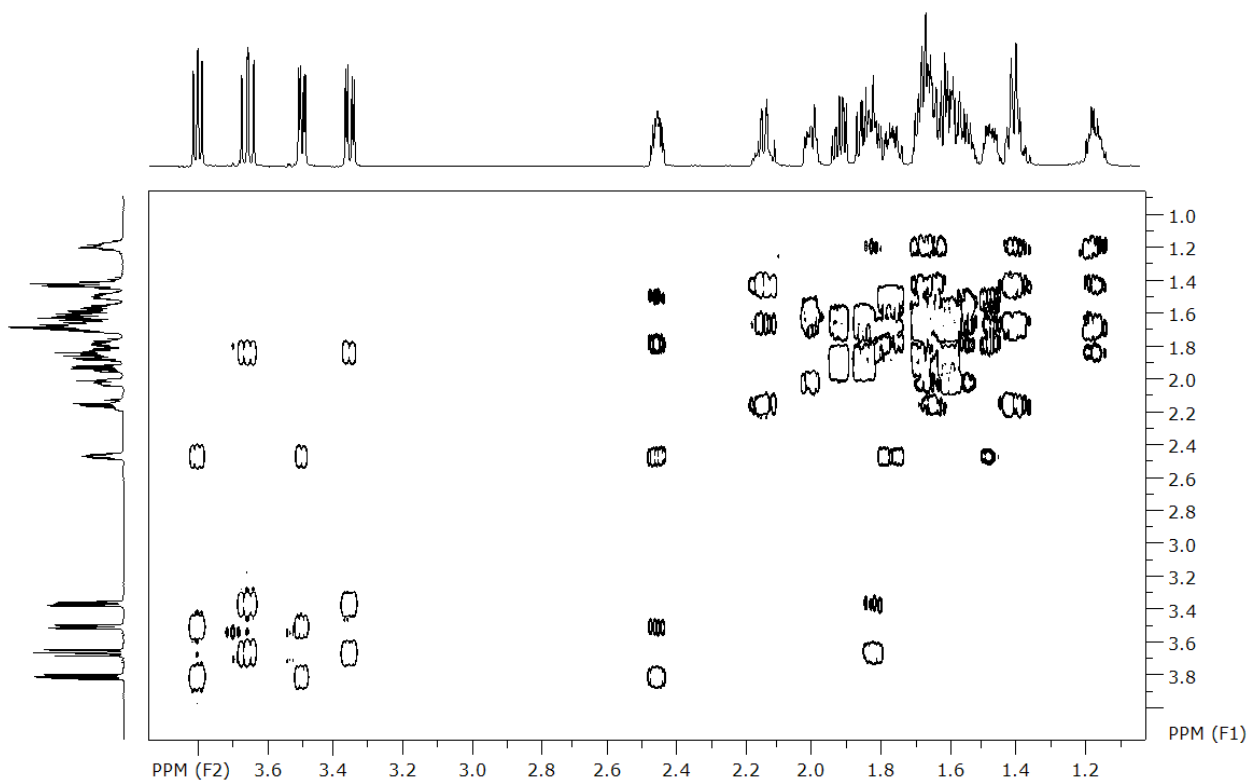


Рисунок 13. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **252**

Так в спектре ^1H - ^1H COSY (*Рисунок 13*) самыми слабопольными сигналами (за исключением сигнала протона ОН-группы) – при 3.81 и 3.50 м.д. – являются два дублета дублетов геминальных атомов водорода $^{15}\text{CH}_2\text{O}$ -группы, взаимодействующие с метиновым атомом водорода ^{14}CH -фрагмента, сигнал которого расположен в более сильном поле: при 2.45 м.д. Аналогичная спиновая система, соответствующая фрагменту $^{10}\text{CH}_2\text{O}$ - ^9CH , наблюдается в чуть более сильном поле: два дублета дублетов геминальных протонов при 3.66 и 3.36 м.д., имеющие кросс-пик с метиновым сигналом ^9CH в области 1.79-1.84 м.д. Данная картина сигналов (их положение и форма) однозначно позволяет отвергнуть структуру **264** и сделать выбор в пользу изомера **252**.

Однако стоит отметить, что в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР образцов соединения **252**, полученных в результате проведения реакции при повышенных температурах, можно различить малоинтенсивные примесные сигналы, форма и положение которых позволяют

предположить образование регио-изомерного циклоаддукта **264**, но выделить его в индивидуальном виде не удалось.

Важно подчеркнуть, что в процессе второго циклоприсоединения несмотря на теоретическую возможность подхода двойной связи к плоскости нитронной группы как с одной стороны, так и с другой с образованием условно *цис*- и *транс*-изомеров относительно расположения $^{10}\text{CH}_2\text{OH}$ -фрагмента, реализуется лишь один путь. Сделать предположения о пространственном строении изоксазолидина **252** можно на основе анализа данных спектра ^1H - ^1H NOESY (см. Приложение 3): так в спектре наблюдается кросс-пик между сигналами атомов водорода $^6\text{CH}_2$ - и $^{15}\text{CH}_2$ -групп. В то же время кросс-пики между сигналами атомов водорода $^{11}\text{CH}_2$ - и $^6\text{CH}_2$ -групп отсутствуют (Рисунок 14):

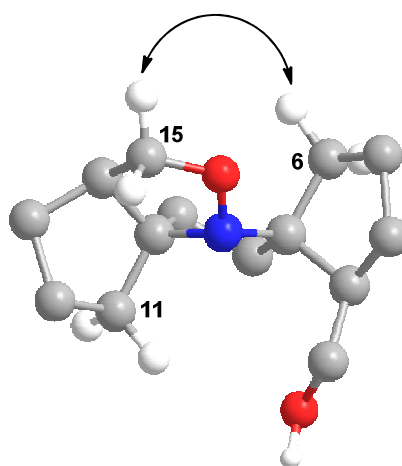


Рисунок 14. Анализ взаимодействий в спектре ^1H - ^1H NOESY циклоаддукта **252**

Это даёт основания предполагать, что циклоаддукт **252** образовался в результате подхода двойной связи к нитронной группе со стороны, противоположной уже имеющемуся в молекуле гидроксиметильному фрагменту, т.е., с пространственно более доступной стороны (Схема 93).

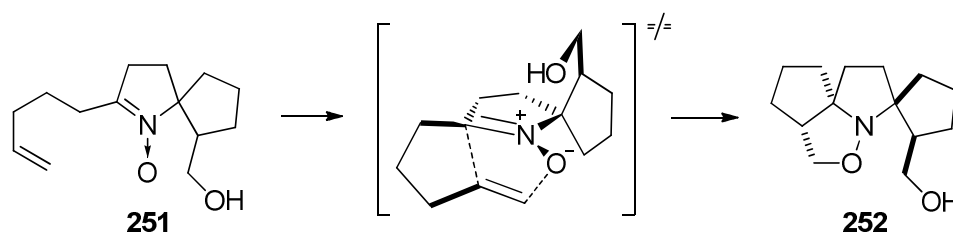


Схема 93

Восстановительным раскрытием изоксазолидинового цикла соединения **252** с помощью системы цинк/уксусная кислота с количественным выходом был получен аминоспирт **253**, представляющий собой бесцветные кристаллы (Схема 94):

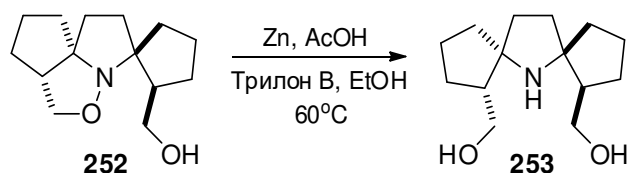


Схема 94

В спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР полученного продукта наблюдается половинный набор сигналов, что говорит с его симметричным строением. Так в спектре ^{13}C ЯМР аминоспирта **253** наблюдается только семь сигналов: при 72.32 м.д. (узловые атомы углерода), 64.01 м.д. (атомы углерода CH_2OH -групп), 47.88 м.д. (метиновые атомы углерода) и четыре сигнала метиленовых групп в области 39.28-21.49 м.д. В спектре ^1H ЯМР наблюдаются два дублета дублетов при 3.63 и 3.59 м.д. интенсивностью по 2H каждый, отнесённые к атомам водорода метиленовых групп CH_2OH -фрагментов. Сигналы остальных атомов водорода аминоспирта **253** представляют собой перекрывающиеся мультиплеты в области 1.81-1.33 м.д. общей интегральной интенсивностью 18H. О пространственном строении аминоспирта **253** можно судить исходя из данных РСА: гидроксиметильные группы имеют условно *транс*-расположение относительно плоскости пирролидинового кольца (Рисунок 15).

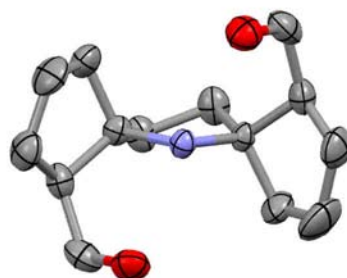


Рисунок 15. Структура соединения **253** по данным РСА

Данные РСА для аминоспирта **253** однозначно подтверждают сделанное на основе анализа спектра ^1H - ^1H NOESY циклоаддукта **252** предположение о том, что подход двойной связи к нитронной группе при циклоприсоединении осуществляется со стороны, противоположной уже имеющемуся в молекуле гидроксиметильному фрагменту. Таким образом, несмотря на отсутствие объёмных заместителей в 3 и 4 положениях пирролидинового кольца процесс внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения всё равно протекает стереоспецифично, аналогично наблюдаемому в работе [24].

При кипячении аминоспирта **253** с избытком уксусного ангидрида было получено с выходом 97% диацелированное производное **254** (Схема 95):

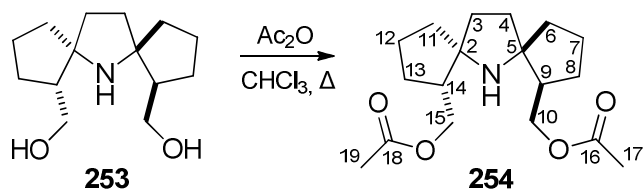


Схема 95

Из-за симметричного строения спектры ЯМР соединения **254** также содержат только половинный набор сигналов. Наличие ацетильной группы в спектре ЯМР ^1H подтверждает синглет интенсивностью 6H при 1.99 м.д., отнесённый к метильным группам $^{17}\text{CH}_3$ и $^{19}\text{CH}_3$; в спектре ЯМР ^{13}C – самый слабый сигнал при 171.18 м.д., отнесённый к карбонильному углероду, и сигнал метильных групп $^{17}\text{CH}_3$ и $^{19}\text{CH}_3$ при 21.14 м.д. В ИК-спектре соединения **254** наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1740 см^{-1} , однозначно свидетельствующая о наличии сложноэфирного карбонила $\text{C}(\text{O})=\text{O}$. Поскольку в процессе ацилирования конфигурация асимметрических центров не меняется, то полученный продукт также имеет *транс*-расположение ацетилоксиметильных фрагментов относительно плоскости пирролидинового цикла.

Следующий шаг – окисление в нитроксильный радикал с помощью MCPBA (Схема 96):

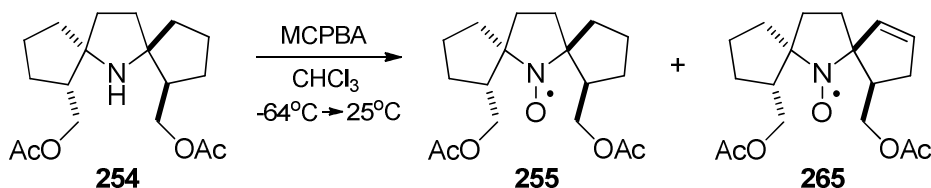


Схема 96

Нитроксильный радикал **255**, полученный с выходом 86% , представляет собой жёлтое кристаллическое вещество. Было обнаружено, что проведение процесса окисления при охлаждении жидким азотом и добавление расчётного количества MCPBA сразу одной порцией позволяет увеличить выход целевого радикала **255** и избежать осмоления реакционной массы. В ИК-спектре полученного соединения наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1720 см^{-1} , отвечающая колебаниям сложноэфирной карбонильной группы. Строение полученного соединения также надёжно подтверждено данными РСА (Рисунок 16):

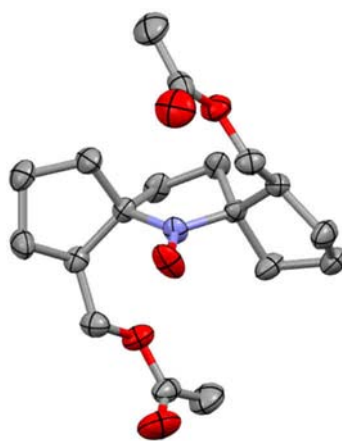


Рисунок 16. Структура соединения **255** по данным РСА

В процессе окисления соединения **254** с помощью МСРВА наряду с радикалом **255** образовался с выходом около 5% еще один продукт – нитроксильный радикал **265**. В его ИК-спектре помимо полосы поглощения в области 1739 см^{-1} , характерной для колебания сложноэфирного карбонила $\text{C}(\text{O})=\text{O}$, наблюдается полоса поглощения в области 3054 см^{-1} . Кроме того, по данным масс-спектрометрии высокого разрешения масса молекулярного иона соединения **265** на две единицы меньше массы молекулярного иона нитроксильного радикала **255**. Это даёт основания предполагать, что радикал **265** содержит двойную $\text{C}=\text{C}$ связь. Аналогичные результаты наблюдались нами ранее при окислении соединения **235c** (см. *Схема 80*). Для установления строения продукта **265** методом ЯМР он был восстановлен системой цинк/трифторуксусная кислота (*Схема 97*):

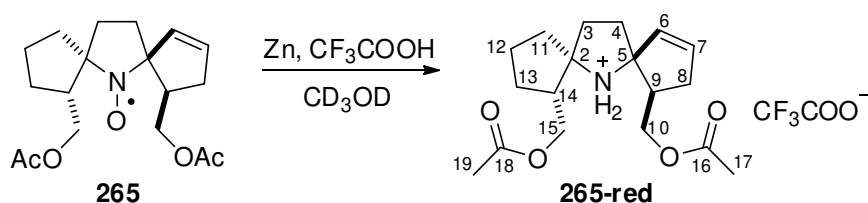


Схема 97

Так в спектре ^{13}C ЯМР восстановленного продукта **265-red** наблюдается восемнадцать сигналов. Самые слабopольные сигналы при 172.46 и 172.23 м.д. относятся к атомам углерода $^{16}\text{C}=\text{O}$ и $^{18}\text{C}=\text{O}$, сигналы при 137.88 и 132.27 м.д. – к sp^2 -гибридным атомам углерода $\text{C}=\text{C}$ связи, при 81.66 и 77.16 м.д. – к узловым атомам углерода ^5C и ^2C , при 64.74 и 63.82 м.д. – к метиленовым атомам углерода $^{15}\text{CH}_2$ и $^{10}\text{CH}_2$, при 47.37 и 46.41 – к метиновым атомам углерода ^{14}CH и ^9CH , сигналы остальных шести метиленовых групп расположены в области 37.17-20.90 м.д., сигналы ацетильных метильных групп $^{17}\text{CH}_3$ и $^{19}\text{CH}_3$ – при 20.76 и 20.70 м.д.

В спектре ^1H ЯМР соединения **265-red** в самой слабополюной области наблюдаются два сигнала интенсивностью по 1H каждый: при 6.16 и 5.95 м.д., что в совокупности с данными спектра ^{13}C ЯМР говорит о наличии в молекуле двойной углерод-углеродной связи типа $-\text{CH}=\text{CH}-$. Для определения положения последней были зарегистрированы двумерные спектры $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC и $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC (см. Приложение 3). Их анализ позволил выявить спиновую систему $\text{O}-^{10}\text{CH}_2-^9\text{CH}-^8\text{CH}_2-^7\text{CH}=\text{CH}$, содержащую двойную связь и, соответственно, установить её положение.

Стоит упомянуть, что в данном процессе окисления в небольшом количестве (выход ~0,5%) был выделен третий нитроксильный радикал, также несимметричной структуры и также содержащий согласно данным ЯМР с восстановленного образца двойную связь типа $-\text{CH}=\text{CH}-$, однако отличающийся от радикала **265**. Исходя из этих данных можно предположить, что образовался продукт, в котором двойная углерод-углеродная связь располагается между атомами углерода ^7C и ^8C спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового кольца (нумерация атомов углерода соответствует таковой на схеме 97). К сожалению, в виду слишком малого количества полученного соединения установить его точную структуру не удалось.

Впервые образование двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи в спироциклическом фрагменте в процессе окисления *m*-хлорнадбензойной кислотой было нами обнаружено при окислении амина **235c** (см. *Схема 80*). Таким образом, нами отмечен ещё один аналогичный пример образования двойной $\text{C}=\text{C}$ -связи в спироциклическом фрагменте в процессе окисления МСРВА.

Поскольку снятие ацетильной защиты под действием водно-метанольного раствора аммиака проходило крайне медленно, в отличие от аналогичного процесса с радикалами **236a-c**, то гидролиз сложноэфирных групп нитроксильного радикала **255** проводили под действием щёлочи (*Схема 98*):

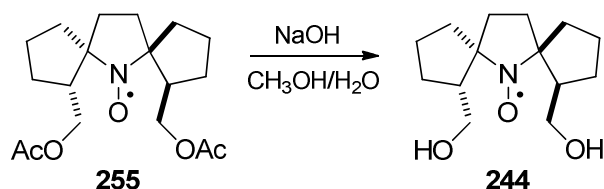


Схема 98

Нитроксильный радикал **244**, полученный с выходом 94%, представляет собой жёлтые кристаллы. В ИК-спектре полученного соединения наблюдается широкая полоса поглощения в области 3276 см^{-1} , отвечающая колебаниям водородно-связанных

ОН-групп. Структура полученного соединения надёжно подтверждена данными РСА (Рисунок 17):

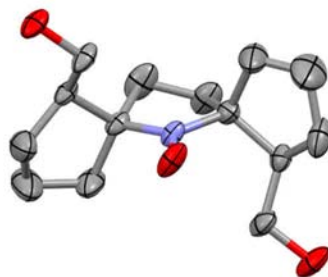


Рисунок 17. Структура соединения **244** по данным РСА

Суммарный выход нитроксильного радикала **244** за 11 стадий (исходя из коммерчески доступных 4-хлорбутирилхлорида и 5-бромпент-1-ена) составил 35%, что является очень хорошим результатом и позволяет говорить о доступности данного соединения, в отличие от радикала **225** (см. *Рисунок 3*).

Нитроксильный радикал **244** является весьма перспективными для определения расстояний в биомолекулах методом SDSL-PELDOR. Для этого необходимо функционализировать ОН-группу(ы) вблизи парамагнитного центра, превратив тем самым полученный радикал в спиновую метку.

Следующие разделы работы посвящены разработке подходов к получению спиновых меток на основе радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами. В качестве модельного соединения в ряде случаев был использован нитроксид **237с**.

Глава 3. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента через активацию гидроксиметильной группы к нуклеофильному замещению (Обсуждение результатов)

Одно из наиболее часто используемых направлений модификации нитроксильных радикалов с гидроксиметильным фрагментом в химии спиновых меток – это превращение OH-группы в хорошую уходящую с последующим её замещением на азидо-группу и восстановлением последней в амин [201] (Схема 99).

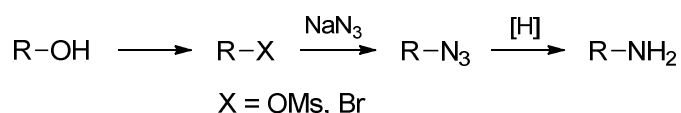


Схема 99

Полученный таким способом амин может использоваться, например, для получения на его основе алкилирующих йодацетамидной или малеимидной спиновых меток. Алкилирующие йодацетамидные метки подходят как для белков, так и для нуклеиновых кислот. Они пришиваются по свободным SH-группам биомолекул: по остаткам цистеина в белках, либо по тиюридиновым нуклеотидам нуклеиновых кислот (Схема 100, где R – фрагмент нитроксильного радикала) [202]:

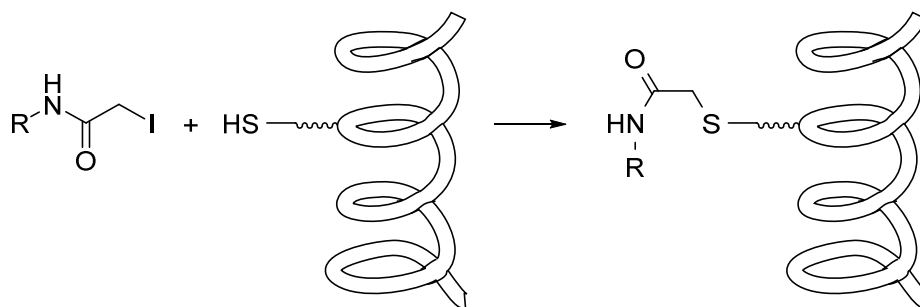


Схема 100

Часто для активации OH-группы к нуклеофильному замещению используется взаимодействие спирта с мезилхлоридом или системой $\text{PPh}_3\text{-CBr}_4$ (реакция Аппеля) [203, 204, 205]. В химии нитроксильных радикалов оба этих превращения успешно используются для получения из спиртов соответствующих мезилатов [206, 207] или бромидов [208], при этом радикальный центр не затрагивается. Однако введение соединения **237c** как в процесс мезилирования, так и в условия реакции Аппеля не привело к ожидаемому нитроксильному радикалу **266**, содержащему хорошую уходящую группу X (Схема 101). В качестве продукта реакции с умеренным выходом в обоих случаях был выделен изоксазолидин **233c** (Схема 101):

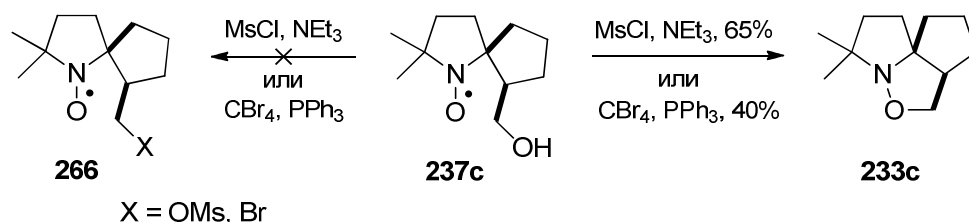


Схема 101

Объяснить столь необычное поведение радикала **237c** можно только близким пространственным расположением гидроксиметильной и нитроксильной групп в этой молекуле (расстояние около 3 Å). Возможные механизмы образования **233c** показаны на схеме ниже (*Схема 102*).

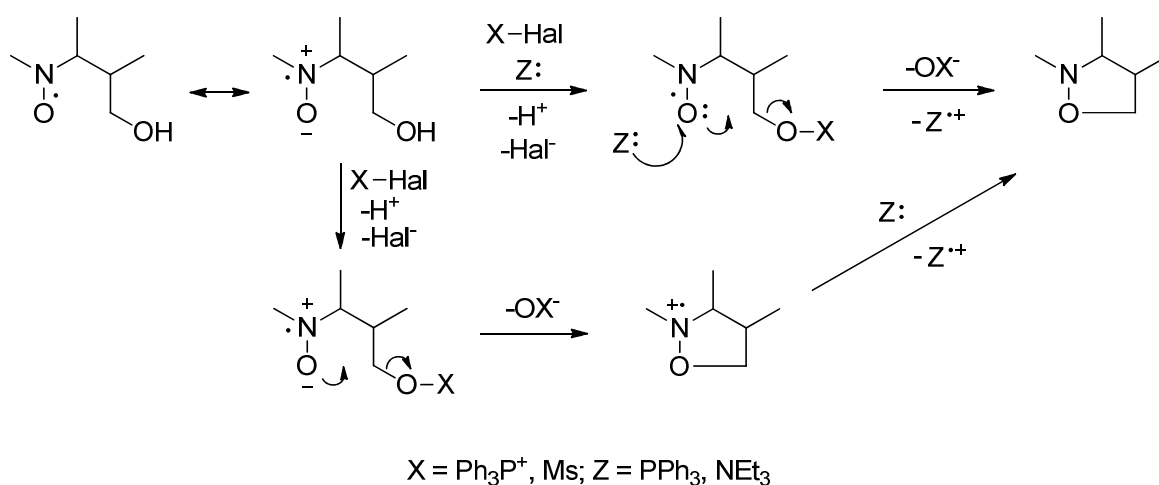


Схема 102

Эта реакция в любом случае должна включать две стадии: одноэлектронное восстановление и циклизацию путём нуклеофильного замещения. Однако требуется ли для процесса циклизации активация нитроксильного кислорода к нуклеофильной атаке с переносом одного электрона, или сначала происходит спонтанное образование циклического катион-радикала, а затем уже его одноэлектронное восстановление, неясно. Одноэлектронными восстановителями в условиях мезилирования или реакции Аппеля могут выступать триэтиламин или трифенилфосфин, соответственно. Примеры, в которых третичные амины и фосфины действуют как одноэлектронные доноры в различных реакциях, в литературе известны [209, 210].

Для предотвращения при активации гидроксиметильного фрагмента в радикале **237c** внутримолекулярного процесса с участием близко расположенной нитроксильной группы последнюю можно защитить. Удобным способом защиты группы N-O• радикала от реакций по атому кислорода является образование алкоксиамина [211]. В качестве

подходящей защиты была выбрана бензильная, поскольку впоследствии её легко можно удалить каталитическим гидрированием, не затрагивая многие функциональные группы.

Первоначально алкоксиамин попробовали получить непосредственно из нитроксильного радикала **237c**, используя метод Матяшевского [212] (Схема 103):

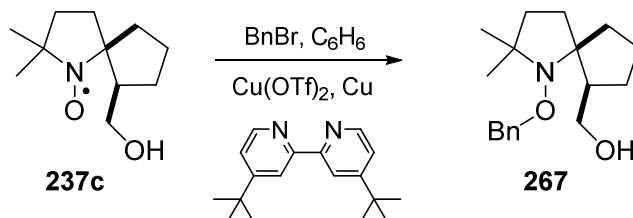


Схема 103

Поскольку реакция идёт по радикальному механизму, то присутствие в системе кислорода должно быть исключено. Для этого со смесью всех реагентов в сухом бензоле трижды производили процедуру замораживания в жидком азоте, откачивания на масляном насосе, нагревания до комнатной температуры. После чего реакционную смесь оставляли при комнатной температуре перемешиваться в течение 12 часов. Однако выход алкоксиамина **267** оказался невысоким (всего около 20%) и, кроме того, наблюдалось образование большого количества побочных продуктов.

Тогда аналогичное превращение было проведено с нитроксильным радикалом **236c** (Схема 104).

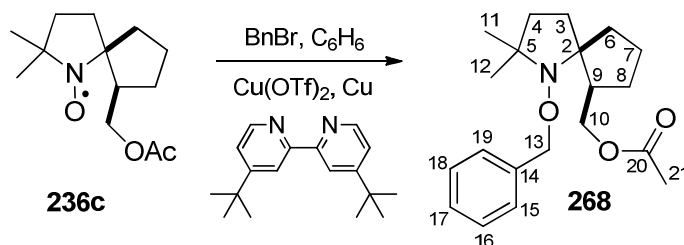


Схема 104

При проведении этого процесса в тех же самых условиях (комнатная температура, 12 ч) алкоксиамин **268** был получен с очень низким выходом, а наряду с ним в реакционной массе присутствовал исходный нитроксильный радикал **236c**. Проведение же реакции путём термостатирования при 60°C в течение 48 ч позволило получить алкоксиамин **268** с высоким выходом (около 75%).

Строение алкоксиамина **268** было подтверждено данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Так в ИК-спектре соединения **268** присутствуют полосы поглощения при 3089, 3064, 3031 и 1610 см⁻¹, свидетельствующие о наличии sp²-гибридных атомов углерода. Интенсивная полоса поглощения в области 1737 см⁻¹ однозначно указывает на присутствие в молекуле сложноэфирной карбонильной группы C(O)=O. В спектре ¹H

ЯМР в самом слабом поле наблюдается мультиплет интенсивностью 5Н в области 7.25-7.35 м.д., отнесённый к протонам ароматического кольца; дублетные сигналы двух диастереотопных атомов водорода $^{13}\text{CH}_2$ -фрагмента находятся при 4.77 и 4.72 м.д.; сигналы атомов водорода $^{10}\text{CH}_2$ – при 4.47 и 4.21 м.д.; синглет интенсивностью 3Н, отнесённый к протонам $^{21}\text{CH}_3$ -группы, – при 2.05 м.д.; синглеты двух метильных групп $^{11}\text{CH}_3$ и $^{12}\text{CH}_3$ интенсивностью по 3Н – при 1.24 и 1.15 м.д. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов равна количеству атомов водорода в структуре **268**. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 18 сигналов, так как атомы углерода ^{15}CH и ^{19}CH , ^{16}CH и ^{18}CH попарно эквивалентны. Сигнал атома углерода $^{20}\text{C}=\text{O}$ наблюдается при 171.52 м.д.; ^{14}C – при 137.92 м.д.; 3 сигнала ароматических CH – в области 128.38-127.61 м.д.; $^{13}\text{CH}_2$ – при 76.62 м.д.; узловых атомов ^2C и ^5C – при 75.17 и 65.50 м.д., соответственно; $^{10}\text{CH}_2$ – при 66.51 м.д.; ^9CH – при 49.59 м.д.; $^{21}\text{CH}_3$ – при 21.30 м.д.; метильных групп $^{11}\text{CH}_3$ и $^{12}\text{CH}_3$ – при 22.40 и 30.24 м.д.; сигналы пяти метиленовых групп спироциклического остова – в области 23.23-35.92 м.д. Масса молекулярного иона по данным масс-спектрометрии высокого разрешения равна молекулярной массе предложенной структуры **268**, а в масс-спектре наблюдается потеря $m/z=91$, соответствующая потере бензильного фрагмента.

Далее была снята ацетильная защита, и получен алкоксиамин **267**. Следует отметить, что в отличие от аммонолиза радикалов **236a-c** (см. *Схема 83*), который проходил при комнатной температуре за 12 ч, в данном случае реакция шла слишком медленно. Кроме возможных стерических препятствий, создаваемых бензильным фрагментом, процесс осложнялся также и тем, что алкоксиамины оказались не растворимы в водно-метанольном растворе и дали двухфазную систему. Добавление же к алкоксиамину **268**, растворённому в изопропанол, суспензии KOH в смеси метанол/изопропанол и выдерживание при комнатной температуре в течение 12 часов привело к алкоксиамину **267** с выходом, близким к количественному (*Схема 105*):

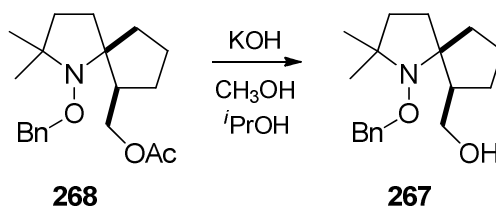


Схема 105

В ИК-спектре алкоксиамина **267** отсутствует полоса поглощения, характерная для карбонильной группы, но наблюдается широкая полоса в области 3427 см^{-1} , связанная с колебаниями водородно-связанной OH -группы. Данные ЯМР также согласуются с

предложенной структурой **267**: так в спектре ^1H наблюдается уширенный сигнал в области 5.53-5.63 м.д. интенсивностью 1H, отнесённый к атому водорода OH-группы. За счёт появившейся возможности свободного вращения два протона метиленовой группы гидроксиметильного фрагмента стали эквивалентными. Соответствующий сигнал интенсивностью 2H наблюдается при 3.80 м.д.

Полученный алкоксиамин **267** был введён в реакцию с мезилхлоридом в присутствии основания (*Схема 106*):

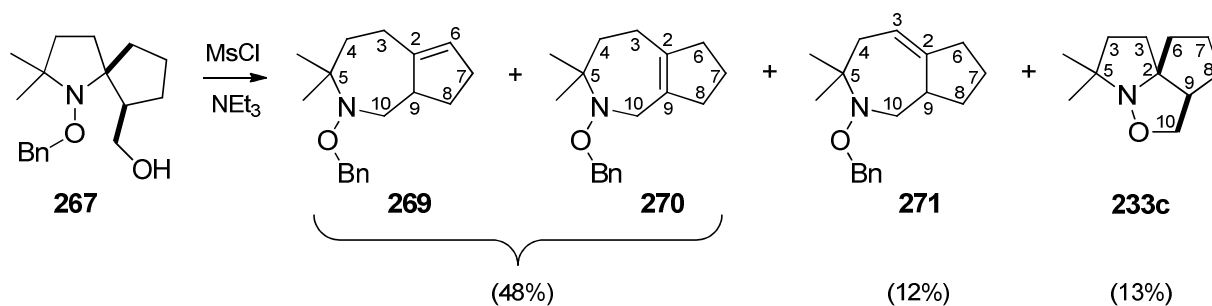


Схема 106

В результате процесса вместо ожидаемого мезилата образовалась смесь продуктов, ни один из которых не содержал желаемого метансульфонильного фрагмента (по данным ЯМР). Можно было бы предположить структуру четвертичной алкоксиаммониевой соли, являющейся результатом внутримолекулярного алкилирования алкоксиаминового атома азота. Подобные примеры известны [213, 214, 215]. Однако неполярный характер продуктов реакции опровергает такое предположение. Из полученной смеси колоночной хроматографией было выделено два индивидуальных вещества (**233c** и **271**), а также неразделимая смесь двух (согласно данным ЯМР и ВЭЖХ) других соединений (**269** и **270**). Из последней с помощью препаративной ВЭЖХ удалось выделить основное вещество (**269**).

С помощью спектров ИК и ЯМР было идентифицировано одно из полученных соединений: им оказался изоксазолидин **233c**. Образование продукта **233c** в условиях мезилирования можно объяснить внутримолекулярным алкилированием по алкоксиаминовому атому кислорода интермедиата **272** с образованием катиона **273** и последующим нуклеофильным замещением, в котором роль хорошей уходящей группы и играет сам **233c** (*Схема 107*):

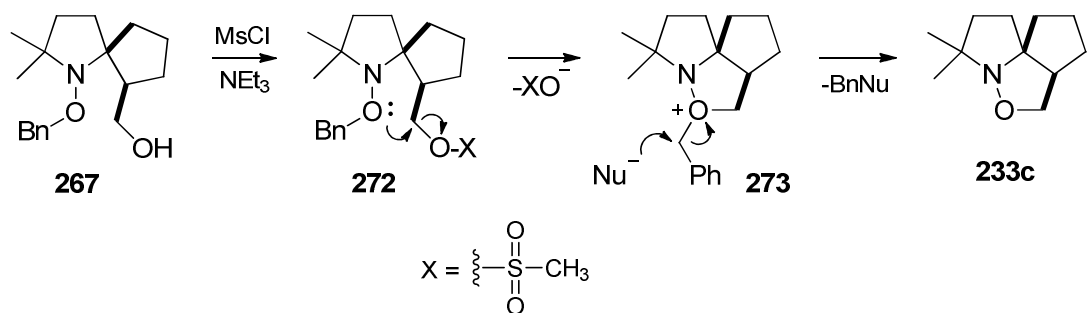


Схема 107

В масс-спектрах высокого разрешения двух других выделенных соединений (**269** и **271**) были зафиксированы молекулярные ионы одинаковой массы ($[M]^+ \approx 271$) с формулой $C_{18}H_{25}NO$, отвечающей продуктам формального элиминирования молекулы воды из алкоксиамина **267**. Согласно спектрам ЯМР в обоих изомерах сохранился бензильный фрагмент. Мультиплет в области 5.2-5.4 м.д. в спектрах 1H ЯМР интенсивностью 1H и сигналы в области 137-138 и 148-150 м.д. в спектрах ^{13}C ЯМР указывают на наличие в каждом соединении тризамещённой двойной $C=C$ связи. Структура изомеров была установлена путём анализа двумерных спектров 1H - 1H COSY, 1H - ^{13}C НМВС и 1H - ^{13}C HSQC (Рисунок 20, Рисунок 19, Рисунок 18 и см. Приложение 3).

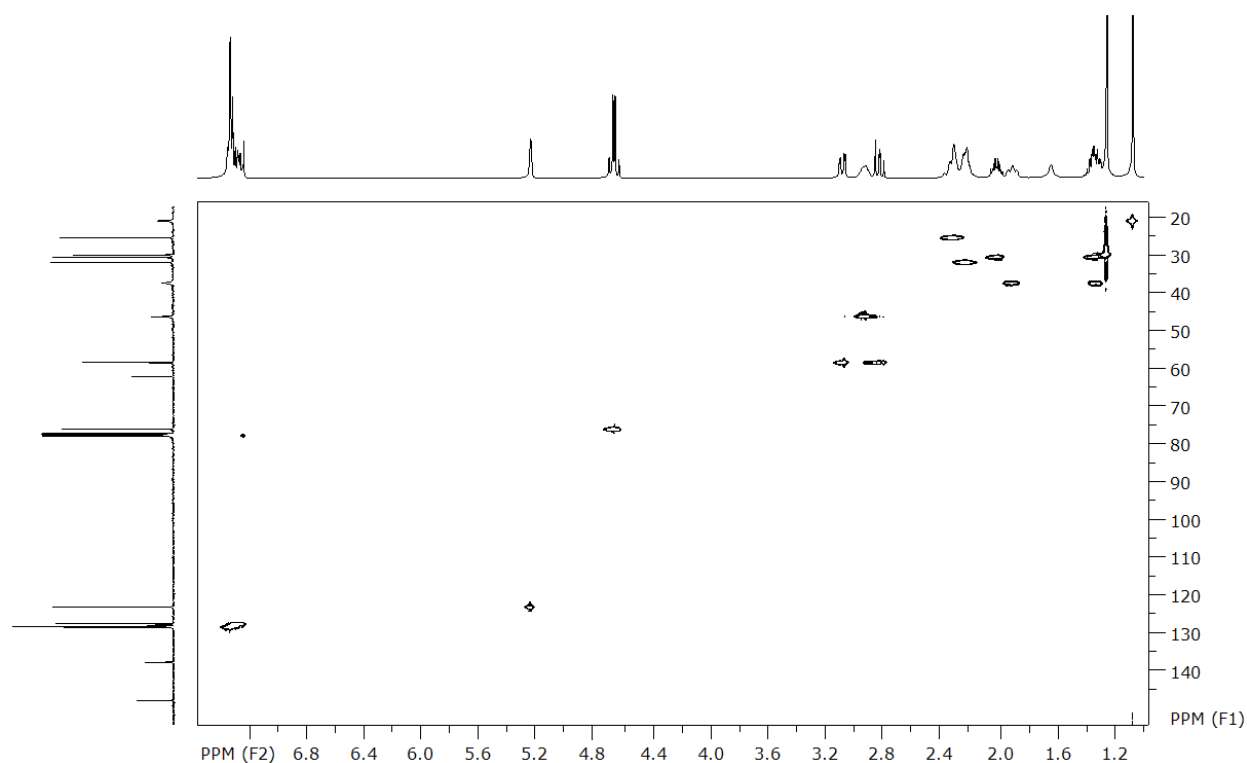


Рисунок 18. Спектр 1H - ^{13}C HSQC соединения **269**

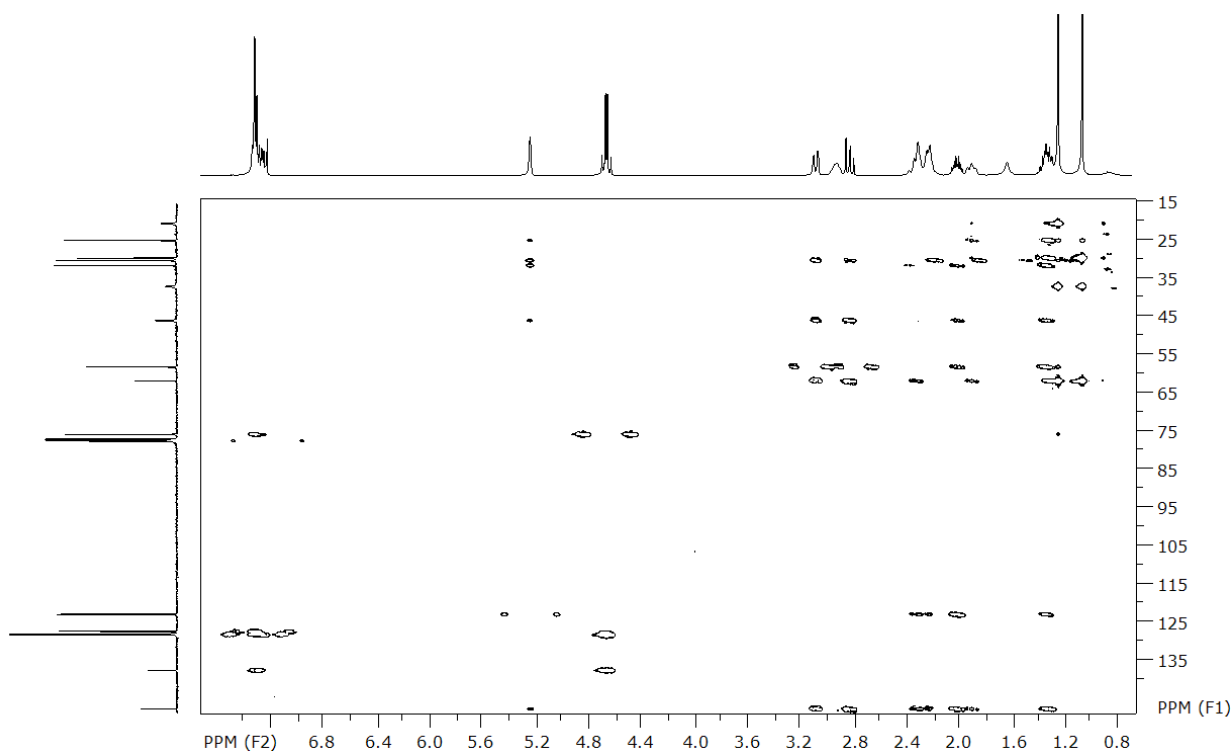


Рисунок 19. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC соединения **269**

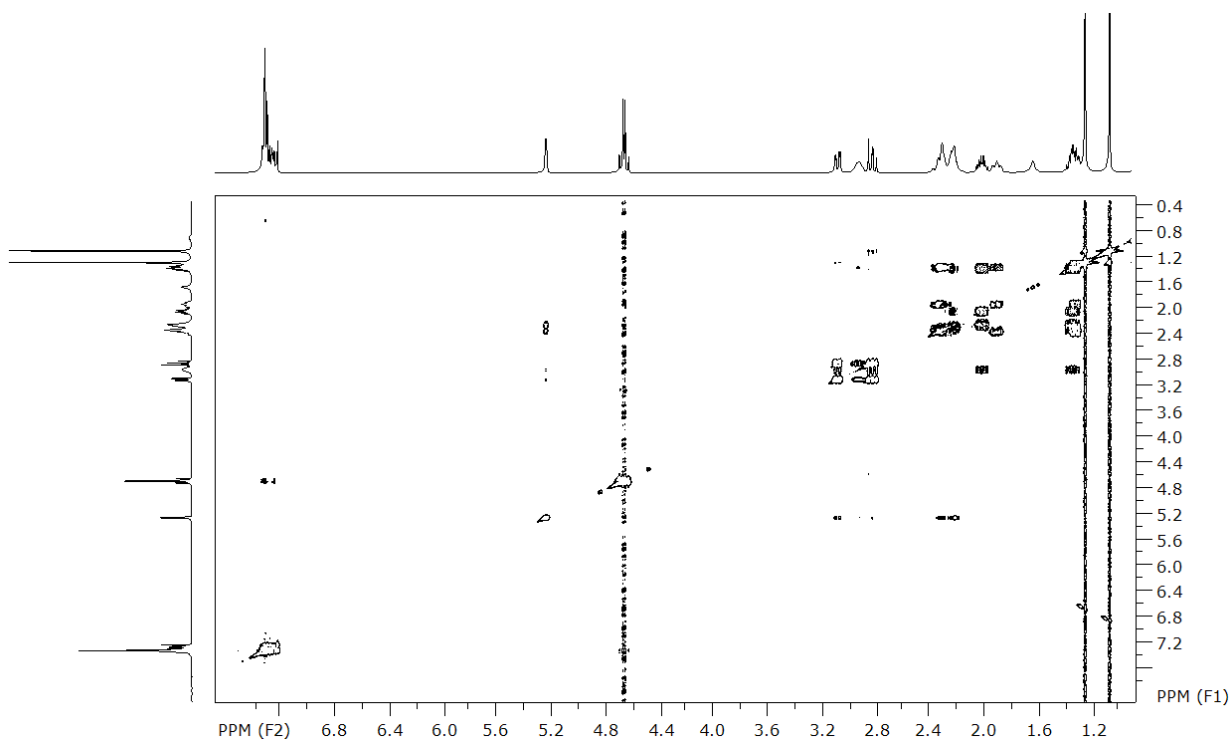


Рисунок 20. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **269**

Так для соединения **269** на основе спектра ^1H - ^{13}C HSQC (*Рисунок 18*) было сделано взаимное отнесение сигналов атомов водорода и углерода: определены водородные атомы метильных, метиленовых и метиновых групп. Дальние взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C HMBC (*Рисунок 19*) между атомом углерода ^{13}C с химическим сдвигом 61.35 м.д. и

атомами водорода самой низкопольной метиленовой группы, связанной, судя по всему с гетероатомом ($^{10}\text{C}\text{H}_2$ -группа, дд при 2.82 и 3.07 м.д.), однозначно указывают на образование в молекуле **269** связи $^{10}\text{C}\text{H}_2$ -N. Поскольку подобного взаимодействия в спектре алкоксиамина **267** быть не может, а структура четвертичной алкоксиаммониевой соли ранее уже была отвергнута, значит, произошёл разрыв одной из связей C-N, и спироциклический остов не сохранился. Узловой атом углерода, связанный с геминальными метильными группами, – ^5C – имеет взаимодействия с протонами двух метиленовых групп $^4\text{C}\text{H}_2$ - (ддд при 1.32 и мультиплет в области 1.85-1.95 м.д.) и $^3\text{C}\text{H}_2$ - (мультиплет в области 2.26-2.38 м.д.), которые согласно спектру ^1H - ^1H COSY (*Рисунок 20*) связаны друг с другом. Взаимодействия в спектре ^1H - ^{13}C HMBC между атомами водорода $^{10}\text{C}\text{H}_2$ -группы и углеродными атомами $^9\text{C}\text{H}$ - (45.41 м.д.) и $^8\text{C}\text{H}_2$ - (29.53 м.д.) групп, а также полностью замещённым атомом углерода этиленового фрагмента ^2C с химическим сдвигом 147.93 м.д. указывают на наличие в **269** спиновой системы $^{10}\text{C}\text{H}_2$ - $^9\text{C}\text{H}$ - $^8\text{C}\text{H}_2$. Кроме того, в спектре ^1H - ^{13}C HMBC наблюдаются дальние взаимодействия между полностью замещённым атомом углерода двойной C=C связи ^2C и протонами $^4\text{C}\text{H}_2$ -, $^3\text{C}\text{H}_2$ -, $^7\text{C}\text{H}_2$ - (мультиплет в области 2.17–2.26 м.д.) и $^8\text{C}\text{H}_2$ - (тдд при 1.34 и ддд при 2.02 м.д.) групп. Данные взаимодействия соответствуют аннелированной системе 5- и 7-членных колец. Поскольку взаимодействие между атомом углерода ^5C и протоном фрагмента $^6\text{C}\text{H}=\text{}$ не наблюдается, то можно сделать вывод, что двойная связь типа $>\text{C}=\text{CH}$ расположена в 5-членном циклопентановом кольце.

Некоторые сигналы в спектрах соединения **271**, зарегистрированных при комнатной температуре, оказались уширены, что, вероятно, связано с медленным обменом, поэтому для отнесения сигналов анализировались спектры с более узкими линиями, полученные при 333 К. Аналогичный анализ спектров ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC изомера **271** (см. Приложение 3) позволил заключить, что он имеет точно такой же октагидроциклопента[с]азепиновый остов и отличается лишь положением двойной связи $>\text{C}=\text{CH}$, которая расположена в 7-членном цикле.

Анализ ЯМР одной из фракций, полученной колоночной хроматографией и содержащей **269** (основной изомер), обнаружил дополнительные мало интенсивные сигналы. Эти сигналы могут принадлежать третьему изомеру – **270**, в котором полностью замещённая двойная C=C связь расположена между циклами. Так в спектре ^1H ЯМР, зарегистрированном при 333 К (*Рисунок 21*), можно заметить следующие сигналы: синглет метильных групп при 1.18 м.д. (интенсивность 6H), мультиплетные сигналы метиленовых групп в области 1.64-2.40 м.д. (по 2H каждый), частично перекрывающиеся с сигналами основного изомера **269**, синглет метиленовой группы при гетероатоме (3.51

м.д., 2H) и сигнал бензильной метиленовой группы при 4.63 м.д. (2H). В спектре ^{13}C ЯМР (Рисунок 22) в слабopольной области наблюдаются два сигнала: при 133.09 и 138.14 м.д., соответствующие атомам углерода тетразамещённой $\text{C}=\text{C}$ связи.

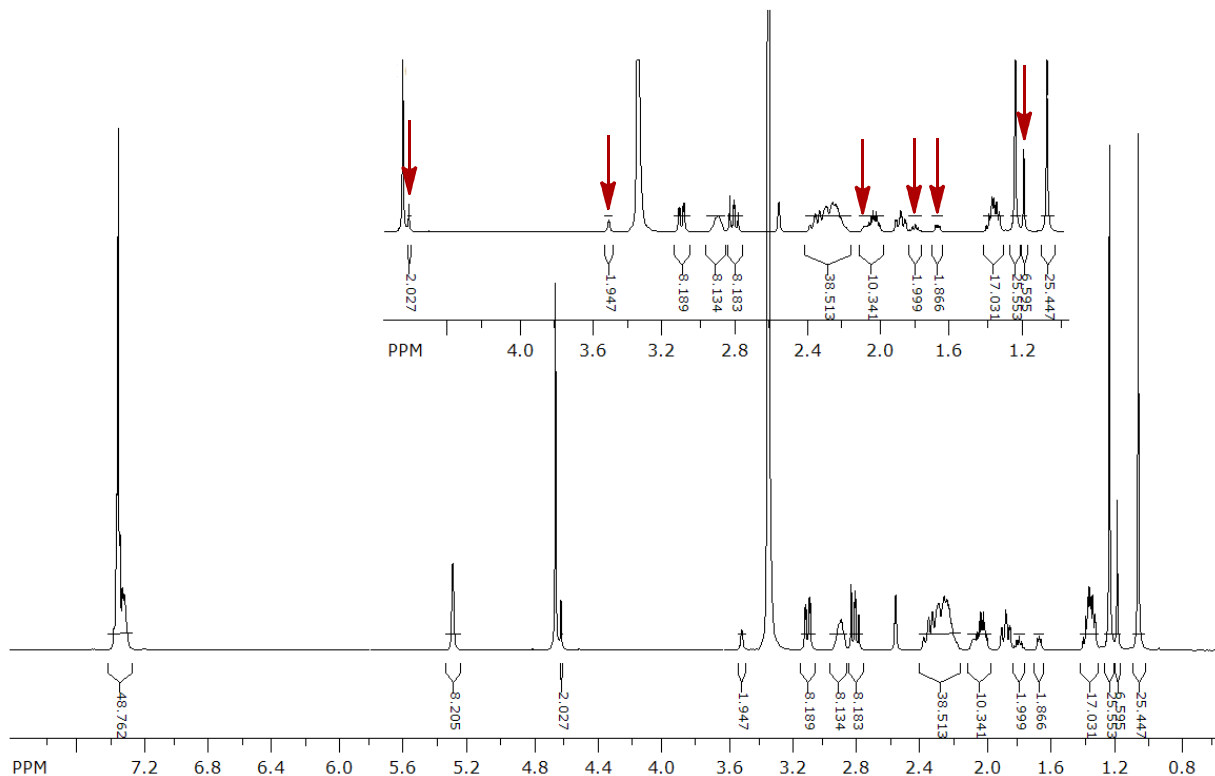


Рисунок 21. Спектр ^1H ЯМР смеси соединений 269 и 270

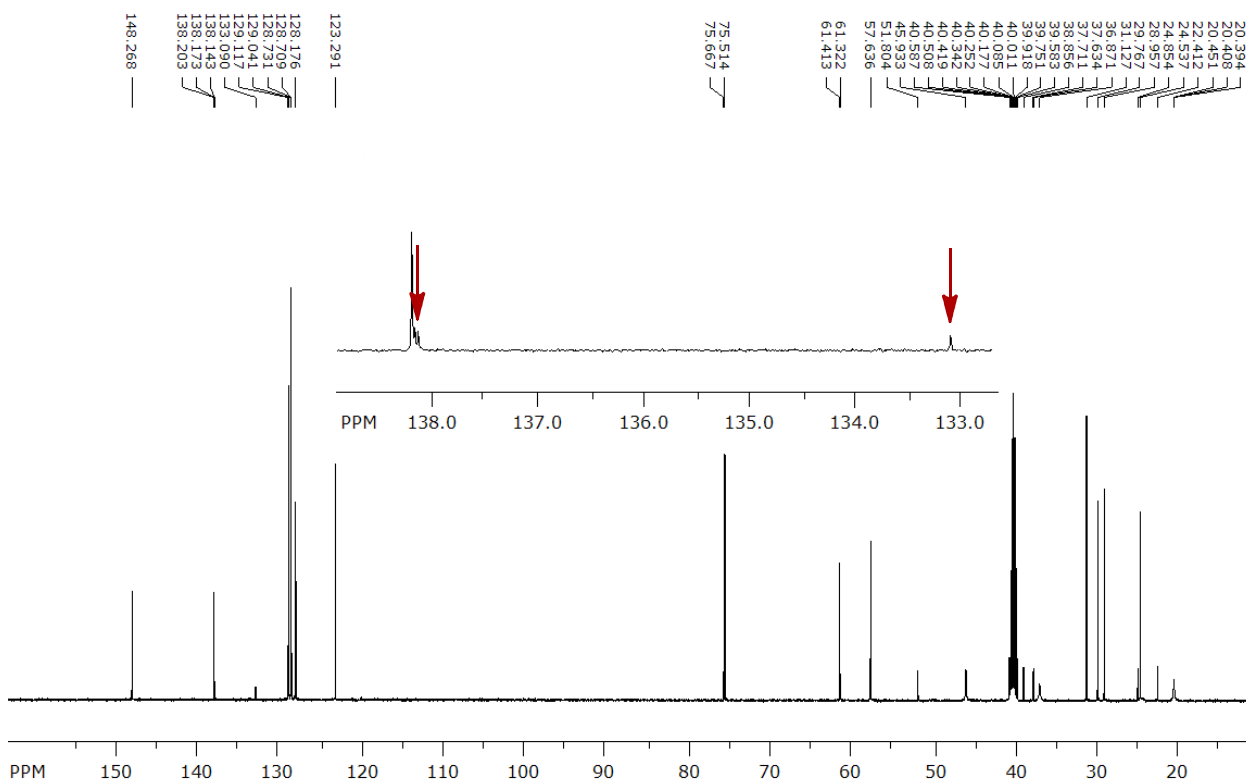


Рисунок 22. Спектр ^{13}C ЯМР смеси соединений 269 и 270

Соотношение полученных продуктов в условиях реакции мезилирования было определено с помощью спектра ^1H ЯМР реакционной смеси: $269/270/271/233\text{c} = 12.63/1/3.28/9.42$.

Возможный механизм образования изомеров **269**, **270** и **271** включает, вероятно, алкилирование с образованием *N*-бензилоксиаммониевой соли **274** и последующее элиминирование типа Гофмана. В то же время нельзя исключать и возможный вклад элиминирования типа Коупа, которое протекает через 5-членное переходное состояние с координацией алкоксиаммониевого атома кислорода соли **274** с наиболее близко расположенным атомом водорода (атомы водорода метиленовой группы циклопентанового кольца, расстояние $\sim 2,5$ Å) (Схема 108) [216]. Последний процесс может объяснить преобладающее образование изомера **269**.

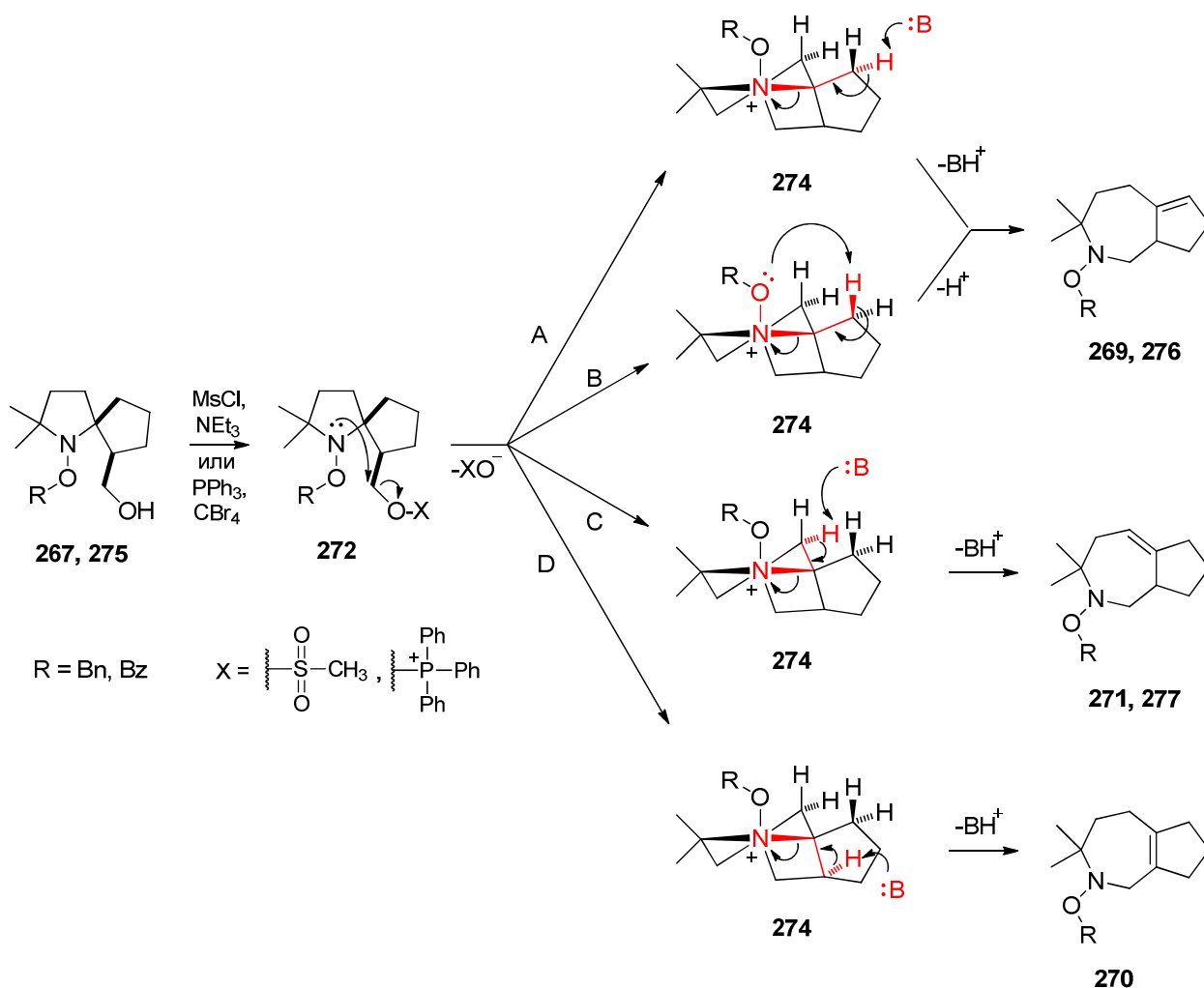


Схема 108

Некоторые примеры превращения 1-метил-1-азониабисцикло[3.2.0]гептанов в производные азепана известны [217, 218], однако в этих примерах раскрытие цикла протекает через нуклеофильное замещение, а не элиминирование.

При введении алкоксиамина **267** в условия реакции Аппеля были получены те же самые продукты **269**, **270**, **271** и **233с** в соотношении 3.89/1/1.35/4.61, согласно данным ^1H ЯМР.

Таким образом, и в молекуле с защищённым нитроксильным центром не удалось провести замещение ОН-группы – фрагмент N-O алкоксиамина **267** оказался крайне склонен к внутримолекулярному алкилированию.

Для предотвращения процессов внутримолекулярного алкилирования при активации гидроксигруппы было предложено заменить бензильный фрагмент алкоксиамина **267** на более акцепторный бензоильный. Для получения соответствующего N-бензоилоксипроизводного **275** нитроксильный радикал **237с** был обработан бензгидразидом в присутствии избытка диоксида марганца по аналогии с литературной методикой [219] (Схема 109):

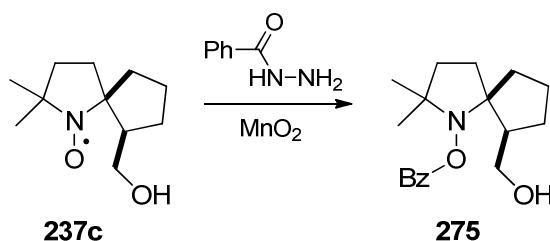


Схема 109

Ацилированное по нитроксильному атому кислорода производное **275** было получено с выходом 81%. Сохранение свободной ОН-группы подтверждается наличием широкой полосы поглощения при 3452 см^{-1} в ИК-спектре, а также уширенным сигналом интенсивностью 1H при 5.29 м.д. в спектре ^1H ЯМР.

Введение соединения **275** в условия реакции Аппеля привело к смеси, из которой было выделено три продукта (Схема 110):

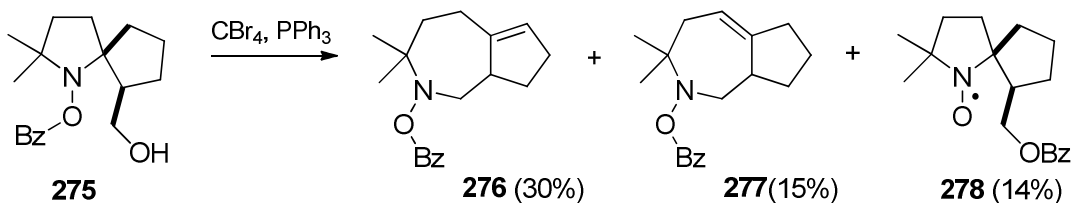


Схема 110

Одно из выделенных соединений – жёлтое кристаллическое вещество, спектр ЭПР которого представлял собой типичный триплет. Методом масс-спектрометрии высокого разрешения был зафиксирован молекулярный ион с массой $[M^+] = 302.1752$, что соответствует формуле $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_3$. В ИК-спектре данного продукта наблюдалась

интенсивная полоса поглощения в области 1716 см^{-1} , тогда как в области выше 3100 см^{-1} поглощения не было. Совокупность этих данных дала основания приписать выделенному соединению структуру нитроксильного радикала **278**, которая затем была подтверждена с помощью регистрации спектра ^1H ЯМР соли **278-red**, полученной восстановлением **278** системой цинк/трифторуксусная кислота (Схема 111):

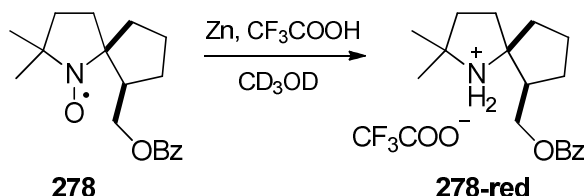


Схема 111

Образование в условиях реакции Аппеля нитроксильного радикала **278** может быть результатом внутримолекулярной переэтерификации с последующим окислением в атмосфере воздуха (Схема 112):

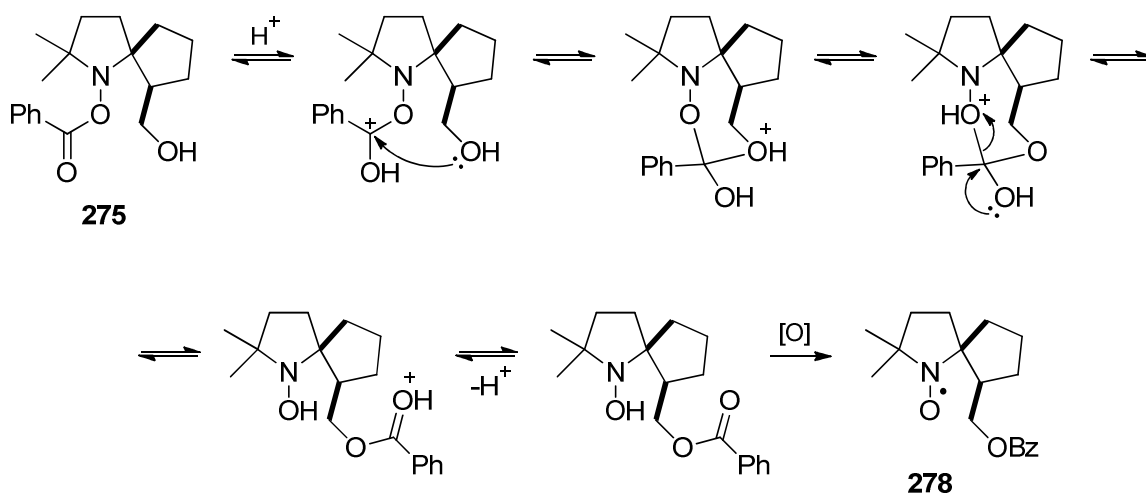


Схема 112

Два других выделенных продукта представляли собой масла диамагнитной природы. Детальный анализ их двумерных спектров ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC (см. Приложение 3) позволил заключить, что эти соединения – изомерные производные октагидроциклопента[с]азепина **276** и **277**. Присутствие в некоторых образцах продукта **277** примесных сигналов (синглетный сигнал при 1.24 м.д., мультиплетные сигналы пяти метиленовых групп в области 1.70-2.40 м.д., частично перекрывающиеся с сигналами самого соединения **277**, и синглетный сигнал метиленовой группы при гетероатоме при 3.78 м.д. в спектре ^1H ЯМР, а также два сигнала в слабopольной области при 130.84 и 138.45 м.д. в спектре ^{13}C ЯМР) могут указывать на образование третьего изомерного

производного азепана, подобного продукту **270**, содержащего тетразамещённую C=C связь. Однако в чистом виде этот изомер выделен не был, и других данных подтверждающих его образование не получено. Вероятно, образование изомеров **276** и **277** протекает аналогично описанному выше случаю для алкоксиамина **267** (см. *Схема 108*): через образование соответствующей *N*-бензоилоксиаммониевой соли и последующий разрыв в ней связи C-N.

Столь необычные и неожиданные превращения, приводящие к новым производным азепана, побудили нас изучить и поведение *N*-незамещённого производного в условиях активации OH-группы. Аминоспирт **228** был введён как в условия реакции мезилирования, так и в условия реакции Аппеля. Оба процесса привели к одному и тому же продукту – напряжённому трициклическому амину **279** (*Схема 113*):

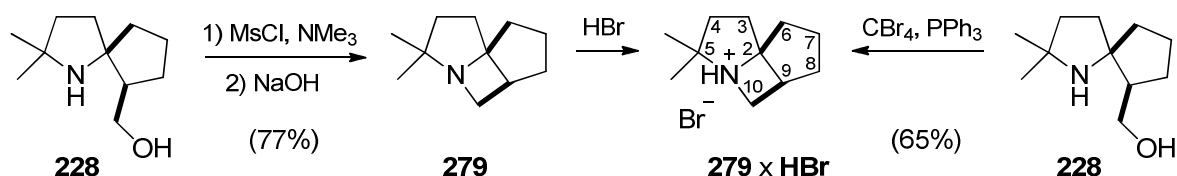


Схема 113

Поскольку сам амин **279** оказался весьма летучим, для его характеристики была получена бромистоводородная соль **279×HBr**. Анализ тонкой структуры спектра ¹H ЯМР полученной соли, помимо сигналов двух метильных групп, указывал на наличие двух изолированных спиновых систем (*Рисунок 23*):

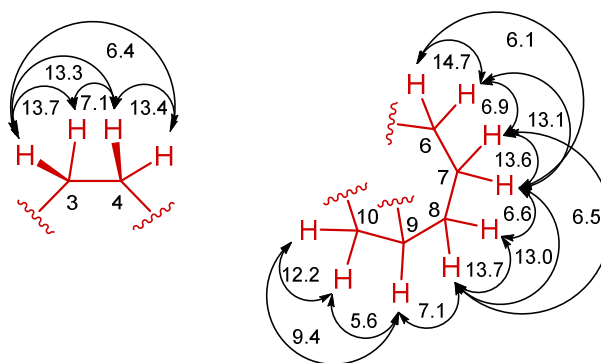


Рисунок 23. Анализ тонкой структуры спектра ¹H ЯМР **279×HBr**

Детальный анализ спектра ¹H-¹³C НМВС обнаружил дальние взаимодействия между парой самых слабopольных геминальных атомов водорода ¹⁰CH₂-группы (3.51 и 4.19 м.д.) и узловым атомом углерода ⁵C (67.74 м.д.), а также атомом углерода ¹⁰CH₂ (49.85 м.д.) и атомами водорода геминальных метильных групп (1.39 и 1.46 м.д.) (*Рисунок 24*), что ясно

свидетельствует о формировании связи $^{10}\text{C-N}$. Однозначное подтверждение структуры было получено благодаря данным РСА (Рисунок 25):

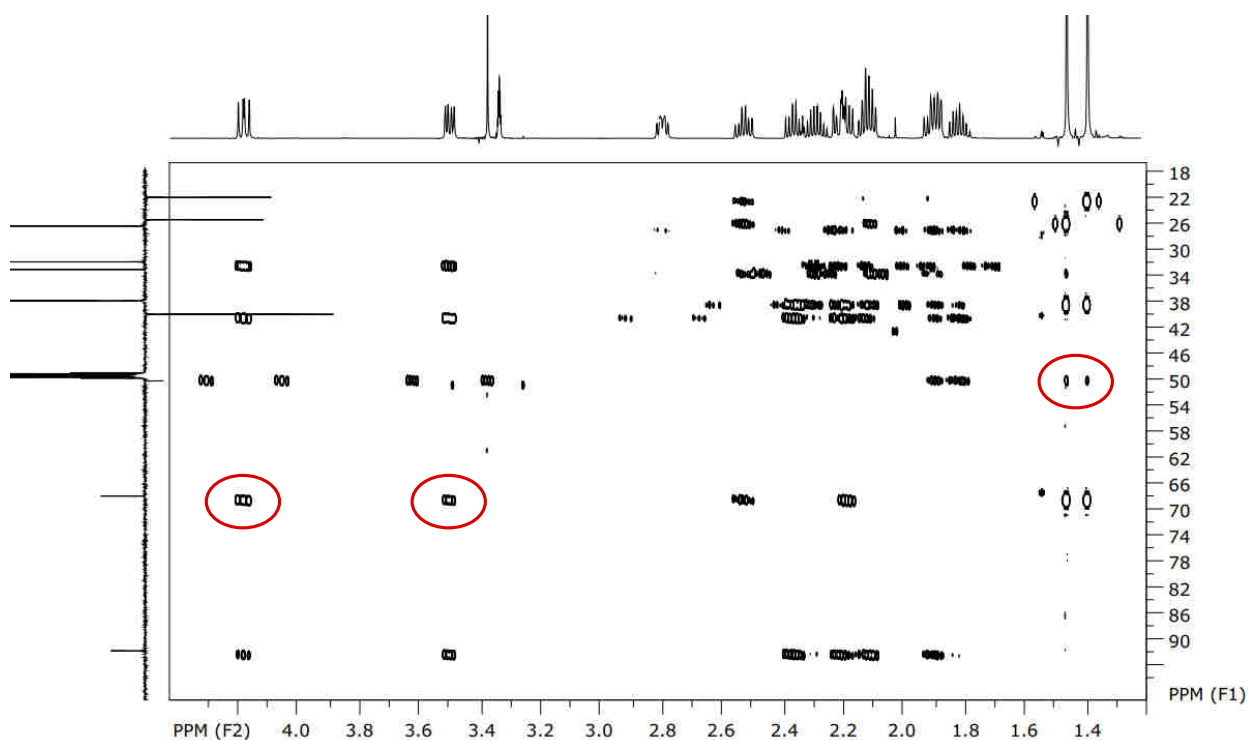


Рисунок 24. Спектр ^1H - ^{13}C HMBSC $279 \times \text{HBr}$

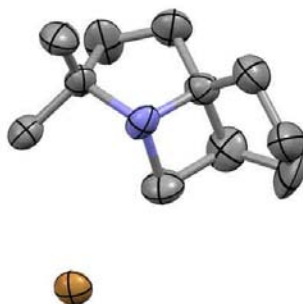


Рисунок 25. Структура соединения $279 \times \text{HBr}$ по данным РСА

Таким образом, в случае *N*-незамещённого производного также происходит внутримолекулярное алкилирование: пространственная близость нуклеофильного атома азота и активированной ОН-группы легко приводят к замыканию напряжённого 4-членного цикла. Интересно отметить, что в литературе был обнаружен всего лишь единственный пример [174], приводящей к структуре с подобным сочленением циклов.

Взаимодействие амина **279** с избытком йодистого метила привело к белому кристаллическому веществу, спектры ЯМР которого очень схожи со спектрами $279 \times \text{HBr}$, за исключением синглета интенсивностью 3H при 2.94 м.д. в ^1H ЯМР и сигнала при 38.72 м.д. в ^{13}C ЯМР, подтверждающих, что метилирование прошло по атому азота с

образованием четвертичной аммониевой соли **280** при сохранении напряжённой трициклической структуры (Схема 114).

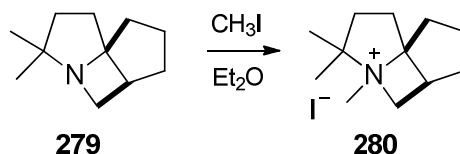


Схема 114

При обработке соли **280** влажным оксидом серебра (I) и последующем нагревании образовавшегося четвертичного аммониевого основания была получена смесь нескольких соединений. По данным ГХ-МС в реакционной смеси наблюдались два соединения с молекулярной массой 179 г/моль, что соответствует отщеплению HI (содержание 83% и 1%), и продукт с молекулярной массой 197 г/моль (содержание 14%). Последнее соединение может соответствовать аминоспирту – типичному побочному продукту в условиях элиминирования по Гофману, представляющим собой результат реакции замещения [216].

Препаративный выход основного продукта составил 70%, побочные продукты выделить не удалось. Анализ данных спектров ^1H и ^{13}C ЯМР выделенного вещества позволяет заключить, что соединение содержит двойную углерод-углеродную связь типа $>\text{C}=\text{CH}$, в связи с чем предположение о возможном образовании спироциклической структуры с экзометиленовым фрагментом сразу можно отвергнуть. Детальный анализ двумерных спектров ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC ЯМР (см. Приложение 3) подтвердил октагидроциклопента[с]азепиновую структуру полученного соединения **281** и однозначно показал, что двойная углерод-углеродная связь расположена в 5-членном кольце (Схема 115). Образование в процессе элиминирования по Гофману преимущественно одного из возможных изомеров, причём не с наименее замещённой двойной связью, вероятнее всего, есть результат выполнения стереоэлектронных требований.

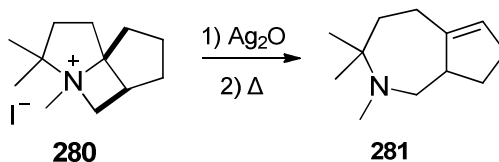


Схема 115

Преимущественное образование одного из возможных изомерных октагидроциклопента[с]азепинов с высоким выходом в результате внутримолекулярного алкилирования по атому азота аминоспирта **228** с последующим *N*-метилированием и

расщеплением четвертичной аммониевой соли **280** по Гофману можно рассматривать как новый способ синтеза азепановых производных.

Результаты данной части работы по активации ОН-группы в 2,2-диметил-6-гидроксиметил-азаспиро[4.4]нонанах к нуклеофильному замещению подробно были изложены в опубликованной нами статье [220].

Интересно отметить, что при введении в условия реакции Аппеля соединения **252** элиминирования с разрывом связи С-Н и образованием азепановых производных не наблюдалось – в качестве продукта из реакционной массы с выходом 81% была выделена сама алкоксиаммониевая соль **282** (Схема 116).

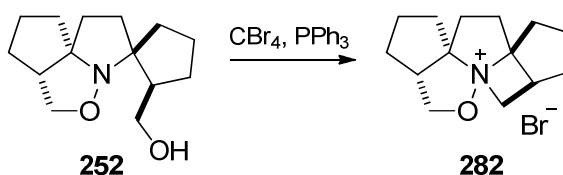


Схема 116

Выделение соединения **282**, по сути представляющего аналог *N*-бензилоксиаммониевой соли **274**, которая является интермедиатом в предложенном нами механизме образования азепановых производных (см. *Схема 108*), служит подтверждением нашего предположения о механизме процесса. Кроме того, остановка реакции в случае соединения **252** именно на стадии образования алкоксиаммониевой соли **282** может свидетельствовать в пользу реализации элиминирования типа Коупа в предложенной схеме 108, где акцептором ближайшего нужным образом расположенного протона выступает кислород относительно свободного бензилокси-фрагмента алкоксиаммониевой группы – в случае же соли **282** неподелённые пары алкоксиаммониевого атома кислорода, входящего в жёстко закреплённую полициклическую систему, просто могут «не дотягиваться» до соответствующих атомов водорода.

Для доказательства строения полученного продукта **282** были зарегистрированы двумерные ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^{13}C HSQC спектры ЯМР (см. Приложение 3). Однако стоит отметить, что в виду довольно сильного перекрывания трёх изолированных спиновых систем соединения **282** в сильнополюсной области сделать это оказалось непросто, некоторые сигналы однозначно отнести так и не удалось. Точное подтверждение строения выделенной соли было получено с помощью данных РСА (*Рисунок 26*):

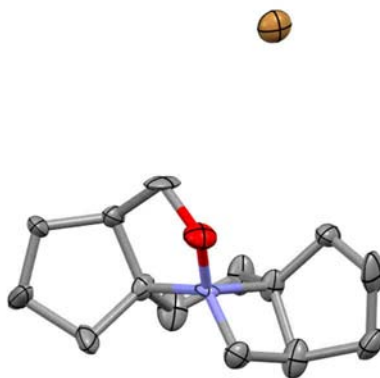


Рисунок 26. Структура соединения **282** по данным РСА

Отдельный научный интерес представляет изучение возможности активации к замещению сразу двух гидроксигрупп трициклического аминоспирта **253**. С этой целью соединение **253** ввели в условия реакции Аппеля. Для наиболее полного протекания процесса в реакционную смесь было введено дополнительное основание – DIPEA. В результате реакции с выходом 83% было выделено белое кристаллическое вещество. В его ИК-спектре не наблюдалось поглощения выше 3100 см^{-1} , что свидетельствовало об отсутствии в молекуле свободных OH- и NH-групп. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР выделенного продукта содержали половинный набор сигналов, что указывало на его симметричное строение. Совокупность этих данных дала основания полагать, что в результате реакции была получена симметричная крайне напряжённая четвертичная аммониевая соль **283** (Схема 117):

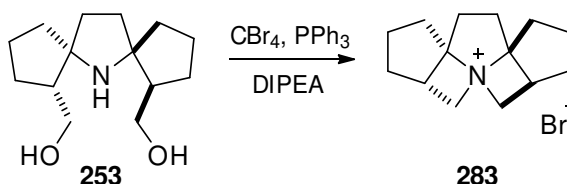


Схема 117

Однозначное подтверждение структуры выделенного продукта было получено с помощью РСА (Рисунок 27):



Рисунок 27. Структура соединения **283** по данным РСА

Таким образом, нами было показано, что к производным пирролидина со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в α -положениях к атому азота методика функционализации через активацию гидрокси-группы к нуклеофильному замещению неприменима: из-за близкого пространственного расположения CH_2OH -фрагмента и функциональной группы гетероциклического кольца активация OH -группы приводит к внутримолекулярному алкилированию с возможными последующими перегруппировками, соответственно, столь привлекательная спироциклическая структура молекул не сохраняется.

Глава 4. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента через окисление в карбоксильную группу (Обсуждение результатов)

Другим возможным направлением функционализации гидроксиметильной группы спироциклопентанового фрагмента является её окисление. Получение нитроксильного радикала с карбоксильной функцией открывает возможность синтеза на его основе ацилирующих спиновых меток, например, *N*-гидроксисукцинимидного эфира [221]. Ацилирующие спиновые метки могут присоединяться по свободным амино-группам лизина в боковой цепи белков [13] (Схема 118, где R – фрагмент нитроксильного радикала):

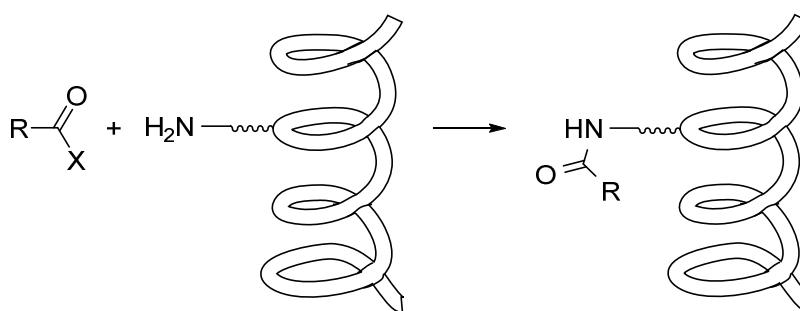


Схема 118

Для окисления гидроксиметильного фрагмента нитроксильного радикала **237a** в карбоксильную группу были опробованы разные методики с использованием оксоаммониевой соли ТЕМРО и хлорита натрия [222, 76]. Все они привели к осмолению реакционной массы. По-видимому, по аналогии с описанным ранее (см. *Схема 80*, *Схема 82*, *Схема 96*) происходит превращение нитроксильного фрагмента в оксоаммониевый катион, что приводит к окислению в боковую цепь с образованием разнообразных продуктов и их последующей деструкции.

Возможным выходом для осуществления желаемого превращения могла бы стать временная защита нитроксильной группы путём образования алкоксиамина, аналогично описанному выше (см. *Схема 104*). Так из нитроксильного радикала **255** по методу Матяшевского [212] был получен с выходом 76% бензильный алкоксиамин **284** (*Схема 119*):

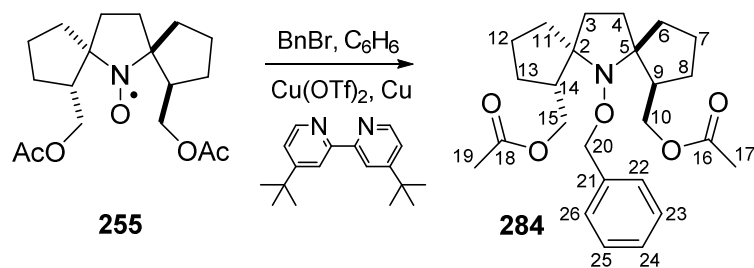


Схема 119

Соединение **284** представляет собой бесцветное масло. Стоит отметить, что из-за медленной инверсии атома азота спиро-(2-ацетилосиметил)циклопентановые фрагменты в спектрах ЯМР алкоксиамина **284** неэквивалентны. Так в спектре ^1H ЯМР при 4.63 и 3.97, а также при 4.43 и 4.09 м.д. наблюдаются дублеты дублетов сигналов протонов $^{10}\text{CH}_2$ - и $^{15}\text{CH}_2$ -групп, в области 2.31-2.44 и 2.13-2.23 м.д. с интенсивностью по 1H каждый – мультиплетные сигналы метиновых атомов водорода ^9CH и ^{14}CH , при 1.96 и 2.03 м.д. – синглетные сигналы $^{17}\text{CH}_3$ и $^{19}\text{CH}_3$ интенсивностью по 3H. Дублетные сигналы бензильной $^{20}\text{CH}_2$ -группы интенсивностью по 1H каждый наблюдаются при 4.74 и 4.79 м.д., мультиплетные сигналы атомов водорода ароматического кольца общей интенсивностью 5H – в области 7.21-7.34 м.д., мультиплетные сигналы восьми метиленовых групп спиротрициклического остова интенсивностью 16H – в области 2.02-1.45 м.д. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 23 сигнала: в самой слабopольной области при 171.09 и 171.19 м.д. наблюдаются сигналы двух карбонильных атомов углерода $^{16}\text{C}=\text{O}$ и $^{18}\text{C}=\text{O}$; при 137.06, а также при 128.15, 127.58, 127.39 м.д. – сигналы атомов углерода ароматического кольца; при 76.70 и 78.93 м.д. – сигналы узловых атомов ^2C и ^5C ; при 76.90 м.д. – углерода бензильной $^{20}\text{CH}_2$ -группы; при 66.14 и 66.37 м.д. – метиленовых групп $^{10}\text{CH}_2$ и $^{15}\text{CH}_2$; при 45.21 и 48.78 м.д. – метиновых групп ^9CH и ^{14}CH ; при 20.93 и 20.98 – метильных групп $^{17}\text{CH}_3$ и $^{19}\text{CH}_3$; сигналы остальных восьми метиленовых групп расположены в области 19.22-36.05 м.д. В ИК-спектре алкоксиамина **284** колебания сложноэфирных карбонильных групп дали одну полосу в области 1738 см^{-1} .

Щелочным гидролизом соединения **284** был получен с количественным выходом алкоксиамин **285** с двумя гидроксиметильными группами (Схема 120):

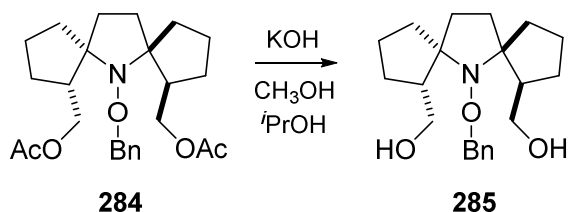


Схема 120

В ИК-спектре полученного соединения отсутствует полоса поглощения, характерная для сложноэфирной карбонильной группы, но наблюдаются широкие полосы поглощения в области 3415 и 3211 см⁻¹, соответствующие колебаниям водородно-связанных ОН-групп. Аналогично соединению **284** из-за медленной инверсии атома азота в спектрах ЯМР алкоксиамина **285** сигналы двух спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановых фрагментов также являются неэквивалентными. Наличие свободных ОН-групп подтверждает и уширенный сигнал в области 5.10-5.40 м.д. в спектре ¹Н ЯМР.

С использованием системы оксоаммониевая соль ТЕМПО/хлорит натрия, по аналогии с упомянутой выше литературной методикой [76], гидроксиметильные группы соединения **285**, а также полученного нами ранее (см. *Схема 105*) алкоксиамина **267** были окислены в карбоксильные (*Схема 121*):

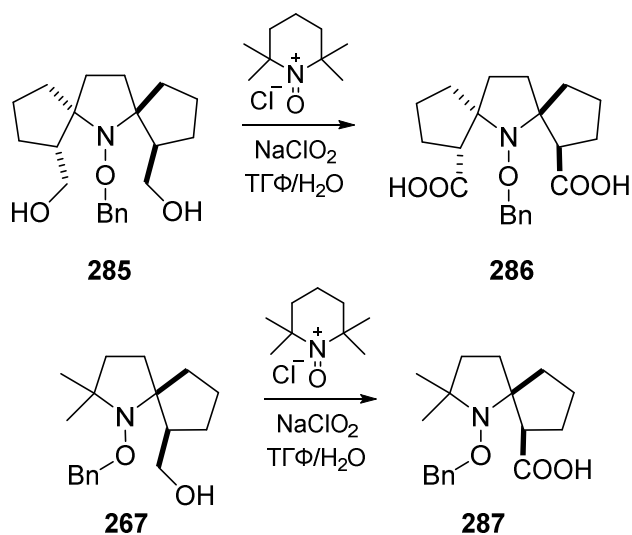


Схема 121

Дикарбоновая кислота **286**, представляющая собой бесцветное кристаллическое вещество, была получена с выходом 98%. В ИК-спектре кислоты **286** наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1699 см⁻¹, соответствующая колебаниям связи С=О карбоксильных групп. Спектры ¹Н и ¹³С ЯМР соединения **286** из-за его плохой растворимости были зарегистрированы в метанольном растворе в виде натриевой соли, однако средний обмен привёл к уширению сигналов, что затруднило их отнесение. Но строение кислоты **286** было надёжно доказано с помощью РСА (*Рисунок 28*):

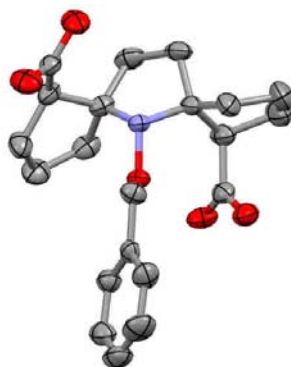


Рисунок 28. Структура соединения **286** по данным РСА

Карбоновая кислота **287**, представляющая собой бесцветные кристаллы, была получена также с выходом более 90%. Её строение подтверждено данными ИК-, ^1H и ^{13}C спектроскопии ЯМР, а также рентгеноструктурным анализом (*Рисунок 29*):

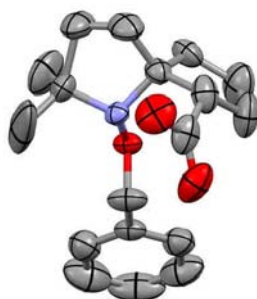


Рисунок 29. Структура соединения **287** по данным РСА

Для снятия бензильной защиты соединения **286** и **287** подвергали каталитическому гидрированию. В результате гидрогенолиза алкоксиамина **286** было выделено вязкое вещество, в спектрах ЯМР которого наблюдался половинный набор сигналов. Так в спектре ^{13}C ЯМР присутствует 7 сигналов. В самом слабом поле при 177.89 м.д. наблюдается сигнал углерода карбоксильной группы, при 74.64 м.д. – сигнал узлового атома углерода, при 50.20 м.д. – сигнал углерода метиновой группы CH , в области 20.77-36.45 м.д. – сигналы четырёх метиленовых групп. В спектре ^1H ЯМР при 2.88 м.д. наблюдается сигнал триплетной формы интенсивностью 2H, соответствующий атому водорода метиновой группы. Мультиплетные сигналы протонов метиленовых групп с общей интегральной интенсивностью 16H расположены в области 1.77-2.35 м.д. Однако выделенное вещество не окислялось ни кислородом воздуха, ни диоксидом марганца, что для гидроксиламинов не характерно. Установить строение полученного соединения удалось после его кристаллизации: согласно данным РСА выделенное вещество оказалось аминокислотой **288** (*Рисунок 30*):

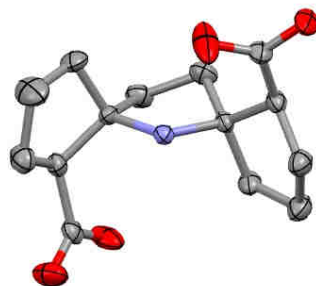


Рисунок 30. Структура соединения **288** по данным РСА

Таким образом, гидрирование соединения **286** (Схема 122) не останавливается на стадии образования гидросиламина. Причиной этого может быть влияние двух соседних карбоксильных групп, так как известно, что процесс гидрирования в кислой среде облегчается. Выход аминокислоты **288** составил 60%.

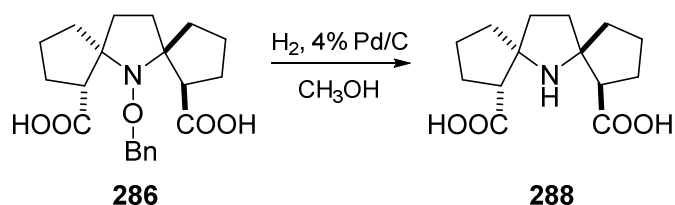


Схема 122

Для предотвращения восстановления гидросиламиновой группы карбоксильные группы превращали в сложноэфирные алкилированием диазометаном (Схема 123):

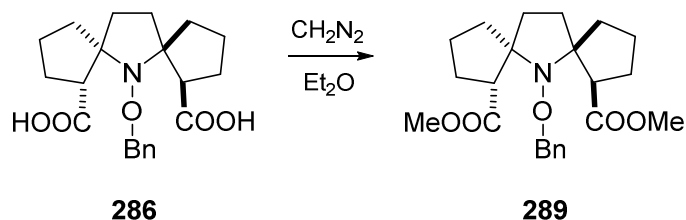


Схема 123

Соединение **289** было выделено в виде бесцветных кристаллов. В его спектре ^1H ЯМР при 3.01 и 3.68 м.д. наблюдаются синглетные сигналы двух метильных групп интенсивностью по 3Н каждый. Соответствующие сигналы в спектре ^{13}C ЯМР расположены при 47.37 и 56.17 м.д. В ИК-спектре полученного соединения присутствуют полосы поглощения при 1724 и 1730 cm^{-1} , отвечающие колебаниям связей $\text{C}(\text{O})=\text{O}$ двух неэквивалентных сложноэфирных групп. Строение продукта **289** было подтверждено и данными РСА (Рисунок 31):

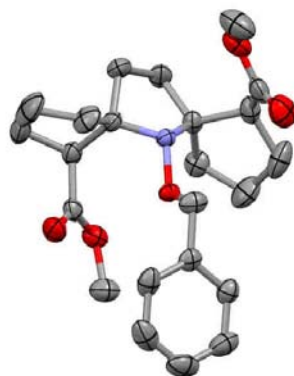


Рисунок 31. Структура соединения **289** по данным РСА

Гидрирование эфира **289** привело к образованию смеси трёх соединений, ни одно из которых не окислялось в нитроксильный радикал ни кислородом воздуха, ни диоксидом марганца (Схема 124):

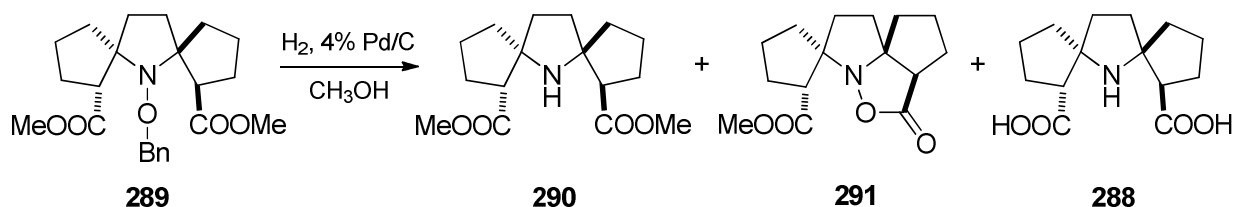


Схема 124

Спектры ЯМР одного из продуктов, выделенного с выходом 28%, содержали половинный набор сигналов и по их форме и положению были очень схожи со спектрами аминокислоты **288**, за исключением синглетного сигнала интенсивностью 3Н при 3.61 м.д. в спектре ^1H ЯМР, которому в спектре ^{13}C ЯМР соответствовал сигнал при 53.63 м.д. В ИК-спектре полученного продукта наблюдалась интенсивная полоса поглощения в области 1730 см^{-1} , отвечающая колебанию сложноэфирной карбонильной группы, а также слабо интенсивная полоса в области 3367 см^{-1} , соответствующая колебаниям связи NH. По данным масс-спектрометрии высокого разрешения масса молекулярного иона полученного соединения $[\text{M}^+]=295.1777$ с высокой точностью соответствует расчётной для состава $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ($[\text{M}^+]=295.1778$). На основании этих данных соединению приписана структура **290**.

В ИК-спектре второго выделенного соединения наблюдались две интенсивные полосы поглощения в области 1736 и 1767 см^{-1} , что указывало на наличие в данном веществе двух различных карбонильных групп. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдалось 15 сигналов. В самой слабopольной области присутствуют два сигнала: при 173.77 и 179.22 м.д., также подтверждающие наличие двух отличающихся карбонильных групп. Кроме того, в спектре ^1H ЯМР наблюдается один синглетный сигнал интенсивностью 3Н при

3.63 м.д., которому в спектре ^{13}C ЯМР отвечает сигнал при 51.18 м.д. Детальный анализ двумерных спектров ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC ЯМР (см. Приложение 3) полученного продукта позволил приписать ему структуру **291**. Данные масс-спектрометрии высокого разрешения ($[M^+]=279.1463$) находятся в согласии с предложенной структурой ($[M^+]=279.1465$). Образование продукта **291**, выход которого составил 12%, можно объяснить внутримолекулярным взаимодействием атома кислорода промежуточно получающегося гидросиламина **292** (Схема 125):

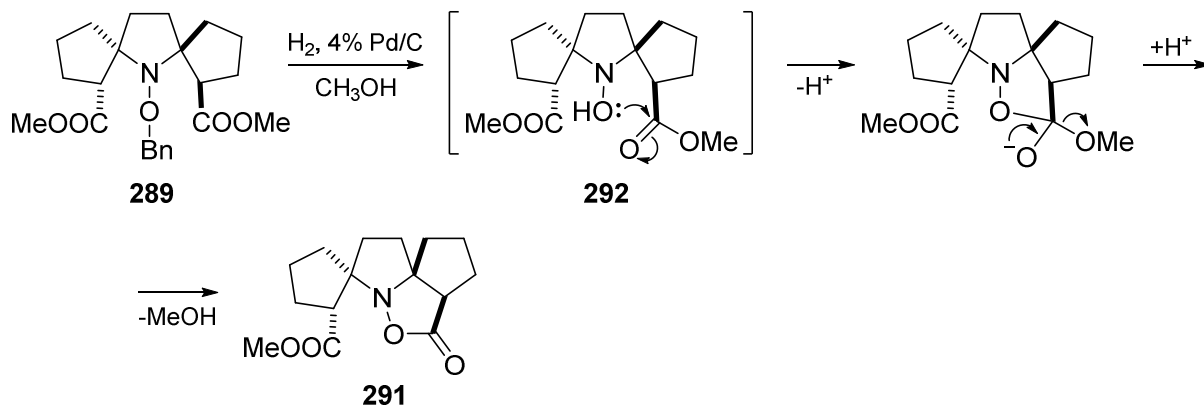


Схема 125

Третий из выделенных продуктов согласно данным спектроскопии ЯМР представлял собой аминокислоту **288**, выход которой составил 44%. Аминокислота **288** в данном процессе могла образоваться в результате восстановительного расщепления связи N-O в соединении **291**. Образующийся несимметричный моноэфир, по-видимому, неустойчив и гидролизуется в процессе выделения на хроматографической колонке.

В отличие от соединения **286**, продукты гидрирования алкоксиамина **287** легко окислялись кислородом воздуха, в результате чего были выделены два нитроксильных радикала: **294a** и **294b** (примерное соотношение **294a/294b** = 3:1) (Схема 126):

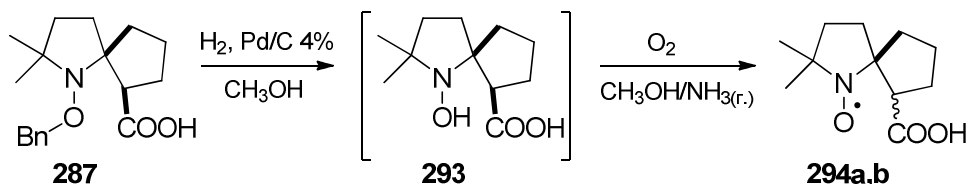


Схема 126

С каждого образца после восстановления системой цинк/трифторуксусная кислота (Схема 127) были зарегистрированы спектры ЯМР ^1H и ^{13}C .

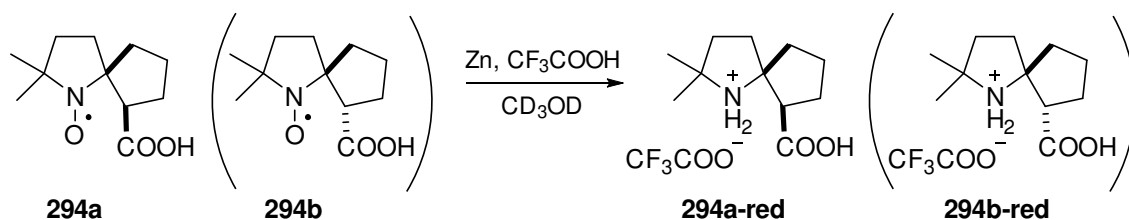


Схема 127

Согласно данным ЯМР оба соединения имеют одинаковую природу, оба не противоречат структурам **294a,b-red**, и соответственно, нитроксильным радикалам **294a,b**, но вместе с тем отличаются друг от друга. Не противоречат предложенной структуре радикалов **294a,b** и данные микроанализа. По-видимому, радикалы **294a,b** являются диастереомерами, различающимися конфигурацией асимметрического центра при карбоксильной группе. С чистого основного изомера **294a** удалось вырастить кристаллы и установить благодаря РСА его точное строение: карбоксильная группа ориентирована в сторону нитроксильной (*Рисунок 32*):

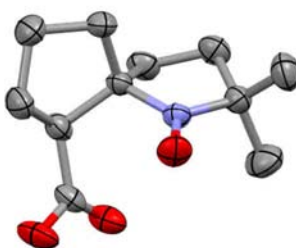


Рисунок 32. Структура соединения **294a** по данным РСА

Из литературы (см. Главу 1) известно, что аминспирты можно окислять по Джонсу в аминокислоты. Аминспирты **253** и **228** по аналогии с работой [223] вводились в реакцию окисления по Джонсу, в результате которой была получена уже известная нам аминокислота **288**, а также аминокислота **295**. В виду сложности очистки последних их без выделения вводили в реакцию этерификации путём выдерживания в метаноле, насыщенном газообразным HCl. В результате было выделено уже известное нам соединение **290**, а также сложный эфир **296** (*Схема 128*) с суммарными выходами за две стадии 63% и 82%, соответственно:

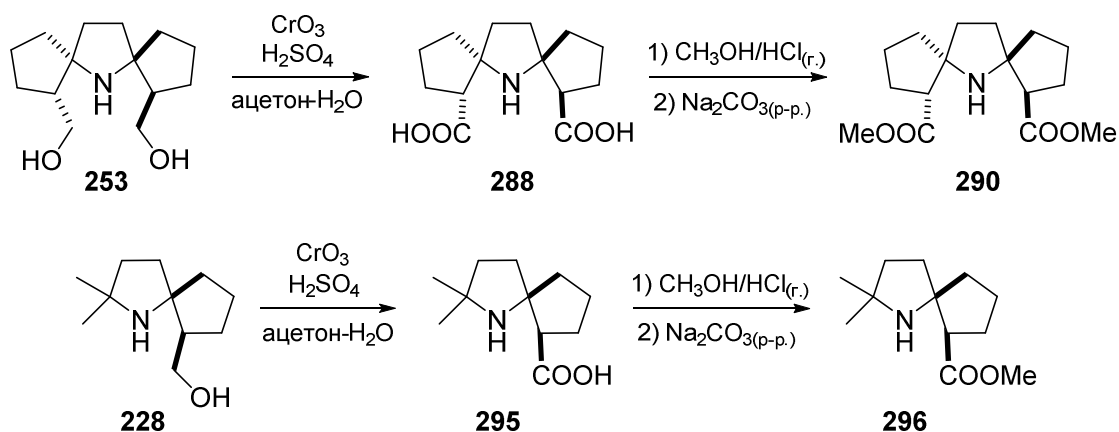


Схема 128

Соединение **296** представляет собой коричневатое масло. В его ИК-спектре присутствует интенсивная полоса поглощения в области 1733 см^{-1} , отвечающая колебаниям сложноэфирной карбонильной группы, а также полоса в области 3355 см^{-1} , связанная с колебаниями группы NH. В спектре ^1H ЯМР при 1.03 и 1.09 м.д. наблюдаются синглетные сигналы двух геминальных метильных групп; при 2.58 м.д. – триплетный сигнал метинового атома водорода; при 3.62 м.д. – синглетный сигнал сложноэфирной метильной группы. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов соответствует количеству атомов водорода в структуре **296**. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 12 сигналов: самый слабополюный сигнал сложноэфирного карбонила при 175.43 м.д.; сигналы двух узловых атомов углерода при 73.34 и 58.96 м.д.; сигнал сложноэфирной метильной группы при 54.39 м.д.; сигнал метинового атома водорода при 51.29 м.д.; сигналы геминальных метильных групп при 30.38 и 30.76 м.д.; а также сигналы пяти метиленовых групп в области 22.54-42.23 м.д.

Полученные амины **290** и **296** под действием MCPBA при охлаждении были окислены в соответствующие нитроксильные радикалы **297** и **298** (*Схема 129*):

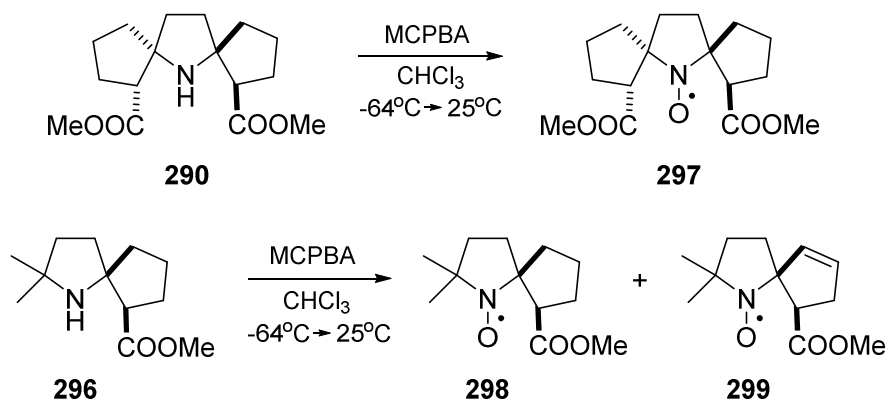


Схема 129

Нитроксильный радикал **297**, представляющий собой жёлтое кристаллическое вещество, был получен с выходом 83%. В ИК-спектре радикала наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1732 см^{-1} , соответствующая колебаниям эквивалентных сложноэфирных карбонильных групп. Структура радикала **297** была подтверждена данными РСА (*Рисунок 33*):

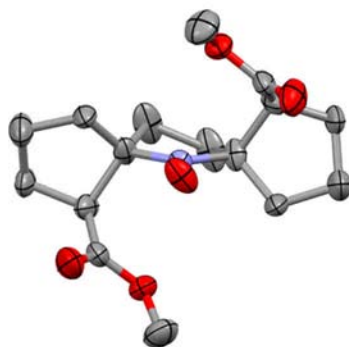


Рисунок 33. Структура соединения **297** по данным РСА

Нитроксильный радикал **298**, представляющий собой оранжевое масло, был выделен с выходом около 70%. В ИК-спектре радикала **298** присутствует интенсивная полоса поглощения в области 1737 см^{-1} , связанная с валентными колебаниями сложноэфирной группы $\text{C}(\text{O})=\text{O}$.

Как и при окислении аминов **235с** (см. *Схема 80*) и **254** (см. *Схема 96*), в случае окисления амина **296** в качестве минорного продукта образовалось ещё одно вещество свободнорадикальной природы – соединение **299** (см. *Схема 129*). В ИК-спектре этого продукта помимо полосы поглощения при 1737 см^{-1} , отвечающей валентному колебанию карбонила $\text{C}(\text{O})=\text{O}$ сложноэфирной группы, присутствуют полосы поглощения в области 3056 и 1621 см^{-1} , что позволяет судить о наличии в молекуле sp^2 -гибридных атомов углерода. Согласно данным масс-спектрометрии высокого разрешения масса молекулярного иона полученного соединения меньше массы, соответствующей структуре **298**, на 2 единицы. Таким образом, можно предположить, что и в данном случае образовался радикал с двойной $\text{C}=\text{C}$ связью в спироциклопентановом кольце.

Длительное хранение соединения **297** приводит к накоплению в нём (согласно ТСХ) ещё двух веществ. А при попытке повторной перекристаллизации нитроксида **297** выпадает уже не кристаллическое вещество, а масло. Данные факты могут свидетельствовать об изменении конфигурации асимметрических центров, находящихся в α -положении к сложноэфирным группам, вследствие повышенной СН-кислотности метиновых атомов водорода. Изменение конфигурации асимметрических центров приводит к образованию смеси всех трёх возможных диастереомеров **297a**, **297b**, **297c** (*Рисунок 34*):

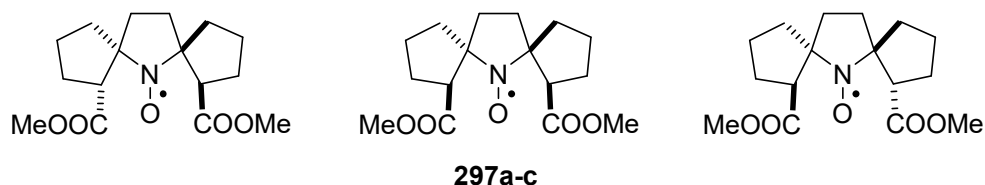


Рисунок 34. Структуры возможных диастереомеров **297a-c**

Для проверки этого предположения раствор свежеполученного нитроксильного радикала **297** (индивидуальный изомер согласно данным ^1H ЯМР после восстановления системой цинк/трифторуксусная кислота) в хлороформе выдерживали с триэтиламином в качестве основания при температуре 40°C . Контроль ТСХ показал образование и постепенное накопление двух дополнительных продуктов, однако спустя несколько дней произошло полное осмоление реакционной массы.

Схожая картина наблюдалась и при выдерживании раствора свежеполученного нитроксильного радикала **298** в этилацетате с триэтиламином при температуре 40°C . В результате из реакционной массы были выделены два вещества, одно из которых исходный радикал **298**. Оба соединения были восстановлены системой цинк/трифторуксусная кислота (Схема 130). Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР полученных образцов однозначно подтверждают, что они являются изомерами.

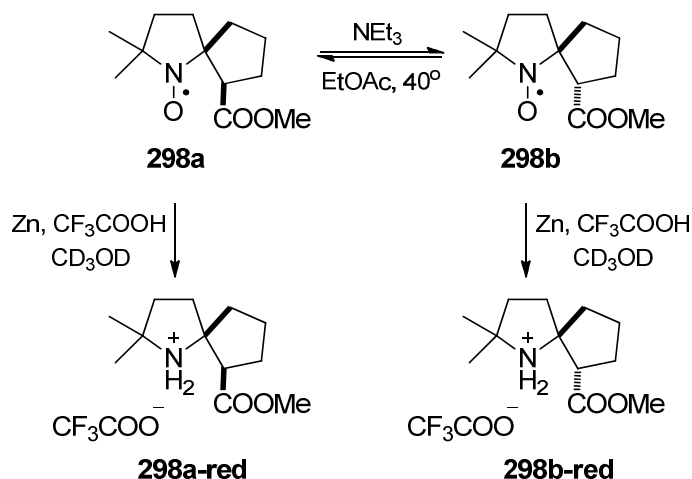


Схема 130

Чтобы предотвратить или хотя бы свести к минимуму процессы изомеризации свежеполученные сложные эфиры **297** и **298** решили сразу же вводить в реакцию щелочного гидролиза. По завершении гидролиза реакционную массу подкисляли до $\text{pH}=3$ и экстрагировали в органический слой.

Гидролиз **297** дал согласно данным ТСХ три трудно разделяемых продукта. Для установления их строения с помощью ЯМР было проведено восстановление образца полученной смеси системой цинк/трифторуксусная кислота. Данные ЯМР позволяют

утверждать, что природа всех трёх соединений одинакова. Так в спектре ^1H ЯМР в области 3.00-3.30 м.д. наблюдается четыре триплетных сигнала примерно одинаковой интенсивности, которые, судя по форме и положению, могут быть отнесены к метиновым атомам водорода. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 28 сигналов: 4 сигнала в области 178.53-175.03 м.д., отнесённые к атомам углерода карбоксильных групп; 4 сигнала узловых атома углерода при 77.13-76.27 м.д.; 4 сигнала метиновых атома углерода при 51.76-50.31 м.д.; 16 сигналов метиленовых групп в области 38.49-21.69 м.д. Такая картина сигналов позволяет предположить, что три полученных продукта – это смесь трёх диастереомерных дикарбоновых кислот: двух симметричного и одной несимметричного строения, аналогично сложным эфирам (см. *Рисунок 34*). Принимая во внимание примерно одинаковую интенсивность сигналов метиновых атомов водорода в спектре ^1H ЯМР, можно заключить, что продукта несимметричного строения образовалось в два раза больше, чем каждого из симметричных. Предположение об образовании изомеров подтверждают и данные микроанализа со смеси. Таким образом, процесс щелочного гидролиза сложного эфира **297** сопровождается изомеризацией (*Схема 131*). Preparative yield of isomeric mixture of dicarboxylic acids **300a-c** was 42%.

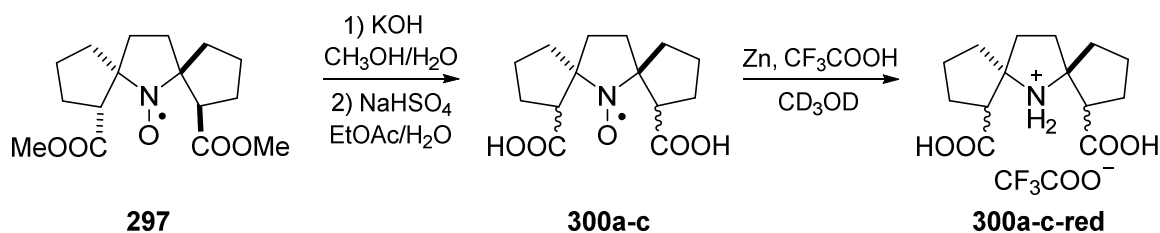


Схема 131

Аналогичная ситуация наблюдалась и в случае щелочного гидролиза сложного эфира **298**, с той лишь разницей, что после экстракции органический слой содержал два трудно разделяемых соединения. Образец полученной смеси был восстановлен системой цинк/трифторуксусная кислота (*Схема 132*). Данные ^1H и ^{13}C ЯМР подтверждают образование диастереомерной смеси, идентичной по качественному составу той, которая была получена ранее (см. *Схема 126*). Разница лишь в соотношении изомеров: в случае щелочного гидролиза соотношение изомерных карбоновых кислот **294a,b** составило приблизительно 1:1.

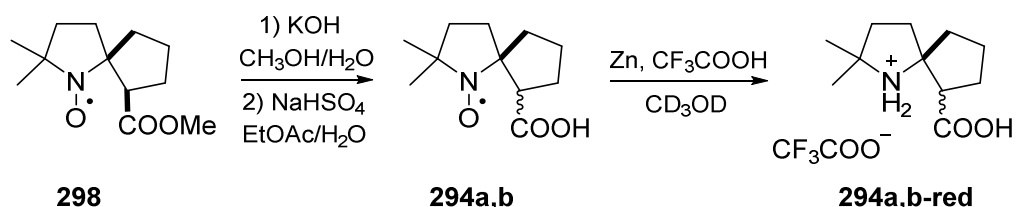


Схема 132

Поскольку сложный эфир **297** является метиловым эфиром, то его гидролиз можно было бы провести под действием йодида лития, не используя щелочную среду, вызывающую енолизацию. Однако согласно данным ТСХ спустя сутки нагревания сложного эфира **297** с LiI наряду с исходным наблюдалось ещё два трудно отделимых соединения. По-видимому, и в этом процессе происходит изменение конфигурации асимметрических центров с образованием смеси всех трёх возможных диастереомеров (*Схема 133*):

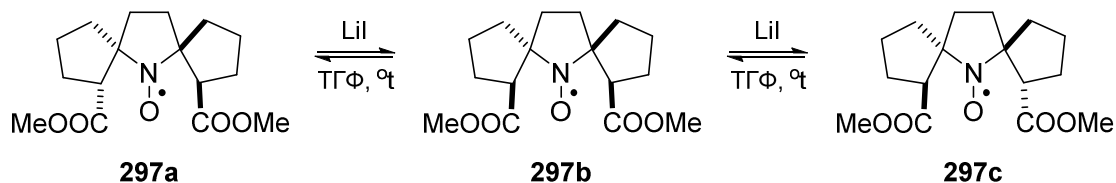


Схема 133

Тогда мы попытались получить амиды, СН-кислотность которых, как известно, гораздо ниже. Выдерживание сложных эфиров **290** и **296** в метаноле, насыщенном газообразным аммиаком, в автоклаве привело к образованию соответствующих амидов **301** и **302** (*Схема 134*):

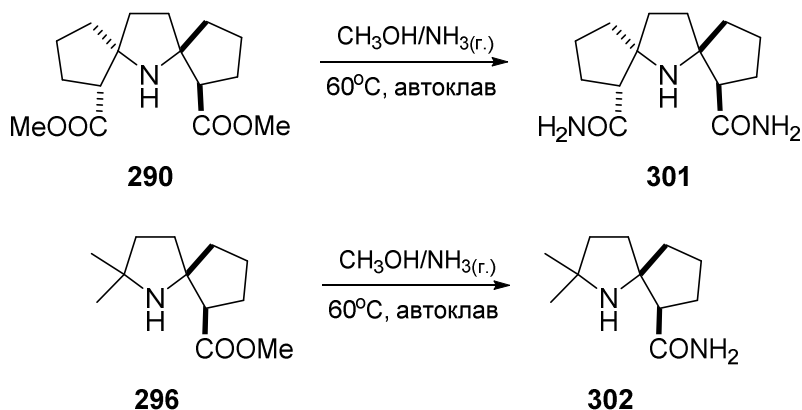


Схема 134

Амид **301**, представляющий собой бесцветные кристаллы, был получен с выходом 75%. Спектры ЯМР выделенного соединения имеют половинный набор сигналов и очень

схожи со спектрами исходного эфира **290**. Существенное отличие лишь в отсутствии в спектрах ^1H и ^{13}C сигналов сложноэфирной метильной группы. В ИК-спектре соединения **301** наблюдаются характерные для амидного карбонила $\text{C}(\text{NH}_2)=\text{O}$ полосы поглощения в области 1651 и 1674 см^{-1} . Структура амида **301** подтверждена с помощью РСА (Рисунок 35):

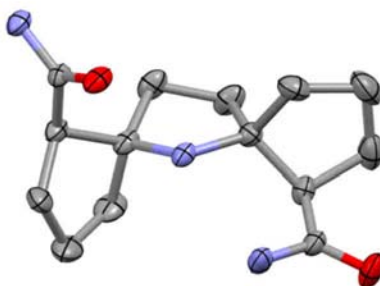


Рисунок 35. Структура соединения **301** по данным РСА

Амид **302**, полученный с выходом 69%, представляет собой бесцветные кристаллы. Как и в описанном выше случае, сигналы в спектрах ЯМР амида **302** по форме и положению очень похожи на сигналы исходного эфира **296**, с той лишь разницей, что в спектрах ^1H и ^{13}C амида **302** отсутствуют сигналы сложноэфирной метильной группы. В ИК-спектре амида **302** наблюдается полоса поглощения в области 1655 см^{-1} , связанная с колебаниями амидной карбонильной группы. Структура полученного продукта **302** также надёжно доказана данными РСА (Рисунок 36):

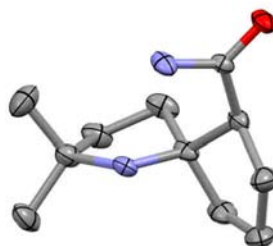


Рисунок 36. Структура соединения **302** по данным РСА

Полученные амиды **301** и **302** под действием МСРВА при охлаждении были окислены в соответствующие нитроксильные радикалы **303** и **304** (Схема 135):

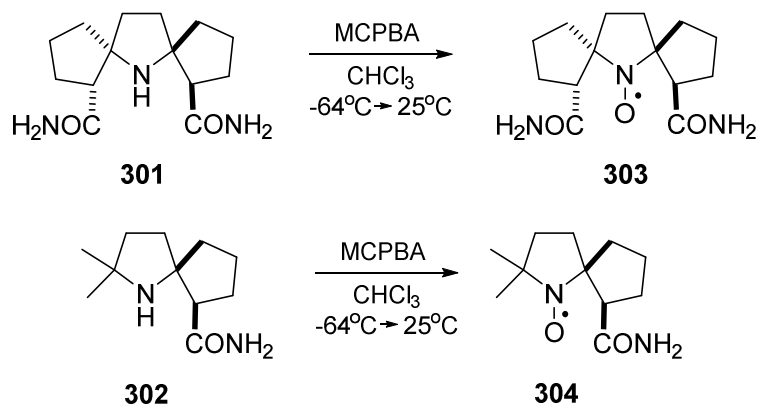


Схема 135

Однако выходы обоих продуктов, – радикалов **303** и **304** – представляющих собой порошки жёлтого цвета, оказались невысоки: 27 и 36%, соответственно. В ИК-спектрах обоих выделенных соединений наблюдаются полосы поглощения, характерные для карбониллов амидных групп: в области 1655-1666 см⁻¹. Данные масс-спектрометрии высокого разрешения также не противоречат предложенным структурам **303** и **304**.

Гидролиз амидных групп мог бы дать диастереомерно чистые карбоновые кислоты. Однако в обоих случаях процесс привёл к осмолению реакционной массы, в которой ожидаемых карбоновых кислот не наблюдалось.

Высокая СН-кислотность метиновых протонов сложных эфиров **297** и **298**, вероятнее всего, связана с сильным акцепторным влиянием близко расположенной нитроксильной группы – известно, например, что замена метокси-группы при атоме азота в положении 3 имидазолинового цикла на нитроксильную приводит к понижению рК_а на 2.5 единицы [224]. По этой причине изомеризации в диамагнитных производных – аминах **290** и **296** – не наблюдалось.

Изомеризация приводит к потере столь привлекательной для нас конфигурации с расположением функциональных групп строго в сторону радикального центра. Для избежания этого нитроксильный радикал **297** восстанавливали аскорбиновой кислотой в атмосфере аргона, а затем в атмосфере аргона прибавляли щёлочь. После завершения гидролиза через реакционную массу продували воздух, а затем подкисляли раствор до рН=3 и экстрагировали. Полученный экстракт по данным ТСХ тоже был смесью изомеров **300а-с**, однако содержание одного из изомеров намного превышало содержание двух других (Схема 136):

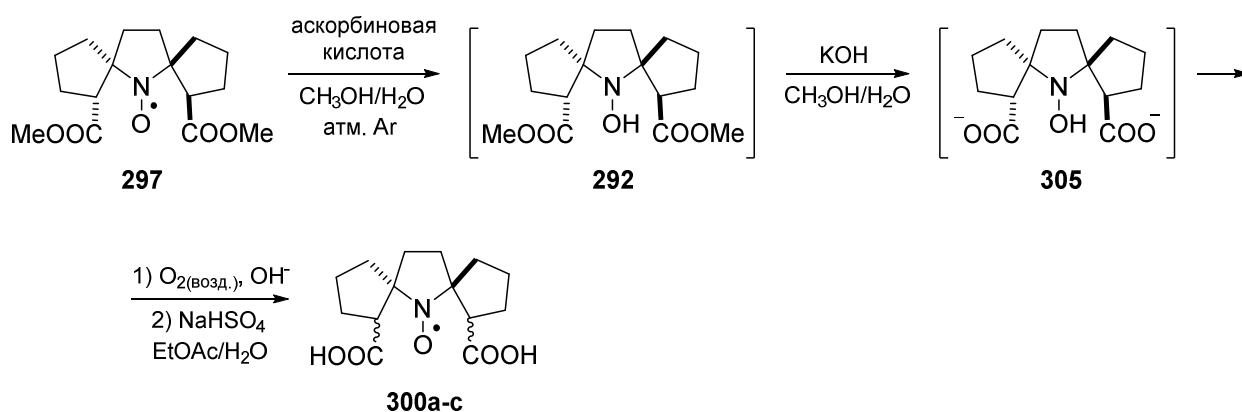


Схема 136

Основной продукт, полученный с выходом 45%, был выделен колоночной хроматографией. Образец выделенного соединения восстановили системой цинк/трифторуксусная кислота для установления строения методом ЯМР (Схема 137). Спектры ЯМР восстановленного продукта имеют половинный набор сигналов, что свидетельствует о его симметричном строении. В спектре ^1H ЯМР при 3.06 м.д. наблюдается триплетный сигнал интенсивностью 2H, отнесённый к метиновым атомам водорода. В спектре ^{13}C ЯМР наблюдается 7 сигналов: сигнал атомов углерода карбоксильной группы – при 178.53 м.д.; сигнал узловых атомов углерода – при 76.22 м.д.; метиновых – при 50.46 м.д.; сигналы четырёх метиленовых групп – при 37.28, 36.08, 29.38, 21.79 м.д.

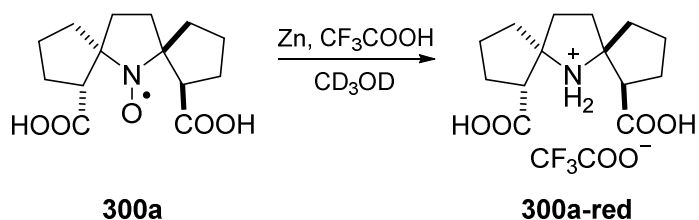


Схема 137

Таким образом, можно полагать, что проведение стадии щелочного гидролиза не на нитроксильном радикале **297**, а на диамагнитном гидроксиламине **292** позволяет процесс изомеризации существенно уменьшить. Точный вывод о пространственном расположении функциональных групп в чистой кислоте **300a** удалось сделать благодаря PCA: обе карбоксильные группы направлены в сторону радикального центра (Рисунок 37):

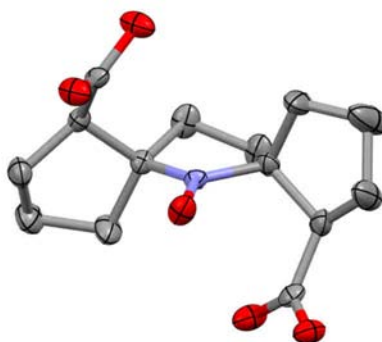


Рисунок 37. Структура соединения **300a** по данным РСА

Подводя промежуточные итоги, можно заключить: несмотря на то, что как монокарбоновую кислоту **294a**, так и дикарбоновую кислоту **300a** с нужной для нас конфигурацией карбоксильных групп удалось получить в чистом виде, синтез на их основе ацилирующих спиновых меток является нерациональным – в них метиновый атом водорода, находящийся в α -положении к активированному карбонильному фрагменту, также будет обладать повышенной СН-кислотностью, что повлечёт изомеризацию меток.

Глава 5. Функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентанового фрагмента путём выступления его в роли O-нуклеофила (Обсуждение результатов)

Поскольку получить спиновые метки на основе спироциклических нитроксильных радикалов **237a-c** и **244** не удалось ни через активацию гидроксиметильного фрагмента к нуклеофильному замещению, ни через его окисление, то единственным рациональным вариантом функционализации осталась возможность ввести радикалы со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами в процессы, в которых спиртовые гидроксилы выступали бы в роли O-нуклеофилов: в реакции ацилирования и алкилирования OH-групп.

5.1. Получение ацилирующих спиновых меток

При взаимодействии нитроксильного радикала **244** с избытком *N,N'*-карбонилдиимидазола было получено диацилированное производное **306** (Схема 138):

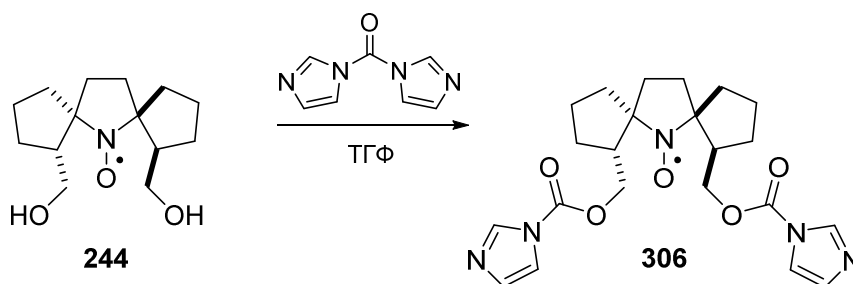


Схема 138

Продукт **306**, представляющий собой жёлтые кристаллы, был выделен с выходом 96%. В ИК-спектре полученного соединения наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1767 см^{-1} , связанная с колебаниями карбонильной группы, а также ряд узких полос в области $3101\text{--}3149\text{ см}^{-1}$, подтверждающих наличие в молекуле sp^2 -гибридных атомов углерода имидазольных фрагментов. Отсутствие широких полос поглощения в области выше 3000 см^{-1} , а также простой вид спектра дают основания полагать, что ацилирование прошло по обеим OH-группам нитроксильного радикала **244** с образованием симметричной структуры. Это же подтверждается данными микроанализа и масс-спектрометрии высокого разрешения. Структура полученного соединения надёжно подтверждена данными РСА (Рисунок 38):

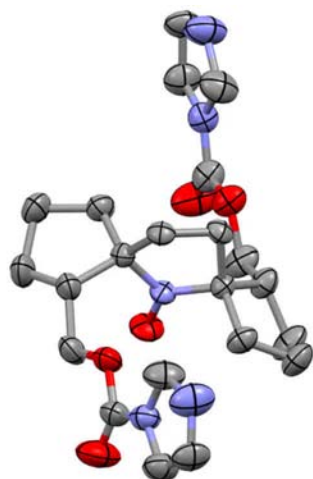


Рисунок 38. Структура соединения **306** по данным РСА

Полученное соединение **306** представляет собой ацилирующую спиновую метку по свободным NH₂-группам белков по аналогии с [225]. Поскольку активированных карбонильных фрагментов в продукте **306** два, то при подходящим образом расположенных первичных амино-группах в биомолекуле пришивка метки может происходить одновременно по обеим. Чтобы продемонстрировать это, продукт **306** ввели в реакцию с избытком модельного амина (*Схема 139*):

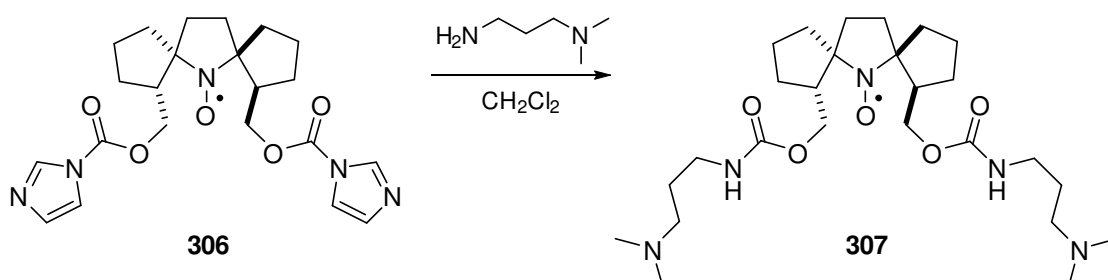


Схема 139

Соединение **307**, полученное с выходом 55%, представляет собой жёлтое масло. Для доказательства его строения методом ЯМР образец продукта был восстановлен системой цинк/трифторуксусная кислота (*Схема 140*):

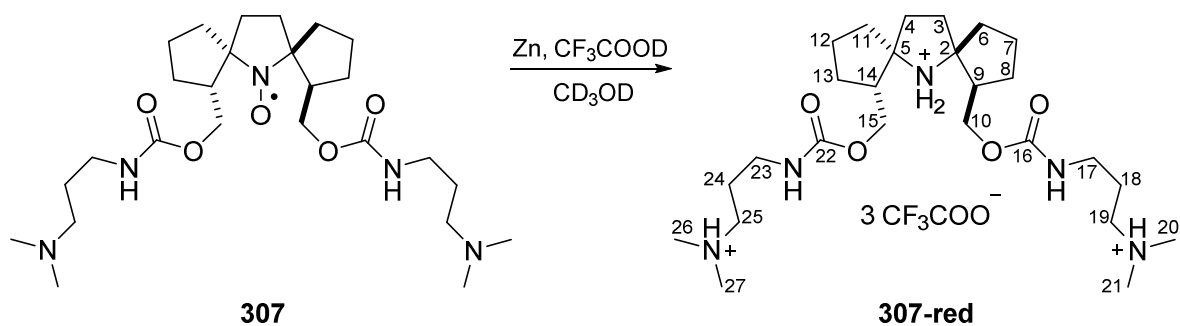


Схема 140

Так как спектры ЯМР восстановленного уретана **307-red** содержат половинный набор сигналов, а в области, более слабopольной, чем 4.30 м.д. в спектре ^1H ЯМР никаких сигналов не наблюдается, то можно с уверенностью утверждать, что в реакции спиновой метки **306** с модельным амином произошло замещение обоих имидазольных фрагментов с получением симметричного продукта. Так в спектре ^1H ЯМР самыми слабopольными сигналами являются дублеты дублетов при 4.28 и 4.22 м.д. интенсивностью по 2H каждый, отнесённые к $^{10}\text{CH}_2$ - и $^{15}\text{CH}_2$ -группам. Триплетный сигнал при 3.23 м.д. и мультиплет в области 3.13-3.19 м.д. интенсивностью по 4H каждый соответствуют сигналам метиленовых групп $^{19}\text{CH}_2$, $^{25}\text{CH}_2$ и $^{17}\text{CH}_2$, $^{23}\text{CH}_2$, соседних с атомами азота. Синглет интенсивностью 12H при 2.89 м.д. отвечает четырём метильным группам при положительно заряженных атомах азота. Мультиплетный сигнал в области 2.36-2.43 м.д. – метиновым атомам водорода ^9CH - и ^{14}CH -групп. Мультиплетные сигналы спиротрициклического остова, а также метиленовых групп $^{18}\text{CH}_2$ и $^{24}\text{CH}_2$ общей интегральной интенсивностью 20H наблюдаются в области 1.70-2.26 м.д. Структуре **307-red** не противоречит и спектр ^{13}C ЯМР. Так в самом слабом поле при 158.75 м.д. наблюдается сигнал эквивалентных уретановых карбонильных групп $^{16}\text{C}=\text{O}$ и $^{22}\text{C}=\text{O}$; при 77.62 м.д. – сигнал узловых атомов углерода ^2C и ^5C ; при 65.26 м.д. – сигнал $^{10}\text{CH}_2$ - и $^{15}\text{CH}_2$ -фрагментов; при 56.55 м.д. – $^{19}\text{CH}_2$ - и $^{25}\text{CH}_2$ -групп, соседних с положительно заряженным атомом азота; при 47.68 м.д. – метиновых атомов углерода ^9CH и ^{14}CH ; при 43.42 и 43.47 м.д. – диастереотопных метильных групп $^{20}\text{CH}_3$, $^{21}\text{CH}_3$, $^{26}\text{CH}_3$, $^{27}\text{CH}_3$ при положительно заряженном атоме азота. Шесть сигналов остальных шести пар метиленовых групп наблюдаются в области 38.61-20.92 м.д.

Другая возможность получить ацилирующую спиновую метку – это введение диола **244** в реакцию ацилирования изоцианатом, молекула которого имела бы дополнительную функционализируемую группу. Так при нагревании нитроксильного радикала **244** с

избытком метилового эфира 3-изоцианатопропионовой кислоты был получен нитроксильный радикал **308** (Схема 141):

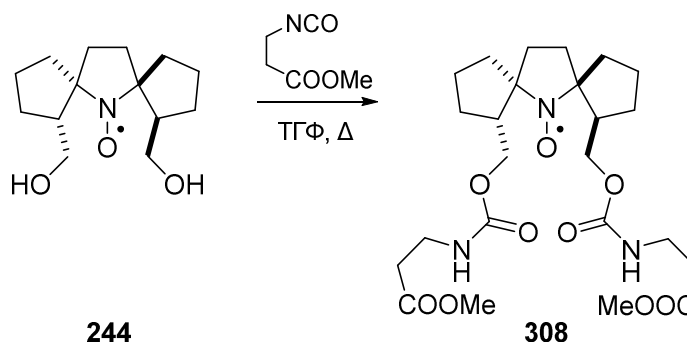


Схема 141

Соединение **308**, представляющее собой жёлтое масло, было получено с количественным выходом. В его ИК-спектре, который имеет простой вид, наблюдается полоса поглощения в области 3350 см^{-1} , связанная с колебаниями уретановой NH-группы, а также интенсивные полосы поглощения в области 1720 и 1736 см^{-1} , отвечающие колебаниям карбонильных групп двух типов (сложноэфирной и уретановой), присутствующих в молекуле. Для подтверждения структуры нитроксильного радикала **308** методом ЯМР его образец был восстановлен системой цинк/трифторуксусная кислота (Схема 142):

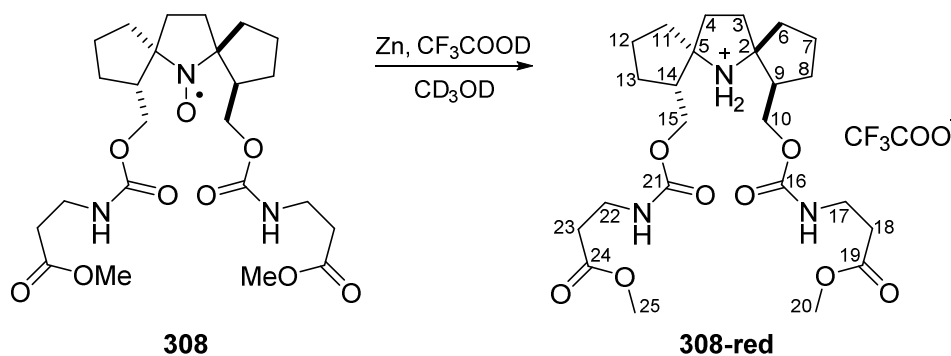


Схема 142

В спектрах ЯМР восстановленного радикала **308-red** наблюдается половинный набор сигналов, что указывает на его симметричное строение. Так в спектре ^1H ЯМР самым слабопольным сигналом является мультиплет интенсивностью 4Н в области 4.30-4.21 м.д., отнесённый к атомам водорода $^{10}\text{CH}_2$ - и $^{15}\text{CH}_2$ -групп. При 3.68 м.д. интенсивностью 6Н наблюдается синглетный сигнал протонов $^{20}\text{CH}_3$ - и $^{25}\text{CH}_3$ -фрагментов, связанных с атомами кислорода. При 3.42 и 2.56 м.д. – триплетные сигналы метиленовых групп $^{17}\text{CH}_2$, $^{22}\text{CH}_2$ и $^{18}\text{CH}_2$, $^{23}\text{CH}_2$, соответственно, интенсивностью по 4Н каждый. При

2.36-2.44 м.д. – мультиплетный сигнал метиновых атомов водорода ^9CH - и ^{14}CH -групп интенсивностью 2H. Мультиплетные сигналы четырёх пар метиленовых фрагментов спиротрициклического остова общей интегральной интенсивностью 16H наблюдаются в области 2.23-1.70 м.д. В спектре ^{13}C соединения **308-red** присутствуют 12 сигналов: самые слабопольные сигналы сложноэфирных ($^{19}\text{C}=\text{O}$ и $^{24}\text{C}=\text{O}$) и уретановых ($^{16}\text{C}=\text{O}$ и $^{21}\text{C}=\text{O}$) карбонильных групп наблюдаются при 173.90 и 158.5 м.д., соответственно; сигнал узловых атомов углерода ^2C и ^5C – при 77.37 м.д.; сигнал метиленовых групп $^{10}\text{CH}_2$ и $^{15}\text{CH}_2$ – при 65.35 м.д.; метильных групп $^{20}\text{CH}_3$ и $^{25}\text{CH}_3$ – при 52.21 м.д.; метиновых атомов углерода ^9CH и ^{14}CH – при 47.86 м.д.; сигналы остальных шести пар метиленовых групп – в области 37.76-20.91 м.д. Таким образом, структура нитроксильного радикала **308** не вызывает сомнений.

Полученный сложный эфир **308** ввели в реакцию щелочного гидролиза. Во избежание расщепления уретановых фрагментов гидролиз проводили с использованием разбавленного (0,5%) раствора щёлочи (Схема 143):

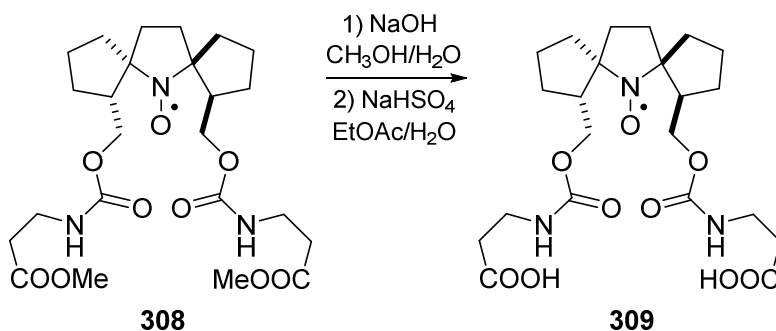


Схема 143

Образец выделенного соединения **309** было восстановлено системой цинк/трифторуксусная кислота для регистрации спектров ЯМР (Схема 144):

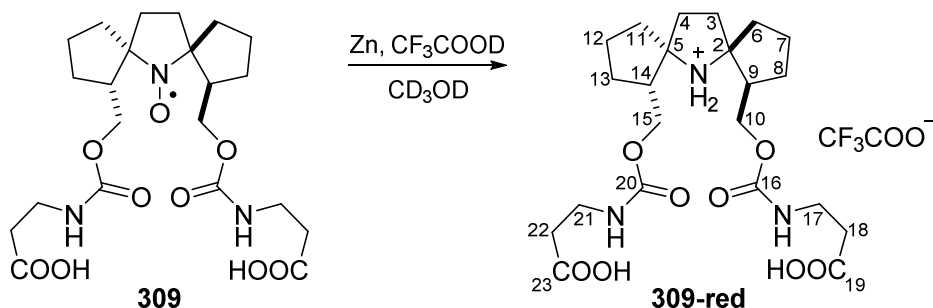


Схема 144

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР восстановленного продукта **309-red** также имеют половинный набор сигналов, что свидетельствует о получении после гидролиза

симметричной структуры. Форма и положение сигналов в спектрах соединения **309-red** очень близки к таковым в спектрах **308-red**, за исключением отсутствующих сигналов сложноэфирных метильных групп, что указывает на протекание процесса щелочного гидролиза именно по сложноэфирным фрагментам. Уретановые же фрагменты сохранились, о чём позволяет судить сигнал в спектре ^{13}C ЯМР при 158.45 м.д., отнесённый к атомам углерода уретановых карбонильных групп. Таким образом, данные спектроскопии ЯМР находятся в согласии с предложенной структурой дикарбоновой кислоты **309**, выход которой составил 92%. Полученная кислота **309** сама по себе уже представляет ацилирующую спиновую метку, однако на её основе также могут в дальнейшем быть получены и другие ацилирующие спиновые метки.

5.2. Получение спиновых меток, присоединяющихся через азид-алкиновое циклоприсоединение

Для получения спин-меченных биомолекул всё чаще используют биоортогональные метки, для селективной пришивки которых применяются специфичные реакции между функциональными группами, не встречающимися в живых системах. Пример – реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам. Из-за высокой эффективности медь(I)-катализируемую версию этой реакции (CuAAC) называют клик-химией. Для введения терминальной ацетиленовой группы нитроксильный радикал **244** металлировали гидридом натрия и алкилировали образующийся анион пропаргилбромидом. Реакция позволила получить симметричный и несимметричный терминальные алкины **310** и **311** с выходами 36 и 40%, соответственно (Схема 145):

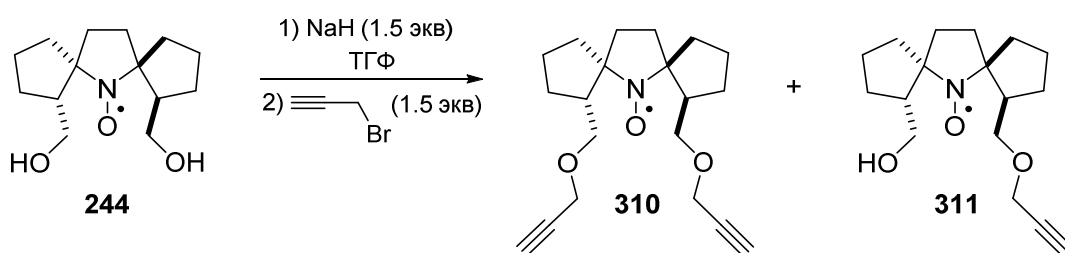


Схема 145

В ИК-спектре соединения **310**, представляющего собой порошок жёлтого цвета, наблюдаются полосы поглощения в области 3294, 3251 и 2114 см^{-1} , что однозначно подтверждает наличие терминальной тройной углерод-углеродной связи. Простой вид спектра и отсутствие широких полос поглощения в области за 3000 см^{-1} , характерных для водородно-связанных ОН-групп, дают основания утверждать, что продукт **310** –

симметричное диалкилированное производное. Это подтверждается и данными микроанализа и масс-спектрометрии высокого разрешения.

ИК-спектр соединения **311**, напротив, имеет более сложный вид. Широкая полоса поглощения в области 3421 см^{-1} свидетельствует о наличии водородно-связанной ОН-группы, полосы же поглощения в области 3305 , 3253 и 2112 см^{-1} – о наличии терминального алкинильного фрагмента. Согласно данным масс-спектрометрии высокого разрешения масса молекулярного иона выделенного соединения составляет $[M^+]=292.1907$, что соответствует массе предложенной моноалкилированной структуры **311**.

Полученные моно- и дипропаргильные производные **311** и **310** представляют собой спиновые метки, способные в исключительно мягких (в том числе, и *in vivo* [9]) условиях путём катализируемого одновалентной медью азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) пришиваться к биомолекулам, содержащим предварительно введённую в них азидо-группу с образованием 1,4-дизамещённых 1,2,3-триазолов [226]. Для демонстрации этой возможности моноалкилированный нитроксильный радикал **311** был введён в условия азид-алкинового циклоприсоединения с модифицированной галактозой **312**, содержащей в 1 β -положении пиранозного кольца N₃-группу (Схема 146). В качестве источника Cu(I) использовали систему CuSO₄/аскорбиновая кислота.

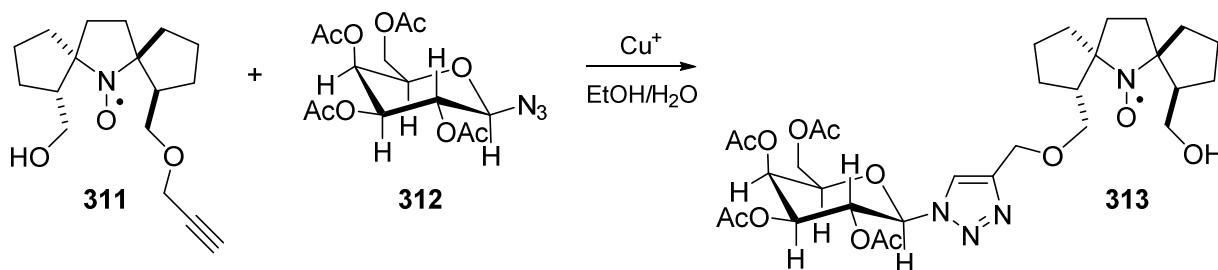


Схема 146

Продукт **313**, представляющий собой стекло жёлтого цвета, был выделен с выходом 68%. В его ИК-спектре наблюдается интенсивная полоса поглощения в области 1755 см^{-1} , отвечающая колебаниям ацетильных карбонильных групп; широкая полоса в области 3435 см^{-1} , связанная с колебаниями водородно-связанной ОН-группы фрагмента нитроксильного радикала; а также полосы в области 3146 и 1639 см^{-1} , отвечающие колебаниям связи C-N sp^2 -гибридного атома углерода триазольного кольца. Чтобы подтвердить структуру соединения **313**, его образец был восстановлено системой цинк/трифторуксусная кислота для регистрации спектров ЯМР (Схема 147):

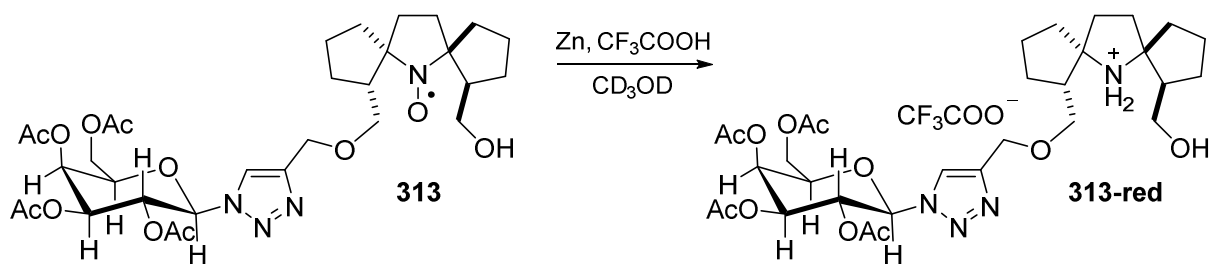


Схема 147

Наличие триазольного кольца подтверждается присутствием в спектре ^{13}C ЯМР восстановленного соединения **313-red** двух сигналов двойной $\text{C}=\text{C}$ связи при 145.23 и 124.41 м.д., последнему из которых соответствует сигнал атома водорода при 8.29 м.д. интенсивностью 1H в спектре ^1H ЯМР. О присутствии ацилированного галактозного фрагмента можно судить по характерным сигналам ацетильных групп в спектре ^{13}C ЯМР: четыре сигнала карбонильных сложноэфирных групп наблюдаются при 170.67, 171.36, 171.89, 172.15 м.д.; четыре сигнала метильных групп – при 20.15, 20.37, 20.41, 20.46 м.д. Последним в спектре ^1H ЯМР отвечают синглетные сигналы при 1.87, 1.97, 2.01, 2.20 м.д. интенсивностью по 3H каждый. Общая интегральная интенсивность сигналов всех протонов соответствует количеству атомов водорода в структуре **313-red** (за исключением сигналов подвижных протонов amino- и спиртовой групп). Однако в виду того, что галактозное производное **312** было энантимерно чистым, а нитроксильный радикал **311** представлял собой рацемат, то полученный нитроксильный радикал **313** и, соответственно, его восстановленный продукт **313-red** являются диастереомерными смесями. Это обстоятельство является причиной «двоения» ряда сигналов спиротрициклического остова в спектре ^{13}C ЯМР, что затрудняет точное отнесение всех сигналов. Тем не менее, данные ЯМР не оставляют сомнений в том, что процесс медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (см. *Схема 146*) прошёл.

Выдерживание соединения **313** в метаноле, насыщенном газообразным NH_3 , привело к снятию ацетильных групп и образованию соединения **314** (*Схема 148*):

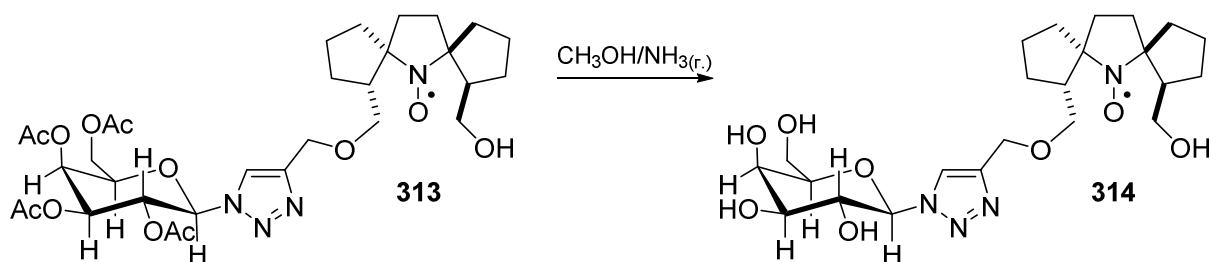


Схема 148

Продукт **314** был получен с выходом 79% и представлял собой стеклообразную массу жёлтого цвета. В ИК-спектре полученного соединения отсутствуют полосы поглощения, характерные для сложноэфирных карбонильных групп, но наблюдаются широкие полосы в области 3360-3440 cm^{-1} , свидетельствующие о наличии водородной связи. Образец соединения **314** был восстановлен системой цинк/муравьиная кислота для подтверждения строения методом ЯМР (Схема 149):

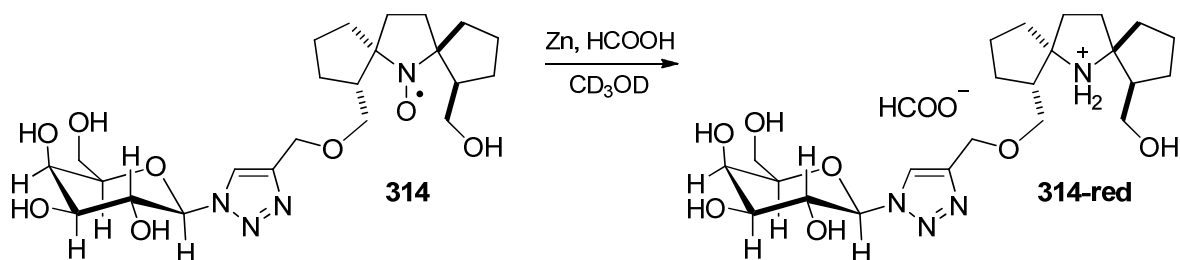


Схема 149

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР восстановленного продукта **314-red** схожи со спектрами соединения **313-red**, однако в них отсутствуют сигналы четырёх ацетильных фрагментов, что подтверждает снятие всех защитных групп. Поскольку процесс аммонолиза не затрагивал асимметрические центры, то продукт **314**, аналогично соединению **313**, должен представлять собой смесь диастереомеров. В результате сигналы некоторых атомов углерода диастереомеров в спектре ^{13}C ЯМР также различаются. Продукт **314** был передан коллегам из Лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН для изучения времён спиновой релаксации (см. раздел 5.4.).

В альтернативном варианте использования азид-алкинового циклоприсоединения нитроксильный радикал с азидной группой присоединяют к биомолекуле, содержащей активированную тройную углерод-углеродную связь. Азид-содержащая метка также может быть получена на основе нитроксильного радикала **244**. Для этого радикал **244** был обработан избытком хлорацетилхлорида в присутствии основания (Схема 150):

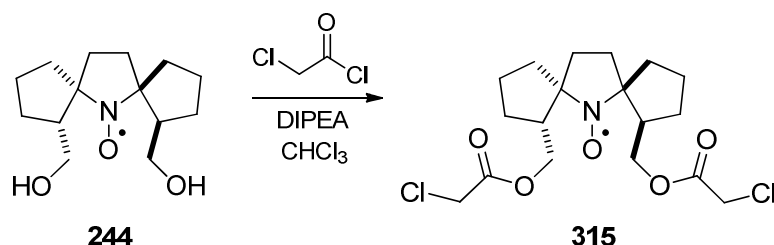


Схема 150

Полученный в результате реакции ацилирования продукт **315**, представляющий собой порошок жёлтого цвета, был выделен с выходом 69%. В ИК-спектре соединения

315, имеющем простой вид, отсутствуют полосы поглощения в области выше 3000 см^{-1} , но наблюдается интенсивная полоса в области 1726 см^{-1} , что указывает на отсутствие в молекуле свободных ОН-групп и наличии сложноэфирных карбонильных. Кроме того, в ИК-спектре наблюдается полоса в области 789 см^{-1} , характерная для колебаний связи углерод-хлор. Данные микроанализа и масс-спектрометрии высокого разрешения также не противоречат структуре **315**.

Кипячение соединения **315** с избытком азиды натрия привело к реакции нуклеофильного замещения хлорных групп на азидо-группы с образованием симметричного производного **316** (Схема 151):

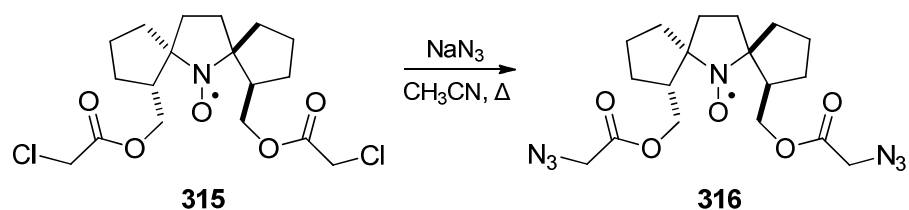


Схема 151

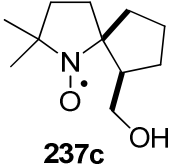
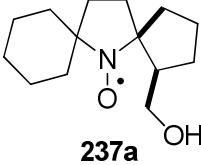
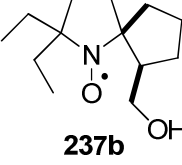
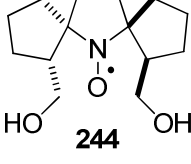
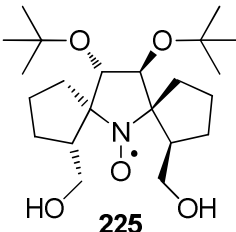
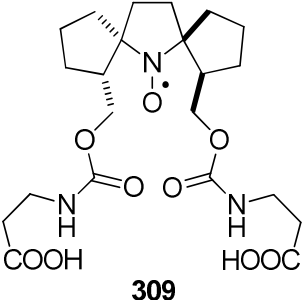
Соединение **316**, полученное с выходом 83%, представляет собой жёлтое масло. В ИК-спектре выделенного продукта наряду с полосой поглощения в области 1745 см^{-1} , связанной с колебаниями сложноэфирного карбонила $\text{C}(\text{O})=\text{O}$, наблюдаются две полосы поглощения в области 2108 и 2191 см^{-1} , подтверждающие наличие азидной группы. По данным масс-спектрометрии высокого разрешения измеренное значение массы молекулярного иона полученного соединения ($[\text{M}^+]=420.1984$) с хорошей точностью совпадает с расчётной массой молекулярного иона для структуры **316** ($[\text{M}^+]=420.1990$).

Азид **316** является спиновой меткой, способной присоединяться к биомолекуле путём азид-алкинового циклоприсоединения, причём в случае предварительного введения напряжённого алкинового фрагмента в биомолекулу катализ ионами меди (I), обладающими цитотоксическими свойствами, не требуется, что делает метку **316** особенно привлекательной для исследований *in cell*.

5.3. Изучение устойчивости нитроксильных радикалов к восстановлению

Нитроксильные радикалы **237a-c** и **244** были исследованы коллегами из ИХКиГ СО РАН на устойчивость к восстановлению. Также была изучена кинетика восстановления одной из полученных спиновых меток – ацилирующей метки **309** – и спин-меченной галактозы **314**. Полученные величины констант скоростей их восстановления аскорбатом

представлены в *Таблице 1*. В этой же таблице для сравнения представлена и соответствующая константа скорости восстановления нитроксильного радикала **225** [25].

Радикал	$k_{\text{восст.}}, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$
 <p style="text-align: center;">237c</p>	$(7.3 \pm 0.2) \cdot 10^{-2}$
 <p style="text-align: center;">237a</p>	$(4.6 \pm 0.5) \cdot 10^{-2}$
 <p style="text-align: center;">237b</p>	$(2.2 \pm 0.4) \cdot 10^{-2}$
 <p style="text-align: center;">244</p>	$(3.2 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
 <p style="text-align: center;">225</p>	$(3.6 \pm 0.2) \cdot 10^{-3}$
 <p style="text-align: center;">309</p>	$(1.40 \pm 0.06) \cdot 10^{-3}$

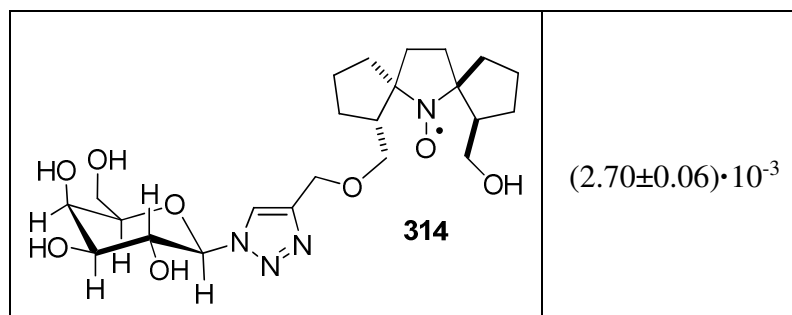


Таблица 1. Значения констант скоростей восстановления нитроксильных радикалов аскорбатом

Как можно видеть из *Таблицы 1* для радикалов **237a-c** с ростом эффективного объёма заместителей (диметил-спироциклогексил-диэтил) при нитроксильном центре, как этого и следовало ожидать, устойчивость радикалов к восстановлению возрастает, однако не столь существенно. Кроме того, константы скорости восстановления всех этих трёх нитроксидов заметно выше, чем соответствующие константы радикалов **244**, **225**, метки **309** и спин-меченного продукта **314**. То есть, одна спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановая группа не может обеспечить высокую устойчивость нитроксильного радикала к восстановлению. На первый взгляд кажется несколько удивительным, что константы скорости восстановления радикалов **244** и **225** столь близки, поскольку известно, что акцепторные заместители в гетероцикле понижают устойчивость нитроксильного радикала к восстановлению [192]. Можно предположить, что в противовес акцепторному характеру *трет*-бутоксигрупп выступают конформационные эффекты: из-за стерического отталкивания двух объёмных *транс*-ориентированных *трет*-бутоксигрупп заместителей и спироциклопентановых фрагментов в структуре **225** спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановые группы плотно «окружают» нитроксильную группу, делая последнюю менее доступной для восстановителей. Кроме того, симметричное отталкивание с обеих сторон пирролидинового кольца благоприятствует планарной нитроксильной группе и дестабилизирует соответствующий гидроксилламин с sp^3 -гибридизованным атомом азота [25]. Вероятно, это и объясняет близкую устойчивость радикалов **244** и **225** к восстановлению. Как видно из *Таблицы 1*, устойчивости спиновой метки **309** и спин-меченной галактозы **314** ещё больше устойчивости радикала **244** с двумя спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами, на основе которого они получены, и сравнимы с таковыми значениями тетраэтильных нитроксильных меток, пригодных для исследований в живых системах [11, 12, 13, 19, 227].

5.4. Исследование времён спиновой релаксации нитроксильных радикалов

Времена спиновой релаксации полученных в работе нитроксильных радикалов и спиновых меток были исследованы коллегами из Лаборатории магнитной радиоспектроскопии НИОХ СО РАН на примере радикала **244** и спин-меченного производного галактозы **314**. Для сравнения в качестве модельных соединений также были изучены тетраметильный пирролидиновый нитроксильный радикал **317** и галактозное производное **318**, полученное заведующим Лабораторией азотистых соединений НИОХ СО РАН Кирилюком И.А., также содержащее тетраметильный нитроксид. Результаты измерений, проводившихся в водно-глицериновом растворе (1:1) в концентрациях 0,5 мМ при температурах 80 К и 120 К, представлены таблице (Таблица 2):

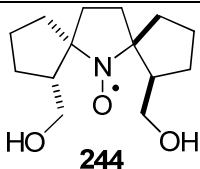
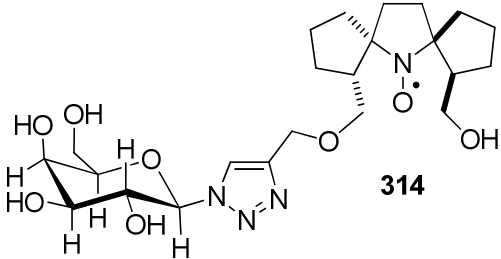
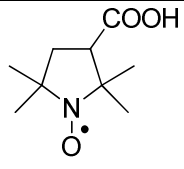
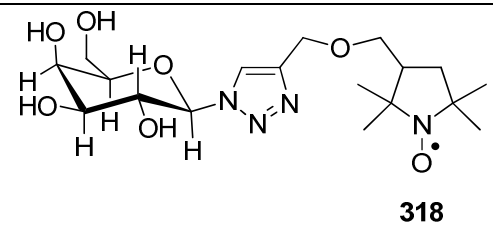
Радикал	80 К		120 К	
	T ₁ , мс (± 0.01)	T _m , мкс (± 0.1)	T ₁ , мс (± 0.01)	T _m , мкс (± 0.1)
 244	0,94	3,0	0,34	2,8
 314	1,01	3,9	0,34	3,9
 317	0,51	3,1	0,20	0,9
 318	0,53	3,4	0,22	1,1

Таблица 2. Времена спиновой релаксации T₁, T_m нитроксильных радикалов **244**, **317** и спин-меченных производных галактозы **314** и **318** при температурах 80 К и 120 К.

Как следует из данных *Таблицы 2*, времена спиновой релаксации T_1 и T_m спироциклических нитроксильных радикалов **244** и **314** как при 80 К, так и при 120 К гораздо больше соответствующих времён спиновой релаксации тетраметильных производных **317** и **318**.

Таким образом, нами было показано, что функционализация спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановых фрагментов полученных нитроксильных радикалов возможна через ацилирование или алкилирование ОН-групп. В результате этих превращений был получен ряд спиновых меток, сочетающих высокую устойчивость к восстановлению с высокими временами спиновой релаксации и потенциально пригодных для исследований биомолекул методом SDSL-PELDOR.

Глава 6. Экспериментальная часть

Спектры ИК, УФ, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, а также масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы сотрудниками ЦСИ НИОХ СО РАН. ИК-спектры зарегистрированы на приборе Varian 640-IR в тонком слое для жидких или в KBr при концентрации 1:150 для твёрдых соединений; УФ-спектры – на Varian Cary-5000 в EtOH (10^{-4} М растворы в этиловом спирте); масс-спектры высокого разрешения – на масс-спектрометре высокого разрешения DFS. ГХ-МС-анализ проведён на хромато-масс-спектрометре Agilent 6890 MSD Agilent 5973. ВЭЖХ-анализ проведен на хроматографе Agilent 1100 на колонке Zorbax C8 (250 мм × 4.6 мм с размером частиц 5 мкм), подвижная фаза – смесь ацетонитрил/вода в соотношении 8:2 по объёму. Спектры ЯМР зарегистрированы сотрудниками ЦСИ НИОХ СО РАН, а также сотрудником НГУ Ельцовым И.В. Спектры ^1H ЯМР зарегистрированы на Bruker AV 300 (300.132 МГц), Bruker AV 400 (400.134 МГц), Bruker AV III 500 (500.030 МГц), Bruker DRX 500 (500.130), Bruker AV 600 (600.300 МГц). Спектры ^{13}C ЯМР зарегистрированы на Bruker AV 300 (75.467 МГц), Bruker AV 400 (100.614 МГц), Bruker AV III 500 (125.730 МГц), Bruker DRX 500 (125.758), Bruker AV 600 (150.945 МГц). Все спектры ЯМР регистрировались в виде 5-10% растворов соединений в CDCl_3 , CD_3OD или их смесях при комнатной температуре, либо в DMSO-d_6 при 60° или 80°C . В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя. Определение температур плавления и элементный анализ полученных соединений выполнены в ЛМА НИОХ СО РАН. Эксперименты с использованием СВЧ-излучения проводились с помощью оборудования для микроволнового синтеза AntonPaar MonoWave 300. Рентгеноструктурный анализ выполнен на дифрактометре Bruker KAPPA APEX II Рыбаловой Т.В. в НИОХ СО РАН.

Регистрация спектров ЭПР полученных нитроксильных радикалов была выполнена Пархоменко Д.А. в ЛМР НИОХ СО РАН; определение констант скорости их восстановления аскорбатом – Глазачевым Ю.И. в ИХКГ СО РАН. Исследование времён спиновой релаксации было проведено Кузнецовым Д.А. в ЛМР НИОХ СО РАН.

Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках SiO_2 «Sorbfil» или «Merck» либо на пластинках Al_2O_3 «Merck» с люминофором 254 нм (элюенты – CHCl_3 , CH_2Cl_2 , EtOAc, *n*- C_6H_{14} , *n*- C_5H_{12} , Et_2O , CH_3OH и их смеси). Для очистки полученных веществ использовали методы перегонки, экстракции, перекристаллизации, колоночной (силикагель MN Kieselgel 60, 0.062-0.2 mm, силикагель Merck 60, 0.063-0.2 mm и окись алюминия) или тонкослойной (пластины SiO_2 «Merck» с люминофором 254 нм) хроматографии.

Используемые проявители для ТСХ:

- 1% раствор KMnO_4 ;

- «реактив Драгендорфа» (5 мл **раствора 1** смешивали с 5 мл **раствора 2**. **Раствор 1**: 0,85 г $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 10 мл AcOH , 20 мл H_2O . **Раствор 2**: 5 г KI , 30 мл H_2O);

- пары йода;

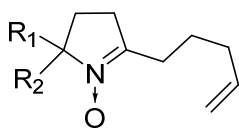
- 10% спиртовой раствор $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6] \cdot n\text{H}_2\text{O}$;

- УФ-лампа с длиной волны 254 нм.

Соединения **232с**, **233с**, **228**, **245**, **248**, **257**, **260** и методики их получения описаны в литературе [228, 198, 199, 200]. Все спектральные характеристики данных веществ соответствуют литературным.

Спектральные характеристики впервые полученных веществ, элементный состав, а также температуры плавления и выходы представлены в Приложениях 1 и 2.

Общая методика получения алкенилнитронов **232a-b**



232a-b

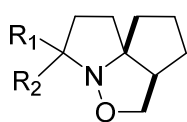
Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (стружка; 0.26 г; 11.0 ммоль) в сухом Et_2O (15 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 5-бромпент-1-ена (1.40 г; 9.4 ммоль) в сухом Et_2O (5 мл) с такой скоростью, чтобы наблюдалось умеренное кипение эфира. Реакционную массу выдерживали 1 час. В полученный раствор реактива Гриньяра по каплям прибавляли раствор нитрона **230a-b** (7.8 ммоль) в сухом Et_2O (25 мл), после чего смесь выдерживали при $+35^\circ\text{C}$. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 20:1$, $R_f=0.8$, проявитель – раствор KMnO_4 , УФ-лампа). Через 3 часа в реакционную массу по каплям прибавляли 5 мл дистиллированной воды. Органическую фазу декантировали, магниесодержащие неорганические остатки промывали эфиром (3×10 мл) с добавлением раствора водного NH_3 (0.5 мл). Эфирный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученную массу растворяли в метаноле (50 мл), приливали водный раствор аммиаката меди (II) (3-5 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл концентрированного водного раствора NH_3) и продували кислородом воздуха до появления синей окраски раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 25:1$, $R_f=0.6$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Метанол упаривали при пониженном давлении. Реакционную массу растворяли в CHCl_3 (40 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl с добавлением водного раствора NH_3 (5 мл). Органическую фазу отделяли, водную – экстрагировали хлороформом (3×10 мл).

Объединённые органические экстракты упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 30:1$).

2-(Пент-4-ен-1-ил)-1-азаспиро[4.5]дец-1-ен-1-оксид (**232a**) – бесцветное масло.

2,2-Диэтил-5-(пент-4-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (**232b**) – бесцветное масло.

Общая методика получения циклоаддуктов **233a-b**



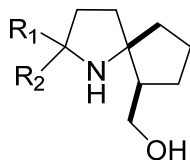
233a-b

Раствор алкенилнитрона **232a-b** (7.2 ммоль) в толуоле (20 мл) продували аргоном, добавляли ТЕМРО (2-3 мг) и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 145°C в течение 30-60 минут. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 4:3$, $R_f=0.5$, проявитель: «реактив Драгендорфа»).

(6*a'**R*(*S*),9*a'**R*(*S*))-Гексагидро-6'*H*-спиро[циклогексан-1,3'-циклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазол] (**233a**) - бесцветное масло.

(6*aR*(*S*),9*aR*(*S*))-3,3-Диэтилгексагидро-1*H*,6*H*-циклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазол (**233b**) – бесцветное масло.

Общая методика получения аминоспиртов **234a-b**. Метод 1.

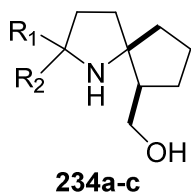


234a-b

Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (стружка; 0.64 г; 26.7 ммоль) в сухом Et_2O (20 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор этилбромида (2.79 г; 25.6 ммоль) в сухом Et_2O (3 мл) с такой скоростью, чтобы наблюдалось умеренное кипение эфира. Реакционную массу выдерживали 1 час. Полученный раствор этилмагниббромида по каплям прибавляли в раствор $\text{Ti}(\text{O-}^i\text{Pr})_4$ (6.32 г; 22.3 ммоль) в сухом Et_2O (30 мл) при перемешивании. После прибавления реакцию кипятили в течение 15 минут. После остывания к полученной смеси прибавляли раствор циклоаддукта **233a-b** (4.4 ммоль) в сухом Et_2O (25 мл) и кипятили реакцию до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{CH}_3\text{OH} = 1:9$, $R_f=0.4$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Реакционную смесь нейтрализовывали дистиллированной водой (8 мл) и оставляли при перемешивании на воздухе на 12 часов до исчезновения тёмно-синей окраски и образования белого мелкодисперсного осадка. Затем раствор фильтровали, осадок промывали CH_3OH (3×20 мл). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 5:1$ или $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:9$).

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-6-Азадиспиро[4.1.5.2]тетрадец-1-ил)метанол (**234a**) – белый порошок
[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диэтил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метанол (**234b**) – бесцветное
масло.

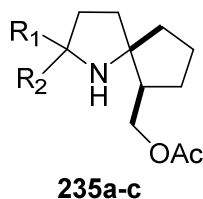
Общая методика получения аминоспиртов 234a-c. Метод 2.



Цинковую пыль (3.11 г; 47.8 ммоль) прибавляли при перемешивании к теплomu (60°C) раствору, содержащему изоксазолидин **233a-c** (4.78 ммоль), трилон Б (8 г), EtOH (9 мл) и 10М AcOH (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CH₃OH:EtOAc = 1:9, R_f=0.4, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, прибавляли раствор NaOH до pH = 10, водный раствор NH₃ (50 мл), насыщенный раствор NaCl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили безводным Na₂CO₃. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (SiO₂, CH₃OH:EtOAc = 1:5).

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-6-Азадиспиро[4.1.5.2]тетрадец-1-ил)метанол (**234a**) – белый порошок
[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диэтил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метанол (**234b**) – бесцветное
масло.

Общая методика получения ацилированных аминоспиртов 235a-c



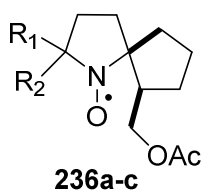
Аминоспирт **234a-b** или **228** (3.1 ммоль) растворяли в высушенном над Na₂CO₃ хлороформе (15 мл), прибавляли уксусный ангидрид (0.56 г; 5.5 ммоль) и кипятили до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 5:1, R_f=0.5, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (2×15 мл) и сушили безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 5:1).

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-6-Азадиспиро[4.1.5.2]тетрадец-1-ил)метилацетат (**235a**) – бесцветное
масло.

[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диэтил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метилацетат (**235b**) – бесцветное
масло.

[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метилацетат (**235c**) – бесцветное
масло.

Общая методика получения радикалов 236а-с



МСПВА (0.64 г; 3.7 ммоль) небольшими порциями прибавляли при перемешивании к охлажденному до -10°C раствору ацилированного аминспирта **235а-с** (3.7 ммоль) в высушенном над безводным Na_2CO_3 хлороформе (30 мл). Реакционную массу выдерживали при 0°C до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 2:1$, $R_f=0.6$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×15 мл), затем дистиллированной водой (2×15 мл) и сушили безводным Na_2CO_3 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 2:1$).

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-1-[(Ацетилокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадекан-6-оксил (**236а**)

– оранжевое масло.

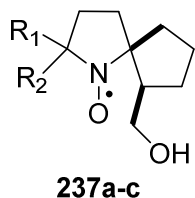
(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-[(Ацетилокси)метил]-2,2-диэтил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил (**236б**)

– оранжевое масло.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-[(Ацетилокси)метил]-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил

(**236с**) – оранжевое масло.

Общая методика получения радикалов 237а-с



Нитроксильный радикал **236а-с** (3.6 ммоль) растворяли в CH_3OH (30 мл), приливали водный раствор NH_3 (15 мл) и выдерживали при комнатной температуре до завершения реакции в течение 12 часов. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 2:1$, $R_f=0.2$, проявитель: УФ-лампа). Аммиак и метанол упаривали при пониженном давлении. В реакционную массу приливали насыщенный раствор NaCl (20 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл). Органическую фазу сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$).

(1*R*(*S*),5*R*(*S*))-1-(Гидроксиметил)-6-азадиспиро[4.1.5.2]тетрадекан-6-оксил (**237а**) –

темно-жёлтый порошок.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диэтил-6-(гидроксиметил)-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил (**237б**) –

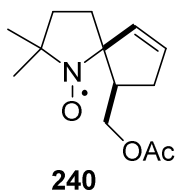
жёлтое масло.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диметил-6-(гидроксиметил)-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил (**237с**) –

жёлтый порошок.

(5S(R),9R(S))-9-[(ацетилокси)метил]-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ен-1-

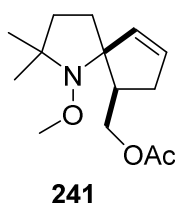
оксил (240)



Радикал **240** был получен как сопутствующий продукт в реакции получения нитроксильного радикала **236с** по общей методике получения радикалов **236а-с** (см. стр. 130). Выделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 5:1$, $R_f=0.4$). Темно-жёлтое масло.

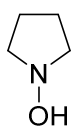
[(5S(R),9R(S))-1-Метокси-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-8-ен-6-ил]метилацетат

(241)



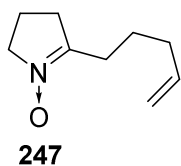
К раствору нитроксильного радикала **240** (0.3 г; 1.26 ммоль) в ацетоне (2 мл) прибавляли перекись водорода (0.9 мл 30%-го раствора; 8.44 ммоль) и помещали смесь в баню со льдом. Затем к охлаждённой смеси при перемешивании прибавляли CuCl (0.009 г; 0.0088 ммоль), выдерживали при охлаждении 15 минут и оставляли далее перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 3:1$, $R_f=0.7$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Затем в реакционную массу при перемешивании прибавляли водный раствор (5 мл) аскорбиновой кислоты (0,3 г) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Органическую и водную фазы разделяли, водную ещё раз промывали EtOAc (5 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 5:1$). Бесцветное масло.

Пирролидин-1-ол (257)



К свежеперегнанному триэтиламину (300 мл) прибавляли 1,4-дибромбутан (30.5 г; 141 ммоль), солянокислый гидроксилламин (12.7 г; 183 ммоль) и кипятили при перемешивании с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Реакционную массу остужали до комнатной температуры, прибавляли Et_2O (500 мл), перемешивали в течение 1 часа. Затем декантировали жидкий слой, твёрдый остаток промывали Et_2O (8×150 мл). Полученный раствор упаривали при пониженном давлении, остаток перегоняли в вакууме ($P=25$ мм рт. ст., $T=85^\circ\text{C}$). Выход продукта 33%. Спектральные характеристики гидроксилламина **257** соответствуют литературным [198].

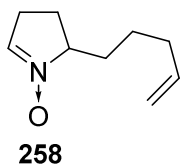
5-(Пент-4-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (247)



К гидроксиламину **257** (1.73 г; 19.9 ммоль), растворённому в CH_2Cl_2 (40 мл) и помещённому на ледяную баню, при перемешивании постепенно прибавляли жёлтый HgO (4.54 г; 20.9 ммоль) до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 5:1$, $R_f=0.5$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Реакционную массу сушили при перемешивании безводным MgSO_4 . Твёрдый остаток отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт **245** использовали далее без дополнительной очистки. Спектральные характеристики альдонитрона **245** соответствуют литературным [199].

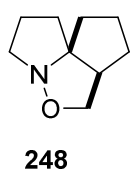
Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (стружка; 0.764 г; 31.8 ммоль) в сухом Et_2O (20 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 5-бромпент-1-ена (4.45 г; 29.9 ммоль) в сухом Et_2O (5 мл) с такой скоростью, чтобы наблюдалось умеренное кипение эфира. Реакционную массу выдерживали 1 час. В полученный раствор реактива Гриньяра по каплям прибавляли нитрон **245**, полученный на предыдущей стадии, растворённый в сухом C_6H_6 (20 мл), после чего смесь выдерживали при комнатной температуре до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 20:1$, $R_f=0.8$, проявитель: раствор KMnO_4 , УФ-лампа). Через 1 час в реакционную массу по каплям прибавляли 5 мл дистиллированной воды. Органическую фазу декантировали, магнийсодержащие неорганические остатки промывали Et_2O (3×10 мл) с добавлением раствора водного NH_3 (0.5 мл). Эфирный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученную массу растворяли в метаноле (50 мл), приливали водный раствор аммиаката меди (II) (3-5 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл концентрированного водного раствора NH_3) и продували кислородом воздуха до появления синей окраски раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Метанол упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CHCl_3 (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (2×20 мл) с добавлением водного раствора NH_3 (5 мл). Органическую фазу отделяли, водную – экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединённые органические экстракты упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , от $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$ до 8:1). Желтоватое масло.

2-(Пент-4-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (258)



Нитрон **258** был получен как сопутствующий продукт в реакции получения нитрона **247** по методике получения 5-(пент-4-ен-1-ил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксида **247** (см. стр. 132). Выход оценивался по данным ^1H ЯМР смеси нитронов **247** и **258** – 12%.

(6a*R*(S),9a*R*(S))-Гексагидро-1*H*,6*H*-циклопента[с]пирроло[1,2-*b*]изоксазол (248)



Метод 1. К гидроксиламину **257** (10.46 г; 120 ммоль), растворённому в CH_2Cl_2 (350 мл) и помещённому на ледяную баню, при перемешивании постепенно прибавляли жёлтый HgO (27.04 г; 125 ммоль) до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 5:1$, $R_f=0.5$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Реакционную массу сушили при перемешивании безводным MgSO_4 . Твёрдый остаток отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт **245** использовали далее без дополнительной очистки. Спектральные характеристики альдонитрона **245** соответствуют литературным [199].

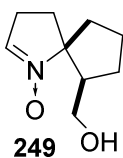
Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (стружка; 4.61 г; 192 ммоль) в сухом Et_2O (80 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 5-бромпент-1-ена (26.82 г; 180 ммоль) в сухом Et_2O (20 мл) с такой скоростью, чтобы наблюдалось умеренное кипение эфира. Реакционную массу выдерживали 1 час. В полученный раствор реактива Гриньяра по каплям прибавляли нитрон **245**, полученный на предыдущей стадии, растворённый в сухом C_6H_6 (80 мл), после чего смесь выдерживали при комнатной температуре. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 20:1$, $R_f=0.8$, проявитель: раствор KMnO_4 , УФ-лампа). Через 1 час в реакционную массу по каплям прибавляли 15 мл дистиллированной воды. Органическую фазу декантировали, магниесодержащие неорганические остатки промывали Et_2O (3×30 мл) с добавлением раствора водного NH_3 (1 мл). Эфирный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученную массу растворяли в метаноле (150 мл), приливали водный раствор аммиаката меди (II) (3-5 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл концентрированного водного раствора NH_3) и продували кислородом воздуха до появления синей окраски раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Метанол упаривали при пониженном давлении. Реакционную массу растворяли в CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (60 мл) с добавлением водного раствора NH_3 (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную – экстрагировали хлористым метиленом (4×50

мл). Объединенные органические экстракты сушили безводным $MgSO_4$. Осушитель отфильтровывали. Фильтрат, содержащий нитроны **247** и **258**, использовали в следующей стадии.

Раствор нитронов **247** и **258** в хлористом метиле, полученный на предыдущей стадии, продували аргоном, добавляли ТЕМПО (2-3 мг) и термостатировали при температуре $40^\circ C$ в течение 3 недель. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $CHCl_3:CH_3OH = 10:1$, $R_f=0.75$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). CH_2Cl_2 отгоняли при атмосферном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , Et_2O). Элюент отгоняли при атмосферном давлении. Желтоватое масло. Выход 42%. Спектральные характеристики соответствуют литературным [200].

Метод 2. К кетону **260** (8.94 г; 51.2 ммоль), растворённому в 300 мл толуола, прибавляли солянокислый гидросиламин (4.27 г; 61.5 ммоль) и DIPEA (15.86 г; 123 ммоль). Полученную смесь в течение 48 часов кипятили с насадкой Дина-Старка для отгонки образующейся воды. По окончании процесса реакцию массу промывали водой (100 мл), подкисленной $NaHSO_4$ до $pH=6$, для отмывки от DIPEA. Водную фазу отделяли. Органическую фазу экстрагировали водой, подкисленной $NaHSO_4$ до $pH=1$, для отделения от толуола. Фазы разделяли. К водной фазе, содержащей соль циклоаддукта **248**, добавляли насыщенный раствор $NaCl$ (100 мл), доводили pH раствором $NaOH$ до 7 и экстрагировали Et_2O (3×30 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2CO_3 , осушитель отфильтровывали. Эфир отгоняли при атмосферном давлении. Желтоватое масло. Выход 90%. Спектральные характеристики соответствуют литературным [200].

[(5*R*),6*R*)-1-оксидо-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-6-ил]метанол (249)

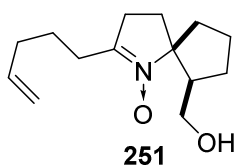


Метод 1. Изоксазолидин **248** (2.44 г; 15.95 ммоль) растворяли в сухом $CHCl_3$ (50 мл), замораживали жидким азотом и в токе аргона одной порцией всыпали МСРВА (2.75 г; 15.95 ммоль). Давали реакционной массе нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $CHCl_3:CH_3OH = 10:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали раствором Na_2CO_3 (2×30 мл). Фазы разделяли, к водной прибавляли насыщенный раствор $NaCl$ и экстрагировали хлороформом (5×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным $MgSO_4$, осушитель отфильтровывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении,

остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 8:1$). Бесцветные кристаллы. Выход 80%.

Метод 2. Реакцию вели в токе аргона с контролем температуры. К раствору изоксазолидина **248** (18.0 г; 117.6 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (100 мл), охлаждённому жидким азотом до -50°C , постепенно прибавляли раствор МСРВА (20.29 г; 117.6 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) и давали реакционной массе нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу хроматографировали на колонке (Al_2O_3 , CH_2Cl_2), растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку прибавляли сухой Et_2O и кристаллизовали продукт. Бесцветные кристаллы. Выход 75%.

[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-Окси-2-(пент-4-ен-1-ил)-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-6-ил]метанол (251)

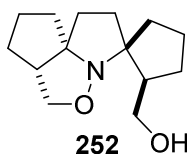


Метод 1. Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (стружка; 0.252 г; 10.49 ммоль) в сухом Et_2O (15 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 5-бромпент-1-ена (1.48 г; 9.92 ммоль) в сухом Et_2O (5 мл) с такой скоростью, чтобы наблюдалось умеренное кипение эфира. Реакционную массу выдерживали 1 час. В полученный раствор реактива Гриньяра по каплям прибавляли нитрон **249** (0.479 г; 2.83 ммоль), растворённый в смеси сухих Et_2O (4 мл) и ТГФ (4 мл), после чего реакционную массу выдерживали при комнатной температуре до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.8$, проявитель: раствор KMnO_4 , УФ-лампа). Через 1 час в реакционную массу по каплям прибавляли 5 мл дистиллированной воды. Органическую фазу декантировали, магниесодержащие неорганические остатки промывали Et_2O (3×10 мл) с добавлением раствора водного NH_3 (0.5 мл). Эфирный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученную массу растворяли в метаноле (50 мл), приливали водный раствор аммиаката меди (II) (3-5 мг $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл концентрированного водного раствора NH_3) и продували кислородом воздуха до появления синей окраски раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 15:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Метанол упаривали при пониженном давлении. К остатку прибавляли CHCl_3 (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) с добавлением водного раствора NH_3 (5 мл). Органическую фазу отделяли, водную –

экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединённые органические экстракты упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 15:1). Бесцветное масло. Выход 95%.

Метод 2. Триэтиламин (5.95 г; 59.0 ммоль) прибавляли к охлаждённому на ледяной бане раствору нитрона **249** (7.66 г; 45.3 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл). К полученной смеси по каплям добавляли раствор триметилсилилхлорида (5.88 г; 54.4 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл). Реакционную массу перемешивали до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 10:1, R_f=0.75; проявитель: УФ-лампа). Растворитель упаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли сухой Et₂O (40 мл), нерастворимый осадок отфильтровывали и промывали Et₂O (2×10 мл). Фильтрат по каплям прибавляли к раствору пент-4-ен-1-илмагнийбромида, приготовленному в атмосфере аргона медленным добавлением раствора 5-бромпент-1-ена (10.13 г; 68.0 ммоль) в сухом Et₂O (15 мл) к магнию (стружка, 1.74 г; 72.5 ммоль) в сухом Et₂O (20 мл). Через 2 часа в реакционную массу по каплям прибавляли 10 мл дистиллированной воды. Органическую фазу декантировали, магнийсодержащие неорганические остатки промывали Et₂O (3×20 мл) с добавлением раствора водного NH₃ (1 мл). Эфирный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученную массу растворяли в метаноле (80 мл), насыщенном газообразным NH₃, добавляли водный раствор аммиаката меди (II) (3-5 мг CuSO₄ · 5H₂O в 1 мл концентрированного водного раствора NH₃) и продували кислородом воздуха до появления синей окраски раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 15:1, R_f=0.4, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO₄). Метанол упаривали при пониженном давлении. К остатку прибавляли CHCl₃ (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл) с добавлением водного раствора NH₃ (10 мл). Органическую фазу отделяли, водную – экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединённые органические экстракты упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 15:1). Бесцветное масло. Выход 85%.

(1*R*(S),2*R*(S),6*a*'*R*(S),9*a*'*R*(S))-Гексагидро-6'*H*-спиро[циклопентан-1,3'-циклопента[с]пирроло[1,2-*b*]изоксазол]-2-ил)метанол (252**)**



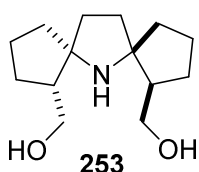
Метод 1. Раствор алкенилнитрона **251** (0.6 г; 2,53 ммоль) в толуоле (5 мл) продували аргоном, добавляли ТЕМПО (2-3 мг) и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 3 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали

на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 1:1$, $R_f=0.5$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Бесцветное масло. Выход 83%.

Метод 2. Раствор алкенилнитрона **251** (0.81 г; 3.42 ммоль) в толуоле (10 мл) продували аргоном, добавляли ТЕМПО (2-3 мг) и нагревали в бомбе на глицериновой бане с температурой 140°C в течение 5 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 1:1$, $R_f=0.5$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Бесцветное масло. Выход 76%.

Метод 3. Раствор алкенилнитрона **251** (0.823 г; 3.42 ммоль) в толуоле (10 мл) продували аргоном, добавляли ТЕМПО (2-3 мг) и нагревали на глицериновой бане с температурой 100°C в течение 48 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 1:1$, $R_f=0.5$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Бесцветное масло. Выход 91%.

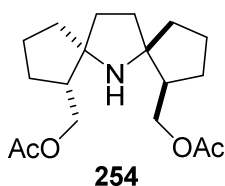
(1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-{6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}диметанол (253)



Цинковую пыль (1.08 г; 16,62 ммоль) прибавляли при перемешивании к нагретому до 60°C раствору, содержащему изоксазолидин **252** (0.394 г; 1.66 ммоль), трилон Б (2.4 г), EtOH (3 мл) и 10M AcOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C до окончания реакции.

Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:5$, $R_f=0.2$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, прибавляли раствор NaOH до pH = 10, водный раствор аммиака (40 мл), насыщенный раствор NaCl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (4×15 мл). Органическую фазу отделяли, сушили безводным Na_2CO_3 . Сушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 10:1$. Бесцветные кристаллы.

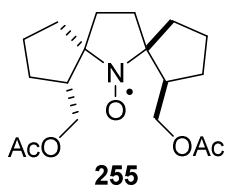
(1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-{6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}ди(метилен)диацетат (254)



Аминоспирт **253** (2.75 г; 11.5 ммоль) растворяли в сухом CHCl_3 (40 мл), прибавляли уксусный ангидрид (11.73 г; 115 ммоль) и кипятили до окончания реакции. Контроль за ходом процесса

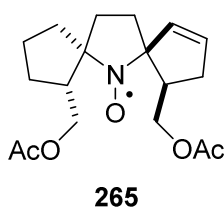
осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.75$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (3×15 мл) и сушили безводным Na_2CO_3 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 2:1$), а затем перекристаллизовывали из *n*-гексана. Бесцветный порошок.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[(ацетилокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (255)



МСПВА (2.80 г; 16.2 ммоль) одной порцией прибавляли при перемешивании к раствору диацелированного аминспирта **254** (3.49 г; 10.8 ммоль) в сухом CHCl_3 (30 мл), замороженному жидким азотом. Давали реакционной массе нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 3:1$, $R_f=0.6$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×15 мл), затем дистиллированной водой (2×15 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 4:1$, $R_f=0.45$), а затем перекристаллизовывали из *n*-гексана. Жёлтые кристаллы.

(4*R*(*S*),5*S*(*R*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-4,8-Бис[(ацетилокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридец-1-ен-6-оксил (265)



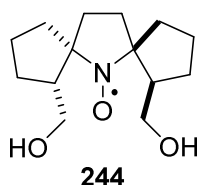
Радикал **265** был получен как сопутствующий продукт в реакции получения нитроксильного радикала **255** по методике получения (1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-бис[(ацетилокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила **255** (см. выше). Выделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 4:1$, $R_f=0.35$). Тёмно-жёлтое масло.

Общая методика восстановления нитроксильных радикалов (265, 278, 294а, 294б, 297а, 298а, 298б, 300а-с, 300а, 307, 308, 309, 313) системой цинк/трифторуксусная кислота для регистрации спектров ЯМР

К раствору нитроксильного радикала (0.05 ммоль) в CD_3OD (0.4 мл) в небольшом стеклянном флаконе при интенсивном перемешивании прибавляли цинковую пыль (100 мг) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (0.1 мл). Смесь кипятили с

обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор переносили в ампулу для ЯМР через наконечник пипетки с плотно вставленным бумажным фильтром. Флакон ополаскивали небольшим количеством смеси CD₃OD и этот раствор фильтровали в ту же ампулу для ЯМР до достижения нормального объёма образца ЯМР.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (244)



Нитроксильный радикал **255** (0.335 г; 0.99 ммоль) растворяли в CH₃OH (8 мл), добавляли 10%-ый водный раствор (8 мл) избытка NaOH и выдерживали при комнатной температуре до завершения реакции в течение 12 часов. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:Et₂O – 1:2, R_f=0.25, проявитель: УФ-лампа). Метанол упаривали при пониженном давлении. К остатку приливали насыщенный раствор NaCl (10 мл) и экстрагировали Et₂O (4×8 мл). Органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, EtOAc), а затем перекристаллизовывали из Et₂O. Жёлтые кристаллы.

Реакция (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксила (237с) с мезилхлоридом

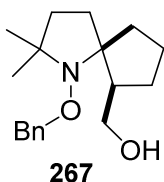
К нитроксильному радикалу **237с** (0.20 г; 1.01 ммоль), растворённому в сухом CHCl₃ (5 мл), прибавляли триэтиламин (0.174 г; 1.71 ммоль) и помещали смесь в баню со льдом. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении на ледяной бане по каплям добавляли мезилхлорид (0.139 г; 1.21 ммоль) и оставляли реакционную массу при комнатной температуре на 6 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:Et₂O = 1:1, проявитель: «реактив Драгендорфа», R_f(**233с**)=0.45). Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический слой отделяли и сушили безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:Et₂O = 1:1). Выход продукта **233с** 65%.

Реакция (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксила (237с) с системой PPh₃-CBr₄

К нитроксильному радикалу **237с** (0.25 г; 1.26 ммоль), растворённому в сухом CH₂Cl₂ (6 мл), прибавляли четырёхбромистый углерод (0.84 г; 2.66 ммоль),

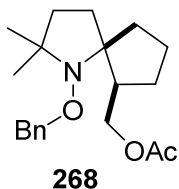
трифенилфосфин (0.70 г; 2.66 ммоль) и перемешивали реакционную массу при комнатной температуре в течение 12 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$, проявитель: «реактив Драгендорфа», $R_f(\mathbf{223c})=0.45$). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$). Выход продукта **233c** 40%.

(5*R*(S),6*R*(S))-1-(Бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил)метанол (267)



Алкоксиамин **268** (0.342 г; 1.03 ммоль) растворяли в $i\text{PrOH}$ (25 мл) и приливали к нему избыток суспензии KOH в смеси $\text{CH}_3\text{OH}:\text{PrOH} = 1:3$ по объёму (8 мл). Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на 12 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 3:1$, $R_f=0.4$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Метанол и изопропанол упаривали при пониженном давлении. К остатку приливали насыщенный водный раствор NaCl (15 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×15 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 1:2$). Бесцветное масло.

(5*R*(S),6*R*(S))-1-(Бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил)метилацетат (268)



Алкоксиамин был получен с использованием метода, разработанного Матьяшевским [212]. Нитроксильный радикал **236c** (0.485 г; 2.02 ммоль), растворённый в сухом бензоле (15 мл), бензилбромид (0.449 г; 2.63 ммоль), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.033 г; 0.1 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (0.027 г; 0.1 ммоль), мелкодисперсный порошок меди (1.9 г; 30.3 ммоль) помещали в колбу Шленка и дегазировали трёхкратным повторением процедуры: охлаждение жидким азотом – откачка на форвакуумном насосе – нагревание до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 48 часов при температуре 60°C . Твёрдые остатки отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором водного NH_3 (3×15 мл). Органический слой отделяли, сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 5:1$). Бесцветное масло.

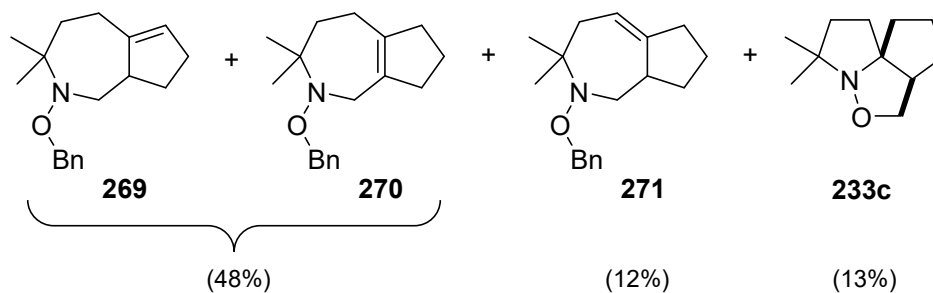
Реакция (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-(бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил)метанола (267) с мезилхлоридом

К алкоксиамину **267** (1.018 г; 3.52 ммоль), растворённому в сухом CHCl_3 (15 мл), прибавляли триэтиламин (0.62 г; 6.16 ммоль) и помещали смесь в баню со льдом. Затем к смеси при перемешивании и охлаждении на ледяной бане по каплям добавляли мезилхлорид (0.605 г; 5.29 ммоль) и оставляли реакционную массу при комнатной температуре на 72 часа. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$, проявитель: «реактив Драгендорфа», $R_f(\mathbf{267})=0.55$). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 20:1$, проявитель: «реактив Драгендорфа»; $R_f(\mathbf{269}+\mathbf{270})=0.4$, $R_f(\mathbf{271})=0.3$, а затем: $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$, $R_f(\mathbf{233c})=0.45$) с получением **233c**, **271** и смеси **269** и **270** в соотношении 10:1 с выходами 13, 12 и 48% соответственно. Чистый продукт **269** выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (Zorbax C8 (250 мм × 4,6 мм, внутренний диаметр, 5 мкм); подвижная фаза: ацетонитрил/вода (8:2 по объему).

2-(Бензилокси)-3,3-диметил-1,2,3,4,5,7,8,8а-октагидроциклопента[с]азепин (**269**) – бесцветное масло.

2-(Бензилокси)-3,3-диметил-1,2,3,4,6,7,8,8а-октагидроциклопента[с]азепин (**271**) – бесцветное масло.

2-(Бензилокси)-3,3-диметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроциклопента[с]азепин (**270**) – получен только в виде смеси с **269**.



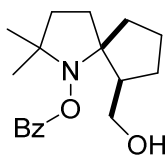
Реакция (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-(бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил)метанола (267) с системой $\text{PPh}_3\text{-CBr}_4$

К раствору **267** (0.35 г; 1.21 ммоль) в сухом CHCl_3 (7 мл) добавляли четырёхбромистый углерод (1.21 г; 3.63 ммоль) и трифенилфосфин (0.98 г; 3.75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на

колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 20:1$) с получением соединений **269**, **270** и **271** с общим выходом 34%.

[(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-(Бензоилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метанол

(275)



275

К нитроксильному радикалу **237с** (0.85 г; 4.29 ммоль), растворённому в Et_2O (20 мл), прибавляли диоксид марганца (7.47 г; 85 ммоль). К полученной смеси добавляли по каплям раствор бензгидраза (1.16 г; 8.58 ммоль) в метаноле (7 мл), после чего перемешивали реакционную массу в течение 30 минут. Диоксид марганца отфильтровывали через целит, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$; проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа», $R_f=0.45$). Желтоватое масло.

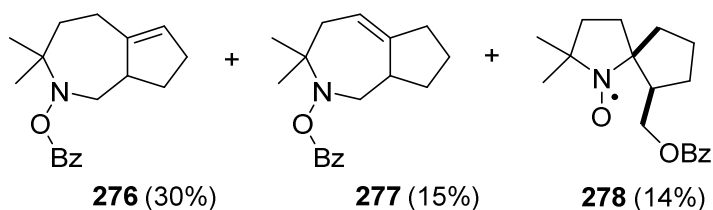
Реакция [5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-(бензоилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ил]метанола (275) с системой $\text{PPh}_3\text{-CBr}_4$

К раствору **275** (0.194 г; 0.64 ммоль) в сухом CHCl_3 (6 мл) прибавляли четырёхбромистый углерод (0.64 г; 1.92 ммоль), трифенилфосфин (0.50 г; 1.92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:1$; проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа», $R_f(\mathbf{275})=0.45$). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (SiO_2 , от $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 50:1$ до $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 25:1$) с получением соединений **276**, **277** и **278**.

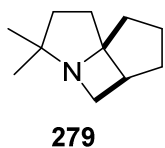
2-(Бензоилокси)-3,3-диметил-1,2,3,4,5,7,8,8а-октагидроциклопента[с]азепин (**276**) – бесцветное масло.

2-(Бензоилокси)-3,3-диметил-1,2,3,4,6,7,8,8а-октагидроциклопента[с]азепин (**277**) – бесцветное масло.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-[(Бензоилокси)метил]-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-1-оксил (**278**) – жёлтый порошок.

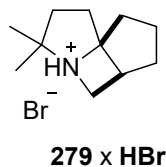


(5*aS(R)*,8*aR(S)*)-3,3-Диметилгексагидро-1*H*,5*H*-циклопента[2,3]азето[1,2-*a*]пиррол (279)



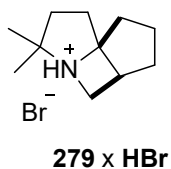
К раствору аминоспирта **228** (1.058 г; 5.78 ммоль) в сухом CHCl_3 (25 мл), помещённому на ледяную баню, прибавляли примерно трёхкратный избыток холодного жидкого триметиламина (1.53 мл; 17.34 ммоль), полученного из водного раствора NMe_3 и избытка твёрдого NaOH . К полученной смеси при охлаждении на ледяной бане прибавляли по каплям мезилхлорид (1.06 г; 9.25 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:4$; проявитель: пары I_2 , $R_f(\mathbf{279} \times \mathbf{HBr})=0.2$). Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в водном растворе избытка NaOH и экстрагировали Et_2O (3×10 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2CO_3 . Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при атмосферном давлении, остаток очищали вакуумной перегонкой ($P=14$ мм рт. ст., $T=110-120^\circ\text{C}$). Бесцветная жидкость.

(5*aS(R)*,8*aR(S)*)-3,3-Диметилгексагидро-1*H*,5*H*-циклопента[2,3]азето[1,2-*a*]пирролиум бромид ($\mathbf{279} \times \mathbf{HBr}$). Метод 1.



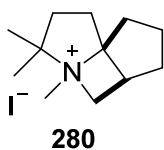
К раствору амина **279** (0.27 г; 1.64 ммоль) в Et_2O (3 мл) по каплям при перемешивании прибавляли водный раствор HBr до $\text{pH}=2-3$. Затем органическую и водную фазы разделяли, водную упаривали досуха при пониженном давлении. Твёрдый остаток перекристаллизовывали из ${}^i\text{PrOH}$. Бесцветные кристаллы. Выход 87%.

(5*aS(R)*,8*aR(S)*)-3,3-Диметилгексагидро-1*H*,5*H*-циклопента[2,3]азето[1,2-*a*]пирролиум бромид ($\mathbf{279} \times \mathbf{HBr}$). Метод 2.



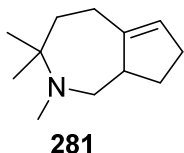
К раствору аминоспирта **228** (0.04 г; 2.21 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (8 мл) прибавляли четырёхбромистый углерод (1.80 г; 5.53 ммоль), трифенилфосфин (1.45 г; 5.53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:4$; проявитель: пары I_2 , $R_f(\mathbf{279} \times \mathbf{HBr})=0.2$). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:5$; проявитель: пары I_2), а затем перекристаллизовывали из ${}^i\text{PrOH}$. Бесцветные кристаллы. Выход 65%.

(5a*S*(*R*),8a*R*(*S*))-3,3,4-Триметилгексагидро-1*H*,5*H*-циклопента[2,3]азето[1,2-*a*]пирролиум йодид (280)



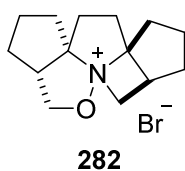
К раствору амина **279** (0.09 г; 0.545 ммоль) в сухом Et₂O (2 мл) прибавляли йодметан (0.23 г; 1.64 ммоль) и оставляли реакционную массу при комнатной температуре на 12 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали сухим Et₂O. Белый порошок.

2,3,3-Триметил-1,2,3,4,5,7,8,8a-октагидроциклопента[с]азепин (281)



К соли **280** (0.729 г; 2.37 ммоль) прибавляли влажный оксид серебра (I) (5.94 ммоль) и дистиллированную воду (12 мл). Полученную суспензию перемешивали в темноте в течение 12 часов. Твёрдые остатки отфильтровывали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нагревали на водяной бане (T=80-85°C), затем экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Органический слой отделяли, упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (Al₂O₃, *n*-C₅H₁₂:Et₂O = 6:1; проявитель: пары I₂, R_f=0.5). Бесцветное масло.

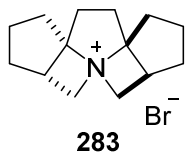
(3a*R*(*S*),7a*S*(*R*),10a*R*(*S*),12a*R*(*S*))-Декагидро-1*H*,7*H*-циклопента[с]циклопента[2',3']азето[1',2':1,5]пирроло[1,2-*b*]изоксазол-6-иум бромид (282)



К раствору соединения **252** (0.5 г; 2.11 ммоль) в сухом CHCl₃ (15 мл) прибавляли четырёхбромистый углерод (1.4 г; 4.22 ммоль) и трифенилфосфин (1.105 г; 4.22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 20:1, R_f(**252**)=0.6, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, от CHCl₃:CH₃OH = 6:1 до 3:1), а затем переосаждали из метанола диэтиловым эфиром. Бесцветные кристаллы.

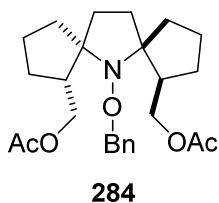
(3a*S*(*R*),6a*S*(*R*),9a*R*(*S*),11a*R*(*S*))-Декагидро-1*H*,6*H*-бисциклопента[2,3]азето[1,2-*a*:2'1'-*e*]пирролиум бромид (283)

К раствору аминоспирта **253** (0.504 г; 2.109 ммоль) в сухом CHCl₃ (20 мл) прибавляли DIPEA (1.088 г; 8.44 ммоль), четырёхбромистый углерод (2.73 г; 8.22 ммоль) и трифенилфосфин (2.21 г; 8.44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре



в течение 12 часов до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 2:1$, $R_f(253)=0.3$, проявитель: «реактив Драгендорфа», пары I_2). Растворитель упаривали при пониженном давлении, к твёрдому остатку прибавляли раствор Na_2CO_3 до $\text{pH}=9-10$ и Et_2O . Полученную систему перемешивали, пока осадок не стал рассыпаться. Твёрдый остаток отфильтровывали, фильтрат промывали Et_2O (3×10 мл). Фазы разделяли, pH водной фазы доводили водным раствором HBr до 3-4 и упаривали досуха при пониженном давлении. К остатку прибавляли CHCl_3 (10 мл) с небольшим количеством CH_3OH (0,5 мл), не растворившийся остаток отфильтровывали и промывали CHCl_3 . Фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , от $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 6:1$ до $4:1$), а затем переосаждали из изопропанола диэтиловым эфиром. Бесцветные кристаллы.

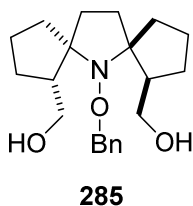
(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-{6-(бензилокси)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}ди(метилен)диацетат (284)



Алкоксиамин был приготовлен с использованием метода, разработанного Матяшевским [212]. Нитроксильный радикал **255** (2.20 г; 6.51 ммоль), растворённый в сухом бензоле (50 мл), бензилбромид (1.45 г; 8.48 ммоль), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.107 г; 0.33 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (0.087 г; 0.33 ммоль), мелкодисперсный порошок меди (6.25 г; 97.6 ммоль) помещали в колбу Шленка и дегазировали трёхкратным повторением процедуры: охлаждение жидким азотом – откачка на форвакуумном насосе – нагревание до комнатной температуры. Смесь перемешивали в течение 48 часов при температуре 60°C . Твёрдые остатки отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным раствором водного NH_3 (3×30 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , от $n\text{-C}_6\text{H}_{14}$ до $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 5:2$; проявитель: 10% спиртовой раствор $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6] \cdot n\text{H}_2\text{O}$). Бесцветное масло.

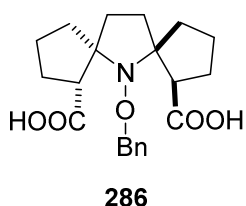
(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-{6-(бензилокси)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}диметанол (285)

Алкоксиамин **284** (1.93 г; 4.51 ммоль) растворяли в $i\text{PrOH}$ (40 мл) и приливали к нему избыток суспензии KOH в смеси $\text{CH}_3\text{OH}:\text{PrOH} = 1:3$ по объёму (25 мл). Полученную смесь оставляли при комнатной температуре на 12 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$,



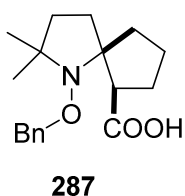
$R_f=0.25$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Метанол и изопропанол упаривали при пониженном давлении. К остатку приливали насыщенный водный раствор NaCl (15 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2CO_3 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , от $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 4:1$ до EtOAc). Белый порошок.

(1R(S),5R(S),7R(S),8R(S))-6-(бензилокси)-6-азадиспиرو[4.1.4.2]тридекан-1,8-дихлорид (286)



Алкоксиамин **285** (1.37 г; 3.96 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл), прибавляли водный раствор (10 мл) NaClO_2 (1.43 г; 15.8 ммоль). Затем при перемешивании к смеси прибавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоний хлорид (0,076 г; 0.396 ммоль) и 0,5 мл ледяной AcOH . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 36 часов до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (Al_2O_3 , EtOAc, $R_f(\mathbf{285})=0.7$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали 30 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 , затем органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (3×20 мл). Органический слой отделяли, сушили безводным MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc}:\text{AcOH} = 300:100:1$; проявитель: 10% спиртовой раствор $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6] \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $R_f=0.5$), а затем перекристаллизовывали из EtOAc. Бесцветные кристаллы.

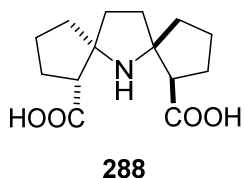
(5R(S),6R(S))-1-(Бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-6-карбоновая кислота (287)



Алкоксиамин **267** (0,28 г; 0,97 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), к нему прибавляли водный раствор (5 мл) NaClO_2 (0,175 г; 1,94 ммоль). Затем при перемешивании к смеси прибавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоний хлорид (0,02 г; 0,097 ммоль) и 0,5 мл ледяной AcOH . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 36 часов до окончания реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , CHCl_3 , $R_f=0.3$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали 10 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 , затем органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl

(3×10 мл). Органический слой отделяли, сушили безводным Na₂SO₄, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc:AcOH = 200:100:1; R_f=0.45). Перекристаллизовывали из эфира. Бесцветные кристаллы.

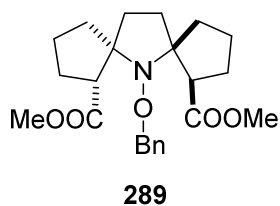
Гидрирование **(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-6-(бензилокси)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоновой кислоты (286)**



Алкоксиамин **286** (1,10 г; 2,95 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл), добавляли катализатор 4% Pd/C (100 мг) и оставляли при интенсивном перемешивании в атмосфере H₂ (1 атм) до исчезновения исходного алкоксиамина **286**. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc:AcOH = 300:100:1, проявитель: 10% спиртовой раствор H₇[P(Mo₂O₇)₆]·*n*H₂O, R_f(**286**)=0.5). По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали. К остатку приливали смесь CHCl₃:CCl₄ = 1:2 по объёму и отфильтровывали выпадавший осадок. Полученный порошок перекристаллизовывали из смеси CH₃OH:EtOAc = 50:1.

(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-6-Азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоновая кислота (**288**) – Бесцветные кристаллы. Выход 60%.

Диметил-(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-6-(бензилокси)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоксилат (289)



К дикарбоновой кислоте **286** (0.125 г; 0.33 ммоль) прибавляли раствор диазометана (0.1 М, 20 мл) и перемешивали полученную суспензию до образования гомогенного раствора. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 1:2; проявитель: 10% спиртовой раствор H₇[P(Mo₂O₇)₆]·*n*H₂O, R_f(**286**)=0.5, R_f(**289**)=0.8). По окончании реакцию массу оставляли при комнатной температуре на 16 часов. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, от *n*-C₆H₁₄:Et₂O = 5:1 до *n*-C₆H₁₄:Et₂O = 3:1), а затем перекристаллизовывали из смеси *n*-C₆H₁₄-EtOAc. Бесцветные кристаллы.

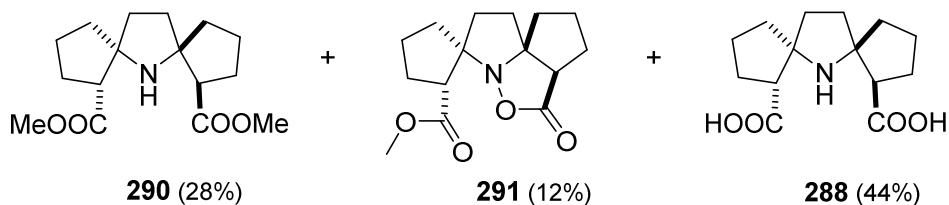
Гидрирование **Диметил-(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-6-(бензилокси)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоксилата (289)**

Алкоксиамин **289** (1,20 г; 2,99 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл), добавляли катализатор 4% Pd/C (200 мг) и оставляли при интенсивном перемешивании в атмосфере

H_2 (1 атм) до исчезновения исходного алкоксиамина **289**. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O}$; проявитель: «реактив Драгендорфа», 1% раствор KMnO_4 , $R_f(\mathbf{289})=0.8$). По окончании реакции катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 4:1$, проявитель: «реактив Драгендорфа», $R_f=0.45$; затем $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 2.5:1$, проявитель: «реактив Драгендорфа», $R_f=0.5$; затем CH_3OH , проявитель пары I_2) с получением соединений **290**, **291** и **288**, соответственно.

Диметил-(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоксилат (**290**) – бесцветное масло.

Метил-(1*R*(*S*),2*R*(*S*),6*a'**R*(*S*),9*a'**R*(*S*))-6'-оксогексагидро-6'*H*-спиро[циклопентан-1,3'-циклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазол]-2-карбоксилат (**291**) – бесцветное масло.

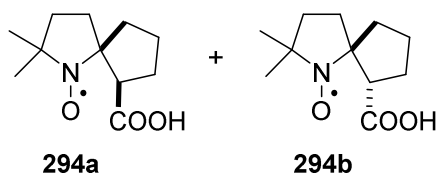


Гидрирование (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-1-(бензилокси)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-6-карбоновой кислоты (**287**) с последующим окислением

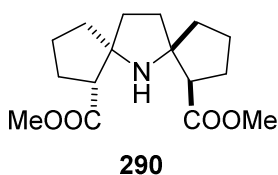
Алкоксиамин **287** (0.70 г; 2.31 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), добавляли катализатор 4% Pd/C (80 мг) и оставляли при интенсивном перемешивании в атмосфере H_2 (1 атм) на 4 часа до исчезновения исходного алкоксиамина **287**. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc}:\text{AcOH} = 200:100:1$, $R_f(\mathbf{287})=0.45$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). По окончании реакции катализатор отфильтровывали, к фильтрату добавляли CH_3OH , насыщенный газообразным NH_3 (30 мл), и продували кислородом воздуха до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 7:1$, $R_f= 0.55$, проявитель: УФ-лампа, раствор KMnO_4). Метанол упаривали при пониженном давлении, прибавляли дистиллированную воду (10 мл), доводили pH насыщенным раствором NaHSO_4 до 3-4 и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединённые органические экстракты упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{Et}_2\text{O}:\text{AcOH} = 100:1$) с получением **294a** и **294b** в соотношении 3:1 с общим выходом 90%. Чистую кислоту **294a** кристаллизовали из смеси $\text{Et}_2\text{O}:\text{AcOH} = 100:1$.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-карбокси-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил **294a** – жёлтые кристаллы.

(5*R*(*S*),6*S*(*R*))-6-карбокси-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил **294b** – жёлтый порошок.

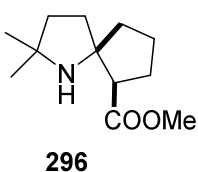


Диметил-(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоксилат (290)



Оксид хрома (VI) (2.16 г; 21.6 ммоль) растворяли в растворе серной кислоты (4.31 г; 41.1 ммоль) в 33 мл воды. Полученную смесь при перемешивании по каплям прибавляли к охлаждённому на ледяной бане раствору аминспирта **253** (1.0 г; 4.18 ммоль) в ацетоне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CH₃OH:EtOAc = 1:2, R_f(**253**)=0.4, проявитель: пары I₂). Ацетон упаривали при пониженном давлении. Затем к остатку прибавляли при перемешивании раствор гидроксида бария до pH=6. Выпадавший осадок отфильтровывали, промывали водой и EtOH. Фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха и откачивали на форвакуумном насосе. Остаток растворяли в метаноле (50 мл), насыщенном газообразным HCl, и оставляли на 5 суток при комнатной температуре до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CH₃OH:EtOAc = 1:5; проявитель: «реактив Драгендорфа», R_f(**288**)=0.15). Метанол упаривали при пониженном давлении. К остатку прибавляли 20 мл насыщенного раствора NaCl, нейтрализовывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и доводили им pH до 10-11. Далее реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na₂SO₄, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 4:1). Бесцветное масло. Выход 63%.

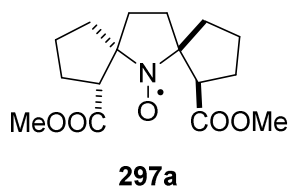
Метил-(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-6-карбоксилат (296)



Оксид хрома (VI) (5.03 г; 50.3 ммоль) растворяли в растворе серной кислоты (10.0 г; 100.0 ммоль) в 75 мл воды. Полученную смесь при перемешивании по каплям прибавляли к охлаждённому на ледяной бане раствору аминспирта **228** в ацетоне (30 мл). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре 20 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:7$, $R_f(\mathbf{228})=0.4$, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Ацетон упаривали при пониженном давлении. Затем к остатку прибавляли при перемешивании раствор гидроксида бария до $\text{pH}=6$. Выпадавший осадок отфильтровывали, промывали водой и EtOH. Фильтрат упаривали при пониженном давлении досуха и откачивали на форвакуумном насосе. Остаток растворяли в метаноле (50 мл), насыщенном газообразным HCl, и оставляли на 4 суток при комнатной температуре до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:5$; проявитель: «реактив Драгендорфа», $R_f(\mathbf{295})=0.15$). Метанол упаривали при пониженном давлении. К остатку прибавляли 20 мл насыщенного раствора NaCl, нейтрализовывали насыщенным раствором Na_2CO_3 и доводили им pH до 10-11. Далее реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:50$). Желтоватое масло.

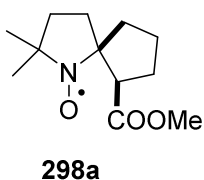
(1*R*(S),5*R*(S),7*R*(S),8*R*(S))-1,8-Бис[метоксикарбонил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (297a).



МСПВА (2.17 г; 12.6 ммоль) одной порцией прибавляли при перемешивании к раствору амина **290** (2.98 г; 10.8 ммоль) в сухом CHCl_3 (30 мл), замороженному в жидком азоте. Реакционной массе давали нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 3:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×15 мл), затем дистиллированной водой (2×15 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , от $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 5:1$ до $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 3:1$), а затем перекристаллизовывали из смеси $n\text{-гексан}:\text{Et}_2\text{O} = 10:1$. Жёлтые кристаллы.

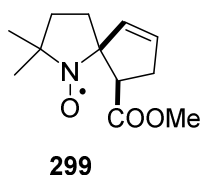
(5*R*(S),6*R*(S))-6-(Метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил (298a)

МСПВА (0.55 г; 3.20 ммоль) одной порцией прибавляли при перемешивании к раствору амина **296** (0.45 г; 2.13 ммоль) в сухом хлороформе (30 мл), замороженному в жидком азоте. Реакционной массе давали нагреться до комнатной температуры. Контроль



за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 1:1$, $R_f=0.6$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×15 мл), затем дистиллированной водой (2×15 мл) и сушили безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 2:1$, $R_f=0.45$). Жёлтое масло.

(5*R*(*R*),9*R*(*S*))-9-(Метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нон-6-ен-1-оксил (299)

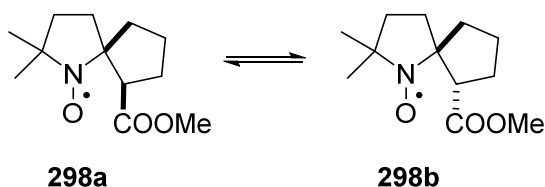


Радикал **299** был получен как сопутствующий продукт в реакции получения нитроксильного радикала **298a** по методике получения (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-(Метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксила **298a** (см. выше). Выделяли колоночной хроматографией (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 2:1$, $R_f=0.35$). Жёлтое масло.

Изомеризация (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-(метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксила (298a)

К свежеполученному нитроксильному радикалу **298a** (0.040 г; 0.177 ммоль), растворённому в EtOAc (2 мл), прибавляли триэтиламин (0.04 мл; 0,288 ммоль) и выдерживали при температуре 40°C в течение 18 дней. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 3:1$, $R_f(\mathbf{298b})=0.45$, $R_f(\mathbf{298a})=0.4$, проявитель: УФ-лампа). Реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на пластине (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 4:1$) с получением чистого **298b** (выход 25%) и смеси **298b** и **298a**.

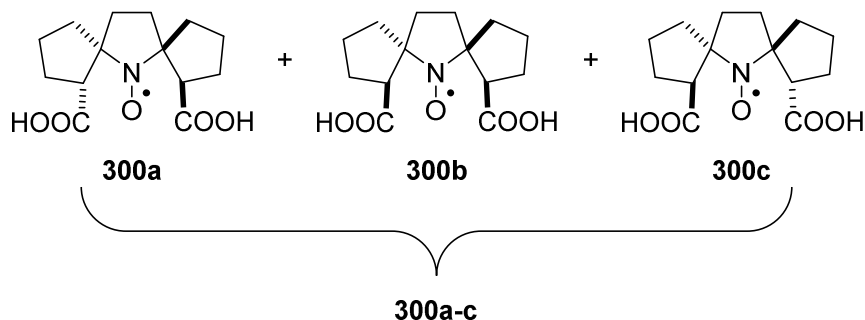
(5*R*(*S*),6*S*(*R*))-6-(Метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил **298b** – жёлтое масло.



Щелочной гидролиз (1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[метоксикарбонил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (297a)

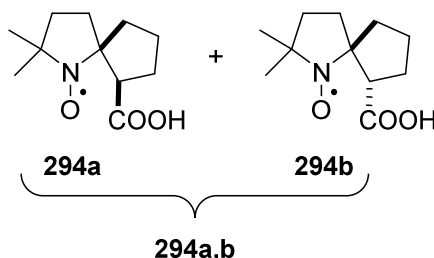
К раствору свежеполученного радикала **297a** (0.11 г; 0.35 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли 10%-й водно-метанольный раствор (1:1 по объёму, 5 мл) избытка KOH и

оставляли перемешиваться при комнатной температуре на сутки до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{EtOAc}:\text{AcOH} = 100:1$, $R_f(\mathbf{297a})=0.8$, проявитель: УФ-лампа). Метанол упаривали, pH водного раствора доводили насыщенным раствором NaHSO_4 до 3-4 и экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток **300a-c**, являющийся смесью **300a**, **300b** и **300c** в соотношении 1:2:1, представлял собой жёлтый порошок. Общий выход смеси 42%.

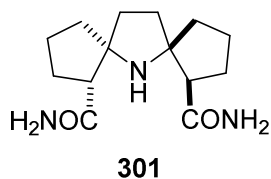


Щелочной гидролиз (5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-(метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксила (**298a**)

К раствору свежеполученного нитроксильного радикала **298a** (0.25 г; 1.11 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли избыток 10%-го водного раствора KOH (3 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре до завершения процесса. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 3:1$, $R_f(\mathbf{298a})=0.4$, проявитель: УФ-лампа). Метанол упаривали, pH водного раствора доводили насыщенным раствором NaHSO_4 до 3-4 и экстрагировали EtOAc (3×8 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток **294a,b**, являющийся смесью **294a** и **294b** в соотношении 1:1, представлял собой жёлтый порошок. Общий выход смеси 72%.

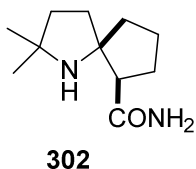


1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-дикарбоксамид (301)



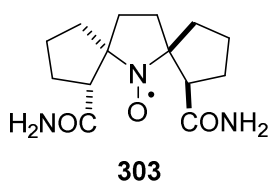
Сложный эфир **290** (1.51 г; 5.12 ммоль) растворяли в 80 мл метанола, насыщенного газообразным NH₃, помещали раствор в герметичную бомбу и нагревали на водяной бане при 60°C в течение 30 суток до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 1:2, R_f(**290**)=0.65, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Метанол упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CH₃OH:CHCl₃:NH₃(водн) = 50:50:1, R_f=0.3), а затем перекристаллизовывали из смеси CH₃OH:EtOAc = 1:5. Бесцветные кристаллы.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-2,2-Диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-6-карбоксамид (302)



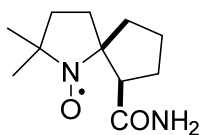
Сложный эфир **296** (1.67 г; 7.91 ммоль) растворяли в 30 мл метанола, насыщенного газообразным NH₃, помещали раствор в герметичную бомбу и нагревали на водяной бане при 60°C в течение 10 суток до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 1:2, R_f(**296**)=0.6, проявитель: «реактив Драгендорфа»). Метанол упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CH₃OH:CHCl₃ = 1:1, R_f=0.4), а затем перекристаллизовывали из смеси *n*-C₆H₁₄:EtOAc = 1:5. Бесцветные кристаллы.

1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[аминокарбонил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (303)



Раствор МСРВА (0.68 г; 3.92 ммоль) в сухом CHCl₃ (4 мл) прибавляли при перемешивании к раствору амина **301** (0.8 г; 3.02 ммоль) в смеси CH₃OH и сухого CHCl₃ (10 мл, 1:1 по объёму), охлаждённому в жидком азоте. Реакционной массе давали нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CH₃OH:CHCl₃ = 1:10, R_f=0.3, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (2×10 мл), органический слой отделяли и сушили безводным MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CH₃OH:CHCl₃ = 1:7). Жёлтый порошок.

(5*R*(*S*),6*R*(*S*))-6-Карбамоил-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил (304)



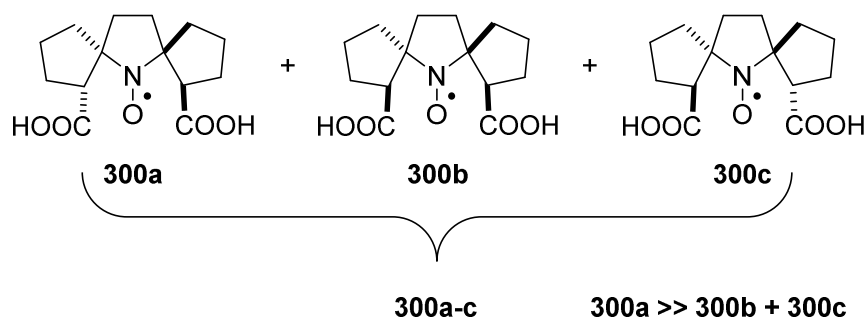
304

МСПВА (1.01 г; 5.88 ммоль) одной порцией прибавляли при перемешивании к раствору амина **302** (0.92 г; 4.70 ммоль) в сухом CHCl_3 (25 мл), замороженному в жидком азоте. Реакционной массе давали нагреться до комнатной температуры. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3 = 50:1$, $R_f=0.4$, проявитель: УФ-лампа, «реактив Драгендорфа»). Реакционную массу промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×15 мл), органический слой отделяли и сушили безводным MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}:\text{EtOAc} = 1:50$). Жёлтый порошок.

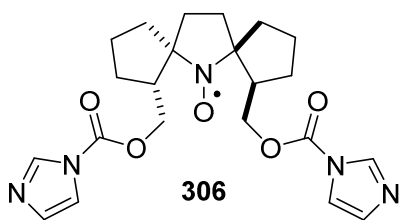
Восстановление (1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[метоксикарбонил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (297а) с последующим щелочным гидролизом и окислением

Процесс вели в атмосфере аргона. К водному раствору (3 мл) аскорбиновой кислоты (0.109 г; 6.21 ммоль) добавляли твёрдый Na_2CO_3 до $\text{pH}=5$. К полученному раствору прибавляли раствор нитроксильного радикала **297а** (0.175 г; 5.65 ммоль) в метаноле (2 мл) и оставляли смесь перемешиваться в течение 1,5 часов. Реакционную массу экстрагировали Et_2O (3×1 мл), фазы разделяли, диэтиловый эфир отдували током аргона. К остатку прибавляли избыток водно-метанольного раствора KOH и оставляли на 2 дня при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем реакционную массу продували кислородом воздуха в течение 8 часов. К остатку прибавляли раствор NaHSO_4 до $\text{pH}=3$ и экстрагировали EtOAc (3×2 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc}:\text{AcOH} = 10:100:1$) с получением неразделившейся смеси **300а-с**, а также чистой дикарбоновой кислоты **300а**, выделенной с выходом 45%. Чистую кислоту **300а** кристаллизовали из смеси $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc}:\text{AcOH} = 10:100:1$.

1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Дикарбокси-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (300а) – жёлтые кристаллы.



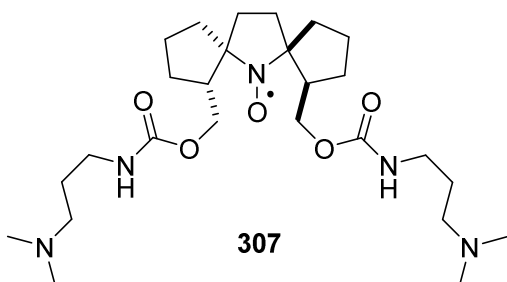
(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[({1*H*-имидазол-1-илкарбонил}окси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (306)



К раствору нитроксильного радикала **244** (0.268 г; 1.055 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) прибавляли раствор *N,N'*-карбонилдиимидазола (0.359 г; 2.216 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов до завершения реакции.

Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:2$, $R_f(\mathbf{244})=0.4$, проявитель: УФ-лампа). Реакционную массу разбавляли Et_2O и охлаждали в холодильнике в течение 2 часов. Выпадавший осадок отфильтровывали, промывали сухим Et_2O , высушивали на воздухе и кристаллизовали из CH_2Cl_2 . Жёлтые кристаллы.

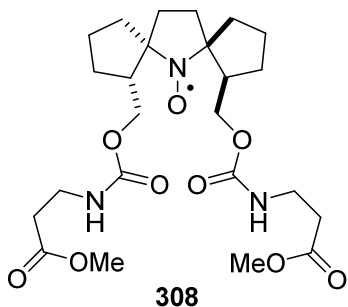
(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[(((3-(диметиламино)пропил)амино)карбонил)окси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (307)



К раствору нитроксильного радикала **306** (0.313 г; 0.708 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (6 мл) прибавляли *N,N*-диметилпропан-1,3-диамин (0.217 г; 2.12 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток до завершения реакции. Контроль за ходом

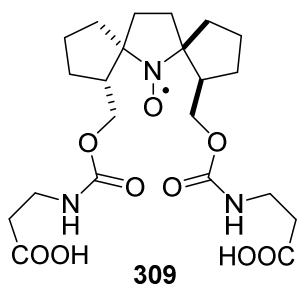
процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f(\mathbf{306})=0.5$, проявитель: УФ-лампа). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (Al_2O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH} = 10:1$, $R_f=0.6$). Жёлтое масло.

1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*)-1,8-Бис[(((3-метокси-3-оксопропил)амино)карбонил)окси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (308)



К раствору нитроксильного радикала **244** (0.675 г; 2.567 ммоль) в сухом ТГФ (8 мл) прибавляли метиловый эфир 3-изоцианатопропионовой кислоты (0.754 г; 5.846 ммоль) и кипятили в течение 3 суток до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O} = 1:5$, $R_f(\mathbf{244})=0.5$, $R_f(\mathbf{308})=0.35$, проявитель: УФ-лампа). Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , Et_2O , $R_f=0.35$). Жёлтый порошок.

1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*)-1,8-Бис[(((2-карбоксиэтил)амино)карбонил)окси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (309)



К раствору нитроксильного радикала **308** (1.21 г; 2.36 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли избыток 1%-го водного раствора NaOH (100 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре на сутки до завершения процесса. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , EtOAc, $R_f(\mathbf{308})=0.8$, проявитель: УФ-лампа). Метанол упаривали при пониженном давлении, pH водного раствора доводили насыщенным раствором NaHSO_4 до 3-4 и экстрагировали EtOAc (5×15 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным Na_2SO_4 , осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , EtOAc:HCOOH=50:1). Жёлтый порошок.

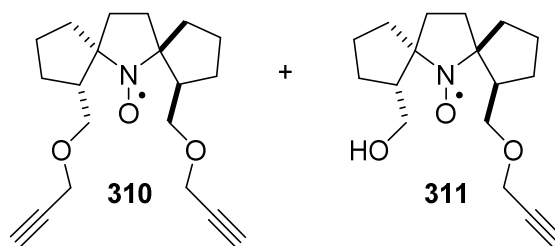
Алкилирование (1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила (244) пропаргилбромидом

К раствору нитроксильного радикала **244** (1.015 г; 3.99 ммоль) в сухом ТГФ (12 мл) прибавляли гидрид натрия (0.144 г; 5.99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси прибавляли раствор пропаргилбромида в толуоле (80%, 0.713 г; 5.99 ммоль) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 часов до завершения реакции. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O}=3:4$, проявитель: УФ-лампа).

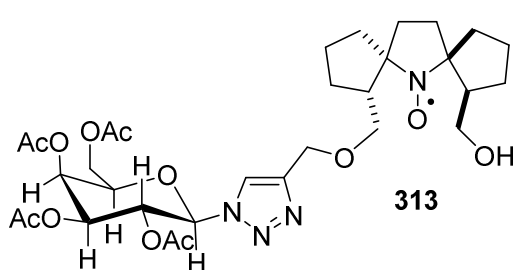
Реакционную массу нейтрализовывали ледяной уксусной кислотой, доводили её pH среды до 5-6, прибавляли диэтиловый эфир (15 мл) и промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл). Органическую фазу отделяли, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, от *n*-C₆H₁₄:Et₂O=3:1 до *n*-C₆H₁₄:Et₂O=1:4) с получением соединений **310** и **311**.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (**310**) – жёлтый порошок.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1-(Гидроксиметил)-8-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (**311**) – жёлтое масло.



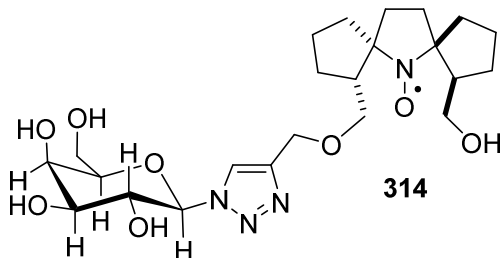
(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1-(Гидроксиметил)-8-((1-[2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-галактопиранозил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (**313**)



К раствору нитроксильного радикала **311** (0.269 г; 0.921 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли раствор азиды **312** (0.344 г; 0.921 ммоль) в EtOH (4 мл). Затем при перемешивании прибавляли раствор, полученный в результате смешивания насыщенного раствора CuSO₄ (210 мкл) и

аскорбиновой кислоты (0.19 г) в 2 мл воды. Реакционную массу перемешивали на воздухе при комнатной температуре в течение 12 часов до завершения реакции. Контроль за ходом процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, *n*-C₆H₁₄:Et₂O = 1:2, R_f(**311**)=0.45, проявитель: УФ-лампа). EtOH упаривали при пониженном давлении, к остатку приливали насыщенный раствор NaCl (8 мл) и экстрагировали CHCl₃ (2×15 мл). Органический слой отделяли, сушили безводным Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 20:1, R_f=0.4). Жёлтое стекло.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1-(Гидроксиметил)-8-((1-[β-D-галактопиранозил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил)-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил (314)

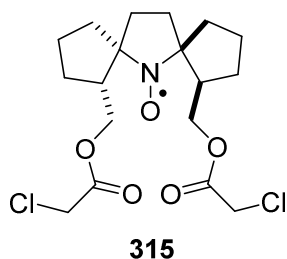


Соединение **313** (0.26 г; 0.391 ммоль) растворяли в метаноле, насыщенном газообразным NH₃, и оставляли при комнатной температуре на 3 суток до завершения реакции. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ (SiO₂, CHCl₃:CH₃OH = 7:1, R_f(**313**)=0.8, проявитель: УФ-лампа). Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO₂, от CHCl₃:CH₃OH = 3:1 до CHCl₃:CH₃OH = 2:1). Жёлтое стекло.

Восстановление нитроксильного радикала 314 системой цинк/муравьиная кислота для регистрации спектров ЯМР

К раствору нитроксильного радикала **314** (10 мг; 0.02 ммоль) в CD₃OD (0.4 мл) в небольшом стеклянном флаконе при интенсивном перемешивании прибавляли цинковую пыль (100 мг) и по каплям добавляли муравьиную кислоту (0.1 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10-15 минут. Раствор переносили в ампулу для ЯМР через наконечник пипетки с плотно вставленным бумажным фильтром. Флакон ополаскивали небольшим количеством смеси CD₃OD и этот раствор фильтровали в ту же ампулу для ЯМР до достижения нормального объёма образца ЯМР.

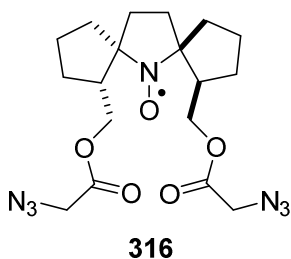
(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис{[(хлороацетил)окси]метил}-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан (315)



К раствору нитроксильного радикала **244** (1.045 г; 4.114 ммоль) в сухом хлороформе (8 мл), охлаждённому на ледяной бане, прибавляли DIPEA (2.08 г; 16.12 ммоль). К полученной смеси при охлаждении по каплям прибавляли раствор хлороацетилхлорида (1.48 г; 13.10 ммоль) в сухом хлороформе (5 мл) и перемешивали до завершения реакции. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ (*n*-C₆H₁₄: Et₂O = 1:2, R_f=0.6, проявитель: УФ-лампа). Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), затем раствором KH₂PO₄ (2×15 мл). Органический слой отделяли и сушили безводным MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном

давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O}=1:1$), а затем перекристаллизовывали из смеси $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O}=1:1$. Жёлтый порошок.

(1*R*(*S*),5*R*(*S*),7*R*(*S*),8*R*(*S*))-1,8-Бис{[(азидоацетил)окси]метил}-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан (316)



316

К раствору нитроксильного радикала **315** (0.487 г; 1.197 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) прибавляли NaN_3 (0.311 г; 4.785 ммоль) и кипятили смесь в течение суток до завершения реакции. Контроль полноты протекания процесса осуществляли с помощью ТСХ ($n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{EtOAc} = 2:1$, $R_f(\mathbf{316})=0.45$, $R_f(\mathbf{315})=0.55$, проявитель: УФ-лампа). Реакционную массу разбавляли насыщенным раствором NaCl (20 мл) и экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединённые органические экстракты сушили безводным MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке (SiO_2 , $n\text{-C}_6\text{H}_{14}:\text{Et}_2\text{O}=1:1$. Жёлтое масло.

Выводы

1. Установлено, что использование модифицированной литературной методики получения гексагидро-1*H*,6*H*-циклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазола из 4-хлорбутирилхлорида позволяет упростить синтез 1,8-бис[гидроксиметил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксила и получать его с выходом 35% за 11 стадий из доступного сырья. Показано, что этот спироциклический радикал отличается высокой устойчивостью к восстановлению, превышающей устойчивость всех известных нитроксильных радикалов с двумя спироциклическими фрагментами в окружении радикального центра.

2. Обнаружено, что окисление (2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-6-ил)метилацетата и {6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}ди(метилен)диацетата в соответствующие нитроксильные радикалы под действием *m*-хлорнадбензойной кислоты может сопровождаться формальным дегидрированием спироциклопентанового фрагмента.

3. Показано, что в условиях активации ОН-группы в 6-гидроксиметил-1-азаспиро[4,4]нонанах для 1-незамещенных производных происходит реакция внутримолекулярного алкилирования по атому азота с образованием четырёхчленного цикла, для 1-алкокси- и 1-ацилоксипроизводных протекает перегруппировка с образованием изомерных октагидроциклопента[*c*]азепинов, а для 1-оксила происходит восстановление радикала с последующим алкилированием по атому кислорода. В этих же условиях (гексагидро-6'*H*-спиро[циклопентан-1,3'-циклопента[*c*]пирроло[1,2-*b*]изоксазол]-2-ил)метанол и {6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-1,8-диил}диметанол претерпевают циклизацию с образованием конденсированных пентациклических систем, содержащих один или два азетидиновых цикла.

4. Обнаружено, что 1,8-бис[метоксикарбонил]-6-азадиспиро[4.1.4.2]тридекан-6-оксил и 6-(метоксикарбонил)-2,2-диметил-1-азаспиро[4.4]нонан-1-оксил, в отличие от их диамагнитных предшественников, легко претерпевают изменение конфигурации асимметрических центров при сложноэфирных группах.

5. Показано, что функционализация нитроксильных радикалов со спиро-(2-гидроксиметил)циклопентановыми фрагментами возможна через ацилирование и алкилирование ОН-групп в спироциклических фрагментах. С помощью этих превращений получены спиновые метки, способные присоединяться к биомолекулам через ацилирование или азид-алкиновое циклоприсоединение и сочетающие высокую устойчивость к восстановлению с повышенными временами спиновой релаксации T_1 и T_m при температурах 80-120 К.

Список используемой литературы

1. Klare J. P., Steinhoff H. J. Spin labeling EPR // *Photosynth. res.* – 2009. – V. 102. – N. 2-3. – P. 377-390.
2. Klare J. P. Site-directed spin labeling EPR spectroscopy in protein research // *Biol. chem.* – 2013. – V. 394. – N. 10. – P. 1281-1300.
3. Shelke S. A., Sigurdsson S. T. Site-Directed Nitroxide Spin Labeling of Biopolymers. // *Structural information from spin-labels and intrinsic paramagnetic centres in the biosciences.* – Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. – P. 121-162.
4. Berliner L. J., Eaton S. S., Eaton G. R. (ed.) *Distance measurements in biological systems by EPR.* – Springer Science & Business Media, 2006. – V. 19. – P. 2-28.
5. Федорова О. С., Цветков Ю. Д. Импульсный двойной электрон-электронный резонанс в структурных исследованиях спин-меченых нуклеиновых кислот // *Acta Naturae (русскаяязычная версия).* – 2013. – Т. 5. – №. 1 (16).
6. Thankamony A.S.L., Wittmann J.J., Kaushik M., Corzilius B. Dynamic nuclear polarization for sensitivity enhancement in modern solid-state NMR // *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* – 2017. – V. 102. – P. 120-195.
7. Singewald K., Lawless M. J., Saxena S. Increasing nitroxide lifetime in cells to enable in-cell protein structure and dynamics measurements by electron spin resonance spectroscopy // *J. Magn. Reson.* – 2019. – V. 299. – P. 21-27.
8. Applications of nitroxide spin labels to structural biology / Klug C. S., Lerch M. T., Feix J. B. // *Nitroxides: synthesis, properties and applications / Ouari, O., Giggles, D., Eds.* – Royal Society of Chemistry – CPI Group (UK) Ltd, Croydon, CR0 4YY, UK, 2021. – P. 392-419.
9. Pierro A., Drescher M. Dance with spins: site-directed spin labeling coupled to electron paramagnetic resonance spectroscopy directly inside cells // *Chem. Comm.* – 2023.
10. Azarkh M., Okle O., Eyring Ph., Dietrich D.R., Drescher M. Evaluation of spin labels for in-cell EPR by analysis of nitroxide reduction in cell extract of *Xenopus laevis* oocytes // *J. Magn. Reson.* – 2011. – V. 212. – N. 2. – P. 450-454.
11. Jagtap A.P., Krstic I., Kunjir N.C., Hansel R., Prisner T.F., Sigurdsson S.Th. Sterically shielded spin labels for in-cell EPR spectroscopy: analysis of stability in reducing environment // *Free Radic. Res.* – 2015. – V. 49. – N. 1. – P. 78-85.
12. Ketter S., Daika M., Rogozhnikova O., Dobrynin S.A., Tormyshev V. M., Bagryanskaya E.G., Joseph B. In situ distance measurements in a membrane transporter using maleimide functionalized orthogonal spin labels and 5-pulse electron-electron double resonance spectroscopy // *JMRO.* – 2022. – V. 10. – P. 100041.

-
13. Ovcherenko S.S., Chinak O.A., Chechushkov A.V., Dobrynin S.A., Kirilyuk I.A., Krumkacheva O.A., Richter V.A., Bagryanskaya E.G. Uptake of cell-penetrating peptide r12 by human lung cancer cells: Monitoring by electron paramagnetic resonance and confocal laser scanning microscopy // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – N. 18. – P. 5442.
 14. Kuzhelev A.A., Strizhakov R.K., Krumkacheva O.A., Polienko Yu.F., Morozov D.A., Shevelev G.Yu., Pyshnyi D.V., Kirilyuk I.A., Fedin M.V., Bagryanskaya E.G. Room-temperature electron spin relaxation of nitroxides immobilized in trehalose: Effect of substituents adjacent to NO-group // *J. Magn. Reson.* – 2016. – V. 266. – P. 1-7.
 15. Kathirvelu V., Smith Ch., Parks Ch., Mannan Md.A., Miura Yo., Takeshita K., Eaton S.S., Eaton G.R. Relaxation rates for spirocyclohexyl nitroxyl radicals are suitable for interspin distance measurements at temperatures up to about 125 K // *Chem. Comm.* – 2009. – N. 4. – P. 454 - 456.
 16. Kirilyuk I.A., Polienko Yu.F., Krumkacheva O.A., Strizhakov R.K., Gatilov Yu.V., Grigor'ev I.A., Bagryanskaya E.G. Synthesis of 2,5-bis(spirocyclohexane)-substituted nitroxides of pyrroline and pyrrolidine series, including thiol-specific spin label: an analogue of MTSSL with long relaxation time // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 18. – P. 8016-8027.
 17. Rajca A., Kathirvelu V., Roy S.K., Pink M., Rajca S., Sarkar S., Eaton S.S., Eaton G.R. A spirocyclohexyl nitroxide amino acid spin label for pulsed EPR spectroscopy distance measurements // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – N. 19. – P. 5778-5782.
 18. Braun T.S., Widder P., Osswald U., Groß L., Williams L., Schmidt M., Helmle I., Summerer D., Drescher M. Isoindoline-Based Nitroxides as Bioresistant Spin Labels for Protein Labeling through Cysteines and Alkyne-Bearing Noncanonical Amino Acids // *ChemBioChem*. – 2020. – V. 21. – N. 7. – P. 958-962.
 19. Karthikeyan G., Bonucci A., Casano G., Gerbaud G., Abel S., Thomé V., Kodjabachian L., Magalon A., Guigliarelli B., Belle V., Ouari O., Mileo E. A Bioresistant Nitroxide Spin Label for In-Cell EPR Spectroscopy: In Vitro and In Oocytes Protein Structural Dynamics Studies // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. – N. 5. – P. 1366-1370.
 20. Dobrynin S.A., Usatov M.S., Zhurko I.F., Morozov D.A., Polienko Yu.F., Glazachev Yu.I., Parkhomenko D.A., Tyumetsev M.A., Gatilov Yu.V., Chernyak E.I., Bagryanskaya E.G., Kirilyuk I.A. A simple method of synthesis of 3-carboxy-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidine-1-oxyl and preparation of reduction-resistant spin labels and probes of pyrrolidine series // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – N. 19. – P. 5761.

-
21. Dobrynin S.A., Glazachev Yu.I., Gatilov Yu.V., Chernyak E.I., Salnikov G.E., Kirilyuk I.A. Synthesis of 3,4-bis(hydroxymethyl)-2,2,5,5-tetraethylpyrrolidin-1-oxyl via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide to activated alkene // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – N. 10. – P. 5392-5397.
 22. Sowiński M.P., Gahlawat S., Warnke A.-L., Lund B.A., Hopmann K.H., Lovett J.E., Marius Myreng Haugland M.M. Conformational tuning improves the stability of spirocyclic nitroxides with long paramagnetic relaxation times. – 2022.
 23. Edeleva M.V., Parkhomenko D.A., Morozov D.A., Dobrynin S.A., Trofimov D.G., Kanagatov B., Kirilyuk I.A., Bagryanskaya E.G. Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reaction // *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* – 2014. – V. 52. – N. 7. – P. 929-943.
 24. Morozov D. A., Kirilyuk I. A., Komarov D. A., Goti A., Bagryanskaya I. Yu., Kuratieva N.V., Grigor'ev I. A. Synthesis of a Chiral C₂-Symmetric Sterically Hindered Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 23. – P. 10688 - 10698.
 25. Khoroshunova Yu.V., Morozov D.A., Taratayko A.I., Gladkikh P.D., Glazachev Yu.I., Kirilyuk I.A. Synthesis of 1-Azaspiro[4.4]nonan-1-oxyls via Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – V. 15. – N. 1. – P. 2036-2042.
 26. Berthet M., Cheviet Th., Dujardin G., Parrot I., Martinez J. Isoxazolidine: a privileged scaffold for organic and medicinal chemistry // *Chem. Rev.* – 2016. – V. 116. – N. 24. – P. 15235-15283.
 27. Sasano Y., Nagasawa Sh., Yamazaki M., Shibuya M., Park J., Iwabuchi Yo. Highly chemoselective aerobic oxidation of amino alcohols into amino carbonyl compounds // *Angew. Chem.* – 2014. – V. 126. – N. 12. – P. 3300-3304.
 28. Takahashi S., Kusumi T., Sato Yo., Inouye Yu., Kakisawa H. A Convenient Synthesis of Condensed Cyclopentane System. Annelation by Intramolecular 1,3-Dipolar Addition of Nitrones // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1981. – V. 54. – N. 6. – P. 1777-1780.
 29. Green T.W., Wuts P.G. Protection for the Amino group // *Protective Groups in Organic Synthesis.* – 1999. - P. 494-653.
 30. Bobbitt J. M., BrüCkner C., Merbouh N. Oxoammonium-and Nitroxide-Catalyzed Oxidations of Alcohols // *Organic Reactions.* – 2004. – P. 103-424.

-
31. Hiraoka S., Matsumoto T., Matsuzaka K., Sato T., Chida N. Approach to Fully Substituted Cyclic Nitrones from N-Hydroxylactam Derivatives: Development and Application to the Total Synthesis of Cylindricine C // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N. 13. – P. 4381-4385.
 32. Hoover J. M., Ryland B. L., Stahl S. S. Mechanism of copper (I)/TEMPO-catalyzed aerobic alcohol oxidation // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – N. 6. – P. 2357-2367.
 33. Whisler M. C., Beak P. Synthetic applications of lithiated N-Boc allylic amines as asymmetric homoenolate equivalents // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – N. 4. – P. 1207-1215.
 34. Lu J., Bart A. G., Wu Q., Criscione K. R., McLeish M. J., Scott E. E. Structure-Based Drug Design of Bisubstrate Inhibitors of Phenylethanolamine N-Methyltransferase Possessing Low Nanomolar Affinity at Both Substrate Binding Domains // *J. Med. Chem.* – 2020. – V. 63. – N. 22. – P. 13878-13898.
 35. LeBel N. A., Balasubramanian N. Stereospecific Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines: an Efficient Total Synthesis of (±)-Pumiliotoxin C // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – V. 111. – N. 9. – P. 3363-3368.
 36. Park J. Y., Kadota I., Yamamoto Y. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of β -Amino Cyclic Ethers via the Intramolecular Reaction of γ -Alkoxyallylstannane with Imine // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – N. 13. – P. 4901-4908.
 37. Mancuso A. J., Swern D. Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis // *Synthesis*. – 1981. – V. 1981. – N. 03. – P. 165-185.
 38. Simay A., Prokal L., Bodor N. Oxidation of aryloxyaminoalcohols with activated dimethylsulfoxide; a novel C-N oxidation facilitated by neighboring group effect // *Tetrahedron*. – 1989. – V. 45. – N. 13. – P. 4091-4102.
 39. Keirs D., Overton K. Conversion of Amines into Imines by Swern Oxidation // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – N. 21. – P. 1660-1661.
 40. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: a Guide to Current Common Practice. Activated Dimethyl Sulfoxide. – Springer Science & Business Media, 2006. – Ch. 2. – P. 97-179.
 41. Parikh J. R., Doering W. E. Sulfur trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – N. 21. – P. 5505-5507.
 42. Langlois N., Radom M. O. Stereoselective Synthesis of (2S,3S)-3-N-Benzylaminoprolinol and (7S,8R)-7-N-Benzylaminopyrrolizidin-3-one // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – N. 8. – P. 857-860.

-
43. Nagaraju K., Ni D., Ma D. Total Synthesis of Kopsinitarine E // *Angew. Chem.* – 2020. – V. 132. – N. 49. – P. 22223-22226.
44. Ni D., Wei Y., Ma D. Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Carbazolones to 2-Chloroacrylonitrile: Total Synthesis of 5,22-Dioxokopsane, Kopsinidine C, and Demethoxycarbonylkopsin // *Angew. Chem.* – 2018. – V. 130. – N. 32. – P. 10364-10368.
45. Dess D. B., Martin J. C. A Useful 12-I-5 Triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – N. 19. – P. 7277-7287.
46. Linderman R. J., Graves D. M. Oxidation of Fluoroalkyl-Substituted Carbinols by the Dess-Martin Reagent // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – N. 3. – P. 661-668.
47. Fjelbye K., Marigo M., Clausen R. P., Juhl K. Enantioselective Fluorination of Spirocyclic β -Prolinals Using Enamine Catalysis // *Synlett.* – 2017. – V. 13. – N. 04. – P. 425-428.
48. Micheli F., Cavanni P., Bettati M., Bonanomi G., Di Fabio R., Fazzolari E., Marchioro C., Roscic M., Tarsi L., Visentini F., Zonzini L., Worby A. 1-Heteroaryl-6-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[4.1.0]heptane: Further insights into a class of triple re-uptake inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – N. 11. – P. 3451-3461.
49. Galli R., Dobler M., Guller R., Stahl R., Borschberg H.-J. Synthesis of Aristotelia-Type Alkaloids, Part XVI: Syntheses of the Natural Products (-)-Serratenone and (+)-11,12-Didehydromakonin-10-one // *Helv. Chim. Acta.* – 2002. – V. 85. – N. 10. – P. 3400-3413.
50. Itoh T., Yamazaki N., Kibayashi C. Asymmetric Synthesis of (-)-Adaline // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – N. 15. – P. 2469-2472.
51. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: a Guide to Current Common Practice. Chromium-based Reagents. – Springer Science & Business Media, 2006. – Ch. 1. – P. 1-95.
52. Luzzio F. A. The Oxidation of Alcohols by Modified Oxochromium (VI)-Amine Reagents // *Organic Reactions.* – 1998. – V. 53. – P. 1-23.
53. Rouchaud A., Braekman J. C. Synthesis of New Analogues of the Tetraonerines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – P. 2666-2674.
54. Krishna M. C., DeGraff W., Hankovszky O. H., Sar C. P., Kalai T., Jeko J., Russo A., Mitchell J. B., Hideg K. Studies of Structure-Activity Relationship of Nitroxide Free Radicals and Their Precursors as Modifiers Against Oxidative Damage // *J. Med. Chem.* – 1998. – V. 41. – N. 18. – P. 3477-3492.

-
55. Lanes R. M., Lee D. G. Chromic Acid Oxidation of Alcohols: A simple experiment on reaction rates // *J. Chem. Educ.* – 1968. – V. 45. – N. 4. – P. 269.
56. Airiau E., Girard N., Pizzeti M., Salvadori J., Taddei M., Mann A. Hydroformylation of Alkenylamines. Concise Approaches Toward Piperidines, Quinolizidines, and Related Alkaloids // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – V. 24. – P. 8670-8673
57. Clark J. S., Hodgson P. B., Goldsmith M. D., Blake A. J., Cooke P. A., Street L. J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 2. Stereoselective synthesis of bicyclic amines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 2001. – N. 24. – P. 3325-3337.
58. Pandya K., Dietrich D., Seibert J., Vederas J. C., Odermatt A. Synthesis of sterically encumbered 11 β -aminoprogesterone derivatives and evaluation as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – N. 21. – P. 6274-6281.
59. Shibata Y., Kosuge Y., Mizukoshi T., Ogawa S. Chemical modification of the sugar part of methyl acarviosin: synthesis and inhibitory activities of nine analogues // *Carbohydr. Res.* – 1992. – V. 228. – N. 2. – P. 377-398.
60. Lescop C., Mévellec L., Huet F. A new synthesis of 2-azabicyclo[2.1.1]hexanes // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – N. 12. – P. 4187-4193.
61. Mazzini C., Lebreton J., Alphand V., Furstoss R. Enantiodivergent Chemoenzymatic Synthesis of (R)- and (S)- β -Proline in High Optical Purity // *J. Org. Chem.* – 1997. – N. 62. – P. 5215-5218.
62. Zhao M., Li J., Song Zh., Desmond R., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J. A Novel Chromium Trioxide Catalyzed Oxidation of Primary Alcohols to the Carboxylic Acids // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – N. 30. – P. 5323-5326.
63. Henneböhle M., Le Roy P-Y., Hein M., Ehrler R., Jager V. Isoxazolinium Salts in Asymmetric Synthesis. 1. Stereoselective Reduction Induced by a 3'-Alkoxy Stereocentre. A New Approach to Polyfunctionalized β -Amino Acids*[1, 2] // *Z. Naturforsch. B.* – 2004. – V. 59. – N. 4. – P. 451-467.
64. Corey E. J., Schmidt G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. – N. 5. – P. 399-402.
65. Pandey G., Dumbre Sh. G., Islam Khan M., Shababb M., Puranik V. G. A β -lactam-azasugar hybrid as a competitive potent galactosidase inhibitor // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – N. 45. – P. 7923-7926.

-
66. Schabbert S., Pierschbacher M. D., Matternb R.-H., Goodman M. Incorporation of (2*S*,3*S*) and (2*S*,3*R*) β -Methyl Aspartic Acid into RGD-Containing Peptides // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V. 10. – N. 10. – p. 3331-3337.
67. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: a Guide to Current Common Practice. Ruthenium-based Oxidations. – Springer Science & Business Media, 2006. – Ch. 4. – P. 215-240.
68. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids: a Guide to Current Common Practice. Ruthenium Tetroxide and Other Ruthenium Compounds. – Springer Science & Business Media, 2007. – Ch. 5. – P. 61-78.
69. Vicario J. L., Reboredo S., Badia D., Carrillo L. Organocatalytic Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides and α , β -Unsaturated Aldehydes // *Angew. Chem.* – 2007. – V. 119. – N. 27. – P. 5260-5262.
70. Park J., Tian G. R., Kim D. H. Synthesis of Optically Active 2-Alkyl-3,4-iminobutanoic Acids. β -Amino Acids Containing an Aziridine Heterocycle // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – N. 11. – P. 3696-3703.
71. Falorni M., Giacomelli G., Satta M., Cossu S. General and Versatile Approach to the Synthesis of Optically Active 5-Alkylpiperazine-2-carboxylic Acids // *Synthesis.* – 1994. – V. 1994. – N. 04. – P. 391-395.
72. Prashad M., Kim H-Yo., Lu Ya., Liu Yu., Har D., Repic O., Blacklock T. J., Giannousis P. The First Enantioselective Synthesis of (2*R*,2'*R*)-threo-(+)-Methylphenidate Hydrochloride // *J. Org. Chem.* – 1999. – N. 64. – P. 1750-1753.
73. Shishido Y., Ito F., Morita H., Ikunaka M. Stereoselective synthesis of a novel 2-aza-7-oxabicyclo[3.3.0]octane as neurokinin-1 receptor antagonist // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – N. 24. – P. 6887-6890.
74. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids: a Guide to Current Common Practice. TEMPO-Mediated Oxidations. – Springer Science & Business Media, 2007. – Ch. 6. – P. 79-103.
75. Anelli P. L., Biffi C., Montanari F., Quici S. Fast and Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes or to Carboxylic Acids and of Secondary Alcohols to Ketones Mediated by Oxoammonium Salts under Two-Phase Conditions // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – N. 12. – P. 2559-2562.
76. Zhao M., Li J., Mano E., Song Zh., Tschaen D. M., Grabowski E. J. J., Reider P. J. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids with Sodium Chlorite Catalyzed by TEMPO and Bleach // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – N. 7. – P. 2564-2566.

-
77. Epp J. B., Widlanski T. S. Facile Preparation of Nucleoside-5'-carboxylic Acids // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – N. 1. – P. 293-295.
78. Cella J. A., Kelley J. A., Kenehan E. F. Nitroxide-catalyzed oxidation of alcohols using m-chloroperbenzoic acid. New method // J. Org. Chem. – 1975. – V. 40. – N. 12. – P. 1860-1862.
79. Semmelhack M. F., Schmid Ch. R., Cortés D. A., Chou Ch. S. Oxidation of alcohols to aldehydes with oxygen and cupric ion, mediated by nitrosonium ion // J. Am. Chem. Soc. – 1984. – V. 106. – N. 11. – P. 3374-3376.
80. De Luca L. Giacomelli G., Masala S., Porcheddu A. Trichloroisocyanuric/TEMPO Oxidation of Alcohols under Mild Conditions: a Close Investigation // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – N. 12. – P. 4999-5001.
81. Wu L., Jiang J., Jin Y., Kallemeijn W. W., Kuo Ch.-L., Artola M., Dai W., van Elk C., van Eijk M., van der Marel G. A., Codée J. D. C., Florea B. I., Aerts J. M. F. G., Overkleeft H. S., Davies G. J. Activity-based probes for functional interrogation of retaining β -glucuronidases // Nat. Chem.. Biol. – 2017. – V. 13. – N. 8. – P. 867-873.
82. Medina J. R. et al. Structure-Based Design of Potent and Selective 3-Phosphoinositide-Dependent Kinase-1 (PDK1) Inhibitors // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – N. 6. – P. 1871-1895.
83. Bagmare S., Varada M., Banerjee A., Kumar V. A. Synthesis of all four nucleoside-based β -amino acids as protected precursors for the synthesis of polyamide-DNA with alternating α -amino acid and nucleoside- β -amino acids // Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – N. 3. – P. 1210-1216.
84. Temperini A., Aiello D., Mazzotti F., Athanassopoulos C. M., De Luca P., Siciliano C. 3-Diaminopropanols Obtained from *d*-Serine as Intermediates in the Synthesis of Protected 2,3-*l*-Diaminopropanoic Acid (*l*-Dap) Methyl Esters // Molecules. – 2020. – V. 25. – N. 6. – P. 1313.
85. Tojo G., Fernandez M. I. Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids: a Guide to Current Common Practice. Oxidation of Alcohols to Carboxylic Acids via Isolated Aldehydes. – Springer Science & Business Media, 2007. – Ch. 7. – P. 105-109.
86. Erdsack J., Krause N. An approach towards azafuranomycin analogs by gold-catalyzed cycloisomerization of allenes: synthesis of (α S,2R)-(2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl) glycine // Beilstein J. Org. Chem. – 2013. – V. 9. – N. 1. – P. 1936-1942.

-
87. Tymtsunik A. V., Bilenko V. A., Grygorenko O. O., Komarov I. V. Gram-Scale Synthesis of 3, 5-Methanonipicotic Acid, a Nonchiral Bicyclic β -Amino Acid // *Synlett.* – 2014. – V. 25. – N. 03. – P. 355-358.
88. Feskov I. O., Golub B. O., Vashchenko B. V., Levterov V. V., Kondratov I. S., Grygorenko O. O., Haufe G. GABA analogues and related mono-/bifunctional building blocks derived from the fluorocyclobutane scaffold // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – N. 30. – P. 4755-4767.
89. Asao N., Uyehara T., Tsukada N., Yamamoto Yo. Asymmetric Synthesis of a β -Lactam Framework via the Conjugate Addition of Amidocuprates (I) to Chiral Enoates // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1995. – V. 68. – N. 8. – P. 2103-2111.
90. D'hooghe M., Tehrani K. A., Buyck Ch., De Kimpe N. Conjugate addition of 2-(bromomethyl)- and 2-(2-bromoethyl)piperidine to alkyl acrylates: application towards the synthesis of 2-(methoxycarbonyl)indolizidine // *Arkivoc.* – 2010. – N. 3. – P. 93-101.
91. Proshin A. N., Serkov I. V., Lermontov A. S., Shevtsova E. F., Neganova M. E., Bachurina S. O. Novel bicyclic derivatives of 1,3-selenazine // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – V. 62. – N. 1. – P. 142-146.
92. Gini A., Bamberger J., Luis-Barrera J., Zurro M., Mas-Balleste R., Aleman J., Mancheno O. G. Synthesis of 3-Benzazepines by Metal-Free Oxidative C–H Bond Functionalization–Ring Expansion Tandem Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – N. 24. – P. 4049-4056.
93. Piper J. R., Rose L. M., Johnston Th. P. Hydroxy Derivatives of S-2-(3-Aminopropylamino)ethyl Dihydrogen Phosphorothioate and Related Compounds as Antiradiation Agents // *J. Med. Chem.* – 1975. – V. 18. – N. 8. – P. 803-812.
94. Haussener T. J., Sebahar P. R., Reddy H. P. K., Williams D. L., Looper R. E. A practical synthesis of *N*-alkyl- and *N,N'*-dialkyl-polyamines // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N. 26. – P. 2845-2848.
95. Kóbor J., Fulop F., Bernath G., Sohar P. Saturated heterocycles – 113: Synthesis and stereochemical investigation of *cis*- and *trans*-1-substituted 7,8-dimethoxy-1,4,5,9b-tetrahydro-2*H*-azeto[2,1-*a*]isoquinolines // *Tetrahedron.* – 1987. – V. 43. – N. 8. – P. 1887-1894.
96. Znamenskii V. V., Kovtun V. Yu., Terekhov A. V., Titov B. A., Plakhotnik V. M., Yashunskii V. G. Adamantane derivatives. V. Synthesis and radioprotective properties of *N*-adamantyl derivatives of aminothiols // *Pharm. Chem. J.* – 1983. – V. 17. – N. 10. – P. 716-721.

-
97. Zefirova O. N., Nurieva E. V., Chupakhin V. I., Semenova I. S., Peregud D. I., Onufriev M. V., Gulyaeva N. V. Design, synthesis and biotest of a bicyclo[3.3.1]nonane analogue of 2-amino-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazine // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – N. 6. – P. 323-325.
98. Sherwood T. C., Trotta A. H., Snyder S. A. A Strategy for Complex Dimer Formation When Biomimicry Fails: Total Synthesis of Ten Coccinellid Alkaloids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N. 27. – P. 9743-9753.
99. Ledoux S., Marchalant E., Celerier J.-P., Lhomme G. Syntheses from chiral heterocyclic β -amino esters. A new versatile access to pyrrolizidine and quinolizidine alkaloids // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N. 32. – P. 5397-5399.
100. Zhai H., Parvez M., Back T. G. A Highly Stereoselective Synthesis of (-)-(*ent*)-Julifloridine from the Cyclization of an Alanine-Derived Chloroamine with an Acetylenic Sulfone // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – N. 10. – P. 3853-3858.
101. Kenis S., D'hooghe M., Verniest G., Thi T. A. D., The, Ch. Ph., Nguyen T. V., De Kimpe N. Synthesis of 1-Alkyl-2-(trifluoromethyl)azetidines and Their Regiospecific Ring Opening toward Diverse α -(Trifluoromethyl) Amines via Intermediate Azetidinium Salts // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 14. – P. 5982-5992.
102. Spallek M. J., Riedel D., Rominger F., Hashmi A. S. H., Trapp O. Six-Membered, Chiral NHCs Derived from Camphor: Structure–Reactivity Relationship in Asymmetric Oxindole Synthesis // *Organometallics.* – 2012. – V. 31. – N. 3. – P. 1127-1132.
103. Bren V. A., Tolpygin I. E., Revinskii Yu. V., Tikhomirova K. S., Dubonosov A. D., Minkin V. I. Synthesis and properties of polymer chemosensors based on 1-vinylimidazole // *Arkivoc.* – 2018. – N. part vii. – P. 28-38.
104. Back T. G., Nakajima K. A Convenient New Route to Piperidines, Pyrrolizidines, Indolizidines, and Quinolizidines by Cyclization of Acetylenic Sulfones with β - and γ -Chloroamines. Enantioselective Total Synthesis of Indolizidines (-)-167B, (-)-209D, (-)-209B, and (-)-207A // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – N. 15. – P. 4543-4552.
105. Cheng X.-Y., Li Y.-H., Tang Sh., Zhang X., Wang Y.-X., Wang Sh.-G., Jiang J.-D., Li Y.-H., Song D.-Q. Synthesis and evaluation of halogenated 12*N*-sulfonyl matricin butanes as potential anti-coxsackievirus agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 126. – P. 133-142.
106. Pang S. H., Lee L.-Ch., Sakwa-Novak M. A., Lively R. P., Jones Ch. W. Design of Aminopolymer Structure to Enhance Performance and Stability of CO₂ Sorbents: Poly(propylenimine) vs Poly(ethylenimine) // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – N. 10. – P. 3627-3630.

-
107. Zhang Y., Duan D., Zhong Y., Guo X.-A., Guo J., Gou J., Gao Z., Yu B.. Fe (III)-catalyzed Aerobic Intramolecular N–N Coupling of Aliphatic Azides with Amines // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 13. – P. 4960-4965.
108. Wang C., Abboud K. A., Phanstiel IV O. Synthesis and Characterization of *N1*-(4-Toluenesulfonyl)-*N1*-(9-anthracenemethyl)triamines // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – N. 22. – P. 7865-7868.
109. Gerschel P. Battistella B., Siegmund D., Ray K., Apfel U.-P. Electrochemical CO₂ Reduction – The Effect of Chalcogenide Exchange in Ni-Isocyclam Complexes // *Organometallics.* – 2020. – V. 39. – N. 9. – P. 1497-1510.
110. Li J., Lin N., Yu L., Zhang Ya. Synthesis of β -prolinols via [3+2] cycloaddition and one-pot programmed reduction: Valuable building blocks for polyheterocycles // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N. 51. – P. 5777-5780.
111. Amat M., Perez M., Proto S., Gatti T., Bosch J. First Enantioselective Synthesis of the Diazatricyclic Core of Madangamine Alkaloids // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – N. 31. – P. 9438-9441.
112. Wales S. M., Merisor E. G., Adcock H. V., Pearce Ch. A., Strutt I. R., Lewis W., Hamza D., Moody Ch. J. Diastereoselective Synthesis of Highly Substituted, Amino- and Pyrrolidino-Tetrahydrofurans as Lead-Like Molecular Scaffolds // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – N. 32. – P. 8233-8239.
113. Schmidt M. F., Korb O., Howard N. I., Dias M. V. B., Blundell T. L., Abell Ch. Discovery of Schaeffer's Acid Analogues as Lead Structures of Mycobacterium Tuberculosis Type II Dehydroquinase Using a Rational Drug Design Approach // *ChemMedChem.* – 2013. – V. 8. – N. 1. – P. 54-58.
114. Li K. Y., Jiang J., Witte M. D., Kallemeijn W. W., Donker-Koopman W. E., Boot R. G., Aerts J. M. F. G., Codée J. D. C., van der Marela G. A., Overkleeft H. S. Exploring functional cyclophellitol analogues as human retaining beta-glucosidase inhibitors // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – N. 39. – P. 7786-7791.
115. Bradshaw B., Evans P., Fletcher J., Lee A. T. L., Mwashimba P. G., Oehlrich D., Thomas E. J., Davies R. H., Allen B. C. P., Broadley K. J., Hamrouni A., Escargueil Ch. Synthesis of 5-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-[1*H*]-2-benzazepin-4-ones: selective antagonists of muscarinic (M₃) receptors // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – N. 12. – P. 2138-2157.
116. Kumar I., Bhide S. R., Rode C. V. Asymmetric synthesis of a 3, 4-substituted pyrrolidine by L-proline catalyzed direct *enolexo* aldolization // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2007. – V. 18. – N. 10. – P. 1210-1216.

-
117. Murray A. T., Packard E., Nortcliffe A., Lewis W., Hamza D., Jones G., Moody Ch. J. Synthesis of Epibatidine Analogues by Pyrrole Diels-Alder Reactions: Rapid Access to Azabicyclo[2.2.1]heptane and 3,8-Diazabicyclo[3.2.1]octane Scaffolds for Library Synthesis // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – N. 1. – P. 138-148.
118. Rodriguez-Lucena D., Morin M. S. T., Compain P. Concise Synthesis of Bicyclic Aminals by Way of Catalytic Intramolecular CH Amination and Evaluation of Their Reactivity as Iminium Precursors // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – V. 8. – N. 3. – P. 155-162.
119. Bonini C., Chiummiento L., Di Blasio N., Funicello M., Lupattelli P., Tramutola F., Berti F., Ostric A., Miertus S., Frecer V., Kong D.-X. Synthesis and biological evaluation of new simple indolic non peptidic HIV Protease inhibitors: The effect of different substitution patterns // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – N. 17. – P. 4792-4802.
120. Shindo M., Fukuda Y., Shishido K. The efficient entry into the tricyclic core of halichlorine // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – N. 6. – P. 929-932.
121. Denis A., Crouzel C. Synthesis and labelling with ¹⁸F of an MK 801 analogue: [18F] 5-(β-fluoroethyl)-10,11-dihydro-5*H*-dibenzocycloheptene-5,10-imine // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 1989. – V. 27. – N. 9. – P. 1007-1013.
122. Xu R., Cole D., Asberom T., Bara T., Bennett Ch., Burnett D. A., Clader J., Domalski M., Greenlee W. J., Hyde L., Josien H., Li H. M., McBriar M., McKittrick B., Pissarnitski D., Qiang L., Rajagopalan M., Sasikumar Th., Su J., Tang H. Q., Wu W.-L., Zhang L. L., Zhao Zh. Q. SAR of tricyclic sulfones as γ-secretase inhibitors // *Sci. China Chem.* – 2011. – V. 54. – N. 11. – P. 1688-1701.
123. Azad C. S., Khan I. A., Narula A. K. Organocatalyzed asymmetric Michael addition by an efficient bifunctional carbohydrate–thiourea hybrid with mechanistic DFT analysis // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 48. – P. 11454-11461.
124. Prévost N., Shipman M. Synthesis of substituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – N. 35. – P. 7165-7175.
125. Gaucher A., Ollivier J., Marguerite J., Paugam R., Salaun J. Total asymmetric syntheses of (1*S*,2*S*)-norcoronamic acid, and of (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*S*)-coronamic acids from the diastereoselective cyclization of 2-(*N*-benzylideneamino)-4-chlorobutyronitriles // *Can. J. Chem.* – 1994. – V. 72. – N. 5. – P. 1312-1327.
126. Lensen N., Marais J., Brigaud T. Straightforward Synthesis of Novel Enantiopure α-Trifluoromethylated Azetidines 2-Carboxylic Acid and Homoserines // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 2. – P. 342-345.

-
127. Chidester C. G., Lin Ch.-H., Lahti R. A., Haadsma-Svensson S. R., Smith M. W. Comparison of 5-HT_{1A} and Dopamine D₂ Pharmacophores. X-ray Structures and Affinities of Conformationally Constrained Ligands // *J. Med. Chem.* – 1993. – V. 36. – N. 10. – P. 1301-1315.
128. Chen J., Wan Q., Yuan Y., Zhu J., Danishefsky S. J. Native Chemical Ligation at Valine: a Contribution to Peptide and Glycopeptide Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – N. 44. – P. 8521-8524.
129. Ogawa S., Shibata Ya., Kosuge Ya., Yasuda K., Mizukoshi T., Uchida Ch. Synthesis of Potent α -Glucosidase Inhibitors: Methyl Acarviosin Analogue Composed of 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranose Residue // *J. Chem. Soc., ChemComm.* – 1990. – N. 20. – P. 1387-1388.
130. Fernández-Megía E., Montaós M. A., Sardina F. J. A Short, Efficient, and Stereoselective Procedure for the Synthesis of *cis*-3-Hydroxymethyl-aziridine-2-carboxylic Acid Derivatives, Important Intermediates in the Synthesis of Mitomycinoids // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – N. 20. – P. 6780-6783.
131. Sajjadi Z., Lubell W. D. Amino acid-azetidine chimeras: synthesis of enantiopure 3-substituted azetidine-2-carboxylic acids // *J. Pept. Res.* – 2005. – V. 65. – N. 2. – P. 298-310.
132. Frost (née Pace) J. M., Bunnelle W. H., Tietje K. R., Anderson D. J., Rueter L. E., Curzon P., Surowy C. S., Ji J., Daanen J. F., Kohlhaas K. L., Buckley M. J., Henry R. F., Dyhring T., Ahring Ph. K., Meyer M. D. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3,8-Diazabicyclo[4.2.0]octane Ligands, Potent Nicotinic Acetylcholine Receptor Agonists // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – N. 26. – P. 7843-7853.
133. Han M., Hahn H. G. Unexpected Formation of Naphtyl 1,3-Diaminopropan-2-ol Derivative through Azetidinium Ion Intermediate // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2012. – V. 33. – N. 11. – P. 3867-3870.
134. Pal S., Dumbre S. G. Synthesis of Polyhydroxylated Conidine Alkaloid as a Conformationally Restricted Azasugar // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – N. 20. – P. 2799-2802.
135. Brioché J., Meyer C., Cossy J. Synthesis of Functionalized Allenamides from Ynamides by Enolate Claisen Rearrangement // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – N. 7. – P. 1626-1629.
136. Kawahata N., Weisberg M., Goodman M. Synthesis of β , β -Dimethylated Amino Acid Building Blocks Utilizing the 9-Phenylfluorenyl Protecting Group // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – N. 12. – P. 4362-4369.

-
137. Yoneda R., Kimyra T., Kinomoto J., Harusawa Sh. Synthesis of an Indole Analog of Magallanesine *via* the [1,2]-Meisenheimer Rearrangement // *J. Heterocycl. Chem.* – 1996. – V. 33. – N. 6. – P. 1909-1913.
138. Drouillat B., d’Aboville E., Bourdreux F., Couty F. Synthesis of 2-Phenyl- and 2,2-Diarylpiperidines through Stevens Rearrangement Performed on Azetidinium Ions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N. 5. – P. 1103-1109.
139. Wang H., Yang J. C., Buchwald S. L. CuH-Catalyzed Regioselective Intramolecular Hydroamination for the Synthesis of Alkyl-Substituted Chiral Aziridines // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – V. 139. – N. 25. – P. 8428-8431.
140. Poch M., Verdaguer X., Moyano A., Pericas M. A., Riera A. A versatile enantiospecific approach to 3-azetidins and aziridines // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – N. 47. – P. 6935-6938.
141. Kozłowski M. C., Bartlett P. A. Formation of the 7-Oxa-1,4,10-triazatricyclo[8.2.25,12]tetradecane-2,14-dione Ring System: Misrouted Synthesis of a Peptidomimetic // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – N. 22. – P. 7681-7696.
142. Ballette R., Perez M., Proto S., Mercedes Amat M., Bosch J. Total Synthesis of (+)-Madangamine D // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – N. 24. – P. 6202-6205.
143. Simonsen K. B., Ayida B. K., Vourloumis D., Winters G. C., Takahashi M., Shandrick S., Zhao Q., Hermann Th. Piperidine Glycosides Targeting the Ribosomal Decoding Site // *ChemBioChem.* – 2003. – V. 4. – N. 9. – P. 886-890.
144. Kaur N., Delcros J.-G., Martin B., Phanstiel O., IV. Synthesis and Biological Evaluation of Dihydromotuporamine Derivatives in Cells Containing Active Polyamine Transporters // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. – N. 11. – P. 3832-3839.
145. Jiang X. J., Yeung S.-L., Lo P.-Ch., Fong W.-P., Ng D. K. P. Phthalocyanine-Polyamine Conjugates as Highly Efficient Photosensitizers for Photodynamic Therapy // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – N. 1. – P. 320-330.
146. Wang C., Delcros J.-G., Biggerstaff J., Phanstiel O., IV. Synthesis and Biological Evaluation of N1-(Anthracen-9-ylmethyl)triamines as Molecular Recognition Elements for the Polyamine Transporter // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – N. 13. – P. 2663-2671.
147. Maguire A. C., Kumar V., Connon S. J. Highly chemoselective, sterically sensitive NHC-catalysed amine acylation with pyridil // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – N. 90. – P. 13526-13529.
148. Maccallini C., Gallorini M., Sisto F., Akdemir A., Ammazalorso A., De Filippis B., Fantacuzzi M., Giampietro L., Carradori S., Cataldi A., Amoroso R. New azolyl-derivatives

-
- as multitargeting agents against breast cancer and fungal infections: Synthesis, biological evaluation and docking study // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2021. – V. 36. – N. 1. – P. 1632-1645.
149. Anderson A. G. Jun., Jewell R. A. *Gazz. Chim. Ital.* – 1989. – V. 119. – N. 2. – P. 81-85.
150. Pham V. C., Jossang A., Chiaroni A., Sevenet Th., Nguyen V. H., Bodo B. Solution and Crystal Conformations of Myrionine, a new 8β -Alkyl-*cis*-decahydroquinoline of *Myrioneuron nutans* // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – N. 18. – P. 3531-3534.
151. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин Л. П. *Органическая химия: в 4 частях.* – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – (Классический университетский учебник). – Ч. 2. – 3-е изд. – 2012. – Гл. 11. – С. 229-327.
152. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R. A Phosphorus Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Study of the Conversion of Hydroxy Groups into Iodo Groups in Carbohydrates Using the Iodine-Triphenylphosphine-Imidazole Reagent // *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* – 1987. – N. 3. – P. 271-274.
153. Chaabouni R., Laurent A., Marquet B. Hydroboration d'aziridines éthyléniques synthèse d'aza-1 bicyclo[n,1,0]alcanes // *Tetrahedron.* – 1980. – V. 36. – N. 7. – P. 877-885.
154. Castro B. R. Replacement of alcoholic hydroxyl groups by halogens and other nucleophiles via oxyphosphonium intermediates // *Organic Reactions.* – 1983. – V. 29. – P. 1-162.
155. Wang Z. *Comprehensive organic name reactions and reagents.* Hoboken, N.J.: John Wiley. 22: Appel Reaction. – P. 95-99.
156. Sammes P. G., Smith S., Woolley G. T. Diborane Reduction of Penicillins: Preparation of 7-Deoxopenicillanic Acid // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1984. – P. 2603-2610.
157. Sammes P. G., Smith S. Preparation of Azetidines from 1,3-Aminopropanols // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1984. – P. 2415-2419.
158. Burkhard J. A., Guerot C., Knust H., Rogers-Evans M., Carreira E. M. Synthesis and Structural Analysis of a New Class of Azaspiro[3.3]heptanes as Building Blocks for Medicinal Chemistry // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N. 9. – P. 1944-1947.
159. Wuitschik G., Rogers-Evans M., Buckl A., Bernasconi M., Märki M., Godel Th., Fischer H., Wagner B., Parrilla I., Schuler F., Schneider J., Alker A., Schweizer W. B., Müller K., Erick M. Carreira E. M. Spirocyclic Oxetanes: Synthesis and Properties // *Angew. Chem.* – 2008. – V. 120. – N. 24. – P. 4588-4591.
160. Suga H., Tanimoto N., Sinskey A. J., Masamune S. Glycosidase Antibodies Induced to a Half-Chair Transition-State Analog // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – V. 116. – N. 24. – P. 11197-11198.

-
161. Buttler T., Fleming I., Gonsior S., Kim B.-H., Sung A.-Yo., Woo H.-G. A synthesis of (\pm)-sparteine // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – N. 8. – P. 1557-1567.
162. Tsutsui A., Pradipta A. R., Kitazume Sh., Taniguchi N., Tanaka. K. Effect of spermine-derived AGEs on oxidative stress and polyamine metabolism // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – N. 32. – P. 6720-6724.
163. Scalacci N., Brown A. K., Pavan F. R., Ribeiro C. M., Manetti F., Bhakta S., Maitra A., Smith D. L., Petricci E., Castagnolo D. Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 147-158.
164. Abramova T. V., Kassakin M. F., Lomzov A. A., Pyshnyi D. V., Silnikov V. N. New oligonucleotide analogues based on morpholine subunits joined by oxalyl diamide tether // *Bioorg. Chem.* – 2007. – V. 35. – N. 3. – P. 258-275.
165. Abramova T. V., Belov S. S., Tarasenko Yu. V., Silnikov V. N. Solid-phase-supported synthesis of morpholinoglycine oligonucleotide mimics // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2014. – V. 10. – N 1. – P. 1151-1158.
166. Mitsunobu O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products // *Synthesis.* – 1981. – N. 1 – P. 1-28.
167. Fletcher S. The Mitsunobu reaction in the 21 st century // *Org. Chem. Front.* – 2015. – V. 2. – N. 6. – P. 739-752.
168. Calleja J., Pla D., Gorman T. W., Domingo V., Haffemayer B., Gaunt M. J. A steric tethering approach enables palladium-catalysed C–H activation of primary amino alcohols // *Nat. Chem.* – 2015. – V. 7. – N. 12. – P. 1009-1016.
169. Ohyoshi T., Akemoto K., Taniguchi A., Ishihara T., Kigoshi H. Total synthesis of (–)-aplaminal by Buchwald–Hartwig cross-coupling of an amination // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – N. 47. – P. 18442-18444.
170. Brown F. K., Brown P. J., Bickett D. M., Chambers C. L., Davies H. G., Deaton D. N., Drewry D., Foley M., McElroy A. B., Gregson M., McGeehan G. M., Myers P. L., Norton D., Salovich J. M., Schoenen F. J., Ward P. Matrix Metalloproteinase Inhibitors Containing a (Carboxyalkyl)amino Zinc Ligand: Modification of the P1 and P2' Residues // *J. Med. Chem.* – 1994. – V. 37. – N. 5. – P. 674-688.
171. Sánchez-Eleuterio A., Quintero L., Sartillo-Piscil F. High 1,3-*trans* Stereoselectivity in Nucleophilic Substitution at the Anomeric Position and β -Fragmentation of the Primary Alkoxy Radical in 3-Amino-3-deoxy-ribofuranose Derivatives: Application to the Synthesis of 2-epi-(–)-Jaspine B // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N. 13. – P. 5466-5471.

-
172. Mewshaw R. E., Kavanagh J., Stack G., Marquis K. L., Shi X., Kagan M. Z., Webb M. B., Katz A. H., Park A., Kang Yo. H., Abou-Gharbia M., Scerni R., Wasik Th., Cortes-Burgos L., Spangler T., Brennan J. A., Piesla M., Mazandarani H., Cockett M. I., Ochalski R., Coupet J., Andree T. H. New Generation Dopaminergic Agents. 1. Discovery of a Novel Scaffold Which Embraces the D2 Agonist Pharmacophore. Structure-Activity Relationships of a Series of 2-(Aminomethyl)chromans // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – N. 26. – P. 4235-4256.
173. Singh A., Mishra Bh. B., Kale R. R., Kushwaha D., Tiwari V. K. A convenient synthesis of novel glycosyl azetidines under Mitsunobu reaction conditions // *Synth. Commun.* – 2012. – V. 42. – N. 24. – P. 3598-3613.
174. Denmark S. E., Montgomery J. I. Synthesis of *cis,cis,cis,cis*-[5.5.5.4]-1-Azafenestrane with Discovery of an Unexpected Dyotropic Rearrangement // *Angew. Chem.* – 2005. – V. 117. – N. 24. – P. 3798-3802.
175. Denmark S. E., Montgomery J. I., Kramps L. A. Synthesis, X-ray Crystallography, and Computational Analysis of 1-Azafenestranses // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – N. 35. – P. 11620-11630.
176. Denmark S. E., Gould N. D., Wolf L. M. A Systematic Investigation of Quaternary Ammonium Ions as Asymmetric Phase-Transfer Catalysts. Synthesis of Catalyst Libraries and Evaluation of Catalyst Activity // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N. 11. – P. 4260-4336.
177. Halder J., Das D., Nanda S. A distinctive transformation based diversity oriented synthesis of small ring carbocycles and heterocycles from biocatalytically derived enantiopure α -substituted- β -hydroxyesters // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – N. 14. – P. 2549-2575.
178. Prasad V., Kumar D., Tiwari V. K. A highly expeditious synthesis of a bicyclic iminosugar using the novel key step of [NMM]⁺[HSO₄]⁻ promoted conjugate addition and Mitsunobu reaction // *RSC Adv.* – 2013. – V. 3. – N. 17. – P. 5794-5797.
179. Gollner A., Rudolph D., Arnhof H., Bauer M. Blake S. M., Boehmelt G., Cockroft X.-L., Dahmann G., Etmayer P., Gerstberger Th., Karolyi-Oezguer J., Kessler D., Kofink Ch., Ramharter J., Rinnenthal J., Savchenko A., Schnitzer R., Weinstabl H., Weyer-Czernilofsky U., Wunberg T., McConnel D. B. Discovery of Novel Spiro [3*H*-Indole-3,2'-pyrrolidin]-2(1*H*)-one Compounds as Chemically Stable and Orally Active Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – N. 22. – P. 10147-10162.

-
180. Anderson J. C., Chapman H. A. Regiochemical switching of Mitsunobu cyclisation mode of vicinal diamines with pendant hydroxyl group // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – V. 5. – N. 15. – P. 2413-2422.
181. Gomi N., Kouketsu A., Ohgiya T., Shibuya K. A Practical Synthesis of (*S*)-*tert*-Butyl 3-Methyl-1,4-diazepane-1-carboxylate, the Key Intermediate of Rho-Kinase Inhibitor K-115 // *Synthesis.* – 2012. – V. 44. – N. 20. – P. 3171-3178.
182. Petrocchi A., Jones Ph., Rowley M., Fiore F., Summa V. N-(4-Fluorobenzyl)-3-hydroxy-9,9-dimethyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-2-carboxamides a novel class of potent HIV-1 integrase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N. 15. – P. 4245-4249.
183. Hayakawa I., Nakamura T., Ohno O., Suenagad K., Kigoshi H. Synthesis and structure-activity relationships for cytotoxicity and apoptosis-inducing activity of (+)-halichonine B // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 39. – P. 9969-9976.
184. Pal S., Prabhakaran E. N. Trimodular Solution-Phase Protocol for Rapid Large-Scale Synthesis of Hydrogen Bond Surrogate-Constrained α -Helicomimics // *Eur. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 2021. – N. 11. – P. 1714-1719.
185. General Approaches to Synthesis of Nitroxides / Kirilyuk I. A., Mazhukin D. G. // *Nitroxides: Synthesis, Properties and Applications* / Ouari, O., Gimes, D., Eds. – Royal Society of Chemistry – CPI Group (UK) Ltd, Croydon, CR0 4YY, UK, 2021. – P. 7-70.
186. Sár C., Jekő J., Hideg K. Synthesis of 2-Alkenyl-1-pyrrolin-1-oxides and Polysubstituted Nitrones. // *Synthesis.* – 2003. – V. 9. – P. 1367-1372.
187. Sár C., Ösz E., Jekő J., Hideg K. Synthesis of Spiro[pyrrolidine-2,2'-adamantane]Nitrones and Nitroxides. // *Synthesis.* – 2005. – N.2. – P. 255-259.
188. Morozov D.A., Kiriluyk I.A., Gatilov Yu.V., Bagryanskaya I.Yu., Bozhko J.Yu., Komarov D.A., Grigor'ev I.A. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Alkenylnitrones of the 4*H*-Imidazole Series: Synthesis of a New Nitroxide pH-Sensitive Spin Probe // *Synthesis.* – 2009. – P. 343-348.
189. Морозов Д.А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида и пирролин-*N*-оксида и их применение в синтезе нитроксильных радикалов / Диссертация на соискание уч. степени к. х. н., Новосибирск, 2010, Глава 3, - С. 80-106.
190. Добрынин С.А. Разработка методов синтеза пространственно затруднённых нитроксильных радикалов с использованием реакции 1,3-диполярного

-
- циклоприсоединения / Диссертация на соискание уч. степени к. х. н., Новосибирск, 2018, Глава 2, - С. 33-64.
191. Paletta J.T., Pink M., Foley B., Rajca S., Rajca A. Synthesis and reduction kinetics of sterically shielded pyrrolidine nitroxides // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N. 20. – P. 5322-5325.
192. Kirilyuk I. A., Bobko A. A., Semenov S. V., Komarov D. A., Irtegovva I. G., Grigor'ev I. A., Bagryanskaya E. G. Effect of Sterical Shielding on the Redox Properties of Imidazoline and Imidazolidine Nitroxides. // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N. 18. – P. 9118 - 9125.
193. Володарский Л. Б., Григорьев И. А., Диканов С. А., Резников В. А., Щукин Г. И. Имидазолиновые нитроксильные радикалы. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1988. – С. 39.
194. Морозов Д.А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида и пирролин-*N*-оксида и их применение в синтезе нитроксильных радикалов / Диссертация на соискание уч. степени к. х. н., Новосибирск, 2010, Глава 2, - С. 55-79.
195. Sheldon R. A., Arends I. W. C. E. Organocatalytic Oxidations Mediated by Nitroxyl Radicals. // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346. – N. 9-10. – P. 1051 - 1071.
196. Dichtl A., Seyfried M., Schoening K. U. A novel method for the synthesis of *N*-alkoxyamines starting from nitroxide radicals and ketones // *Synlett.* – 2008. – V. 2008. – N. 12. – P. 1877-1881.
197. Procopio A., Alcaro S., De Nino A., Maiuolo L., Ortuso F., Sindona G. New conformationally locked bicyclic *N,O*-nucleoside analogues of antiviral drugs. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – N. 3. – P. 545 - 550.
198. Banan A., Valizadeh H., Heydari A., Moghimi A. Selective Oxidation of Secondary Amines to *N,N*-Disubstituted Hydroxylamines by Choline Peroxydisulfate. // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – N 17. – P. 2315 - 2319.
199. Murahashi S., Mitsui H., Shiota T., Tsuda T., Watanabe Sh. Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones. α -Substitution of secondary amines via nitrones. // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – N 6. – P. 1736 - 1744.
200. Saruengkhanphasit R., Collier D., Coldham I. Synthesis of Spirocyclic Amines by Using Dipolar Cycloadditions of Nitrones // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 12. – P. 6489-6496.
201. Hankovszky H. O., Hideg K., Lex L. Nitroxyls VIII. Synthesis of nitroxylphosphinimines; a convenient route to amine, isothiocyanate, aminocarbonylaziridine, and carbodiimide nitroxyls // *Synthesis.* – 1981. – P. 147-149.

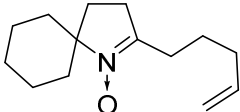
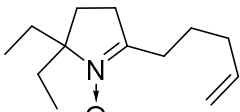
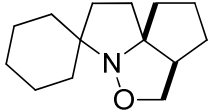
-
202. Haugland M. M., Lovett J. E., Anderson, E. A. Advances in the synthesis of nitroxide radicals for use in biomolecule spin labelling // *Chem. Soc. Rev.* – 2018. – V. 47. – N. 3. – P. 668-680.
203. Nelson J.D. Aliphatic Nucleophilic Substitution. In *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*, 2nd ed. // Caron, S., Ed. – John Wiley & Sons. – Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2020. – P. 1–71.
204. Spener F. Reactions of aliphatic methanesulfonates // *Chem. Phys. Lipids.* – 1973. – V. 11. – N. 4. – P. 229-243.
205. Appel R. Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P-N Linkage // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1975. – V. 14. – N. 12. – P. 801-811.
206. Kalai T., Balog M., Jekö J., Hideg K. Synthesis and Reactions of a Symmetric Paramagnetic Pyrrolidine Diene // *Synthesis.* – 1999. – V. 1999. – N. 06. – P. 973-980.
207. Dobrynin S., Kutseikin S., Morozov D., Krumkacheva O., Spitsyna A., Gatilov Y., Silnikov V., Angelovski G., Bowman M. K., Kirilyuk I., Chubarov A. Human Serum Albumin Labelled with Sterically-Hindered Nitroxides as Potential MRI Contrast Agents // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – N. 7. – P. 1709.
208. Úr G., Kálai T., Balog M., Bognár B., Gulyás-Fekete G., Hideg K. Synthesis of New Pyrroline Nitroxides with Ethynyl Functional Group // *Synth. Commun.* – 2015. – V. 45. – N. 18. – P. 2122-2129.
209. Yasui S., Shioji K., Tsujimoto M., Ohno A. Reactivity of a Trivalent Phosphorus Radical Cation as an Electrophile Toward Pyridine Derivatives // *Heteroat. Chem.* – 2000. – V. 11. – N. 2. – P. 152-157.
210. Hu J., Wang J., Nguyen T.H., Zheng N. The chemistry of amine radical cations produced by visible light photoredox catalysis // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – N. 1. – P. 1977-2001.
211. Chalmers B. A., Morris J.C., Fairfull-Smith K., Grainger R., Bottle S.E. A novel protecting group methodology for syntheses using nitroxides // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – N. 88. – P. 10382-10384.
212. Matyjaszewski K., Woodworth B. E., Zhang X., Gaynor S. G., Metzner Z. Simple and efficient synthesis of various alkoxyamines for stable free radical polymerization. // *Macromolecules.* – 1998. – V. 31. – N. 17. – P. 5955 - 5957.
213. Cardona F., Goti A., Picasso S., Vogel P., Brandi A. Polyhydroxypyrrolidine Glycosidase Inhibitors Related to (+)-Lentiginosine. // *J. Carbohydr. Chem.* – 2000. – V. 19. – P. 585-601.

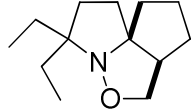
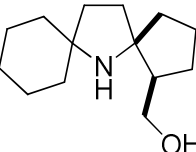
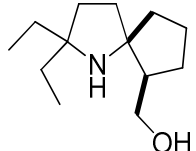
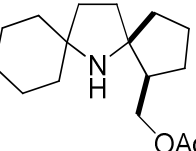
-
214. Tufariello J.J., Tegeler J.J. Nitronc cycloaddition. A route to the lupin class of alkaloids. // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 17. – P. 4037-4040.
215. McCaig A.E., Meldrum K.P., Wightman R.H. Synthesis of Trihydroxylated Pyrrolizidines and Indolizidines using Cycloaddition Reactions of Functionalized Cyclic Nitrones, and the Synthesis of (+)- and (-)-Lentiginosine. // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 9429-9446.
216. Cope A.C., Trumbull E.R. Olefins from Amines: The Hofmann Elimination Reaction and Amine Oxide Pyrolysis. // *Org. React.* – 1960. – N. 11. – P. 317-493.
217. Sivaprakasam M., Couty F., David O., Marrot J., Sridhar R., Srinivas B., Rao, K.R. A Straightforward Synthesis of Enantiopure Bicyclic Azetidines. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 5734-5739.
218. Ebnoter A., Jucker E. Ringerweiterungen bei Reaktionen von 2-[N-Methyl-pyrrolidinyl-(2)]-1-chloräthan und 2-[N-Methylpiperidyl-(2)]-1-chloräthan mit nucleophilen Reagenzien. Untersuchungen über synthetische Arzneimittel, 13. Mitteilung. // *Helv. Chim. Acta.* – 1964. – N. 47. – P. 745-756
219. Braslau R., Anderson M.O., Rivera F., Jimenez A., Haddad T., Axon J.R. Acyl hydrazines as precursors to acyl radicals // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – N. 27. – P. 5513-5523.
220. Khoroshunova Yu.V., Morozov D.A., Taratayko A.I., Dobrynin S.A., Eltsov I.V., Rybalova T.V., Sotnikova Yu.S., Polovyanenko D.N., Asanbaeva N.B., Kirilyuk I.A. The Reactions of 6-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1-azaspiro[4.4]nonanes with Methanesulfonyl Chloride or PPh₃-CBr₄ // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – N. 19. – P. 6000.
221. Wang Y., Paletta J. T., Berg K., Reinhart E., Rajca S., Rajca A. Synthesis of Unnatural Amino Acids Functionalized with Sterically Shielded Pyrroline Nitroxides // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N. 20. – P. 5298 - 5300.
222. Трофимов Д. Г. Новые стерически затрудненные нитроксильные радикалы из 4H-имидазол-3-оксидов. / Диссертация на соискание уч. степени к. х. н., Новосибирск, 2016, Глава 3, – С. 86 - 100.
223. Clark J. S., Hodgson P. B., Golgsmith M. D., Blake A. J., Cooke P. A., Street L. J. Rearrangement of ammonium ylides produced by intramolecular reaction of catalytically generated metal carbenoids. Part 2. Stereoselective synthesis of bicyclic amines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2001. – N. 24. – P. 3325 - 3337.
224. Khramtsov V.V., Weiner L.M., Eremenko S.I., Belchenko O.I., Scastnev P.V., Grigir'ev I.A., Reznikov V.A. Proton exchange in stable nitroxyl radicals of the imidazoline and imidazolidine series // *J. Magn. Reson.* (1969). – 1985. – V. 61. – N. 3. – P. 397-408.

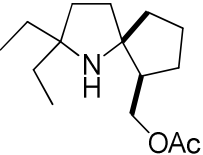
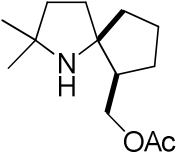
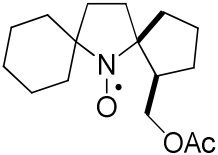
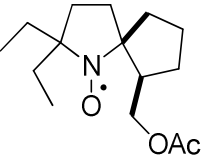
-
225. Chemistry of spin-labeled amino acids and peptides: Some new mono- and bifunctionalized nitroxide free radicals / Hideg. K., Hankovszky O. H. // Spin labeling: theory and applications / Berliner L.J. et al., Eds. – Biol. Magn. Reson. – Plenum Press, New York, 1989. – P. 427-488.
226. Krim J., Taourirte M., Grunewald Ch., Krstic I., Engels J.V. Microwave-assisted click chemistry for nucleoside functionalization: useful derivatives for analytical and biological applications // Synthesis. – 2013. – V. 45. – N. 03. – P. 396-405.
227. Wang Y., Paletta J. T., Berg K., Reinhart E., Rajca S., Rajca A. Synthesis of unnatural amino acids functionalized with sterically shielded pyrroline nitroxides // Org. Lett. – 2014. – V. 16. – N. 20. – P. 5298-5300.
228. Морозов Д.А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида и пирролин-*N*-оксида и их применение в синтезе нитроксильных радикалов / Диссертация на соискание уч. степени к. х. н., Новосибирск, 2010, Экспериментальная часть, - С. 108-135.

Приложение

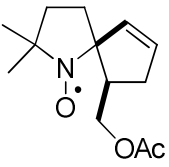
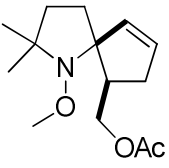
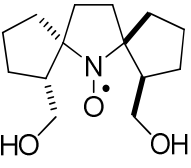
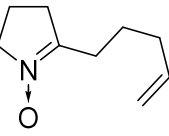
Приложение 1. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа, ИК-, УФ- и масс-спектров.

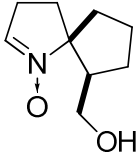
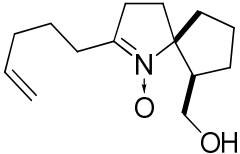
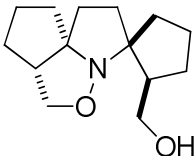
Шифр	Структурная формула	Выход %	T _{пл}	Элементный анализ найдено/вычислено			(M/Z) найдено/ вычислено Брутто- формула	ИК (см ⁻¹)	UV-Vis $\lambda_{\max}(\text{нм})/$ lg(ϵ)
				C	H	N			
232a		99	масло	<u>74.90</u> 75.97	<u>10.43</u> 10.47	<u>6.29</u> 6.33	C ₁₄ H ₂₃ NO <u>221.1776</u> 221.1774	Тонкий слой: 3423.2 3074.1 2931.4 2858.1 1639.3 1589.1 1452.2 1387.8 1344.2 1323.0 1276.7 1253.6 1230.4 1205.4 1176.4 1122.4 1070.4 993.2 904.5 852.4 738.6 709.7 634.5 567.0 505.3	235/3.94
232b		94	масло	<u>72.07</u> 74.59	<u>11.07</u> 11.08	<u>6.32</u> 6.69	[M-1] ⁺ <u>208.1692</u> 208.1696 получено для C ₁₃ H ₂₂ NO	Тонкий слой: 3076.1 2970.0 2927.6 2881.3 2858.1 1641.2 1598.8 1459.9 1440.6 1378.9 1276.7 1220.8 1145.6 1066.5 1037.6 995.1 910.3 790.7 738.6 707.8 630.6 570.9	235/3.94
233a		98	масло	<u>76.09</u> 75.97	<u>10.52</u> 10.47	<u>6.17</u> 6.33	C ₁₄ H ₂₃ NO	Тонкий слой: 2935.3 2856.2 1448.4 1351.9 1305.6 1296.0 1259.4 1228.5 1174.5 1151.4 1108.9 1054.9 1041.4 987.4 975.8 918.0 910.3 854.4 802.3 769.5 626.8	-

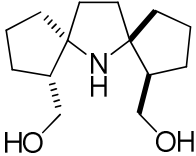
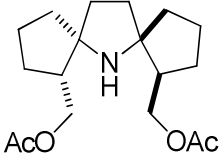
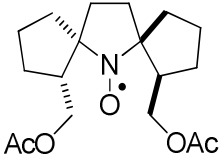
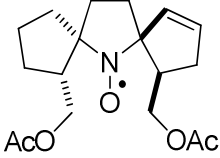
233b		63	масло	$\frac{74.39}{74.59}$	$\frac{11.16}{11.08}$	$\frac{6.70}{6.69}$	C ₁₃ H ₂₃ NO	Тонкий слой: 2958.4 2875.5 2865.8 1461.9 1377.0 1353.9 1303.7 1296.0 1286.4 1174.5 1139.8 1054.9 1043.4 972.0 950.8 916.1 856.3 813.9 790.7 759.9 626.7 576.6 559.3 524.6 495.6	-
234a		99	37.8- 39.6	$\frac{75.75}{75.28}$	$\frac{10.94}{11.28}$	$\frac{6.22}{6.07}$	C ₁₄ H ₂₅ NO	Тонкий слой: 3247.7 3105.0 2931.4 2854.3 1446.4 1338.4 1321.1 1255.5 1191.9 1176.4 1134.0 1107.0 1093.5 1037.6 997.1 937.3 914.1 891.0 848.6 808.1 783.0 761.8	-
234b		85	масло	$\frac{73.16}{73.88}$	$\frac{11.97}{11.92}$	$\frac{6.49}{6.63}$	C ₁₃ H ₂₅ NO <u>211.1927</u> 211.1931	Тонкий слой: 3295.9 2958.4 2875.5 1458.0 1377.0 1336.5 1299.9 1213.1 1188.0 1170.6 1141.7 1097.4 1081.9 1064.6 1039.5 979.7 950.8 916.1 877.5 831.2 796.5 736.7 673.1 663.4 553.5	-
235a		87	масло	$\frac{72.66}{72.41}$	$\frac{10.26}{10.25}$	$\frac{5.27}{5.28}$	C ₁₆ H ₂₇ NO ₂	Тонкий слой: 3454.0 3349.9 2927.6 2856.2 1737.6 1448.4 1384.7 1365.4 1238.1 1172.6 1135.9 1087.7 1031.8 972.0 910.3 848.6 800.4 680.8 605.6	-

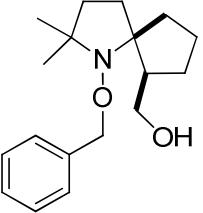
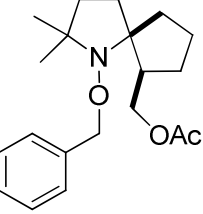
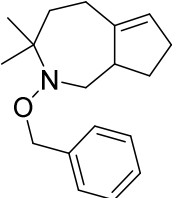
235b		71	масло	$\frac{71.46}{71.10}$	$\frac{10.74}{10.74}$	$\frac{5.70}{5.53}$	$C_{15}H_{27}NO_2$	Тонкий слой: 3457.9 3357.6 2958.4 2875.5 1739.6 1458.0 1419.4 1382.8 1365.4 1313.4 1240.1 1180.3 1157.1 1145.6 1074.2 1031.8 973.9 919.9 889.1 808.1 784.9 676.9 669.2 605.6	-
235c		92	масло	$\frac{69.45}{69.29}$	$\frac{10.35}{10.29}$	$\frac{6.35}{6.22}$	$C_{13}H_{23}NO_2$	Тонкий слой: 3351.8 2956.5 2867.8 1737.6 1458.0 1377.0 1363.5 1311.4 1243.9 1193.8 1162.9 1124.4 1108.9 1031.8 973.9 889.1 802.3 682.7 605.6 518.8	-
236a		99	масло	$\frac{68.79}{68.54}$	$\frac{9.37}{9.35}$	$\frac{4.83}{5.00}$	$C_{16}H_{26}NO_3$	Тонкий слой: 2935.3 2858.1 1739.6 1450.3 1388.6 1365.4 1236.2 1184.1 1033.7 914.1 605.6	232/3.41
236b		82	масло	$\frac{67.21}{67.13}$	$\frac{9.47}{9.77}$	$\frac{5.51}{5.22}$	$C_{15}H_{26}NO_3$	Тонкий слой: 2964.2 2879.3 1741.5 1461.9 1404.0 1384.7 1365.4 1274.8 1238.1 1182.2 1122.4 1108.9 1033.7 973.9 923.8 873.6 646.1 605.6 555.4	240/3.23

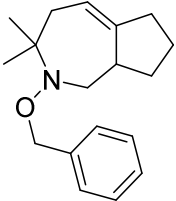
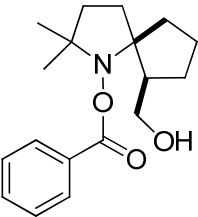
236c		70	масло	$\frac{64.75}{64.97}$	$\frac{9.29}{9.23}$	$\frac{5.99}{5.83}$	C ₁₃ H ₂₂ NO ₃	Тонкий слой: 2966.1 2873.6 1739.6 1459.9 1365.4 1238.1 1182.2 1033.7 975.6 929.6 644.1 605.6	240/3.28
237a		88	38.9- 39.4	$\frac{70.38}{70.55}$	$\frac{10.12}{10.15}$	$\frac{5.86}{5.88}$	C ₁₄ H ₂₄ NO ₂	В KBr: 3301.7 2933.3 2858.1 1635.4 1452.2 1404.0 1326.6 1311. 1242.0 1170.6 1085.8 1039.5 912.2 854.4 692.4 651.9 621.0 576.6 557.4 536.1 509.1	238/3.29
237b		94	масло	$\frac{69.22}{68.99}$	$\frac{10.42}{10.69}$	$\frac{6.09}{6.19}$	C ₁₃ H ₂₄ NO ₂	Тонкий слой: 3421.3 2964.2 2877.4 1461.9 1404.0 1380.9 1326.9 1307.6 1242.0 1232.4 1197.6 1168.7 1087.7 1033.7 1004.8 952.7 921.9 875.6 786.6 649.9	240/3.26
237c		85	41.5- 43.0	$\frac{66.45}{66.63}$	$\frac{10.01}{10.17}$	$\frac{7.10}{7.06}$	C ₁₁ H ₂₀ NO ₂	В KBr: 3326.8 2966.1 2935.3 2869.7 1461.9 1409.8 1371.2 1359.6 1321.1 1249.7 1236.2 11882.2 1155.2 1097.4 1035.6 979.7 962.4 906.4 649.9 590.1 526.5	246/3.16

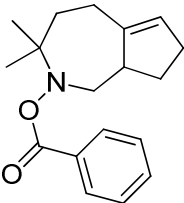
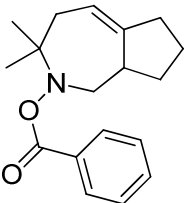
240		22	масло					$C_{13}H_{20}NO_3$ <u>238.1436</u> 238.1438	Тонкий слой: 3054.8 2970.0 2933.3 2875.5 1741.5 1620.0 1573.7 1539.0 1459.9 1386.6 1365.4 1324.9 1234.3 1134.0 1080.0 1070.4 1031.8 973 962.4 896.8 856.3 835.1 744.4 698.1 669.2 646.1 605.6 582.4	228/3.41
241		40	масло					$C_{14}H_{23}NO_3$ <u>253.1671</u> 253.1673	Тонкий слой: 3054.8 2964.2 2937.2 2808.0 1741.5 1616.1 1458.0 1377.0 1363.5 1319.1 1236.2 1174.5 1087.7 1047.2 1031.8 970.1 891.1 858.2 831.2 748.3 730.9 723.2 700.1 661.5 605.6 549.6	-
244		94	75.5- 76.7	<u>65.85</u> 66.11	<u>9.90</u> 9.51	<u>5.45</u> 5.51		$C_{14}H_{24}NO_3$ <u>254.1748</u> 254.1751	В KBr: 3276.6 2958.4 2867.8 1600.7 1459.9 1436.8 1407.9 1378.9 1351.9 1338.4 1319.1 1305.6 1247.8 1203.4 1182.2 1141.7 1116.6 1089.6 1033.7 987.4 964.3 925.7 871.7 759.9 653.8 551.6 532.3	240/3.24
247		71	масло					$C_9H_{15}NO$ <u>153.1147</u> 153.1148	Тонкий слой: 3075.1 2973.8 2933.3 2863.9 1639.3 1620.0 1454.1 1438.7 1419.4 1378.9 1353.9 1257.4 1209.2 1066.5 1024.1 999.0 912.2 646.1 570.9	232/3.91

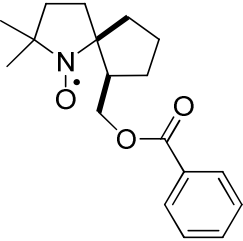
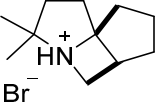
249		75-80	67.0- 68.2	<u>63.90</u> 63.88	<u>8.44</u> 8.93	<u>8.27</u> 8.28	[M-17] ⁺ <u>152.1069</u> 152.1070 получено для C ₉ H ₁₄ NO	В KBr: 3222.6 3074.1 2962.3 2946.8 2935.3 2896.7 2879.3 2862.0 2717.3 2485.9 1670.1 1593.0 1458.0 1442.6 1367.4 1303.7 1288.3 1238.1 1209.2 1188.0 1120.5 1072.3 1043.4 999.0 937.3 916.1 871.7 835.1 779.1 746.4 703.9 690.4 649.9 617.1 578.6 520.7 464.8 416.6	236/3.88
251		85-95	масло	<u>70.90</u> 70.85	<u>9.77</u> 9.77	<u>5.78</u> 5.90	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ <u>237.1722</u> 237.1723	Тонкий слой: 3310.7 3076.1 2935.3 2867.8 1641.2 1600.7 1456.1 1436.8 1377.0 1350.0 1323.0 1301.8 1263.2 1205.04 1189.9 1116.6 1099.3 1070.4 1039.5 1000.9 912.2 738.6 702.0 667.3 657.6 484.1 470.6	236/3.97
252		76-91	масло	<u>71.15</u> 70.85	<u>9.78</u> 9.77	<u>5.65</u> 5.90	C ₁₄ H ₂₃ NO ₂ <u>237.1720</u> 237.1723	Тонкий слой: 3330.5 2954.4 2867.6 1461.8 1448.3 1338.4 1295.9 1259.3 1199.5 1153.2 1062.6 1031.7 960.4 935.3 916.0 860.1 800.3 734.8 862.7 669.2 661.5 632.5	-

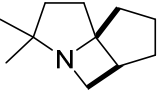
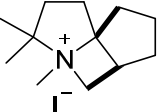
253		99	73.2- 76.8	<u>70.39</u> 70.25	<u>10.28</u> 10.53	<u>5.87</u> 5.85	C ₁₄ H ₂₅ NO ₂ <u>239.1883</u> 239.1880	B KBr: 3288.2 2950.7 2902.5 2865.8 2850.4 1454.1 1434.9 1359.6 1342.3 1313.4 1280.6 1234.3 1201.5 1184.1 1135.9 1091.6 1049.1 1024.1 999.0 956.6 898.7 879.4 815.8 788.8 738.6 651.9 601.7 574.7	-
254		97	36.0- 36.2	<u>66.83</u> 66.84	<u>9.02</u> 9.04	<u>4.30</u> 4.33	C ₁₈ H ₂₉ NO ₄ <u>323.2088</u> 323.2088	B KBr: 3440.5 3361.5 2968.1 2952.6 2881.3 1739.6 1459.9 1446.4 1413.6 1386.6 1367.4 1236.2 1155.2 1091.6 1033.7 989.4 977.8 964.3 914.1 889.1 646.1 603.6 528.4 499.5 426.2	-
255		86	70.8- 70.9	<u>63.59</u> 63.88	<u>8.94</u> 8.34	<u>4.14</u> 4.30	C ₁₈ H ₂₈ NO ₅ <u>338.1960</u> 338.1958	B KBr: 2966.1 2912.1 2898.6 2877.4 2860.1 1720.3 1471.5 1446.4 1405.9 1392.4 1367.4 1346.1 1328.8 1313.4 1301.8 1280.6 1243.9 1182.2 1120.5 1089.6 1031.8 968.1 943.1 923.8 887.1 860.1 644.1 609.4 567.0 491.8 406.9	241/3.18
265		5	масло				C ₁₈ H ₂₆ NO ₅ <u>336.1802</u> 336.1806	Тонкий слой: 3054.8 2956.5 2871.6 1739.6 1618.1 1450.3 1407.9 1388.6 1367.4 1324.9 1234.3 1033.7 970.1 894.9 833.1 740.6 651.9 605.6	241/3.17

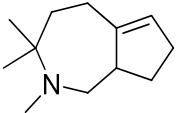
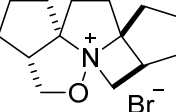
267		94	масло	$\frac{74.85}{74.70}$	$\frac{9.46}{9.40}$	$\frac{4.91}{4.73}$	$C_{18}H_{27}NO_2$	Тонкий слой: 3427.0 3089.5 3064.5 3031.7 2958.4 2869.7 1608.4 1496.6 1454.1 1363.5 1317.2 1257.4 1155.2 1081.9 1027.9 908.3 844.7 752.1 734.8 696.2 613.3	-
268		74	масло	$\frac{71.19}{72.47}$	$\frac{8.40}{8.82}$	$\frac{4.00}{4.23}$	$C_{20}H_{29}NO_3$ 331.2143 331.2142	Тонкий слой: 3089.6 3064.5 3031.7 2958.4 2871.6 1737.6 1610.3 1496.6 1451.1 1363.5 1317.2 1238.1 1191.9 1172.6 1139.8 1081.9 1029.9 975.9 946.9 908.4 842.8 752.1 734.8 696.2 607.5 530.4	-
269		44	масло	$\frac{79.86}{79.66}$	$\frac{9.21}{9.29}$	$\frac{5.17}{5.16}$	$C_{18}H_{25}NO$ 271.1932 271.1931	Тонкий слой: 3108.8 3089.6 3066.4 3033.6 2931.4 2850.4 1944.0 1647.0 1606.5 1496.6 1454.1 1432.9 1378.9 1361.6 1307.6 1288.3 1265.1 1242.0 1209.2 1176.4 1155.2 1139.8 1126.3 1083.9 1041.4 1029.9 997.1 958.5 931.5 910.3 869.8 846.6 732.9 696.2 665.4 648.0 617.1 599.8	-

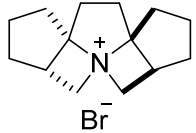
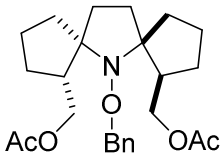
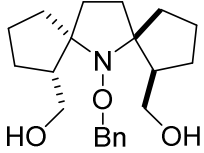
271		12	масло				$C_{18}H_{25}NO$ <u>271.1927</u> 271.1931	Тонкий слой: 3087.6 3062.6 3029.8 2946.8 2896.7 2863.9 1606.5 1587.2 1496.6 1452.2 1432.9 1377.0 1359.6 1330.7 1305.6 1274.8 1220.8 1193.8 1176.4 1155.2 1132.1 1105.1 1081.9 1039.5 1004.8 968.1 935.4 912.2 875.6 852.4 825.4 798.4 748.3 732.9 696.2 676.9 653.8 634.5 609.4 599.8 565.1 541.9 462.9	-
275		81	масло	<u>70.98</u> 71.26	<u>8.41</u> 8.31	<u>4.86</u> 4.62	$C_{18}H_{25}NO_3$ <u>303.1826</u> 303.1829	Тонкий слой: 3452.1 3087.6 3064.5 3031.7 2958.4 2875.5 1739.6 1600.7 1583.3 1490.8 1452.2 1409.8 1384.7 1367.4 1315.3 1261.3 1243.9 1176.4 1112.8 1081.9 1062.6 1026.0 1000.9 975.9 946.9 923.8 896.8 885.2 854.4 802.3 709.7 686.6 667.3 646.1 617.1	-

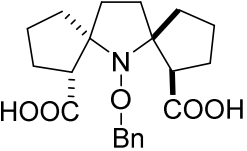
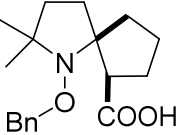
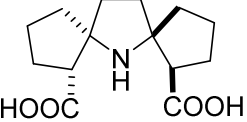
276		30	масло	$\frac{75.88}{75.76}$	$\frac{8.25}{8.12}$	$\frac{4.80}{4.91}$	$C_{18}H_{23}NO_2$ <u>285.1720</u> 285.1723	Тонкий слой: 3087.6 3060.6 3037.5 2975.8 2931.4 2850.4 1741.5 1645.0 1600.7 1583.3 1490.8 1450.3 1382.8 1363.5 1313.4 1259.4 1238.1 1176.4 1157.1 1126.3 1083.9 1062.6 1024.1 999.0 960.4 935.4 906.4 889.1 873.6 862.1 802.3 707.8 686.6 671.1 646.1	-
277		15	масло				$C_{18}H_{23}NO_2$ <u>285.1725</u> 285.1723	Тонкий слой: 3087.6 3060.6 3031.7 2948.8 2931.4 2898.6 2865.8 2854.3 1743.4 1600.7 1583.3 1490.8 1450.3 1434.9 1380.9 1361.6 1330.7 1313.4 1257.4 1247.8 1191.9 1176.4 1130.1 1083.9 1062.6 1024.1 1006.7 993.2 970.1 939.2 892.9 869.8 850.5 831.2 802.3 754.1 709.7 688.5 671.1	-

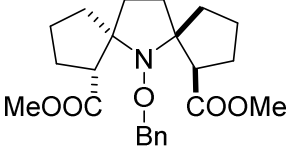
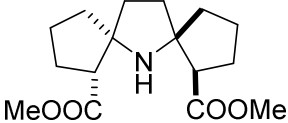
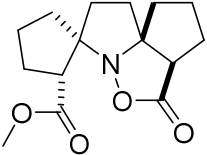
278		14	68.2 с разл.	<u>71.77</u> 71.50	<u>7.97</u> 8.00	<u>4.68</u> 4.63	C ₁₈ H ₂₄ NO ₃ <u>302.1752</u> 302.1751	В KBr: 3070.3 3062.6 2968.1 2927.6 2873.6 2854.3 1716.4 1600.7 1583.3 1490.8 1454.1 1405.9 1371.2 1359.6 1350.0 1313.4 1282.5 1272.9 1249.7 1203.4 1180.3 1162.9 1130.1 1114.7 1083.9 1072.3 1022.1 991.3 968.1 950.8 927.6 892.9 848.6 717.4 688.5 665.4 590.1 568.9 447.4	229/4.06
279×HBr		65-87	194.5 с разл.	<u>53.66</u> 53.67	<u>8.11</u> 8.19	<u>5.70</u> 5.69	Для Br: <u>32.49</u> 32.46	В KBr: 3014.3 2960.3 2927.6 2867.8 2800.3 2754.0 2732.8 2673.0 2949.8 2632.5 2595.8 2570.8 2545.7 2520.6 2495.6 2482.1 2441.6 2414.6 2362.5 2333.6 1469.6 1446.4 1425.2 1405.9 1386.6 1380.9 1350.0 1330.7 1317.2 1303.7 1272.9 1242.0 1213.1 1191.9 1170.6 1145.6 1116.6 1089.6 1064.6 1033.7 997.1 985.5 964.3 946.9 925.7 892.9 862.1 844.7 804.2 786.9 649.9 626.8 588.2 486.0	-

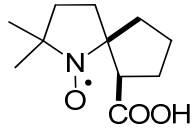
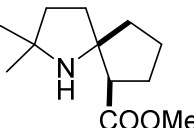
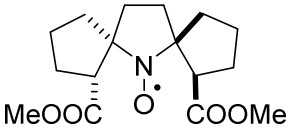
279		77	жид- кость	$\frac{79.91}{79.94}$	$\frac{11.66}{11.56}$	$\frac{8.34}{8.47}$	$C_{11}H_{19}N$	Тонкий слой: 2942.8 2859.9 2829.1 1459.9 1444.4 1429.0 1378.9 1363.4 1332.6 1301.7 1290.1 1280.5 1257.4 1245.8 1232.3 1222.7 1207.2 1195.7 1184.1 1147.4 1133.9 1101.2 1083.8 1070.3 1037.5 979.7 970.0 950.7 925.7 904.5 896.7 871.6 769.5 717.4 626.8	-
280		80	187.2- 187.4	$\frac{47.19}{46.91}$	$\frac{7.23}{7.22}$	$\frac{4.56}{4.59}$	$C_{12}H_{22}IN$	В KBr: 3006.6 2956.5 2873.6 2833.1 2815.7 2755.9 2599.7 2580.4 1469.6 1442.6 1432.9 1396.3 1382.8 1357.7 1334.6 1315.3 1303.7 1294.1 1274.8 1240.1 1216.9 1195.7 1178.4 1149.4 1137.9 1099.3 1085.8 1068.4 1033.7 985.5 952.7 931.5 916.1 894.9 881.4 852.4 838.9 796.5 779.1 734.8 642.2 605.6 570.9 499.5 410.8	-

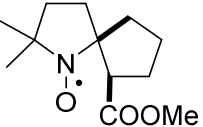
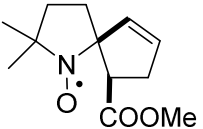
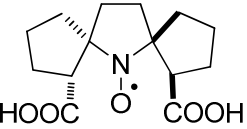
281		70	масло	$\frac{11.82}{11.81}$	$\frac{80.36}{80.38}$	$\frac{7.60}{7.81}$	$C_{12}H_{21}N_1$ <u>179.1668</u> 179.1669	Тонкий слой: 3465.6 3039.4 2964.2 2944.9 2925.6 2846.6 2798.3 2788.7 2777.1 1648.9 1618.1 1463.8 1454.1 1429.1 1377.0 1361.6 1344.2 1315.3 1288.3 1267.1 1236.2 1205.4 1174.5 1128.2 1108.9 1087.7 1049.1 1024.1 1004.8 973.9 952.7 941.1 918.0 908.4 852.4 800.4 694.3 638.4 576.6 530.4 487.9	-
282		81	174.5- 177.0					В KBr: 2995.1 2960.3 2943.0 2873.6 2862.0 1461.9 1450.3 1421.4 1357.7 1332.6 1317.2 1303.7 1282.5 1269.0 1236.2 1224.6 1211.1 1193.8 1180.3 1170.6 1157.1 1134.0 1120.5 1110.9 1089.6 1060.7 1053.0 1031.8 997.1 962.4 923.8 867.9 846.6 810.0 798.4 719.4 671.1 649.9 619.1 599.8 557.4 532.3 468.6 451.3	-

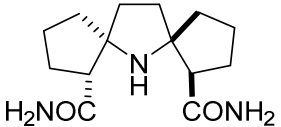
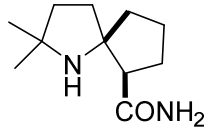
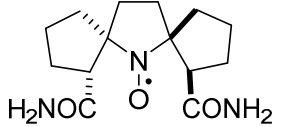
283		83	213.0- 213.5	<u>59.33</u> 59.16	<u>7.91</u> 7.80	<u>4.96</u> 4.93	$C_{14}H_{22}BrN$ Для Br: <u>27.53</u> 28.11	В KBr: 3010.5 2952.6 2925.6 2865.8 2856.2 2630.6 1633.5 1625.8 1481.1 1461.9 1452.2 1429.1 1350.0 1323.0 1299.9 1278.6 1263.2 1238.1 1209.2 1184.1 1153.3 1126.3 1107.0 1091.6 1047.2 1027.9 1004.8 987.4 945.0 910.3 891.0 846.6 800.1 777.2 750.2 661.5 638.4 601.7 592.1 497.6	-
284		76	масло	<u>69.54</u> 69.90	<u>8.16</u> 8.21	<u>3.14</u> 3.26	$C_{25}H_{35}NO_5$	Тонкий слой: 3089.6 3062.6 3029.8 2960.3 2877.4 1737.6 1606.5 1496.6 1452.2 1386.6 1365.4 1311.4 1236.2 1081.9 1029.9 972.0 916.1 848.6 752.1 736.7 698.1 605.6	-
285		98	71.5- 73.2	<u>73.01</u> 73.15	<u>9.04</u> 9.04	<u>3.95</u> 4.05	$C_{21}H_{31}NO_3$	В KBr: 3415.5 3211.1 3087.6 3062.6 3027.8 2946.8 2875.5 1604.6 1473.4 1452.2 1365.4 1334.6 1319.1 1278.6 1242.0 1211.1 1157.1 1114.7 1058.8 1026.0 983.6 954.6 918.0 900.6 867.9 813.9 792.6 756.0 702.0 619.1 524.6 505.3 486.0	-

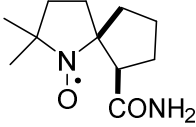
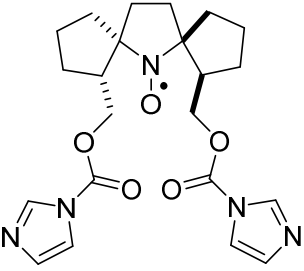
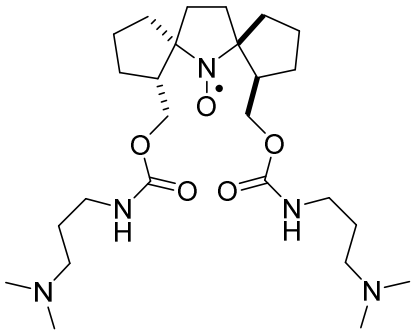
286		98	186.3- 186.7	$\frac{67.18}{67.54}$	$\frac{7.45}{7.29}$	$\frac{3.77}{3.75}$	C ₂₁ H ₂₇ NO ₅	B KBr: 3446.2 3087.5 3029.6 3004.6 2971.8 2950.6 2933.2 2879.2 2753.9 2647.8 1700.0 1496.5 1454.1 1425.1 1348.0 1322.9 1292.1 1251.6 1226.5 1189.9 1164.8 1105.0 1020.2 958.5 918.0 902.5 752.1 729.0 700.0 605.5	-
287		91	135.6- 136.7	$\frac{7.40}{7.26}$	$\frac{8.94}{8.31}$	$\frac{4.36}{4.62}$	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	B KBr: 3087.6 3066.4 3029.8 2970.0 2946.8 2890.9 2873.6 2754.0 2682.6 1809.0 1753.1 1741.5 1701.0 1606.5 1515.8 1498.5 1451.3 1421.4 1361.6 1344.2 1317.2 1301.8 1255.5 1243.9 1216.9 1170.6 1139.8 1122.4 1081.9 1062.6 1026.0 975.6 943.1 912.2 844.7 756.0 732.9 700.1 605.6 553.5 478.3	-
288		60	190.6- 191.9	$\frac{62.91}{62.90}$	$\frac{7.89}{7.92}$	$\frac{5.31}{5.24}$	C ₁₄ H ₂₁ NO ₄	B KBr: 3423.8 2964.2 2881.3 2765.6 2700.0 2588.1 2514.8 2468.6 1654.7 1581.4 1452.2 1421.4 1392.4 1332.6 1309.5 1230.4 1211.1 1174.5 1139.8 1072.3 1026.0 973.9 943.1 912.2 887.1 813.9 777.2 761.8 692.4 634.5 605.6 476.4 457.1	-

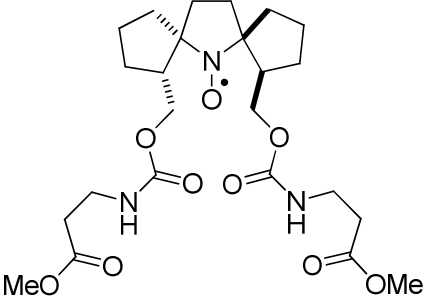
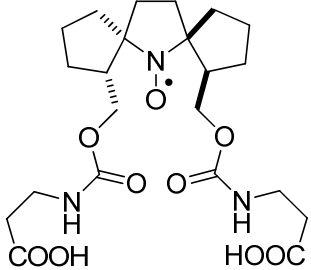
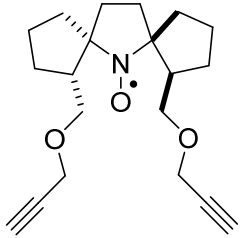
289		98	58.8- -59.5	<u>69.30</u> 68.80	<u>7.76</u> 7.78	<u>3.51</u> 3.49	C ₂₃ H ₃₁ NO ₅	В KBr: 3089.6 3064.5 3033.6 2973.8 2948.8 2896.7 2875.5 2840.8 1729.9 1724.1 1496.6 1454.1 1432.9 1353.9 1324.9 1311.4 1290.2 1249.7 1197.6 1164.9 1103.1 1085.8 1051.1 1022.1 1008.6 954.6 923.8 908.4 846.6 757.9 698.1 601.7	-
290		28-63	масло	<u>64.90</u> 65.06	<u>8.76</u> 8.53	<u>4.81</u> 4.74	C ₁₆ H ₂₅ NO ₄ <u>295.1777</u> 295.1778	Тонкий слой: 3367.3 2950.7 2871.6 1729.9 1434.9 1359.6 1304.8 1263.2 1195.7 1162.9 1122.4 1087.7 1043.4 1012.5 958.5 939.2 923.8 908.3 848.6 761.8 646.1	-
291		12	масло				C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ <u>279.1463</u> 279.1465	Тонкий слой: 2956.5 2873.6 1766.6 1735.7 1450.3 1434.9 1357.7 1319.1 1284.4 1263.2 1224.6 1193.8 1164.9 1130.1 1101.2 1047.2 1026.0 993.2 950.8 933.4 914.1 892.9 869.8 810.0 738.6 709.7 667.3 551.6 534.2	-

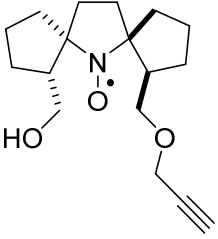
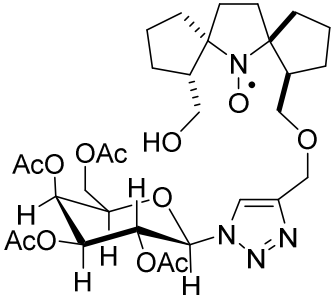
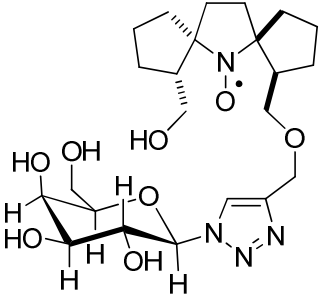
294a		67	104.7- 106.9	<u>62.28</u> 62.24	<u>8.90</u> 8.55	<u>6.59</u> 6.60	C ₁₁ H ₁₈ NO ₃	В KBr: 2973.8 2960.3 2944.9 2871.6 2669.1 2622.8 2565.0 1697.1 1463.8 1444.5 1419.4 1375.1 1359.6 1338.4 1319.1 1297.9 1270.9 1253.6 1234.3 1224.6 1203.4 1193.8 1172.6 1124.4 1093.5 1056.9 1027.9 1014.4 993.2 981.6 946.9 910.3 885.2 864.0 777.2 738.6 700.1 655.7 592.1 578.6 545.8 522.6 459.0	237/3.32
296		82	масло				C ₁₂ H ₂₁ O ₂ N ₁ <u>211.1569</u> 211.1567	Тонкий слой: 3355.7 2956.5 2869.7 1733.8 1456.1 1434.9 1377.0 1361.6 1311.4 1301.8 1251.6 1222.7 1195.7 1166.8 1114.7 1043.4 1006.7 977.8 958.5 943.1 921.9 908.4 891.0 813.9 773.4 655.7	-
297a		83	84.4- 88.8	<u>61.88</u> 61.92	<u>7.72</u> 7.79	<u>4.58</u> 4.51	C ₁₆ H ₂₄ O ₅ N ₁ <u>310.1649</u> 310.1646	В KBr: 2966.1 2948.8 2925.6 2879.3 2852.3 1731.8 1452.2 1436.8 1423.3 1355.8 1326.9 1309.5 1226.6 1193.8 1172.6 1105.1 1072.3 1060.7 1035.6 1006.7 954.6 918.0 906.4 887.1 873.6 823.5 740.6 626.8 509.1 428.1	241/3.26

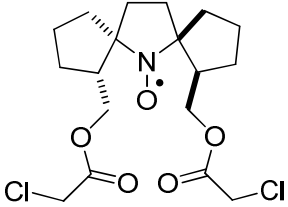
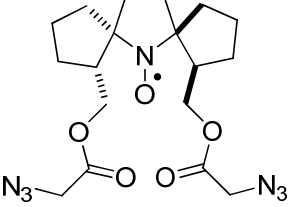
298a		70	масло	<u>63.63</u> 63.69	<u>8.90</u> 8.91	<u>5.98</u> 6.19	$C_{12}H_{20}NO_3$ <u>226.1438</u> 226.1436	Тонкий слой: 3467.5 2968.1 2952.6 2873.6 1373.6 1459.9 1434.9 1373.1 1359.6 1307.6 1288.3 1251.6 1203.4 1166.8 1097.4 1056.9 1033.7 1006.7 985.5 950.8 943.1 923.8 900.6 775.3 655.7	236/3.35
299		6	масло				$C_{12}H_{18}NO_3$ <u>224.1287</u> 224.1281	Тонкий слой: 3467.5 3056.8 2968.1 2950.7 2931.4 2873.6 2858.1 1737.6 1621.9 1573.7 1539.0 1458.0 1434.9 1398.2 1375.1 1361.6 1348.1 1319.1 1282.5 1253.6 1205.4 1176.4 1164.9 1132.1 1078.1 1062.6 1053.0 927.6 864.0 754.1 694.3 584.4	229/3.39
300a		45	152.6- 153.1	<u>59.58</u> 59.56	<u>6.90</u> 7.14	<u>4.87</u> 4.96	$C_{14}H_{20}NO_5$ <u>282.1333</u> 282.1336	В KBr: 3400.0 3078.0 2960.3 2871.6 2754.0 2669.1 2570.8 1704.8 1446.4 1438.7 1415.6 1338.4 1307.6 1292.1 1245.9 1188.0 1099.3 987.4 923.8 873.6 858.2 729.0 684.6 653.8 578.6 557.4 549.6 453.2	239/3.23

301	 <p>Chemical structure of 1,4-bis(aminomethyl)piperazine: A six-membered ring with a nitrogen atom at the top. Two methylene groups are attached to the nitrogen. Each methylene group is further attached to a methylene group, which is in turn attached to an amino group (-NH₂).</p>	75	160.4- 160.5	<u>63.57</u> 63.37	<u>8.75</u> 8.74	<u>15.91</u> 15.84	$C_{14}H_{23}N_3O_2$ <u>265.1782</u> 265.1785	B KBr: 3375.0 3292.0 3182.1 3074.1 2954.6 2931.4 2871.6 2862.0 2788.7 1674.0 1650.8 1539.0 1442.6 1429.1 1313.4 1301.8 1284.4 1259.4 1224.6 1191.9 1168.7 1128.2 1116.6 1037.6 989.4 912.2 898.7 869.8 825.4 798.4 742.5 713.6 671.1 644.1 594.0 497.6	-
302	 <p>Chemical structure of 1,4-bis(methylamino)piperazine: A six-membered ring with a nitrogen atom at the top. Two methyl groups are attached to the nitrogen. Each methyl group is further attached to a methylene group, which is in turn attached to a methylene group, which is finally attached to an amino group (-NH₂).</p>	69	101.6- 102.7	<u>67.51</u> 67.31	<u>10.16</u> 10.27	<u>14.31</u> 14.27	$C_{11}H_{20}N_2O$ <u>196.1568</u> 196.1570	B KBr: 3317.1 3249.6 3089.6 2962.3 2871.6 1654.7 1571.8 1459.9 1452.2 1427.1 1392.4 1382.8 1365.4 1330.7 1311.4 1297.9 1288.3 1249.7 1188.0 1168.7 1157.1 1139.8 1078.1 1049.1 1035.6 993.2 981.6 962.3 939.2 894.9 871.7 817.7 738.6 682.7 619.1 580.5	-
303	 <p>Chemical structure of 1,4-bis(aminomethyl)piperazine N-oxide: A six-membered ring with a nitrogen atom at the top. The nitrogen atom is bonded to an oxygen atom with a single bond and a lone pair. Two methylene groups are attached to the nitrogen. Each methylene group is further attached to a methylene group, which is in turn attached to an amino group (-NH₂).</p>	27					$C_{14}H_{22}N_3O_3$ <u>280.1653</u> 280.1656	B KBr: 3461.8 3417.4 3340.3 3280.5 3186.0 2966.1 2946.8 2869.7 2765.6 1666.3 1598.8 1465.7 1448.4 1431.0 1404.0 1340.4 1326.9 1296.0 1215.0 1108.9 997.1 962.4 925.7 877.5 813.9 761.8 680.8 624.9 594.0 578.6 536.1 484.1 470.6	

304		36	94.6-99.3	<u>62.62</u> 62.53	<u>9.05</u> 9.06	<u>13.22</u> 13.26	C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ <u>211.1442</u> 211.1441	В KBr: 3473.3 3398.1 3199.5 2968.1 2944.9 2873.6 1729.9 1654.7 1502.3 1459.9 1421.4 1373.1 1359.6 1323.0 1309.5 1284.4 1235.6 1232.4 1193.8 1180.3 1155.2 1128.2 1064.6 1054.9 1010.6 815.8 757.9 673.1 649.9 634.5 528.4 507.2	236/3.33
306		96	128.5-128.8	<u>60.01</u> 59.72	<u>5.99</u> 6.38	<u>15.87</u> 15.83	C ₂₂ H ₂₈ N ₅ O ₅ <u>442.2087</u> 442.2085	В KBr: 3149.3 3130.1 3112.7 3101.1 2968.1 2941.1 2910.2 2869.7 1766.6 1539.0 1525.5 1473.4 1450.3 1402.1 1371.2 1317.2 1301.8 1280.6 1272.9 1240.1 1168.7 1118.6 1095.4 1053.0 999.0 950.8 921.9 896.8 877.5 850.5 829.3 767.6 734.8 671.1 653.8 624.9 597.9 574.7 555.4 513.0 405.0	230/3.95
307		55	масло	<u>60.54</u> 61.15	<u>9.47</u> 9.70	<u>14.44</u> 13.71	C ₂₆ H ₄₈ O ₅ N ₅ <u>510.3648</u> 510.3650	Тонкий слой: 3332.4 2948.6 2865.7 2769.3 1714.4 1699.0 1531.2 1463.7 1407.8 1371.1 1344.1 1253.5 1182.2 1137.8 1099.2 1070.3 1041.4 921.8 873.6 838.9 777.2 663.4 621.0	

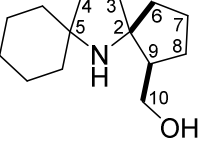
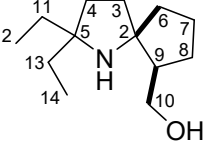
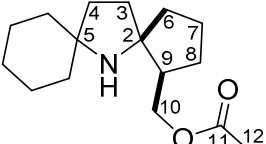
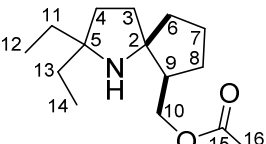
308		99	74.2-80.1	<u>56.10</u> 56.24	<u>7.50</u> 7.47	<u>8.09</u> 8.20	C ₂₄ H ₃₈ O ₉ N ₃ <u>512.2597</u> 512.2603	Тонкий слой: 3349.8 2954.4 2871.5 1735.6 1720.2 1527.4 1438.6 1409.7 1367.3 1322.9 1249.7 1197.6 1178.3 1141.7 1076.1 1008.6 997.0 923.7 838.9 779.1 609.4	
309		92	116.7-118.5	<u>54.10</u> 54.54	<u>6.87</u> 7.07	<u>8.63</u> 8.67	C ₂₂ H ₃₄ N ₃ O ₉	В KBr: 3369.2 2958.4 2873.6 2619.0 1718.3 1535.1 1448.4 1409.8 1373.1 1257.4 1186.1 1143.6 1072.3 1010.6 921.9 873.6 825.4 779.1 588.2	
310		36	54.1-54.9	<u>73.11</u> 73.69	<u>8.96</u> 8.54	<u>4.27</u> 4.24	C ₂₀ H ₂₈ NO ₃ <u>330.2062</u> 330.2064	Тонкий слой: 3293.8 3251.4 2954.4 2867.6 2113.6 1616.1 1461.8 1446.4 1409.7 1384.6 1359.6 1303.6 1265.1 1209.2 1180.2 1091.5 1020.2 945.0 921.8 902.5 661.5 634.5 555.4	240/3.26

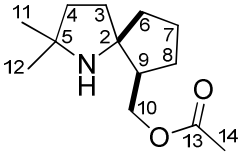
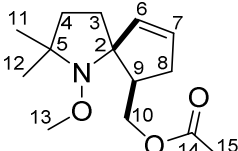
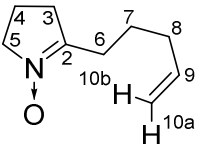
311		40	масло	$\frac{69.60}{69.83}$	$\frac{8.64}{8.96}$	$\frac{4.58}{4.79}$	$C_{17}H_{26}NO_3$ <u>292.1907</u> 292.1902	Тонкий слой: 3421.1 3305.4 3253.3 2954.4 2869.6 2769.3 2111.7 1621.8 1459.9 1448.3 1403.9 1359.6 1340.3 1305.6 1222.7 1180.2 1091.5 1031.7 968.1 950.7 921.8 902.5 852.4 667.3 651.8 622.9 557.3 470.6	232/3.17
313		68	стекло	$\frac{56.07}{55.93}$	$\frac{6.80}{6.81}$	$\frac{8.07}{8.42}$	$C_{31}H_{45}N_4O_{12}$	В KBr: 3434.8 3145.5 2956.5 2871.6 1755.0 1639.3 1452.2 1434.9 1371.2 1226.6 1162.9 1091.6 1064.6 952.7 923.8 898.7 833.1 759.9 711.6 667.3 651.9 599.8 551.6 495.6	
314		79	стекло					В KBr: 3440.4 3382.5 3361.3 2958.3 2871.5 1660.4 1633.4 1564.0 15556.3 1454.1 1403.9 1373.1 1338.4 1307.5 1234.2 1093.4 1056.8 1027.9 948.8 919.9 891.0 823.5 754.0 703.9 665.3 651.8 613.3 561.2	

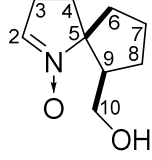
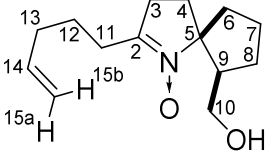
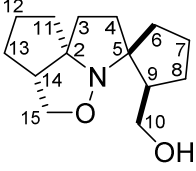
315		69	56.2-57.9	<u>52.51</u> 53.08	<u>6.14</u> 6.43	<u>3.43</u> 3.44	$C_{18}H_{26}NCl_2O_5$ <u>406.1180</u> 406.1183 Для Cl: <u>17.32</u> 17.41	В KBr: 3008.6 2993.1 2962.3 2929.5 2894.8 2863.9 1726.1 1488.8 1463.8 1446.4 1436.8 1402.1 1350.0 1321.1 1292.1 1269.0 1226.6 1201.5 1188.0 1134.0 1002.9 991.3 966.2 945.0 918.0 788.8 757.9 642.2 572.8 557.4	
316		83	масло	<u>51.62</u> 51.42	<u>6.35</u> 6.23	<u>23.07</u> 23.32	$C_{18}H_{26}N_7O_5$ <u>420.1984</u> 420.1990	Тонкий слой: 2960.2 2871.5 2190.7 2107.8 1745.3 1618.0 1452.1 1425.1 1409.7 1390.4 1355.7 1288.2 1191.8 1006.7 981.6 923.7 732.8 649.9 574.7 553.5	

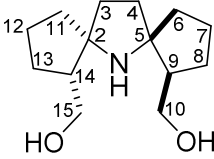
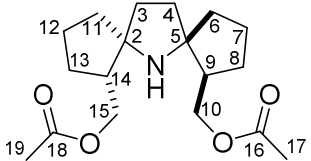
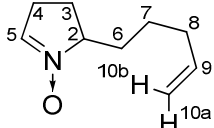
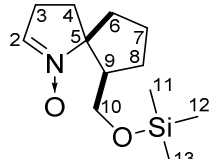
Приложение 2. Данные ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений.

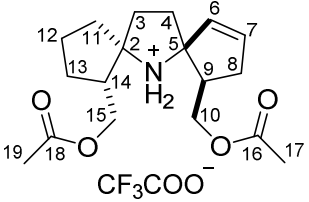
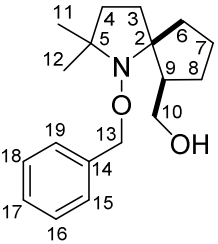
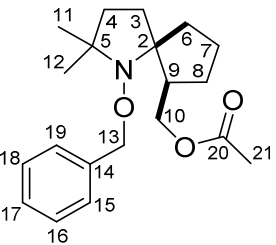
Шифр	Структура	^1H ЯМР	^{13}C ЯМР
232a		(400 МГц, CDCl_3 , [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.12-1.29 (м, 3H), 1.33-1.41 (м, 2H), 1.50-1.58 (м, 1H), 1.67-1.76 (м, 2H), 1.97-2.08 (м, 4H); 1,53 (квинтет, J=8.0, 2H)($^7\text{CH}_2$); 1.89 (т, $J_{\text{T}}=7.5$, 2H)($^4\text{CH}_2$); 2.41 (т, $J_{\text{T}}=8.0$, 2H)($^6\text{CH}_2$); 2.49 (т, $J_{\text{T}}=7.2$, 2H)($^3\text{CH}_2$); 4.87 (ддт, $J_{\text{д1}}=10.0$ $J_{\text{д2}}=1.9$ $J_{\text{T}}=1.2$, 1H)($^{10\text{a}}\text{CH}$); 4.93 (ддт, $J_{\text{д1}}=17.0$ $J_{\text{д2}}=1.9$ $J_{\text{T}}=1.5$, 1H)($^{10\text{b}}\text{CH}$); 5.70 (ддт, $J_{\text{д1}}=17.0$ $J_{\text{д2}}=10.0$ $J_{\text{T}}=6.8$, 1H)(^9CH)	(125 МГц, CDCl_3 , [δ] = м.д.): δ = 22.84, 24.16, 24.58, 26.14, 27.30, 28.09, 33.18, 33.39 ($^3\text{CH}_2$, $^4\text{CH}_2$, $^6\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2$ и $3 \times \text{CH}_2$ спироциклогексан), 77.00 (^5C), 115.00 ($^{10}\text{CH}_2=$), 137.55 ($^9\text{CH}=\text{}$), 143.93 ($^2\text{C}=\text{N}$)
232b		(500 МГц, CDCl_3 , [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 0.73 (т, $J_{\text{T}}=7.4$, 6H)($^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$); 1.47 (квartet-д, $J_{\text{кв}}=7.4$ $J_{\text{д}}=13.9$, 2H)(по одному из $^{11}\text{CH}_2$ и $^{13}\text{CH}_2$); 1.53 (тт, $J_{\text{T1}}=7.5$ $J_{\text{T2}}=7.7$, 2H)($^7\text{CH}_2$); 1.81 (квartet-д, $J_{\text{кв}}=7.4$ $J_{\text{д}}=13.9$, 2H)(по одному из $^{11}\text{CH}_2$ и $^{13}\text{CH}_2$); 1.85 (т, $J_{\text{T}}=7.9$, 2H)($^4\text{CH}_2$); 2.01 (ддт, $J_{\text{д1}}=1.2$ $J_{\text{д2}}=1.6$ $J_{\text{д3}}=6.7$ $J_{\text{T}}=7.5$, 2H)($^8\text{CH}_2$); 2.40 (тт, $J_{\text{T1}}=1.3$ $J_{\text{T2}}=7.9$, 2H)($^3\text{CH}_2$); 2.44 (тт, $J_{\text{T1}}=1.28$ $J_{\text{T2}}=7.7$, 2H)($^6\text{CH}_2$); 4.87 (ддт, $J_{\text{д1}}=1.9$ $J_{\text{д2}}=10.2$ $J_{\text{T}}=1.2$, 1H)($^{10\text{a}}\text{CH}$); 4.92 (ддт, $J_{\text{д1}}=1.9$ $J_{\text{д2}}=17.1$ $J_{\text{T}}=1.6$, 1H)($^{10\text{b}}\text{CH}$); 5.7 (ддт, $J_{\text{д1}}=10.2$ $J_{\text{д2}}=17.1$ $J_{\text{T}}=6.7$, 1H)(^9CH)	(125 МГц, CDCl_3 , [δ] = м.д.): δ = 7.69 ($^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$), 24.17, 24.34, 26.19, 28.45, 33.65 ($^3\text{CH}_2$, $^4\text{CH}_2$, $^6\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2$), 30.29 ($^{11}\text{CH}_2$ и $^{13}\text{CH}_2$), 79.96 (^5C), 115.20 ($^{10}\text{CH}_2=$), 137.68 ($^9\text{CH}=\text{}$), 146.03 ($^2\text{C}=\text{N}$)
233a		(500 МГц, CDCl_3 , [J]=Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.17-1.30 (м, 4H); 1.38-1.45 (м, 2H); 1.45-1.51 (м, 2H); 1.54-1.63 (м, 3H); 1.63-1.69 (м, 3H); 1.69-1.77 (м, 3H); 1.79-1.87 (м, 1H); 1.87-1.94 (м, 1H); 1.95-2.01 (м, 1H), 2.49-2.56 (м, 1H)(^9CH), 3.23 (т, $J_{\text{T}}=8.5$, 1H)($^{10}\text{CH}_2$); 3.90 (т, $J_{\text{T}}=8.5$, 1H)($^{10}\text{CH}_2$)	(125 МГц, CDCl_3 , [δ] = м.д.): δ = 22.58, 23.46, 25.26, 25.93, 29.65, 32.49, 33.33, 33.58, 38.33, 41.34 ($^3\text{CH}_2$, $^4\text{CH}_2$, $^6\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2$ и $5 \times \text{CH}_2$ спироциклогексан), 58.21 (^9CH), 70.48 (^5C), 71.49 ($^{10}\text{CH}_2$), 82.37 (^2C)
233b		(500 МГц, CDCl_3 , [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 0.84 (т, $J_{\text{T}}=7.5$, 3H) и 0.90 (т, $J_{\text{T}}=7.5$, 3H)($^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$); 1.24-1.33 (м, 1H); 1.41-1.54 (м, 3H); 1.55-1.60 (м, 1H); 1.60-1.70 (м, 4H); 1.72-1.80 (м, 2H); 1.80-1.86 (м, 1H); 1.89-1.94 (м, 1H); 1.99-2.05 (м, 1H); 2.50-2.56 (м, 1H)(^9CH); 3.29 (т, $J_{\text{T}}=8$, 1H)($^{10}\text{CH}_2$); 3.91 (т, $J_{\text{T}}=8$, 1H)($^{10}\text{CH}_2$)	(125 МГц, CDCl_3 , [δ] = м.д.): δ = 8.25 и 9.29 ($^{12}\text{CH}_3$ и $^{14}\text{CH}_3$), 25.46, 25.53, 25.79, 30.14, 34.09, 38.70, 41.72 ($^3\text{CH}_2$, $^4\text{CH}_2$, $^6\text{CH}_2$, $^7\text{CH}_2$, $^8\text{CH}_2$, $^{11}\text{CH}_2$, $^{13}\text{CH}_2$), 58.54 (^9CH), 72.08 ($^{10}\text{CH}_2$), 73.92 (^5C), 83.36 (^2C)

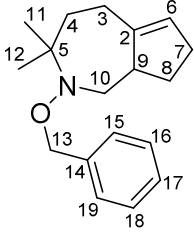
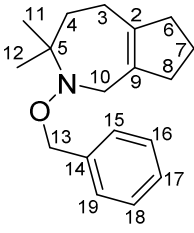
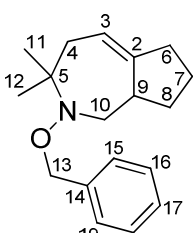
234a		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.22-1.41 (м, 7H); 1.41-1.52 (м, 6H); 1.52-1.61 (м, 3H); 1.63-1.71 (м, 4H); 1.71-1.77 (м, 1H); 3.55 (д, J_д=5.4, 2H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.49, 23.48, 23.74, 25.51, 26.00, 35.76, 37.46, 38.69, 39.50, 40.21(³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂ и 5×CH₂ спироциклогексан), 47.47 (⁹CH), 61.64 (⁵C), 64.58 (¹⁰CH₂), 71.95 (²C)</p>
234b		<p>(300 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 0.78 (т, J_т=7.5, 3H) и 0.80 (т, J_т=7.5, 3H)(¹²CH₃ и ¹⁴CH₃); 1.26-1.36 (м, 1H); 1.36-1.48 (м, 4H); 1.51-1.66 (м, 6H); 1.67-1.80 (м, 4H); 3.57 (д, J_д=5.7, 2H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 8.90 и 9.10 (¹²CH₃ и ¹⁴CH₃), 21.81, 26.34, 31.19, 31.35, 35.27, 38.06, 40.32 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹³CH₂), 47.84 (⁹CH), 65.03 (¹⁰CH₂), 65.12 (⁵C), 72.61 (²C)</p>
235a		<p>(500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.20-1.44 (м, 8H); 1.44-1.63 (м, 9H); 1.63-1.68 (м, 1H); 1.71-1.79 (м, 2H); 1.80-1.88 (м, 1H); 2.01 (с, 3H)(¹²CH₃); 4.26 (дд, J_{д1}=11.0 J_{д2}=5.7, 1H)(¹⁰CH₂); 3.96 (дд, J_{д1}=11.0 J_{д2}=7.9, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.03 (¹²CH₃), 21.18, 23.77, 23.97, 25.70, 27.83, 36.09, 37.39, 39.62, 40.19, 41.78 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂ и 5×CH₂ спироциклогексан), 46.67 (⁹CH), 61.38 (⁵C), 66.42 (¹⁰CH₂), 70.00 (²C), 171.20 (¹¹C=O)</p>
235b		<p>(300 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 0.77 (т, J_т=7.5, 6H)(¹²CH₃ и ¹⁴CH₃); 1.25-1.45 (м, 5H); 1.45-1.69 (м, 7H); 1.69-1.88 (3H); 1.99 (с, 3H)(¹⁶CH₃); 3.96 (дд, J_{д1}=7.8 J_{д2}=10.9, 1H)(¹⁰CH₂); 4.26 (дд, J_{д1}=5.7 J_{д2}=10.9, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 8.23 и 9.25 (¹²CH₃ и ¹⁴CH₃), 21.23 (¹⁶CH₃), 21.48, 28.08, 31.78, 32.11, 35.62, 37.87, 41.94 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹³CH₂), 47.10 (⁹CH), 64.52 (⁵C), 66.71 (¹⁰CH₂), 70.50 (²C), 171.41 (¹⁵C=O)</p>

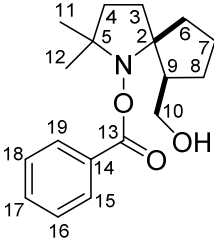
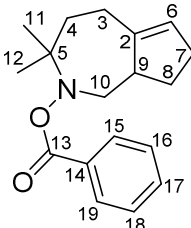
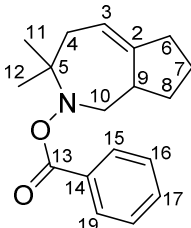
235c		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.08 и 1.15 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.36-1.44 (м, 1H); 1.47-1.54 (м, 1H); 1.55-1.63 (м, 5H); 1.70-1.79 (м, 2H); 1.80-1.89 (м, 2H); 2.01 (с, 3H)(¹⁴CH₃); 3.97 (дд, J_{д1}=7.6 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂); 4.25 (дд, J_{д1}=6.0 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.16 (¹⁴CH₃), 30.64 и 30.81 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 21.24, 27.88, 38.32, 39.55, 41.87 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 47.07 (⁹CH), 59.05 (⁵C), 66.34 (¹⁰CH₂), 71.13 (²C), 171.25 (¹³C=O)</p>
241		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.07 и 1.18 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.56 (дд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=8.5, 2H)(⁴CH₂); 1.77 (дд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=13.0, 1H)(³CH₂); 1.93 (дд, J_{д1}=8.5 J_{д2}=13.0, 1H)(³CH₂); 2.02 (с, 3H)(¹⁵CH₃); 2.11 (дддд, J_{д1}=1.9 J_{д2}=2.6 J_{д3}=8.1 J_{д4}=15.3, 1H)(⁸CH₂); 2.26 (дддд, J_{д1}=6.2 J_{д2}=7.7 J_{д3}=8.1 J_{д4}=8.3, 1H)(⁹CH); 2.36 (дддд, J_{д1}=1.7 J_{д2}=2.9 J_{д3}=7.7 J_{д4}=15.3, 1H)(⁸CH₂); 3.49 (с, 3H)(¹³CH₃); 4.14 (дд, J_{д1}=8.3 J_{д2}=10.9, 1H)(¹⁰CH₂); 4.45 (дд, J_{д1}=6.2 J_{д2}=10.9, 1H)(¹⁰CH₂); 5.64 (ддд, J_{д1}=1.7 J_{д2}=2.6 J_{д3}=6.1, 1H)(⁶CH=); 5.86 (ддд, J_{д1}=1.9 J_{д2}=2.9 J_{д3}=6.1, 1H)(⁷CH=)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.94 (¹⁵CH₃), 22.33 и 29.79 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 34.35 (³CH₂), 35.50, 35.60 (⁴CH₂, ⁸CH₂), 47.41 (⁹CH), 62.78 (¹³CH₃), 64.78 (⁵C), 65.97 (¹⁰CH₂), 78.16 (²C), 131.12 (⁷CH=), 135.30 (⁶CH=), 171.06 (¹⁴C=O)</p>
247		<p>(500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.50 (тт, J_{т1}=7.5 J_{т2}=8.1, 2H)(⁷CH₂); 1.98 (тт, J_{т1}=7.6 J_{т2}=8.0, 2H)(⁴CH₂); 1.99 (дддтт, J_{д1}=1.1 J_{д2}=1.4 J_{д3}=6.7 J_т=7.5, 2H)(⁸CH₂); 2.38 (ттт, J_{т1}=8.1 J_{т2}=1.6 J_{т3}=1.5, 2H)(⁶CH₂); 2.61 (ттт, J_{т1}=1.6, J_{т2}=2.0 J_{т3}=7.6, 2H)(³CH₂); 3.88 (ттт, J_{т1}=1.5 J_{т2}=2.0 J_{т3}=8.0, 2H)(⁵CH₂); 4.85 (ттд, J_т=1.1 J_{д1}=1.9 J_{д2}=10.2, 1H)(^{10a}CH); 4.91 (ттд, J_т=1.4 J_{д1}=1.9 J_{д2}=17.1, 1H)(^{10b}CH); 5.66 (ттд, J_т=6.7 J_{д1}=10.2 J_{д2}=17.1, 1H)(⁹CH=)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 16.58, 24.25, 25.92, 31.14, 33.53 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 61.17 (⁵CH₂), 115.29 (¹⁰CH₂=), 137.45 (⁹CH=), 147.92 (²C=N)</p>

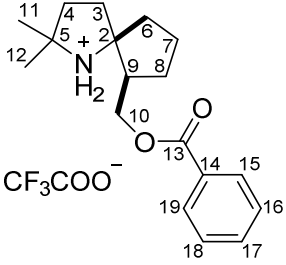
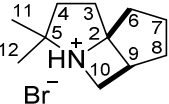
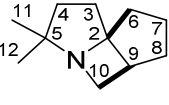
249		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.55 (дддд, J_{д1}=3.9 J_{д2}=8.1 J_{д3}=10.2 J_{д4}=16.5, 1H)(⁷CH₂); 1.69 (ддд, J_{д1}=2.8 J_{д2}=8.1 J_{д3}=13.1, 1H)(⁶CH₂); 1.78 (дддд, J_{д1}=3.6 J_{д2}=3.9 J_{д3}=8.1 J_{д4}=12.6, 1H)(⁸CH₂); 1.88 (ддд, J_{д1}=7.3 J_{д2}=7.9 J_{д3}=12.6, 1H)(⁸CH₂); 1.93 (ддддд, J_{д1}=2.8 J_{д2}=3.6 J_{д3}=7.9 J_{д4}=8.5 J_{д5}=16.5, 1H)(⁷CH₂); 2.01 (дддд, J_{д1}=3.7 J_{д2}=5.5 J_{д3}=7.3 J_{д4}=8.1, 1H)(⁹CH); 2.13 (ддд, J_{д1}=6.7 J_{д2}=8.9 J_{д3}=13.0, 1H)(⁴CH₂); 2.19 (ддд, J_{д1}=4.9 J_{д2}=8.3 J_{д3}=13.0, 1H)(⁴CH₂); 2.52 (ддд, J_{д1}=8.5 J_{д2}=10.2 J_{д3}=13.1, 1H)(⁶CH₂); 2.53 (дддд, J_{д1}=2.6 J_{д2}=4.9 J_{д3}=8.9 J_{д4}=18.6, 1H)(³CH₂); 2.63 (дддд, J_{д1}=2.6 J_{д2}=6.7 J_{д3}=8.3 J_{д4}=18.6, 1H)(³CH₂); 3.62 (ддд, J_{д1}=5.5 J_{д2}=5.8 J_{д3}=13.7, 1H)(¹⁰CH₂); 3.65 (ддд, J_{д1}=3.7 J_{д2}=7.4 J_{д3}=13.7, 1H)(¹⁰CH₂); 4.81 (дд, J_{д1}=5.8 J_{д2}=7.4, 1H)(OH); 6.99 (дд, J_{д1}=2.6 J_{д2}=2.6, 1H)(²CH=)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.87, 25.34, 27.60, 35.55, 36.61 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 51.22 (⁹CH), 61.84 (¹⁰CH₂), 84.39 (⁵C), 137.33 (²CH=N)</p>
251		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.46-1.56 (м, 1H); 1.56-1.66 (м, 3H); 1.70-1.81 (м, 1H); 1.83-2.10 (м, 7H); 2.37-2.67 (м, 5H); 3.52 (ддд, J_{д1}=2.7 J_{д2}=4.6 J_{д3}=12.2, 1H)(¹⁰CH₂); 3.58 (ддд, J_{д1}=6.1 J_{д2}=8.0 J_{д3}=12.2, 1H)(¹⁰CH₂); 4.93 (тдд, J_τ=1.1 J_{д1}=1.9 J_{д2}=10.2, 1H)(^{15b}CH); 4.98 (тдд, J_τ=1.6 J_{д1}=1.9 J_{д2}=17.1, 1H)(^{15a}CH); 5.36 (дд, J_{д1}=4.6 J_{д2}=8.0, 1H)(OH); 5.74 (тдд, J_τ=6.7 J_{д1}=10.2 J_{д2}=17.1, 1H)(¹⁴CH=)</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.72, 24.19, 26.79, 27.16, 28.41, 33.63, 33.92, 36.09 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 50.99 (⁹CH), 61.87 (¹⁰CH₂), 84.45 (⁵C), 115.62 (¹⁵CH₂=), 137.52 (¹⁴CH=), 151.46 (²C=N)</p>
252		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.13-1.20 (м, 1H)(⁸CH₂); 1.36-1.43 (м, 2H)(по одному из ⁶CH₂ и ⁷CH₂); 1.44-1.50 (м, 1H)(¹³CH₂); 1.51-1.61 (м, 3H)(по одному из ⁴CH₂, ¹¹CH₂ и ¹²CH₂); 1.61-1.71 (м, 4H)(по одному из ⁴CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂ и ¹²CH₂); 1.73-1.79 (м, 1H)(¹³CH₂); 1.79-1.84 (м, 1H)(⁹CH); 1.84 (ддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=9.3 J_{д3}=12.9, 1H)(³CH₂); 1.92 (ддд, J_{д1}=5.0 J_{д2}=6.8 J_{д3}=12.9, 1H)(³CH₂); 1.98-2.03 (м, 1H)(¹¹CH₂); 2.10-2.18 (м, 1H)(⁶CH₂); 2.45 (ддд, J_{д1}=3.3 J_{д2}=7.0 J_{д3}=12.1, 1H)(¹⁴CH); 3.36 (дд, J_{д1}=3.9 J_{д2}=11.4, 1H)(¹⁰CH₂); 3.50 (дд, J_{д1}=3.3 J_{д2}=8.5, 1H)(¹⁵CH₂); 3.66 (дд, J_{д1}=10.0 J_{д2}=11.4, 1H)(¹⁰CH₂); 3.81 (дд, J_{д1}=7.0 J_{д2}=8.5, 1H)(¹⁵CH₂); 5.40-5.75 (уширенный, 1H)(OH)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.43 (⁷CH₂), 25.76 (¹²CH₂), 25.98 (⁸CH₂), 30.83 (⁶CH₂), 32.58 (¹³CH₂), 34.40 (³CH₂), 38.56 (⁴CH₂), 39.44 (¹¹CH₂), 48.16 (⁹CH), 55.01 (¹⁴CH), 65.49 (¹⁰CH₂), 76.30 (¹⁵CH₂), 80.07 (⁵C), 83.41 (²C)</p>

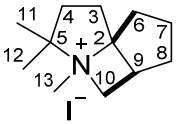
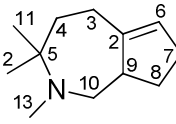
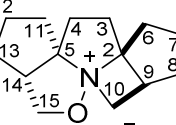
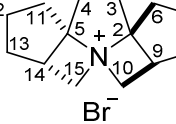
253		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.33-1.43 (м, 2H); 1.43-1.55 (м, 4H); 1.55-1.63 (м, 2H); 1.63-1.81 (м, 10H); 3.59 (дд, J_{д1}=4.4 J_{д2}=11.0, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂); 3.63 (дд, J_{д1}=7.0 J_{д2}=11.0, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂); 4.16-4.54 (уширенный, 2H)(ОН)</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.): δ = 21.49, 26.53, 37.69, 39.28 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 47.88 (⁹CH и ¹⁴CH), 64.01 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 72.32 (²C и ⁵C)</p>
254		<p>(500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.34-1.44 (м, 2H); 1.44-1.53 (м, 4H); 1.53-1.67 (м, 6H); 1.69-1.80 (м, 4H); 1.83-1.92 (м, 2H); 1.99 (с, 6H)(¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃); 3.94 (дд, J_{д1}=7.4 J_{д2}=11.0, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂); 4.17 (дд, J_{д1}=6.1 J_{д2}=11.0, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂)</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.): δ = 21.14 (¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃), 21.16, 27.85, 37.78, 40.99 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 46.48 (⁹CH и ¹⁴CH), 66.09 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 70.88 (²C и ⁵C), 171.18 (¹⁶C=O и ¹⁸C=O)</p>
258		<p>Данные из спектра ЯМР смеси 236 и 247 (500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.52-1.62 (м, 3H); 1.82-1.90 (м, 1H); 2.02-2.12 (м, 3H); 2.29-2.37 (м, 1H); 2.54-2.59 (м, 2H); 3.86-3.93 (м, 1H)(²CH); 4.90 (тдд, J_т=1.1 J_{д1}=1.9 J_{д2}=10.2, 1H)(^{10a}CH); 4.95 (тдд, J_т=1.4 J_{д1}=1.9 J_{д2}=17.1, 1H)(^{10b}CH); 5.73 (тдд, J_т=6.7 J_{д1}=10.2 J_{д2}=17.1, 1H)(⁹CH=); 6.80 (дд, J_{д1}=2.6 J_{д2}=4.3, 1H)(⁵CH=N)</p>	<p>Данные из спектра ЯМР смеси 236 и 247 (125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.): δ = 24.11, 24.65, 26.25, 31.39, 33.30 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 72.03 (²CH), 114.87 (¹⁰CH₂=), 133.66 (⁵CH=N), 137.81 (⁹CH=)</p>
262		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 0.04 (с, 9H)(¹¹CH₃, ¹²CH₃, ¹³CH₃); 1.50-1.64 (м, 1H); 1.69-1.82 (м, 3H); 1.88-2.00 (м, 1H); 2.00-2.11 (м, 1H); 2.14-2.24 (м, 1H); 2.31-2.46 (м, 2H); 2.48-22.70 (м, 2H); 2.67 (д, J_д=7.0, 2H)(¹⁰CH₂); 6.75 (т, J_т=2.5, 1H)(²CH=)</p>	-

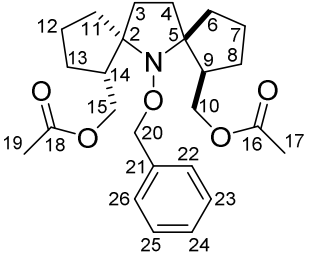
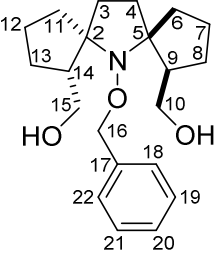
<p>265-red</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.60-1.80 (м, 3H); 1.81-2.21 (м, 7H); 2.01 и 2.04 (с, по 3H)(¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃); 2.28-2.43 (м, 2H)(¹⁴CH и один из ⁸CH₂); 2.52-2.62 (м, 1H)(⁸CH₂); 2.69-2.78 (м, 1H)(⁹CH); 4.13-4.16 (м, 2H)(¹⁵CH₂); 4.32 (дд, J_{д1}=8.1 J_{д2}=12.0, 1H)(¹⁰CH₂); 4.39 (дд, J_{д1}=6.3 J_{д2}=12.0, 1H)(¹⁰CH₂); 5.93-5.96 (м, 1H)(⁶CH=); 6.14-6.18 (м, 1H)(⁷CH=)</p>	<p>(100 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.70 и 20.77 (¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃), 27.31 (¹³CH₂), 35.53 (⁸CH₂), 20.90, 36.23, 37.03, 37.17 (³CH₂, ⁴CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂), 46.41 (⁹CH), 47.37 (¹⁴CH), 63.82 (¹⁰CH₂), 64.74 (¹⁵CH₂), 77.16 (²C), 81.66 (⁵C), 132.27 (⁶CH=), 137.88 (⁷CH=), 172.23 и 172.46 (¹⁶C=O и ¹⁸C=O)</p>
<p>267</p>		<p>(500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.21 и 1.31 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.40-1.57 (м, 3H); .60-1.80 (м, 5H); 1.80-1.90 (м, 2H); 2.30-2.38 (м, 1H)(⁹CH); 3.78-3.72 (м, 2H)(¹⁰CH₂); 4.76 (д, J_д=10, 1H)(¹³CH₂); 4.94 (д, J_д=10, 1H)(¹³CH₂); 5.54-5.63 (уширенный сигнал, 1H)(OH); 7.25-7.36 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.81 и 29.96 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 22.55, 27.15, 34.44, 35.99, 36.09 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 50.41 (⁹CH), 64.47 (¹⁰CH₂), 66.57 (⁵C), 76.46 (¹³CH₂), 78.81 (²C), 127.83 (¹⁷CH), 128.17 и 128.39 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 137.12 (¹⁴C)</p>
<p>268</p>		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.15 и 1.24 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.38-1.56 (м, 5H); 1.67-1.75 (м, 1H); 1.79-1.88 (м, 3H); 1.93-2.02 (м, 1H); 2.05 (с, 3H)(²¹CH₃); 2.43-2.55 (м, 1H)(⁹CH); 4.21 (дд, J_{д1}=8.4 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂); 4.47 (дд, J_{д1}=5.5 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂); 4.72 (д, J=10.8, 1H)(¹³CH₂); 4.77 (д, J=10.8, 1H)(¹³CH₂); 7.25-7.35 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.30 (²¹CH₃), 22.40 и 30.24 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 23.23, 29.74, 35.08, 35.58, 35.92 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 49.59 (⁹CH), 65.50 (⁵C), 66.51 (¹⁰CH₂), 75.17 (²C), 76.62 (¹³CH₂), 127.61 (¹⁷CH), 128.04 и 128.38 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 137.92 (¹⁴C), 171.53 (²⁰C=O)</p>

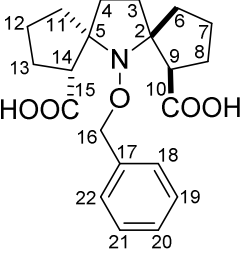
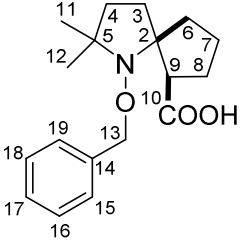
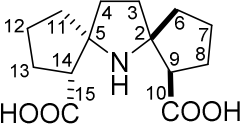
269		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.07 и 1.25 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.32 (ддд, J_{д1}=3.1 J_{д2}=7.1 J_{д3}=14.6, 1H)(⁴CH₂); 1.34 (ттд, J_т=7.5 J_{д1}=9.0 J_{д2}=12.6, 1H)(⁸CH₂); 1.85-1.95 (м, 1H)(⁴CH₂); 2.02 (дтд, J_{д1}=4.1 J_т=8.0 J_{д2}=12.6, 1H)(⁸CH₂); 2.17-2.26 (м, 2H)(⁷CH₂); 2.26-2.38 (м, 2H)(³CH₂); 2.83 (дд, J_{д1}=10.7 J_{д2}=13.2, 1H)(¹⁰CH₂); 2.90-2.98 (м, 1H)(⁹CH); 3.09 (дд, J_{д1}=3.4 J_{д2}=13.2, 1H)(¹⁰CH₂); 4.66 (д, J_д=10.8, 1H)(¹³CH₂); 4.69 (д, J_д=10.8, 1H)(¹³CH₂); 5.24-5.27 (м, 1H)(⁶CH=); 7.25-7.29 (м, 1H)(CH_{аром}); 7.31-7.37 (м, 4H)(CH_{аром})</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.06 и 29.12 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 24.87 (³CH₂), 29.79 (⁸CH₂), 31.13 (⁷CH₂), 36.75 (⁴CH₂), 45.71 (⁹CH), 57.93 (¹⁰CH₂), 61.59 (⁵C), 75.71 (¹³CH₂), 123.20 (⁶CH=), 127.72 (¹⁷CH), 128.35 и 128.59 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 138.03 (¹⁴C), 148.20 (²C)</p>
270		<p>Данные из спектра ¹H ЯМР смеси 258 и 259 (500 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.18 (с, 6H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.65-1.69 (м, 2H); 1.75-1.83 (м, 2H); 2.05-2.10 (2H); 2.15-2.40 (м, 4H); 3.50 (с, 2H)(¹⁰CH₂); 4.63 (уширенный сигнал, 2H)(¹³CH₂); 7.30-7.42 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>Данные из спектра ¹³C ЯМР смеси 258 и 259 (125 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.45, 24.33, 24.90, 37.66, 37.80, 38.89, 51.87, 61.38, 75.71, 128.09, 128.65, 129.04, 133.04, 138.17, 138.27</p>
271		<p>(500 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 0.98 и 1.20 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.20-1.28 (м, 1H)(⁸CH₂); 1.36-1.46 (м, 1H)(⁷CH₂); 1.60-1.68 (м, 1H)(⁷CH₂); 1.72-1.84 (м, 1H)(⁴CH₂); 1.83-1.93(м, 1H)(⁸CH₂); 2.20-2.26 (м, 2H)(⁶CH₂); 2.38-2.50 (м, 1H)(⁴CH₂); 2.68 (т, J_т=10.6, 1H)(¹⁰CH₂); 2.72-2.84 (м, 1H)(⁹CH); 3.04 (дд, J_{д1}=2.4 J_{д2}=12.4, 1H)(¹⁰CH₂); 4.58-4.66 (м, 2H)(¹³CH₂); 5.36-5.42 (м, 1H)(³CH=); 7.24-7.36 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(125 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 18.75 и 29.57 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 25.12 (⁷CH₂), 32.04 (⁸CH₂), 33.31 (⁶CH₂), 36.91 (⁴CH₂), 39.00 (⁹CH), 53.87 (¹⁰CH₂), 59.20 (⁵C), 74.40 (¹³CH₂), 116.72 (³CH=), 127.34 (¹⁷C), 127.96 и 128.08 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 137.57 (¹⁴C), 149.34 (²C)</p>

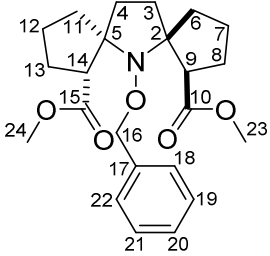
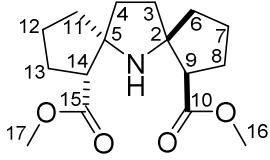
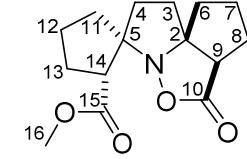
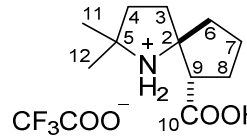
275		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.19 и 1.25 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.38-1.56 (м, 2H); 1.56-1.69 (м, 3H); 1.70-1.92 (м, 4H); 2.04 (дт, J_д=12.4 J_т=8.5, 1H); 2.32-2.41 (м, 1H)(⁹CH); 3.61 (дд, J_{д1}=6.8 J_{д2}=12.1, 1H)(¹⁰CH₂); 3.80 (дд, J_{д1}=2.5 J_{д2}=12.1, 1H)(¹⁰CH₂); 5.29 (уширенный сигнал, 1H)(OH), 7.39-7.46 (м, 2H)(CH_{аром}); 7.52-7.59 (м, 1H)(CH_{аром}); 7.97-8.03 (м, 2H)(CH_{аром})</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.35 и 27.93 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 21.88, 26.05, 35.08, 35.41, 35.46 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 51.50 (⁹CH), 62.32 (¹⁰CH₂), 67.59 (⁵C), 77.79 (²C), 128.51 (¹⁴C), 128.40 и 129.31 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 133.17 (¹⁷CH), 166.01 (¹³C=O)</p>
276		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.19 и 1.22 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.34 (дддд, J_{д1}=6.6 J_{д2}=6.9 J_{д3}=8.7 J_{д4}=13.0, 1H)(⁸CH₂); 1.46 (дддд, J_{д1}=4.1 J_{д2}=5.2 J_{д3}=15.0, 1H)(⁴CH₂); 2.04 (дддд, J_{д1}=4.7 J_{д2}=8.4 J_{д3}=8.7 J_{д4}=12.7, 1H)(⁸CH₂); 2.07-2.18 (м, 1H)(⁴CH₂); 2.17-2.29 (м, 2H)(⁷CH₂); 2.37-2.48 (м, 2H)(³CH₂); 3.06 (дд, J_{д1}=11.0 J_{д2}=13.0, 1H)(¹⁰CH₂); 3.15-3.29 (м, 2H)(⁹CH и ¹⁰CH₂); 5.30-5.32 (м, 1H)(⁶CH=); 7.39-7.43 (м, 2H)(¹⁶CH и ¹⁸CH); 7.51-7.55 (м, 1H)(¹⁷CH); 7.98-8.02 (м, 2H)(¹⁵CH и ¹⁹CH)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.30 и 29.29 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 24.23 (³CH₂), 29.41 (⁸CH₂), 30.77 (⁷CH₂), 35.55 (⁴CH₂), 44.02 (⁹CH), 59.15 (¹⁰CH₂), 62.27 (⁵C), 123.80 (⁶CH=), 128.27 и 129.23 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 129.58 (¹⁴C), 132.74 (¹⁷CH), 146.74 (²C), 164.97 (¹³C=O)</p>
277		<p>(500 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.10 и 1.16 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.21-1.28 (м, 1H)(⁸CH₂); 1.38 – 1.49 (м, 1H)(⁷CH₂); 1.61-1.71 (м, 1H)(⁷CH₂); 1.84-1.96 (м, 2H)(⁴CH₂ и ⁸CH₂); 2.30-2.38 (м, 2H)(⁶CH₂); 2.53-2.58 (м, 1H)(⁴CH₂); 2.92-3.01 (м, 1H)(⁹CH); 2.99 (т, J_т=12.4, 1H)(¹⁰CH₂); 3.12 (дд, J_{д1}=12.4, J_{д2}=2.0, 1H)(¹⁰CH₂); 5.44-5.51 (м, 1H)(³CH=); 7.52 (т, J_т=7.7, 2H)(¹⁶CH_{аром} и ¹⁸CH_{аром}); 7.64 (тт, J_{т1}=7.5, J_{т2}=1.1, 1H)(¹⁷CH_{аром}); 7.52 (дд, J_{д1}=8.2, J_{д2}=1.1, 2H)(¹⁵CH_{аром} и ¹⁹CH_{аром}).</p>	<p>(125 МГц, DMSO-d₆, 60°C, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 19.25 и 29.34 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 25.05 (⁷CH₂), 31.83 (⁸CH₂), 33.36 (⁶CH₂), 36.62 (⁴CH₂), 38.61 (⁹CH), 55.36 (¹⁰CH₂), 59.8 (⁵C), 116.70 (³CH=), 128.69 (¹⁶CH и ¹⁸CH), 128.73 (¹⁵CH и ¹⁹CH), 129.22 (¹⁴C), 133.03 (¹⁷CH), 149.51 (²C), 163.84 (¹³C=O).</p>

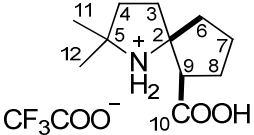
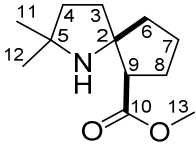
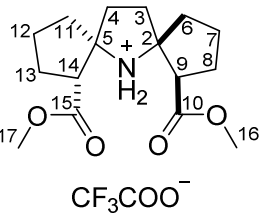
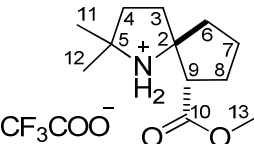
<p>278-red</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.47 и 1.50 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.71–1.87 (м, 2H), 1.88–2.07 (м, 3H), 2.08–2.24 (м, 2H), 2.44–2.56 (м, 1H), 4.36 (дд, J_{д1}=7.1 J_{д2}=11.8, 1H)(¹⁰CH₂), 4.48 (дд, J_{д1}=6.3 J_{д2}=11.8, 1H)(¹⁰CH₂), 7.40–7.50 (м, 2H)(CH_{аром}), 7.55–7.63 (м, 1H)(CH_{аром}), 7.93–8.03 (м, 2H)(CH_{аром})</p>	<p>-</p>
<p>279×HBr</p>		<p>(600 МГц, CD₃OD, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.39 и 1.46 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.82 (дддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=7.1 J_{д3}=13.0 J_{д4}=13.7, 1H)(⁸CH₂); 1.89 (дд, J_{д1}=6.6 J_{д2}=13.7, 1H)(⁸CH₂); 1.90 (ддд, J_{д1}=6.9 J_{д2}=13.1 J_{д3}=14.8, 1H)(⁶CH₂); 2.11 (дд, J_{д1}=6.4 J_{д2}=13.4, 1H)(⁴CH₂); 2.13 (ддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=6.9 J_{д3}=13.3, 1H)(⁷CH₂); 2.19 (дд, J_{д1}=7.1 J_{д2}=13.7, 1H)(³CH₂); 2.22 (дд, J_{д1}=6.1 J_{д2}=14.8, 1H)(⁶CH₂); 2.30 (ддддд, J_{д1}=6.1 J_{д2}=6.5 J_{д3}=13.0 J_{д4}=13.1 J_{д5}=13.3, 1H)(⁷CH₂); 2.36 (ддд, J_{д1}=6.4 J_{д2}=13.3 J_{д3}=13.7, 1H)(³CH₂); 2.53 (ддд, J_{д1}=7.1 J_{д2}=13.3 J_{д3}=13.3, 1H)(⁴CH₂); 2.80 (ддд, J_{д1}=5.6 J_{д2}=7.1 J_{д3}=9.4, 1H)(⁹CH); 3.51 (дд, J_{д1}=5.6 J_{д2}=12.3, 1H)(¹⁰CH₂); 4.19 (дд, J_{д1}=9.4 J_{д2}=12.3, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(150 МГц, CD₃OD, [δ] = м.д.): δ = 21.31 и 24.80 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 25.79 (⁷CH₂), 31.34 (⁸CH₂), 32.53 (³CH₂), 37.38 и 37.42 (⁴CH₂ и ⁶CH₂), 39.48 (⁹CH), 49.85 (¹⁰CH₂), 67.74 (⁵C), 91.79 (²C)</p>
<p>279</p>		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 0.91 и 1.08 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.37 (ддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=12.9 J_{д3}=13.0, 1H)(⁶CH₂); 1.51 (дддд, J_{д1}=7.2 J_{д2}=8.1 J_{д3}=12.5 J_{д4}=12.08, 1H)(⁸CH₂); 1.59 (дд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=11.5, 1H)(⁴CH₂); 1.61 (дд, J_{д1}=7.0 J_{д2}=12.8, 1H)(⁸CH₂); 1.65 (дд, J_{д1}=6.4 J_{д2}=13.0, 1H)(⁶CH₂); 1.74 (дд, J_{д1}=7.5 J_{д2}=12.9, 1H)(³CH₂); 1.81 (ддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=7.2 J_{д3}=12.5, 1H)(⁷CH₂); 1.88 (ддд, J_{д1}=6.5 J_{д2}=12.7 J_{д3}=12.9, 1H)(³CH₂); 1.96 (ддд, J_{д1}=7.5 J_{д2}=11.5 J_{д3}=12.7, 1H)(⁴CH₂); 2.15 (дддд, J_{д1}=6.4 J_{д2}=7.0 J_{д3}=12.7 J_{д4}=12.5, 1H)(⁷CH₂); 2.29 (ддд, J_{д1}=4.4 J_{д2}=8.1 J_{д3}=9.3, 1H)(⁹CH); 2.76 (дд, J_{д1}=4.4 J_{д2}=9.8, 1H)(¹⁰CH₂); 3.30 (дд, J_{д1}=9.3 J_{д2}=9.8, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.): δ = 22.16 и 27.85 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 25.89 (⁷CH₂), 31.14 (⁸CH₂), 33.83 (³CH₂), 36.95 (⁴CH₂), 39.37 (⁶CH₂), 38.94 (⁹CH), 48.96 (¹⁰CH₂), 61.95 (⁵C), 82.21 (²C)</p>

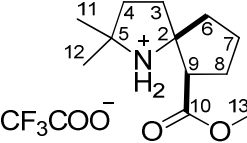
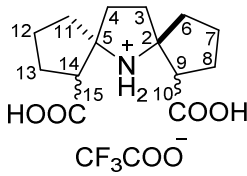
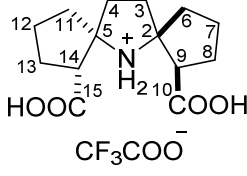
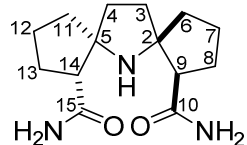
280		<p>(300 МГц, CDCl₃+CD₃OD [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.34 и 1.53 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.80-2.39 (м, 8H); 2.50 (дд, J_{д1}=5.9 J_{д2}=16.0, 1H); 2.60 (ддд, J_{д1}=6.2 J_{д2}=13.0 J_{д3}=13.1, 1H); 2.77-2.89 (м, 1H)(⁹CH); 2.94 (с, 3H)(¹³CH₃); 3.52 (дд, J_{д1}=6.2 J_{д2}=12.6, 1H)(¹⁰CH₂); 4.65 (дд, J_{д1}=9.9 J_{д2}=12.6, 1H)(¹⁰CH₂)</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃+CD₃OD [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.72 и 24.74 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 26.90, 30.09, 33.16, 33.44, 37.80 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 38.72 (¹³CH₃), 40.20 (⁹CH), 62.65 (¹⁰CH₂), 74.37 (⁵C), 99.18 (²C)</p>
281		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 0.94 (с, 3H) и 1.09 (дд, J_{д1}=0.4 J_{д2}=0.7)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.22 (дддд, J_{д1}=8.8 J_{д2}=8.9 J_{д3}=9.2 J_{д4}=12.5, 1H)(⁸CH₂); 1.32-1.39 (м, 1H)(⁴CH₂); 1.65-1.71 (м, 1H)(⁴CH₂); 1.94 (дддд, J_{д1}=5.1 J_{д2}=5.5 J_{д3}=7.8 J_{д4}=12.6, 1H)(⁸CH₂); 2.15-2.21 (м, 2H)(⁷CH₂); 2.23-2.29 (м, 2H)(³CH₂); 2.32 (с, 3H)(¹³CH₃); 2.35 (дд-квартет, J_{д1}=4.2 J_{д2}=13.9 J_{квартет}=0.4, 1H)(¹⁰CH₂); 2.55 (дд, J_{д1}=10.7 J_{д2}=13.9, 1H)(¹⁰CH₂); 2.72-2.79 (м, 1H)(⁹CH), 5.20-5.22 (м, 1H)(⁶CH=)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃ [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.27 и 28.19 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 24.70 (³CH₂), 29.35 (⁸CH₂), 30.83 (⁷CH₂), 38.72 (¹³CH₃), 39.95 (⁴CH₂), 48.35 (⁹CH), 55.96 (⁵C), 57.34 (¹⁰CH₂), 122.48 (⁶CH=), 148.90 (²C)</p>
282		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.70-1.80 (м, 3H); 1.80-1.90 (м, 2H); 1.90-1.97 (м, 1H); 2.00-2.05 (м, 1H); 2.08-2.23 (м, 5H); 2.30-2.40 (м, 2H); 2.54-2.61 (м, 2H), 2.85-2.90 (м, 1H); 2.98-3.03 (м, 1H); 4.08 (дд, J_{д1}=3.1 J_{д2}=9.4, 1H); 4.11 (дд, J_{д1}=6.8 J_{д2}=13.2, 1H); 4.37 (дд, J_{д1}=8.2 J_{д2}=9.4, 1H); 4.60 (дд, J_{д1}=8.6 J_{д2}=13.2, 1H)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 25.00, 26.31, 30.82, 32.06, 32.94, 34.16, 34.50, 35.16 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 36.54 (⁹CH), 51.89 (¹⁴CH), 61.29 (¹⁰CH₂), 79.30 (¹⁵CH₂), 92.70 и 101.9 (²C и ⁵C)</p>
283		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.62-1.75 (м, 2H); 1.77-1.87 (м, 2H); 1.90-2.10 (м, 6H); 2.22-2.35 (м, 2H); 2.41-2.60 (м, 4H); 2.94-3.02 (м, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH); 3.60 (дд, J_{д1}=7.4 J_{д2}=12.4, 2H)(¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂); 4.01 (дд, J_{д1}=8.5 J_{д2}=12.4, 2H)(¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂)</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃ [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 23.24, 29.64, 32.47, 33.94 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 38.24 (⁹CH и ¹⁴CH), 57.71 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 95.23 (²C и ⁵C)</p>

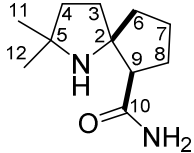
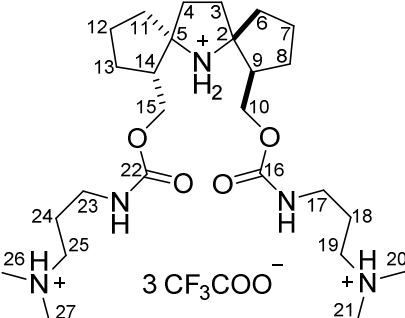
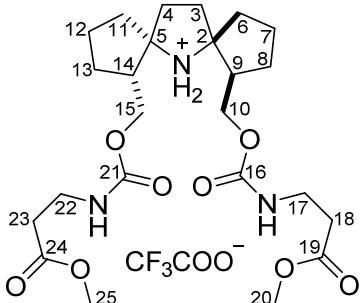
<p>284</p>		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.45-1.67 (м, 6H); 1.67-1.85 (м, 7H); 1.85-1.93 (м, 1H); 1.93-2.02 (м, 2H); 1.96 и 2.03 (с, по 3H)(¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃); 2.13-2.23 (м, 1H); 2.31-2.44 (м, 1H); 3.97 (дд, J_{д1}=10.7 J_{д2}=11.2, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 4.09 (дд, J_{д1}=9.2 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 4.43 (дд, J_{д1}=5.1 J_{д2}=11.0, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 4.63 (дд, J_{д1}=3.6 J_{д2}=11.2, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 4.74 (д, J_д=11.0, 1H)(²⁰CH₂); 4.79 (д, J_д=11.0, 1H)(²⁰CH₂); 7.21-7.34 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.93 и 20.98 (¹⁷CH₃ и ¹⁹CH₃), 19.22, 21.61, 26.64, 28.01, 34.02, 35.06, 35.76, 36.05 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 45.21 и 48.78 (⁹CH и ¹³CH), 66.14 и 66.37 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 76.90 (²⁰CH₂), 76.70 и 78.93 (²C и ⁵C), 127.39 (²⁴CH), 127.58 и 128.15 (²²CH, ²⁶CH и ²³CH, ²⁵CH), 137.06 (²¹C), 171.09 и 171.19 (¹⁶C=O и ¹⁸C=O)</p>
<p>285</p>		<p>(300 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.25-1.41 (м, 1H); 1.42-2.02 (м, 14H); 2.03-2.14 (м, 1H); 2.19-2.54 (м, 2H); 3.35-3.50 (м, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 3.50-3.64 (м, 1H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 3.70-3.91 (м, 2H)(¹⁰CH₂ или ¹⁵CH₂); 4.84 (д, J_д=10.2, 1H)(¹⁶CH₂); 4.95 (д, J_д=10.2, 1H)(¹⁶CH₂); 7.22-7.34 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 19.62, 20.48, 25.96, 26.88, 33.23, 33.61, 35.25, 36.89 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 49.43 и 50.05 (⁹CH и ¹⁴CH), 63.58 и 65.53 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 77.28 (¹⁶CH₂), 79.87 и 81.21 (²C и ⁵C), 127.99 (²⁰CH), 127.96 и 128.38 (¹⁸CH, ²²CH и ¹⁹CH, ²¹CH), 135.92 (¹⁷C)</p>

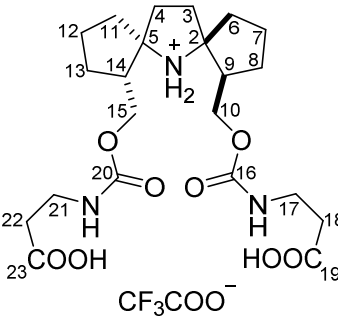
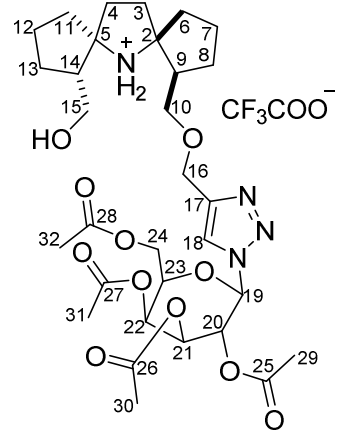
<p>286</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD, CD₃O⁻, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.49-1.82 (м, 7H); 1.83-2.14 (м, 7H); 2.15-2.33 (м, 1H); 2.44-2.62 (м, 1H); 2.69-2.87 (м, 1H); 2.87-3.05 (м, 1H); 4.74 (д, J_д=8.7, 1H)(¹⁶CH₂); 4.88 (д, J_д=8.7, 1H)(¹⁶CH₂); 7.21-7.31 (м, 3H)(CH_{аром}); 7.37-7.43 (м, 2H)(CH_{аром})</p>	<p>(100 МГц, CD₃OD, CD₃O⁻, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 21.82, 23.42, 29.67, 30.84, 36.02, 38.47, 39.01 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂ – какие-то два сигнала совпали), 58.24 и 58.80 (⁹CH и ¹⁴CH), 77.38 (¹⁶CH₂); 83.67 и 84.93 (²C и ⁵C), 128.64 (²⁰CH), 129.04 и 130.34 (¹⁸CH, ²²CH и ¹⁹CH, ²¹CH), 138.64 (¹⁷C), 184.84 и 185.23 (¹⁰COOH и ¹⁵COOH)</p>
<p>287</p>		<p>(500 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.29 и 1.41 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.49-1.58 (м, 1H); 1.59-1.68 (м, 1H); 1.68-1.81 (м, 3H); 1.91-2.03 (м, 3H); 2.18-2.28 (м, 1H); 2.50-2.57 (м, 1H); 2.58-2.69 (м, 1H); 4.88 (д, J_д=9.5, 1H)(¹³CH₂); 4.95 (д, J_д=9.5, 1H)(¹³CH₂); 7.26-7.37 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(125 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.63 и 29.11 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 22.92, 30.42, 34.03, 34.94, 35.75 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 54.21 (⁹CH), 67.47 (⁵C), 76.61 (²C), 76.73 (¹³CH₂), 128.46 (¹⁷CH), 128.39 и 128.59 (¹⁵CH, ¹⁹CH и ¹⁶CH, ¹⁸CH), 135.46 (¹⁴C), 175.45 (¹⁰COOH)</p>
<p>288</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.77-1.97 (м, 6H); 1.97-2.10 (м, 4H); 2.15-2.35 (м, 6H); 2.88 (т, J_т=9.0, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH)</p>	<p>(75 МГц, CD₃OD, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.77, 28.50, 34.88, 36.45 (⁴CH₂ и ³CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 50.20 (⁹CH и ¹⁴CH), 74.64 (²C и ⁵C), 177.89 (¹⁰COOH и ¹⁵COOH)</p>

289		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Γ_ц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.37-1.46 (м, 1H); 1.47-1.62 (м, 4H); 1.68-1.97 (м, 7H); 2.08-2.23 (м, 2H); 2.45-2.60 (м, 2H); 2.68-2.79 (м, 2H); 3.01 и 3.68 (с, по 3H)(²³CH₃ и ²⁴CH₃); 4.53 (д, J_д=10.0, 1H)(¹⁶CH₂); 4.75 (д, J_д=10.0, 1H)(¹⁶CH₂); 7.17-7.33 (м, 5H)(CH_{аром})</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 19.49, 22.84, 27.56, 27.75, 34.26, 35.74, 35.94, 36.42 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 50.56 и 51.06 (⁹CH и ¹⁴CH), 47.37 и 56.17 (²³CH₃ и ²⁴CH₃), 77.03 (¹⁶CH₂), 78.37 и 80.60 (²C и ⁵C), 127.38 (²⁰CH), 127.78 и 128.98 (¹⁸CH, ²²CH и ¹⁹CH, ²¹CH), 136.85 (¹⁷C), 174.23 и 175.90 (¹⁰C=O и ¹⁵C=O)</p>
290		<p>(300 МГц, CDCl₃, [J] = Γ_ц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.37-1.51 (м, 4H); 1.60-1.73 (м, 6H); 1.73-1.82 (м, 2H); 1.83-2.01 (м, 4H); 2.57 (дд, J_{д1}=7.5 J_{д2}=8.5, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH); 3.61 (с, 6H)(¹⁶CH₃ и ¹⁷CH₃)</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.24, 27.52, 37.59, 41.02 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 51.09 (⁹CH и ¹⁴CH), 53.63 (¹⁶CH₃ и ¹⁷CH₃), 72.50 (²C и ⁵C), 175.03 (¹⁰C=O и ¹⁵C=O)</p>
291		<p>(600 МГц, CDCl₃, [J] = Γ_ц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.51-1.61 (м, 4H); 1.65-1.71 (м, 1H); 1.74-2.00 (м, 7H); 2.03-2.11 (м, 2H); 2.13-2.21 (м, 1H); 2.30-2.38 (м, 1H); 2.61 (м, 1H); 2.83 (м, 1H); 3.64 (с, 3H)(¹⁶CH₃)</p>	<p>(150 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 22.18 (¹²CH₂), 25.18 (⁷CH₂), 27.27 (¹³CH₂), 31.67 (⁸CH₂), 33.69 (¹¹CH₂), 35.43 (³CH₂), 35.60 (⁴CH₂), 41.06 (⁶CH₂), 51.18 (¹⁶CH₃), 52.36 и 52.38 (⁹CH и ¹⁴CH), 81.26 (²C), 81.63 (⁵C), 173.77 (¹⁵C=O), 179.22 (¹⁰C=O)</p>
294b-red		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Γ_ц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.52 и 1.53 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.82-1.90 (м, 2H); 1.95-2.21 (м, 7H); 2.22-2.30 (м, 1H); 3.16 (т, J_т=8.5, 1H)(⁹CH)</p>	<p>(125 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 25.20 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 20.44, 25.34, 31.81, 37.34, 37.59 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 50.75 (⁹CH), 65.24 (⁵C), 74.79 (²C), 173.62 (¹⁰COOH)</p>

294a-red		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.52 и 1.53 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.81-1.90 (м, 1H); 1.90-2.06 (м, 5H); 2.17-2.31 (м, 4H); 3.00 (т, J₁=8.4, 1H)(⁹CH)</p>	<p>(125 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.): δ = 26.57 и 26.84 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 21.88, 30.00, 36.29, 38.23, 38.59 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 51.40 (⁹CH), 67.14 (⁵C), 76.28 (²C), 178.11 (¹⁰COOH)</p>
296		<p>(400 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.03 и 1.09 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.44-1.64 (м, 4H); 1.69-1.84 (м, 4H); 1.90-2.04 (м, 2H); 2.58 (т, J₁=8.0, 1H)(⁹CH); 3.62 (с, 3H)(¹³CH₃)</p>	<p>(100 МГц, CDCl₃, [δ] = м.д.): δ = 30.38 и 30.76 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 22.54, 27.80, 38.61, 39.62, 42.23 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 51.29 (⁹CH), 54.39 (¹³CH₃), 58.96 (⁵C), 73.34 (²C), 175.43 (¹⁰C=O)</p>
297a-red		<p>(300 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.80-2.00 (м, 6H); 2.00-2.37 (м, 10H); 3.15 (дд, J₁₁=7.1 J₁₂=8.6, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH); 3.81 (с, 6H)(¹⁶CH₃ и ¹⁷CH₃)</p>	-
298b-red		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.47 (с, 6H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.78-1.86 (м, 2H); 1.91-2.20 (м, 8H); 3.17 (т, J₁=8.3, 1H)(⁹CH); 3.71 (с, 3H)(¹³CH₃)</p>	<p>(125 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.): δ = 26.68 и 26.77 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 22.23, 27.34, 33.46, 39.07, 39.14 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 52.37 (¹³CH₃), 52.56 (⁹CH), 66.91 (⁵C), 76.63 (²C), 173.85 (¹⁰C=O)</p>

<p>298a-red</p>		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.52 и 1.53 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.80-1.90 (м, 1H); 1.90-1.98 (м, 2H); 1.98-2.07 (м, 3H); 2.16-2.34 (м, 4H); 3.08 (т, J₁=7.8, 1H)(⁹CH); 3.78 (с, 3H)(¹³CH₃)</p>	<p>(125 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.): δ = 24.97 и 25.18 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 20.08, 27.90, 34.94, 36.48, 36.93 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 50.48 (¹³CH₃), 51.40 (⁹CH), 65.83 (⁵C), 74.48 (²C), 174.42 (¹⁰C=O)</p>
<p>300a-c-red</p>		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH [J] = Гц, [δ] = м.д.): Спектр смеси 3-х диастереомеров Соотношение изомеров = 300a-red/300b-red/300c-red = 0.57:1:0.66 δ = 1.80-2.33 (м), 2.38-2.46 (м); 3.02 (т, J₁=8.6)(CH); 3.06 (т, J₁=8.3)(CH); 3.22 (т, J₁=8.5)(CH); 3.30 (т, J₁=8.6)(CH)</p>	<p>(100 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.): Спектр смеси двух не выделенных в индивидуальном виде изомеров) δ = 21.63, 21.81, 22.00, 27.05, 27.08, 30.12, 32.51, 32.85, 36.34, 37.83, 38.29, 38.48, 50.31, 51.59, 51.76, 76.71, 76.75, 77.13, 175.03, 175.20, 178.46</p>
<p>300a-red</p>		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOH [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.81-1.96 (м, 6H); 2.04-2.14 (м, 4H); 2.16-2.23 (м, 2H); 2.23-2.32 (м, 4H); 3.06 (т, J₁=8.3, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH)</p>	<p>(100 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [δ] = м.д.): δ = 21.79, 29.38, 36.08, 37.28 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 50.46 (⁹CH и ¹⁴CH), 76.22 (²C и ⁵C), 178.53 (¹⁰C=O и ¹⁵C=O)</p>
<p>301</p>		<p>(500 МГц, CDCl₃+CD₃OD, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.12 (дт, J_д=12.2 J₁=8.4, 2H); 1.20-1.30 (м, 2H); 1.30-1.40 (м, 4H); 1.40-1.48 (м, 2H); 1.48-1.67 (м, 6H); 2.06 (дд, J_{д1}=8.8 J_{д2}=9.0, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH)</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃+CD₃OD [δ] = м.д.): δ = 20.46, 28.12, 35.46, 39.42 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂), 51.89 (⁹CH и ¹⁴CH), 71.14 (²C и ⁵C), 178.23 (¹⁰C=O и ¹⁵C=O)</p>

302		<p>(300 МГц, CDCl₃, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.06 и 1.14 (с, по 3H)(¹¹CH₃ и ¹²CH₃); 1.49-1.67 (м, 6H); 1.73 (ддд, J_{д1}=5.8 J_{д2}=7.3 J_{д3}=13.0, 1H); 1.80-1.95 (м, 3H); 2.23 (т, J_т=8.4, 1H)(⁹CH); 5.82-6.02 (уширенный сигнал, 1H)(NH₂); 8.70-8.92 (уширенный сигнал, 1H)(NH₂)</p>	<p>(75 МГц, CDCl₃ [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 29.97 и 30.42 (¹¹CH₃ и ¹²CH₃), 20.60, 28.58, 36.85, 38.94, 40.61 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂), 53.55 (⁹CH), 59.10 (⁵C), 71.32 (²C), 177.56 (¹⁰C=O)</p>
307-red		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOD, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.70-1.84 (м, 4H); 1.85-2.03 (м, 10H); 2.03-2.15 (м, 4H); 2.16-2.26 (м, 2H); 2.36-2.43 (м, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH); 2.89 (с, 12H)(²⁰CH₃, ²¹CH₃, ²⁶CH₃, ²⁷CH₃); 3.13-3.19 (м, 4H)(¹⁷CH₂ и ²³CH₂); 3.23 (т, J_т=6.5, 4H)(¹⁹CH₂ и ²⁵CH₂); 4.22 (дд, J_{д1}=5.4 J_{д2}=11.9, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂); 4.28 (дд J_{д1}=6.3 J_{д2}=11.9, 2H)(по одному из ¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂)</p>	<p>125 МГц, CD₃OD+CF₃COOD [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.92, 26.19, 27.33, 36.41, 37.22, 38.61 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂, ¹⁷CH₂ и ²³CH₂, ¹⁸CH₂ и ²⁴CH₂), 43.42 и 43.47 (²⁰CH₃, ²¹CH₃, ²⁶CH₃, ²⁷CH₃), 47.68 (⁹CH и ¹⁴CH), 56.55 (¹⁹CH₂ и ²⁵CH₂), 65.26 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 77.62 (²C и ⁵C), 158.75 (¹⁶C=O и ²²C=O)</p>
308-red		<p>(500 МГц, CD₃OD+CF₃COOD, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.70-1.85 (м, 4H); 1.87-2.23 (м, 12H); 2.36-2.44 (м, 2H)(⁹CH и ¹⁴CH); 2.56 (т, J_т=6.5, 4H)(¹⁸CH₂ и ²³CH₂); 3.42 (т, J_т=6.5, 4H)(¹⁷CH₂ и ²²CH₂); 3.68 (с, 6H)(²⁰CH₃ и ²⁵CH₃); 4.21-4.30 (м, 4H)(¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂)</p>	<p>125 МГц, CD₃OD+CF₃COOD [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 20.91, 27.41, 34.98, 36.58, 36.86, 37.76 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂, ¹⁷CH₂ и ²²CH₂, ¹⁸CH₂ и ²³CH₂), 47.86 (⁹CH и ¹⁴CH), 52.21 (²⁰CH₃ и ²⁵CH₃), 65.35 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 77.37 (²C и ⁵C), 158.50 (¹⁶C=O и ²¹C=O), 173.90 (¹⁹C=O и ²⁴C=O)</p>

<p>309-red</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD+CF₃COOD, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.60-1.78 (м, 4H); 1.78-2.15 (м, 12H); 2.28-2.37 (м, 2H)^(9CH и 14CH); 2.47 (т, J_т=6.5, 4H)^(18CH₂ и 22CH₂); 3.34 (т, J_т=6.5, 4H)^(17CH₂ и 21CH₂); 4.19 (д, J_д=5.5, 4H)^(10CH₂ и 15CH₂)</p>	<p>150 МГц, CD₃OD+CF₃COOD [δ] = м.д.): δ = 20.96, 27.47, 34.99, 36.63, 36.99, 37.83 (³CH₂ и ⁴CH₂, ⁶CH₂ и ¹¹CH₂, ⁷CH₂ и ¹²CH₂, ⁸CH₂ и ¹³CH₂, ¹⁷CH₂ и ²¹CH₂, ¹⁸CH₂ и ²²CH₂), 47.88 (⁹CH и ¹⁴CH), 65.36 (¹⁰CH₂ и ¹⁵CH₂), 77.47 (²C и ⁵C), 158.45 (¹⁶C=O и ²⁰C=O), 175.37 (¹⁹COOH и ²³COOH)</p>
<p>313-red</p>		<p>(400 МГц, CD₃OD+CF₃COOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.): δ = 1.55-2.25 (м, 17H); 1.87, 1.97, 2.01, 2.20 (с, по 3H)^(29CH₃, 30CH₃, ³¹CH₃, ³²CH₃); 2.27-2.37 (м, 1H); 3.71 (ддд, J_{д1}=4.2 J_{д2}=7.3 J_{д3}=10.3, 1H)^(10CH₂ или 15CH₂); 3.81 (ддд, J_{д1}=6.6 J_{д2}=6.8 J_{д3}=11.5, 1H)^(10CH₂ или ¹⁵CH₂); 3.86 (ддд, J_{д1}=3.6 J_{д2}=10.2 J_{д3}=10.3, 1H)^(10CH₂ или 15CH₂); 3.94 (ддд, J_{д1}=0.9 J_{д2}=3.5 J_{д3}=11.5, 1H)^(10CH₂ или 15CH₂); 4.15 (ддд, J_{д1}= 0.7 J_{д2}=7.0 J_{д3}=11.4, 1H); 4.24 (дд, J_{д1}= 5.6 J_{д2}=11.4, 1H); 4.50 (тдд, J_т=0.9 J_{д1}= 6.0 J_{д2}=6.9, 1H); 4.71 (м, 2H); 5.44 (ддд, J_{д1}= 1.0 J_{д2}=3.4 J_{д3}=10.3, 1H); 5.56-5.63 (м, 2H); 6.11 (дд, J_{д1}=1.9 J_{д2}=9.1, 1H)^(19CH); 8.29 (д, J_д=5.4, 1H)^(18CH=)</p>	<p>(100 МГц, CD₃OD+CF₃COOH [δ] = м.д.): δ = 20.15, 20.37, 20.41, 20.46 (²⁹CH₃, ³⁰CH₃, ³¹CH₃, ³²CH₃), 21.16, 21.51, 26.22, 26.55, 35.77, 35.81, 36.00, 36.86, 36.96, 37.70 (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 46.32 и 47.31 (⁹CH и ¹⁴CH), 62.12, 62.59, [64.74 и 64.82], [70.64 и 70.72], [77.76 и 77.87], [78.81 и 78.82], 68.58, 69.75, 72.10, 74.99 (²⁰CH, ²¹CH, ²²CH, ²³CH), 87.09 (¹⁹CH), 124.41 (¹⁸CH=), 145.23 (¹⁷C), 170.67, 171.36, 171.89, 172.15 (²⁵C=O, ²⁶C=O, ²⁷C=O, ²⁸C=O)</p>

<p>314-red</p>		<p>(500 МГц, CD₃OD+HCOOH, [J] = Гц, [δ] = м.д.):</p> <p>δ = 1.53-1.72 (м, 4H); 1.74-2.08 (м, 9H); 2.09-2.23 (м, 4H); 2.31-2.38 (м, 1H); 3.75-3.84 (м, 5H); 3.88-3.96 (м, 3H); 4.04-4.08 (м, 1H); 4.17-4.23 (м, 1H); 4.73 (д, J_д=12.5, 1H)(¹⁶CH₂); 4.73 (д, J_д=12.5, 1H)(¹⁶CH₂); 5.65 (д, J_д=9.2, 1H)(¹⁹CH); 8.29-8.31 (м, 1H)(¹⁸CH=)</p>	<p>(125 МГц, CD₃OD+HCOOH [δ] = м.д.):</p> <p>δ = [21.20 и 21.22], 21.42, 26.15, 26.54, 35.73, [35.94 и 35.97], 36.88, [37.57 и 37.59] (³CH₂, ⁴CH₂, ⁶CH₂, ⁷CH₂, ⁸CH₂, ¹¹CH₂, ¹²CH₂, ¹³CH₂), 46.23 и 47.19 (⁹CH и ¹⁴CH), 62.14, 62.30, 64.82, 70.89 (¹⁰CH₂, ¹⁵CH₂, ¹⁶CH₂, ²⁴CH₂), 77.78 и 78.75 (²C и ⁵C), 70.22, 71.33, 75.10, 79.70 (²⁰CH, ²¹CH, ²²CH, ²³CH), 89.95 (¹⁹CH), [124.26 и 124.31] (¹⁸CH), [144.75 и 144.78] (¹⁷C)</p>
-----------------------	--	--	---

Приложение 3. Двумерные ^1H - ^1H и ^1H - ^{13}C спектры ЯМР

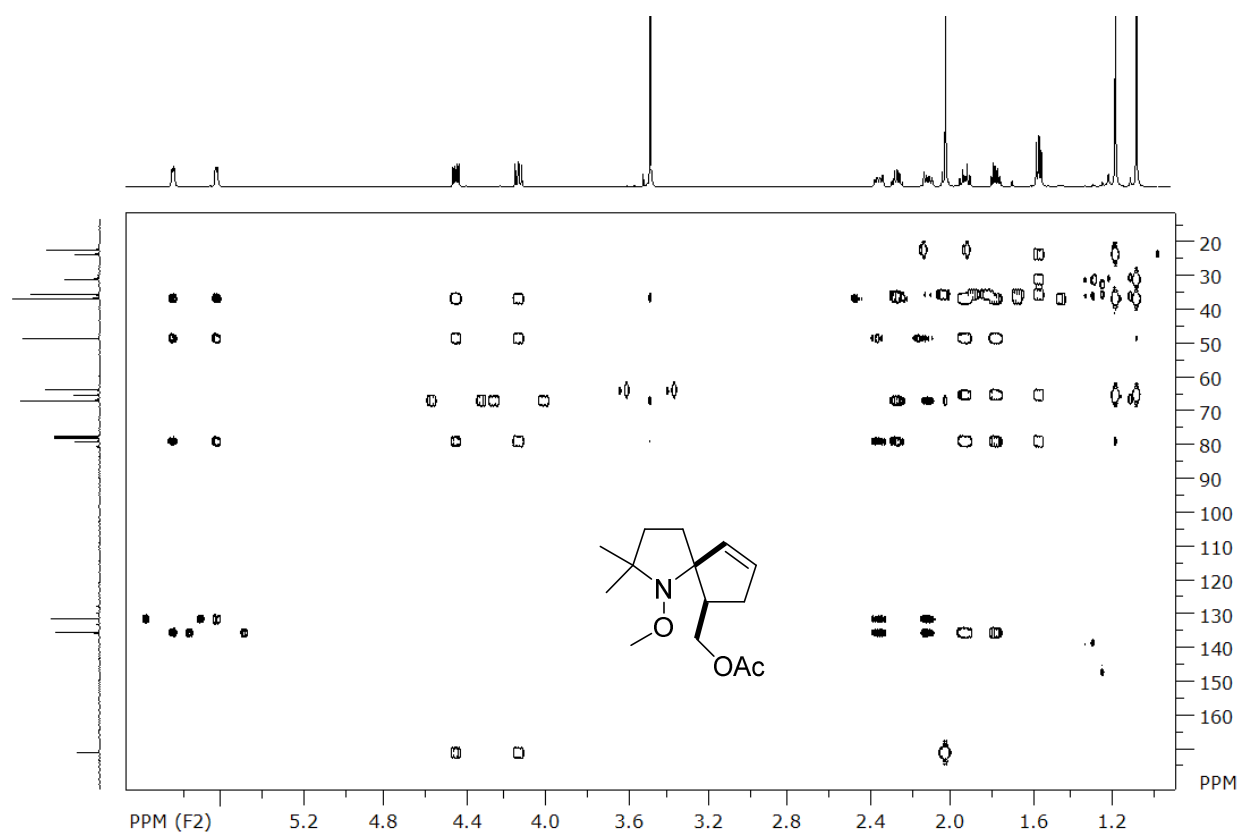


Рисунок 39. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения 241

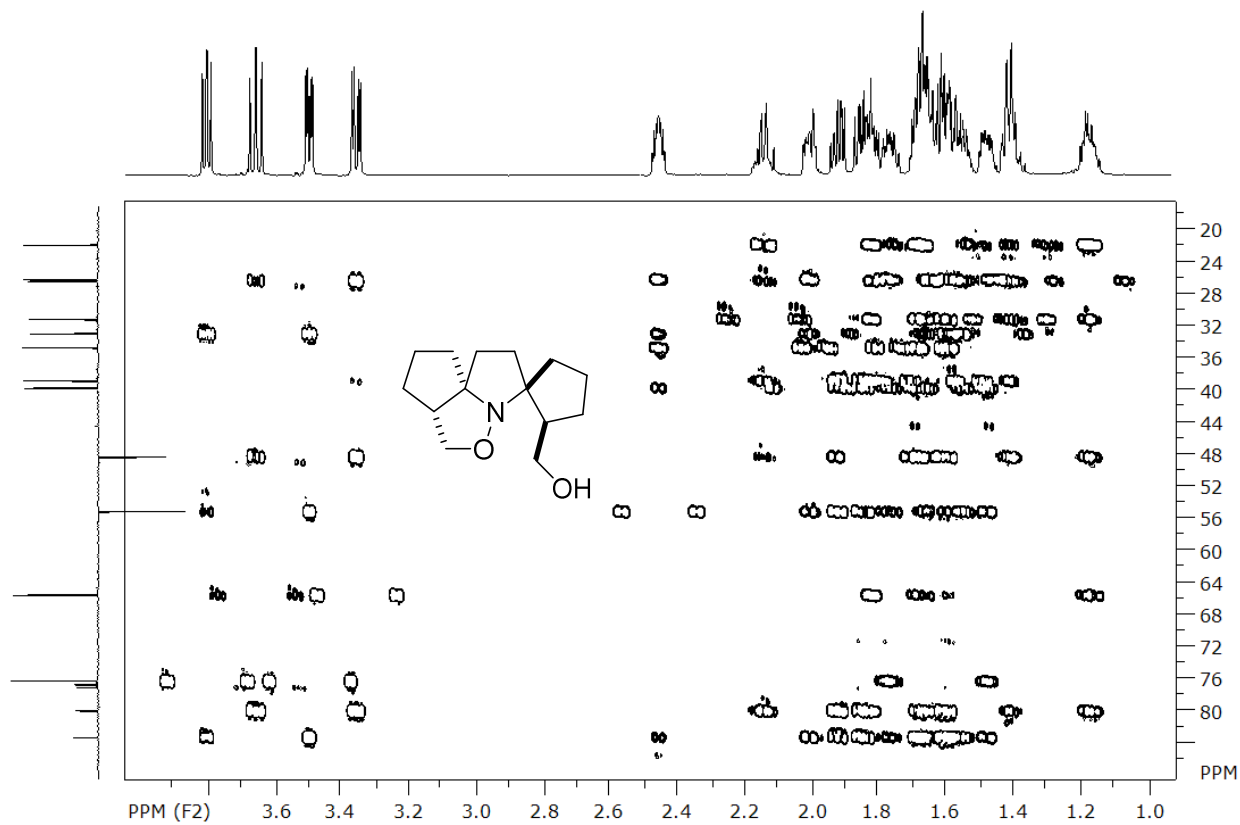


Рисунок 40. Спектр ^1H - ^{13}C НМВС соединения 252

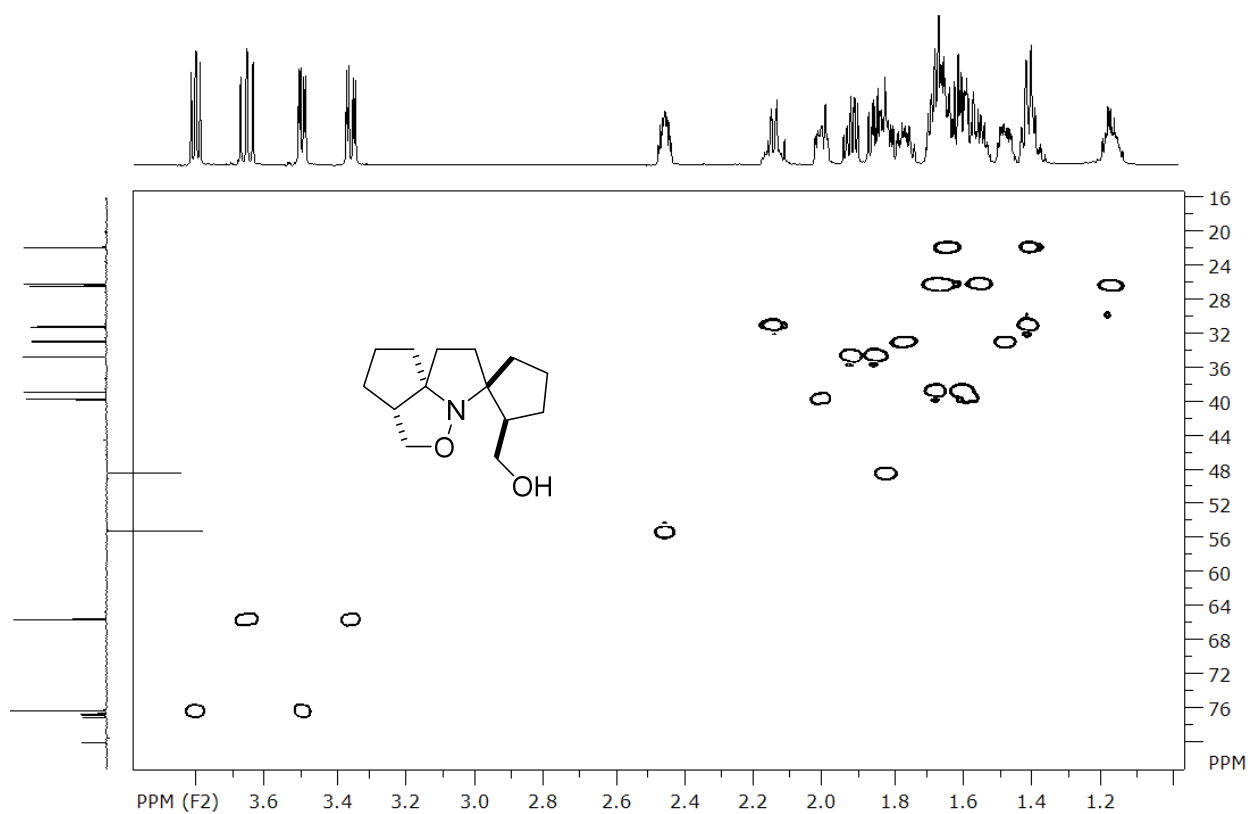


Рисунок 41. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **252**

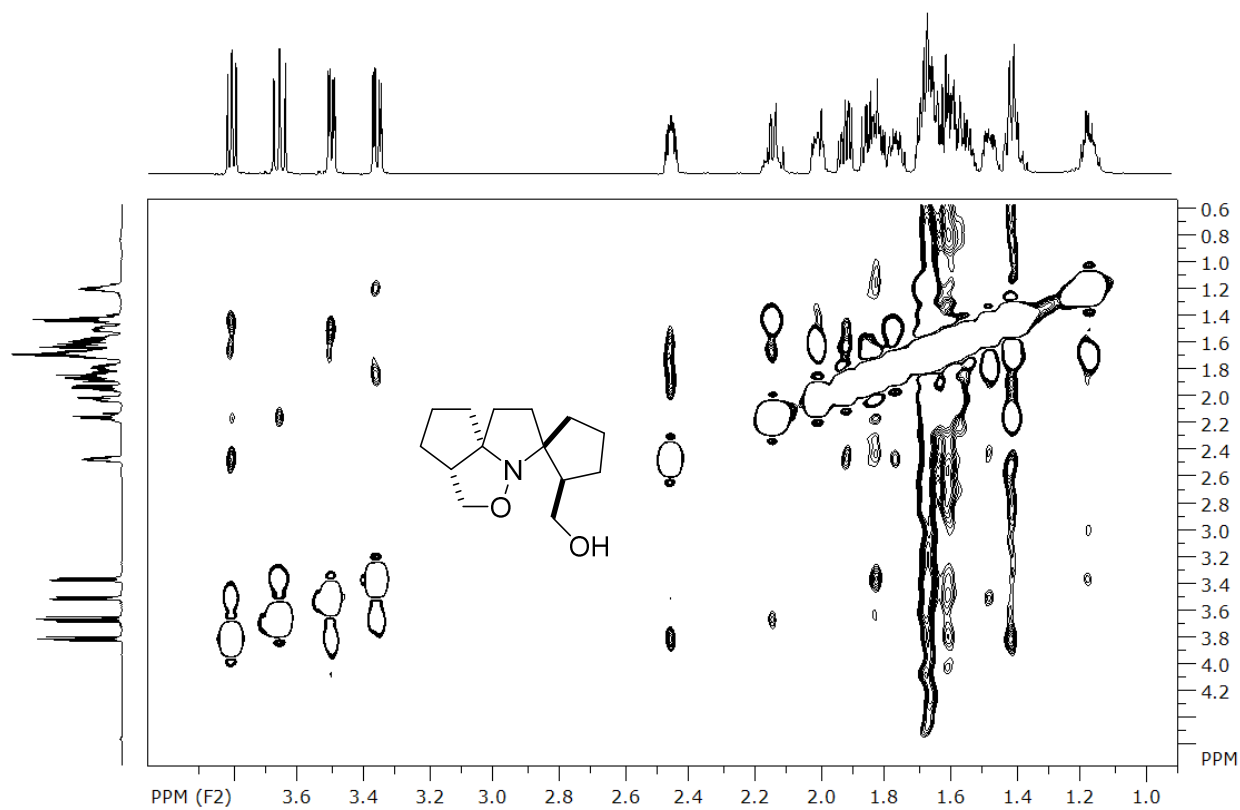


Рисунок 42. Спектр ^1H - ^1H NOESY соединения **252**

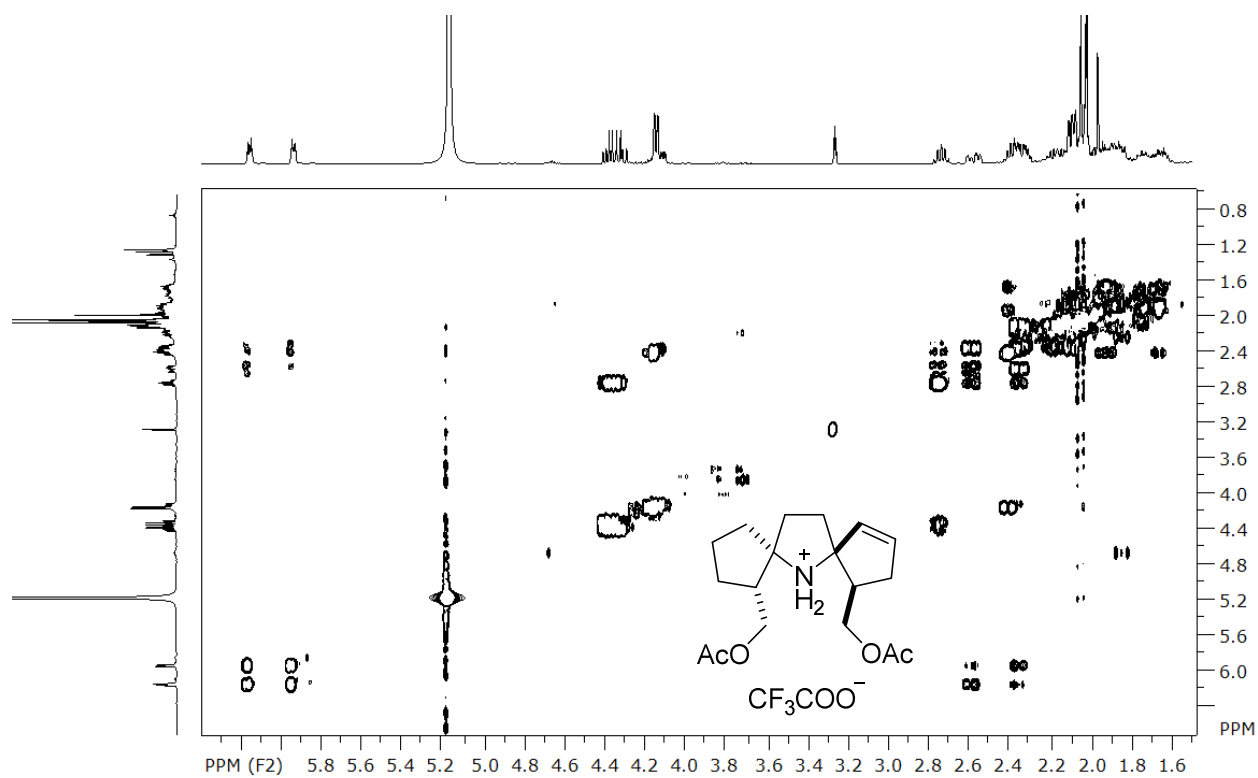


Рисунок 43. Спектр ¹H-¹H COSY соединения 265-red

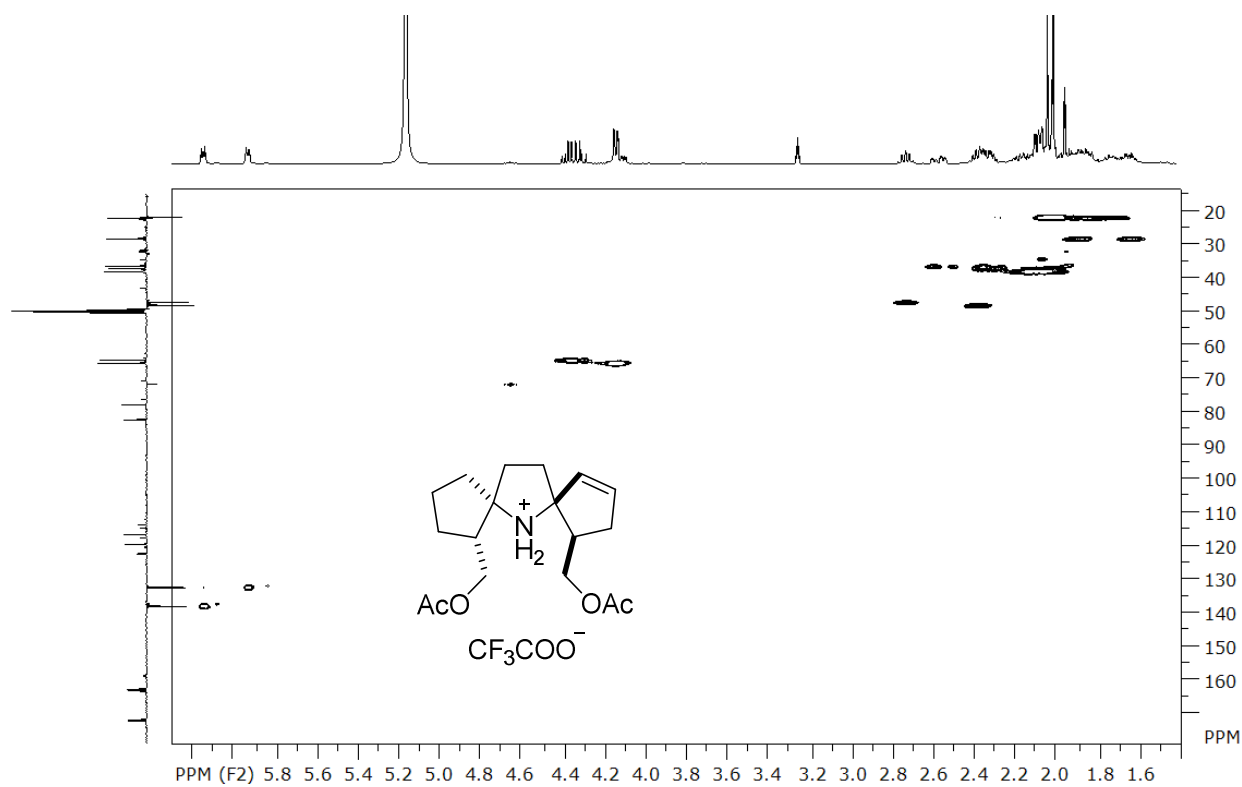


Рисунок 44. Спектр ¹H-¹³C HSQC соединения 265-red

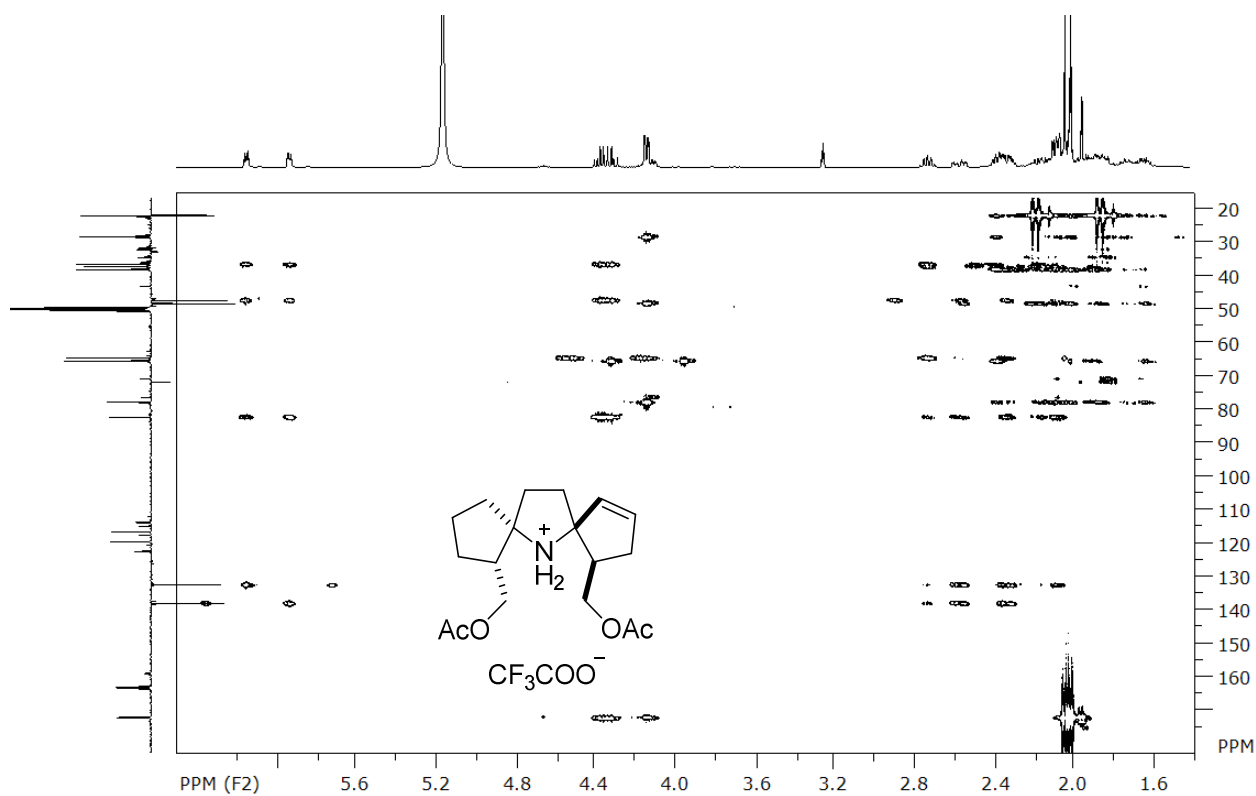


Рисунок 45. Спектр ¹H-¹³C НМВС соединения 265-red

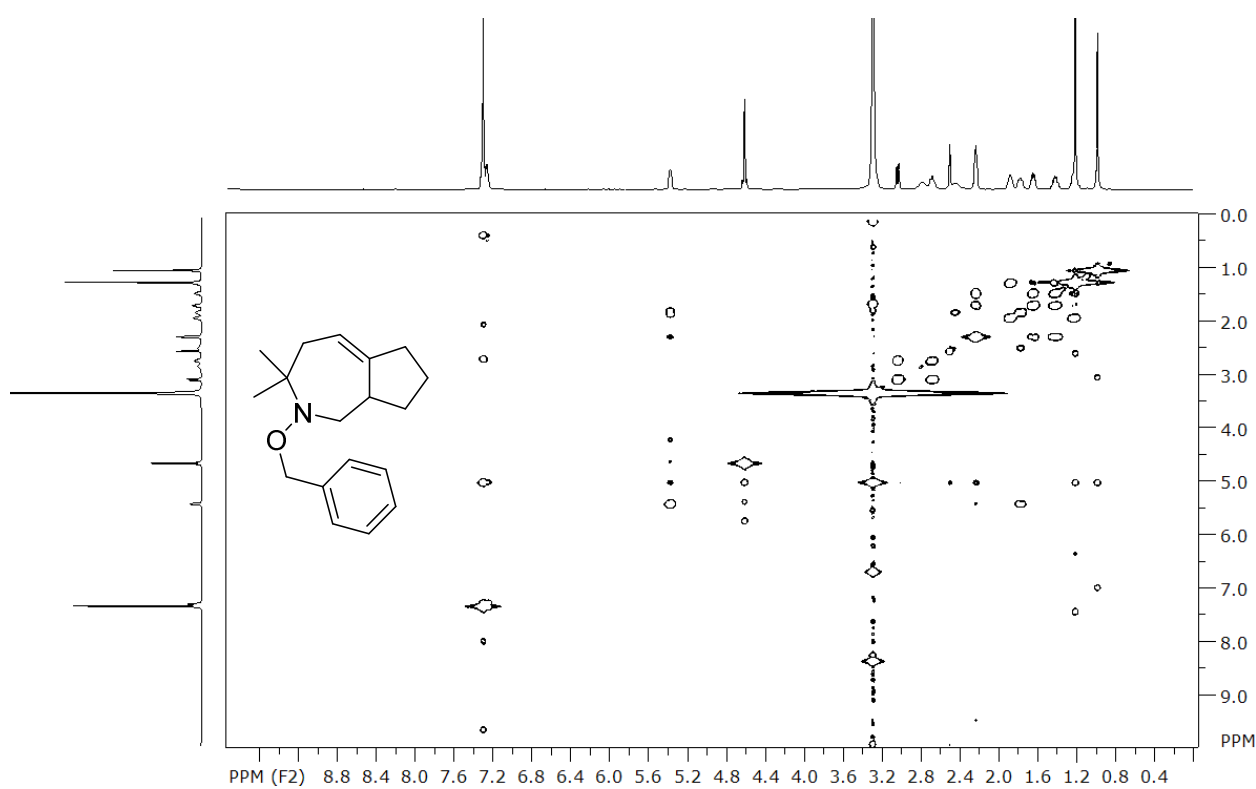


Рисунок 46. Спектр ¹H-¹H COSY соединения 271

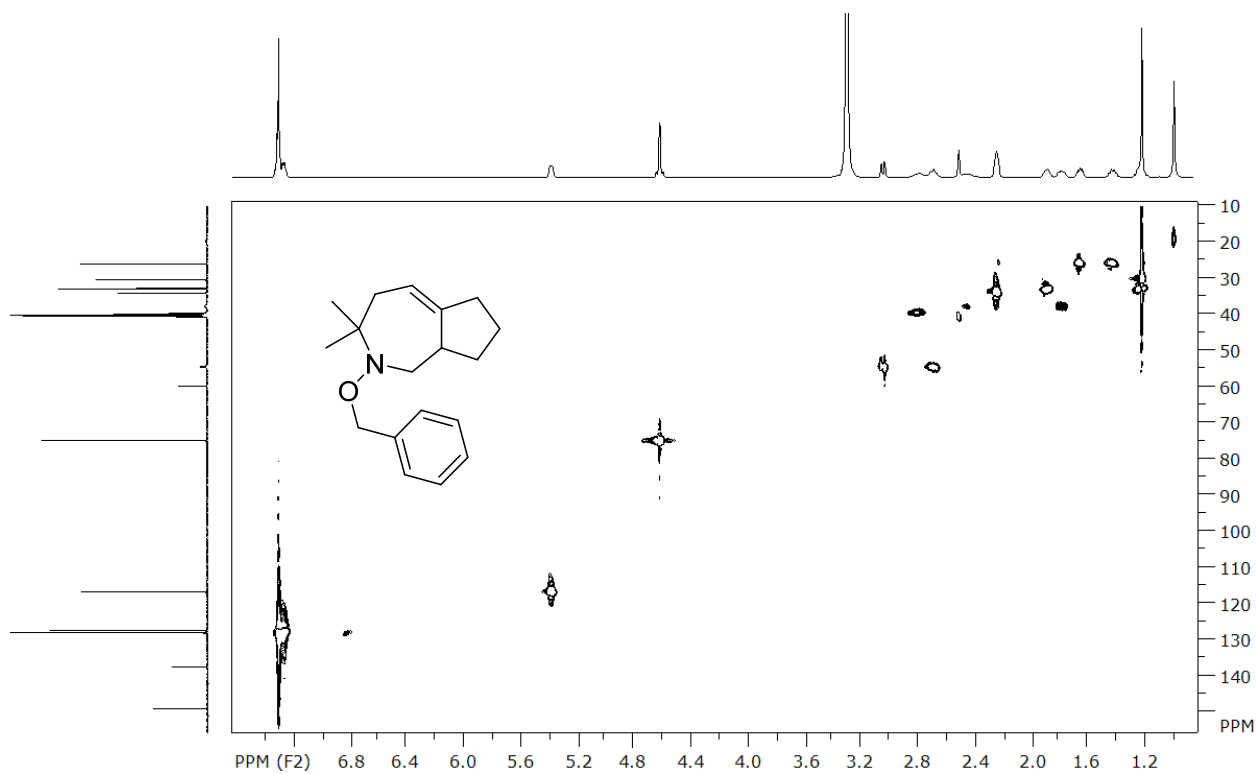


Рисунок 47. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **271**

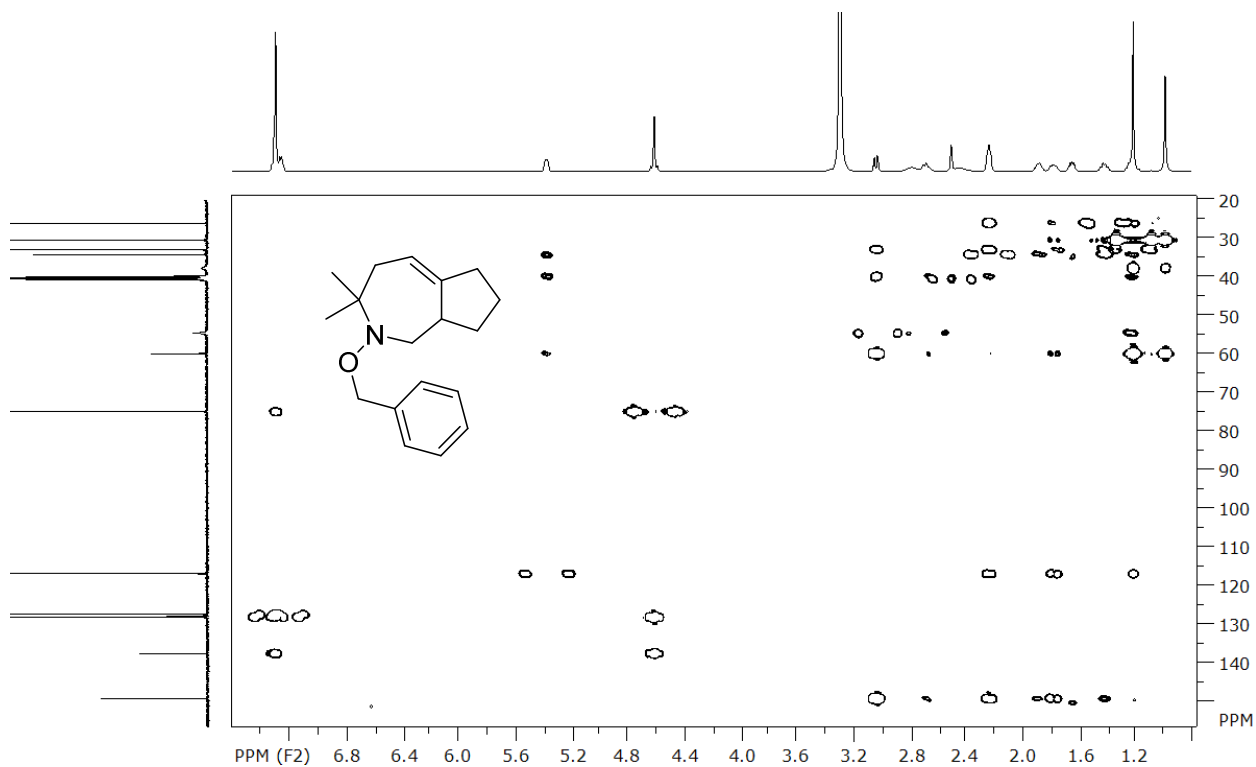


Рисунок 48. Спектр ^1H - ^{13}C HMQC соединения **271**

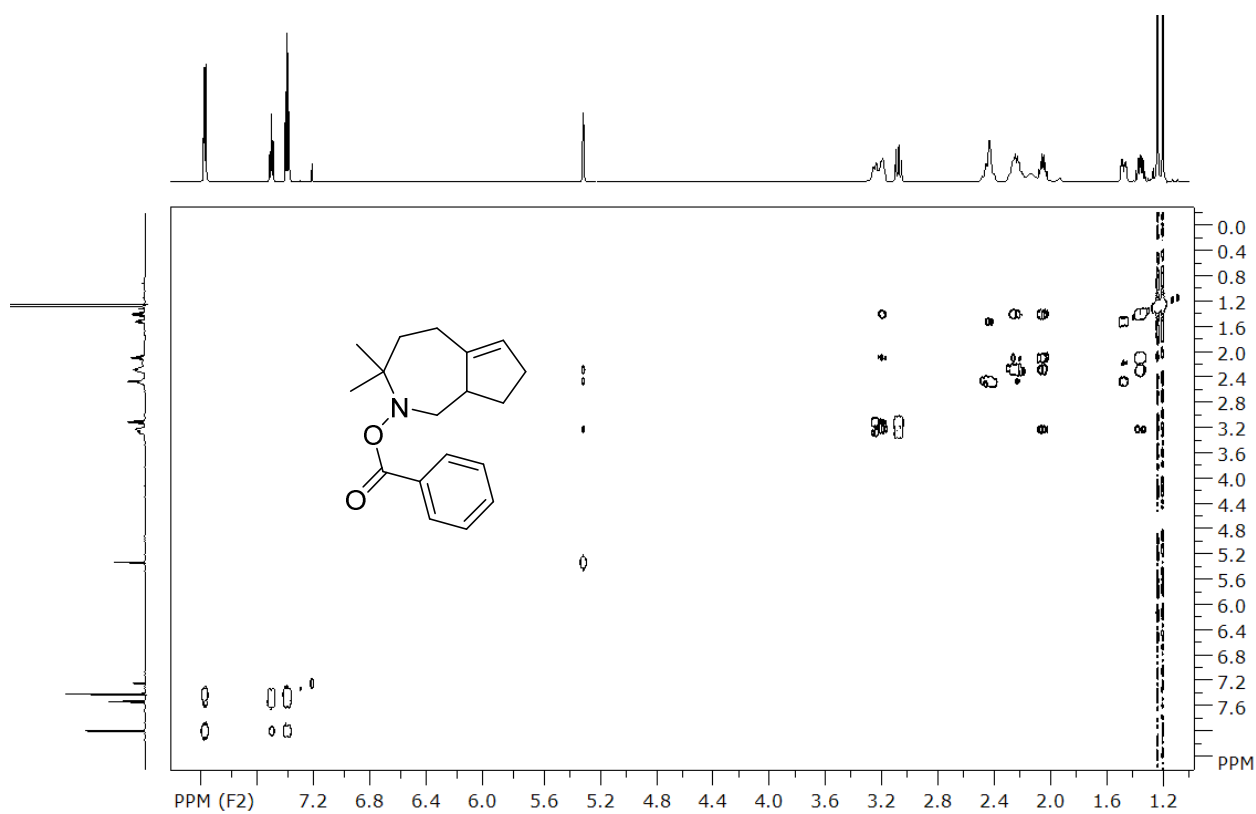


Рисунок 49. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **276**

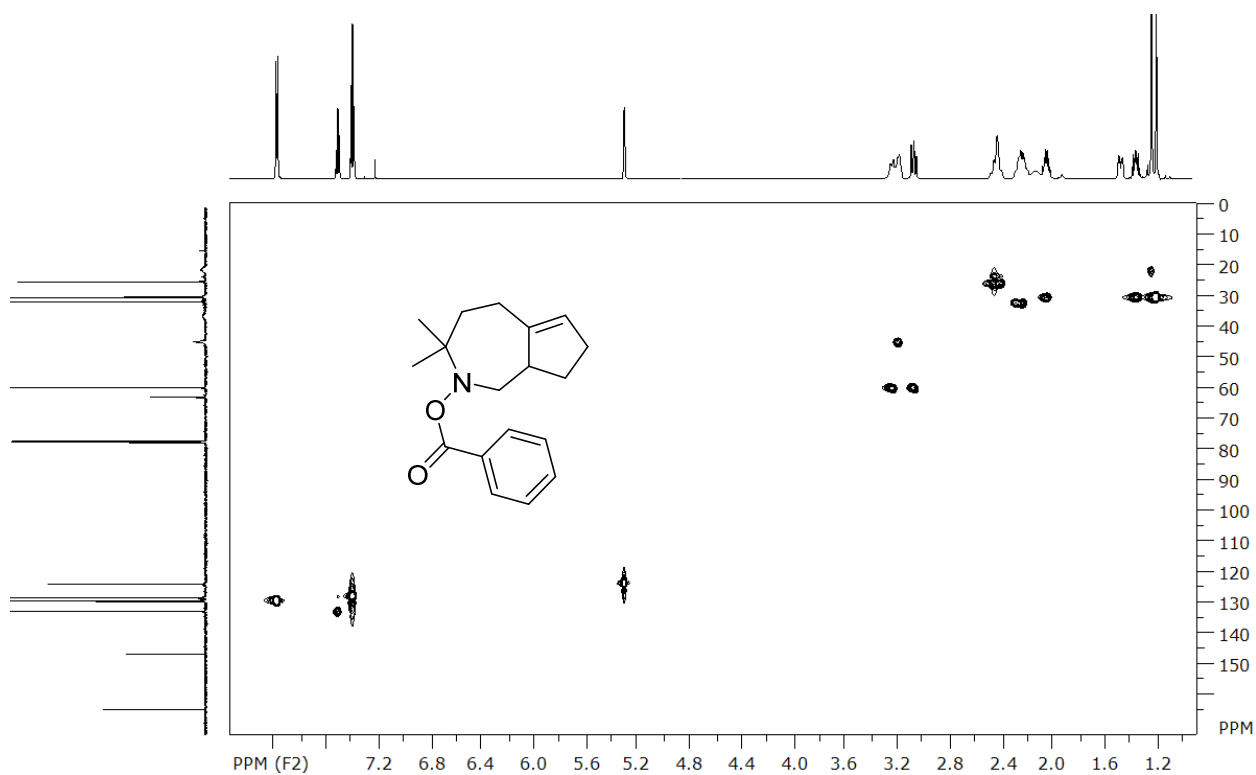


Рисунок 50. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **276**

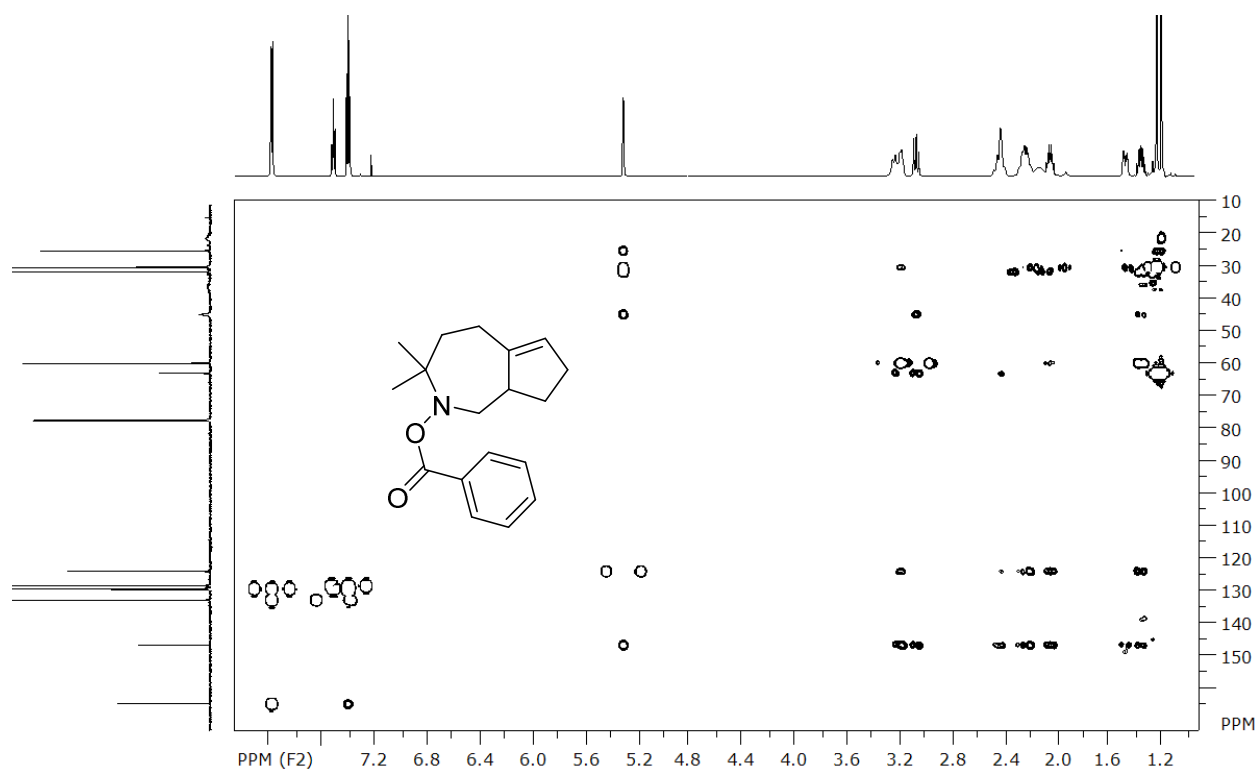


Рисунок 51. Спектр ^1H - ^{13}C HMQC соединения 276

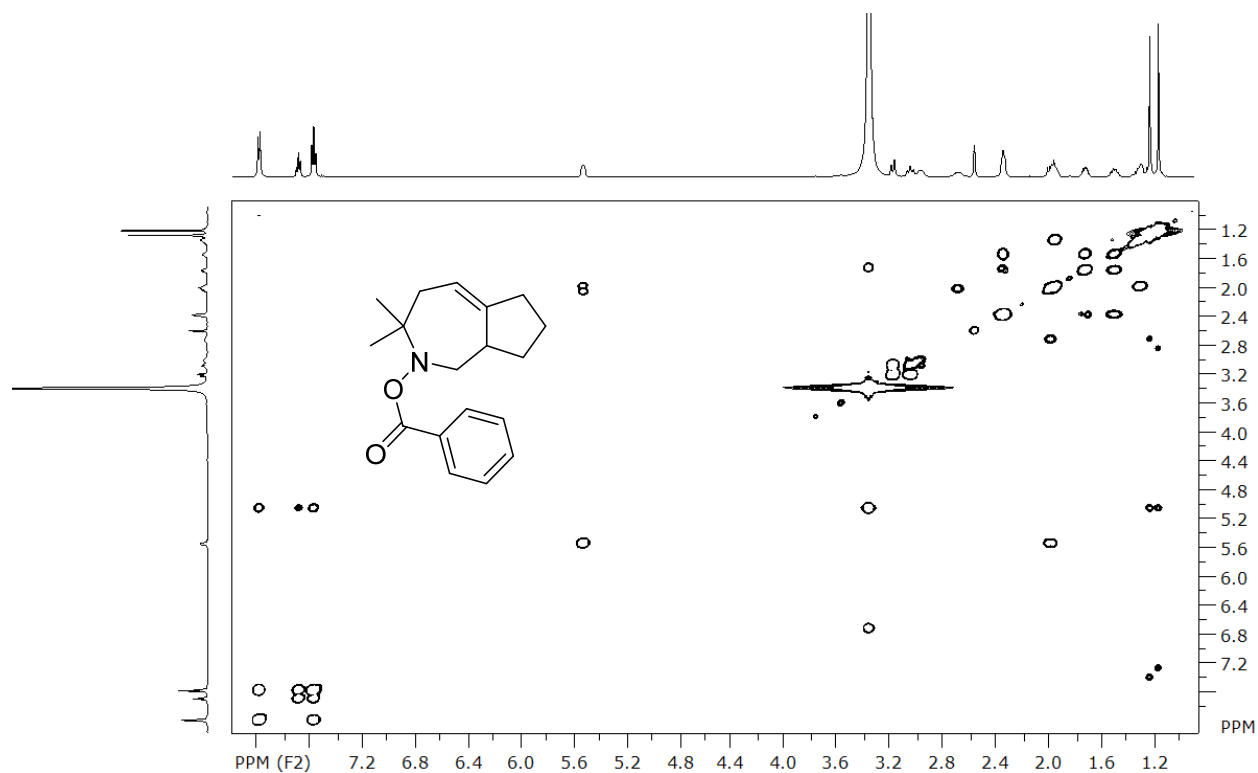


Рисунок 52. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения 277

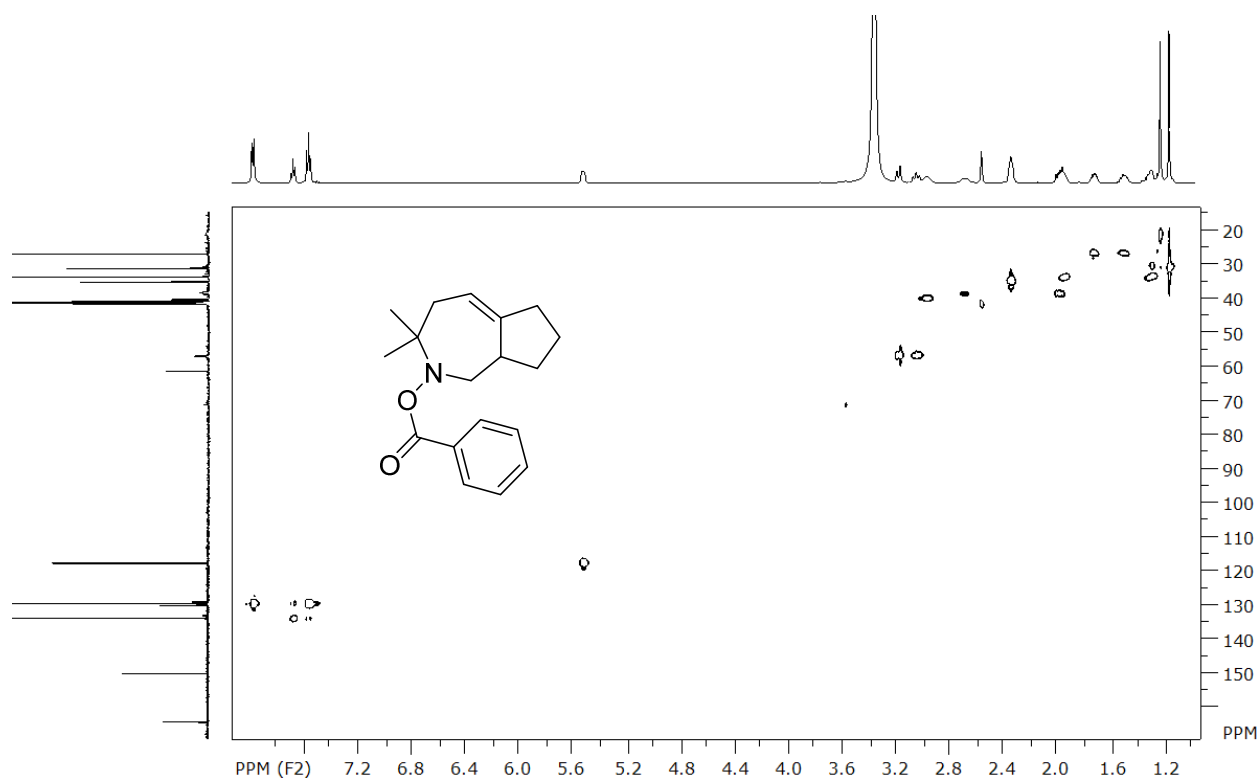


Рисунок 53. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **277**

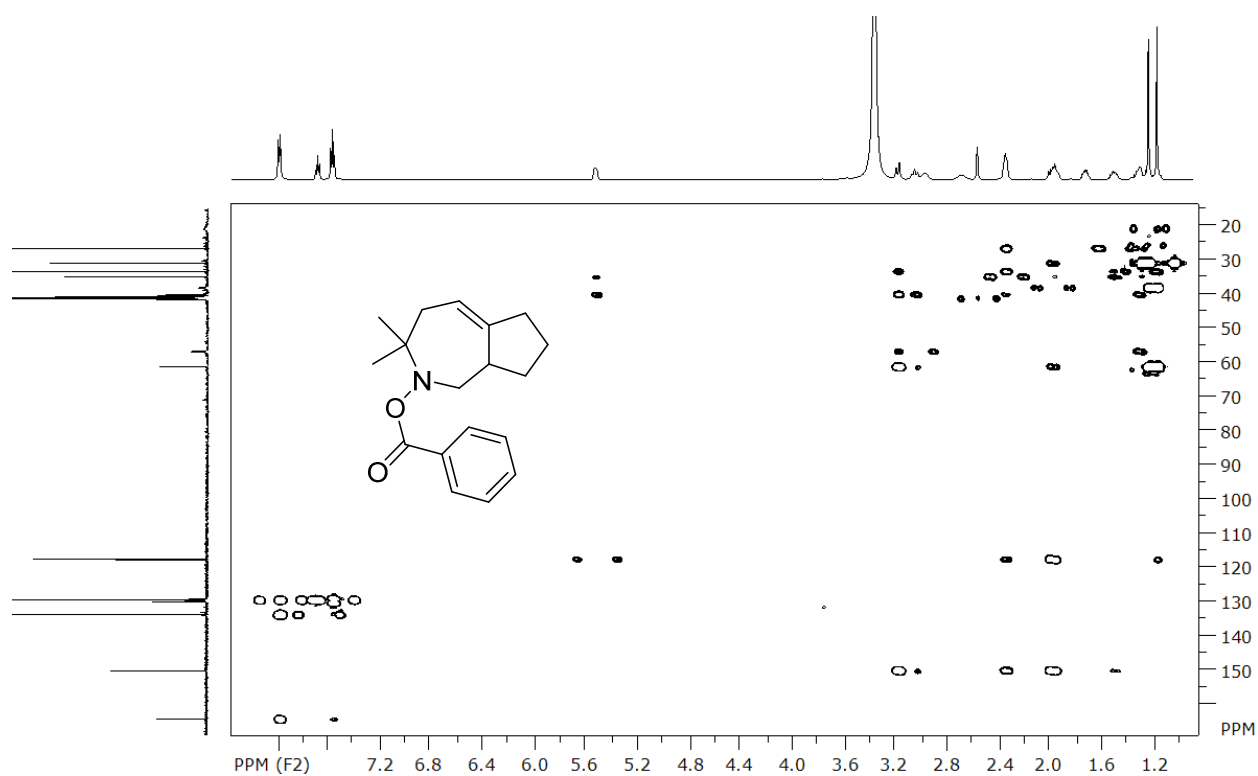


Рисунок 54. Спектр ^1H - ^{13}C HMBSC соединения **277**

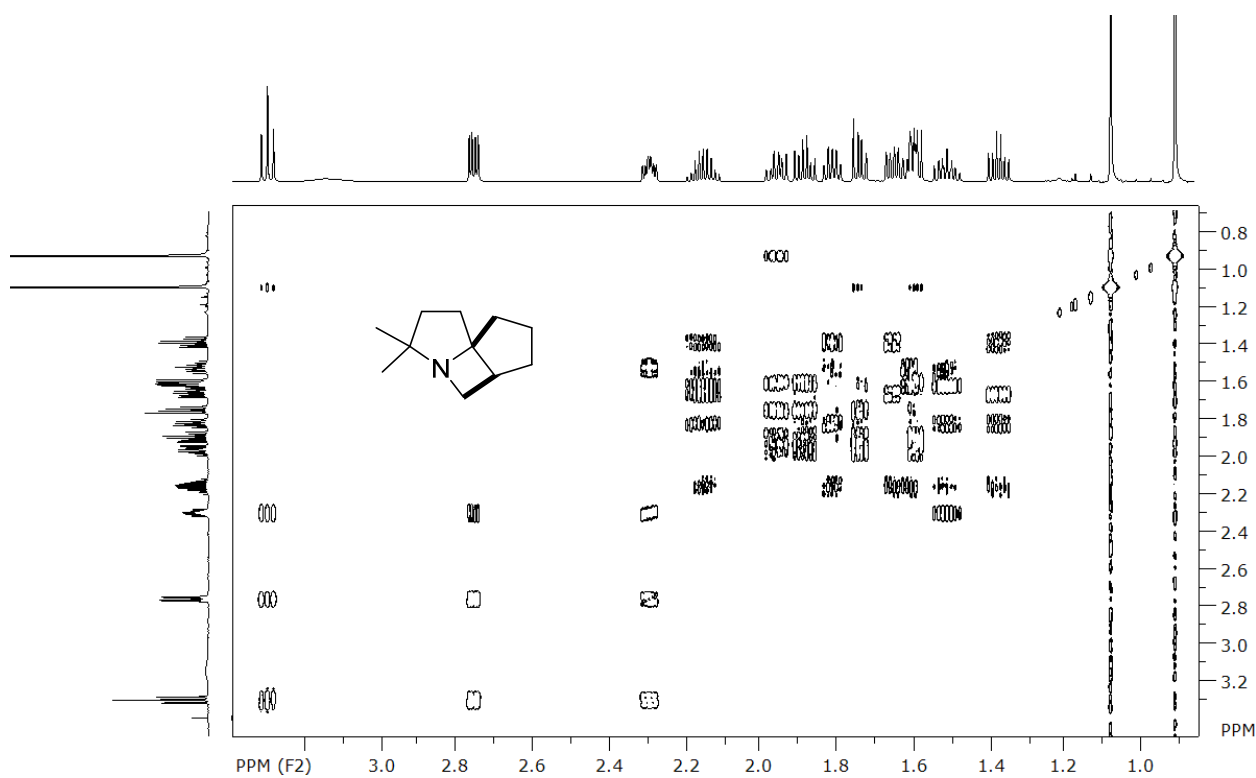


Рисунок 55. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **279**

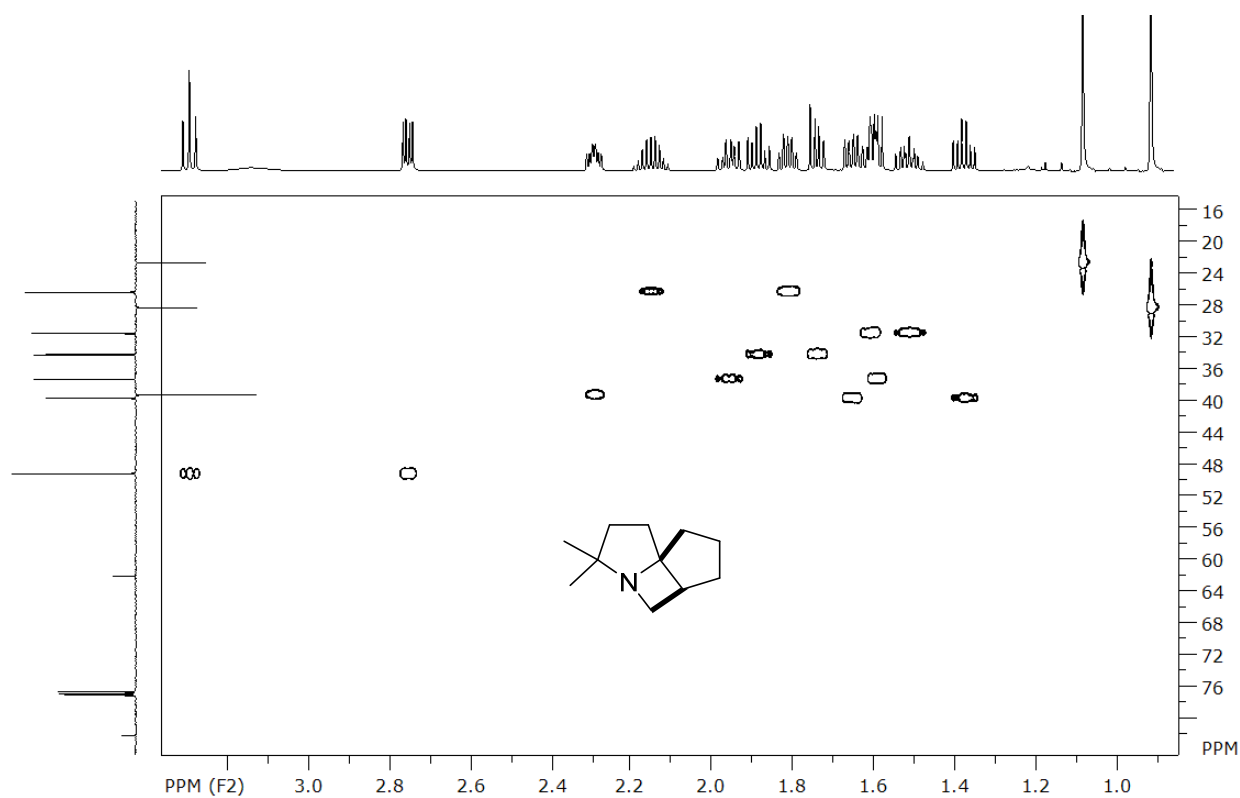


Рисунок 56. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **279**

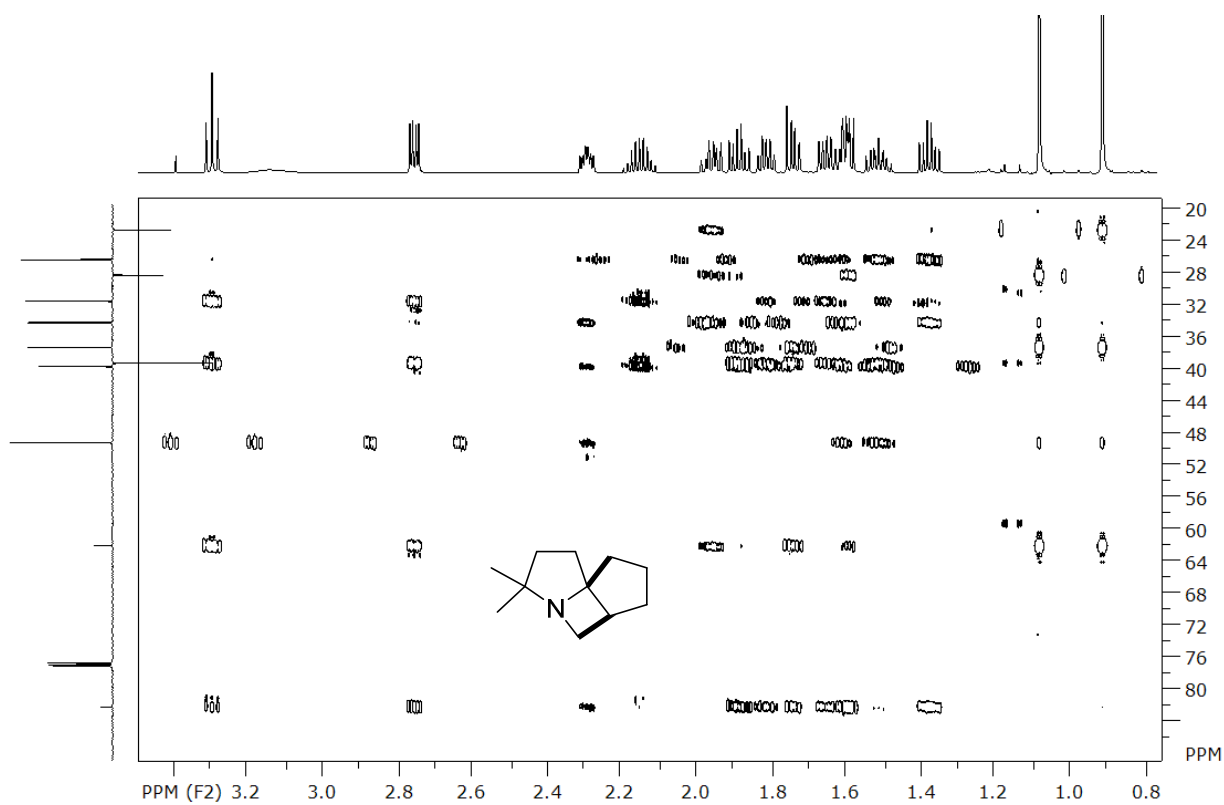


Рисунок 57. Спектр ^1H - ^{13}C HMQC соединения **279**

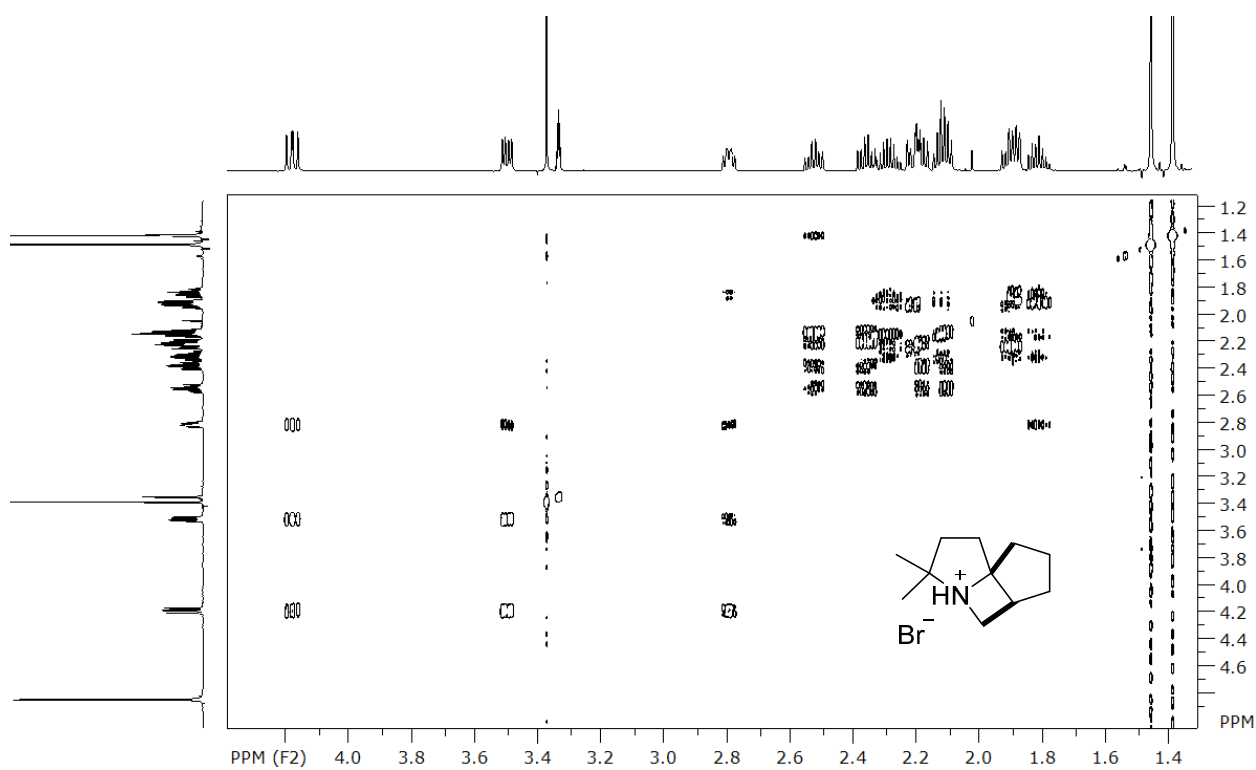


Рисунок 58. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **279**·HBr

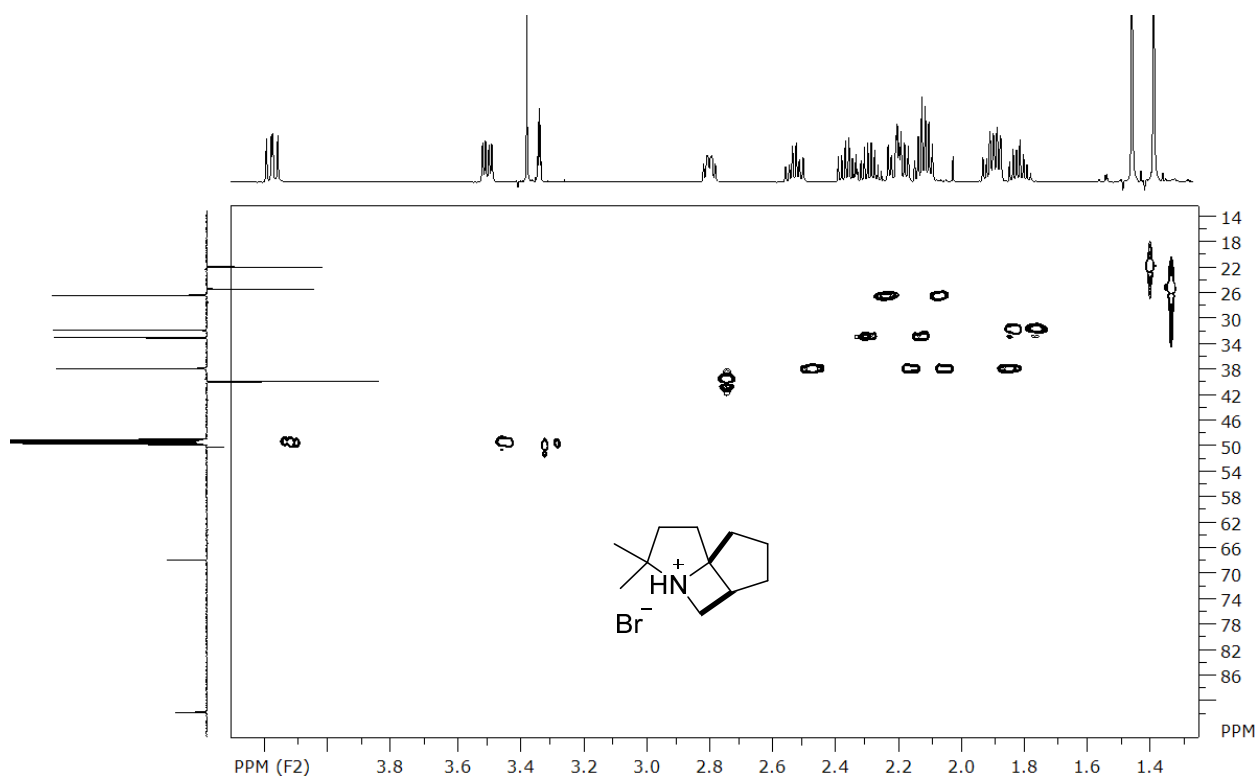


Рисунок 59. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **279**·HBr

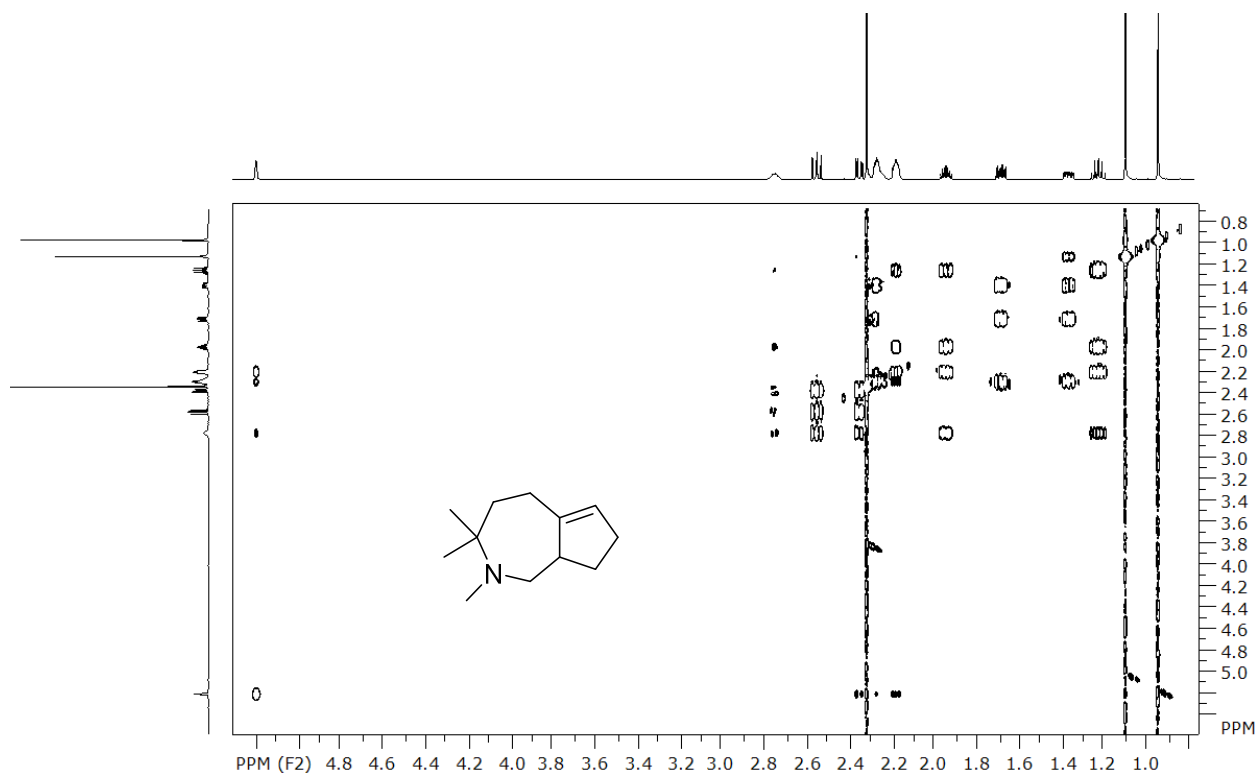


Рисунок 60. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **281**

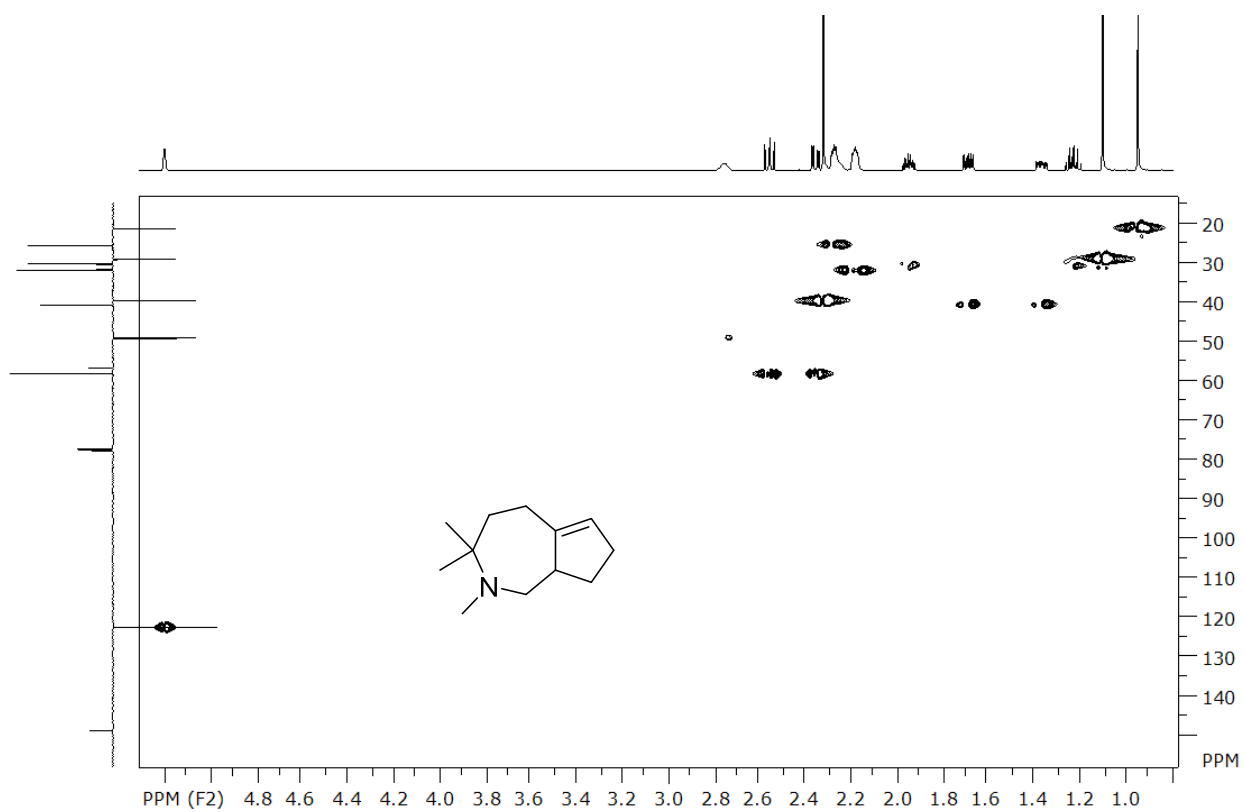


Рисунок 61. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **281**

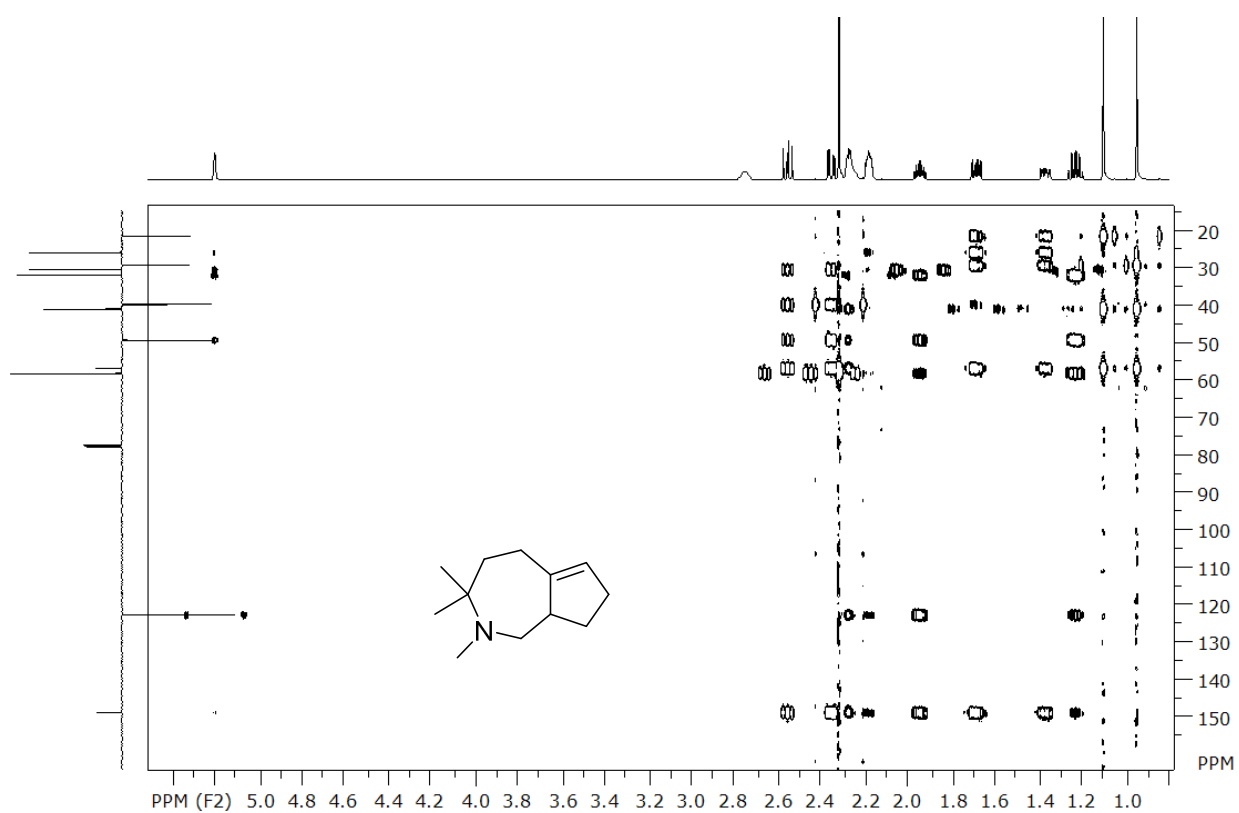


Рисунок 62. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC соединения **281**

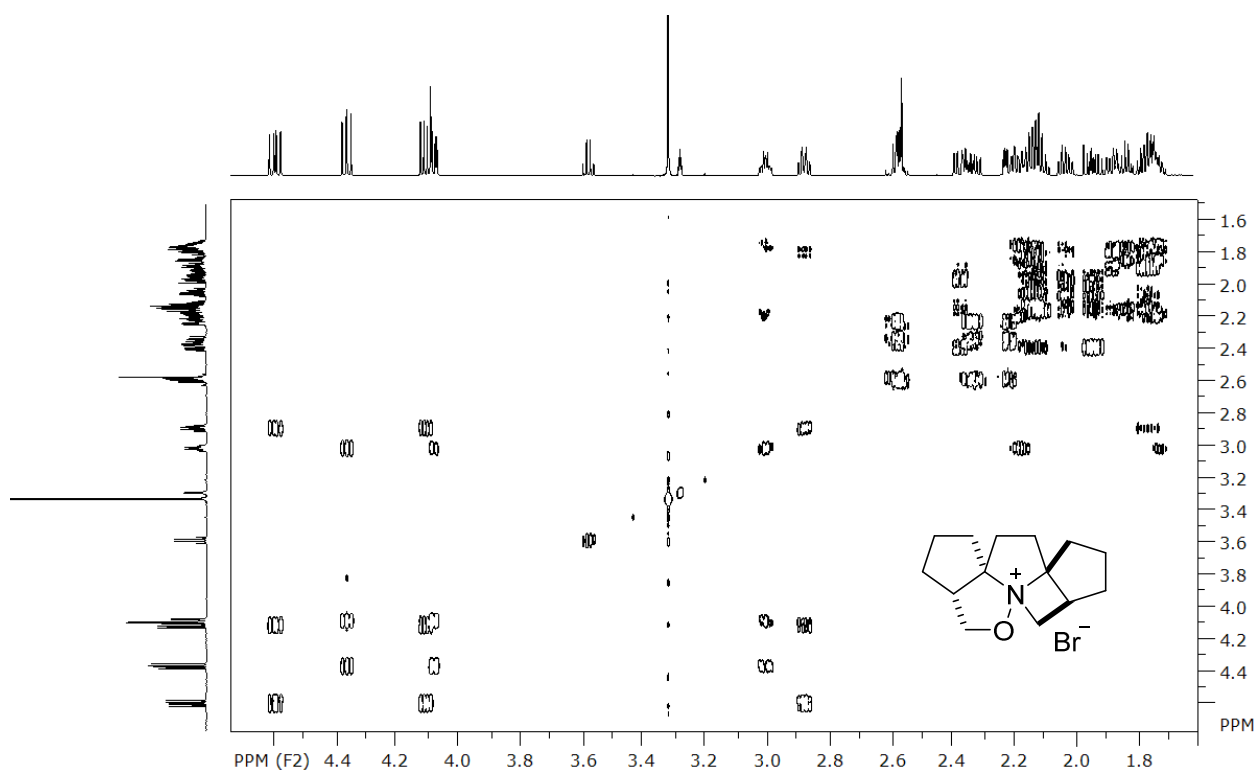


Рисунок 63. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **282**

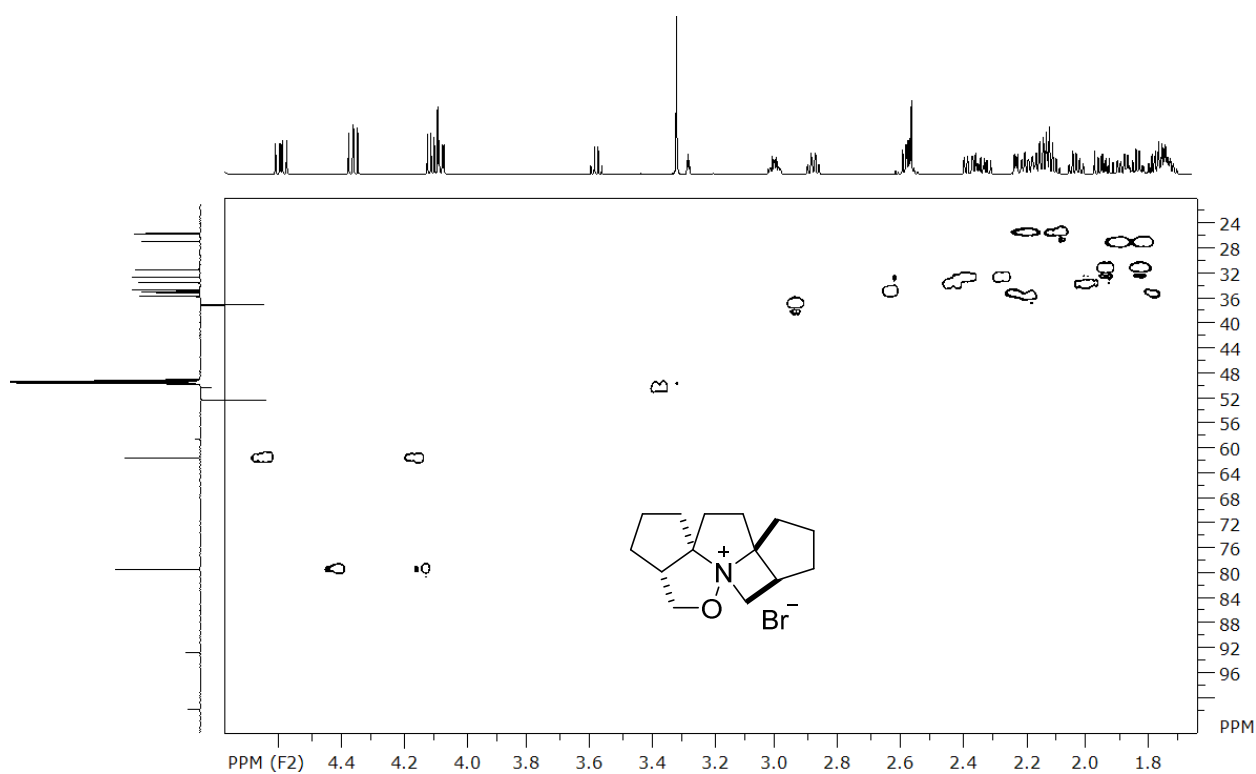


Рисунок 64. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения **282**

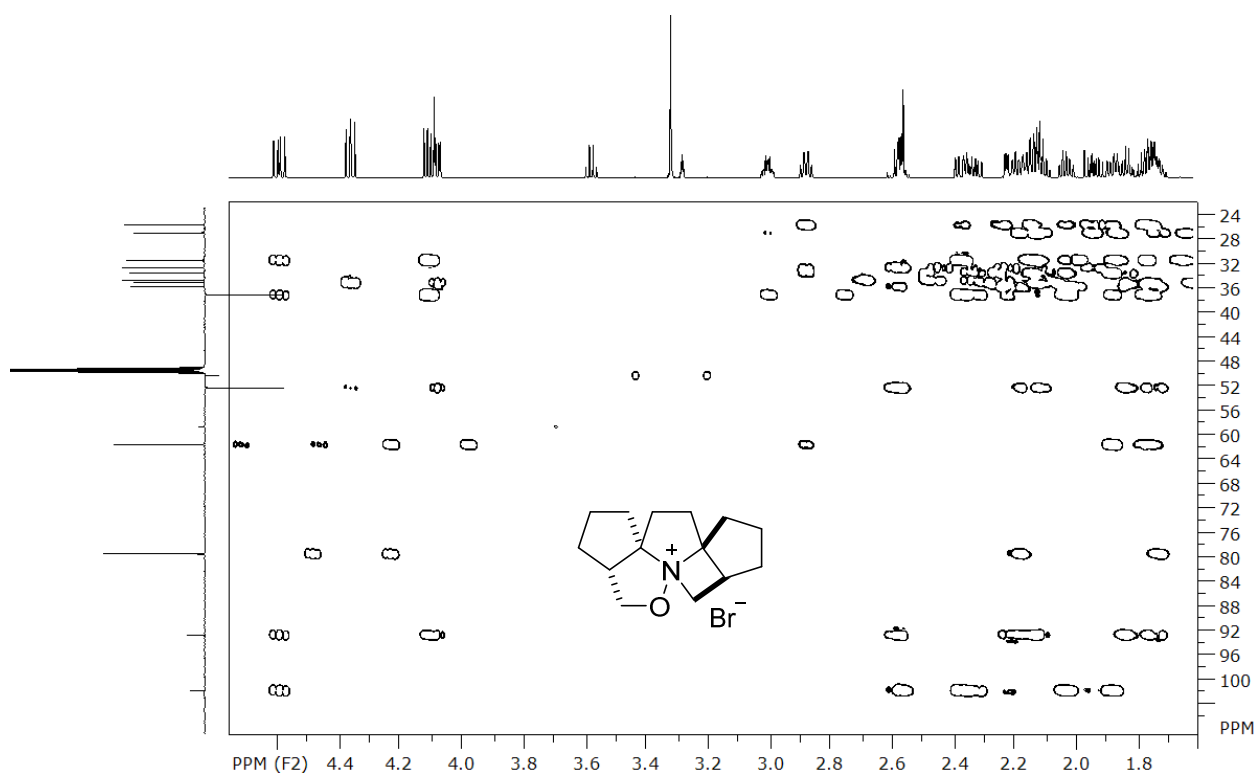


Рисунок 65. Спектр ^1H - ^{13}C HMQC соединения **282**

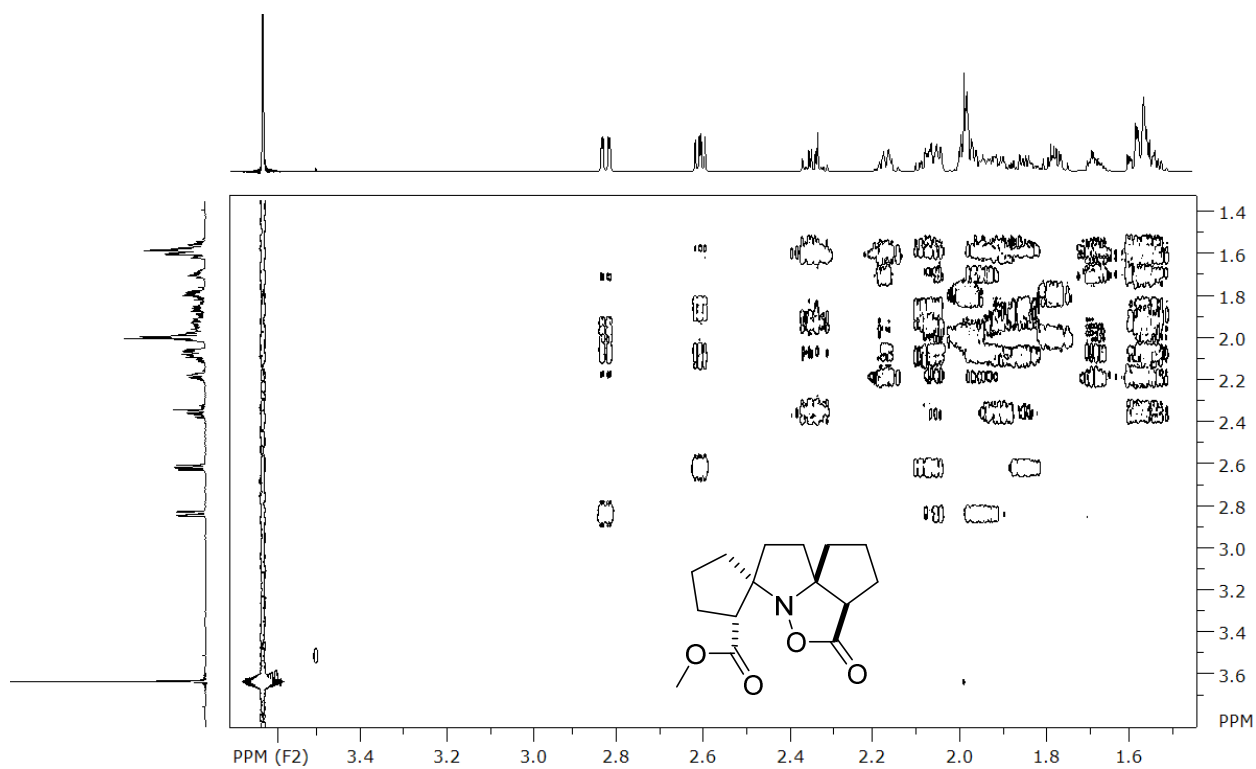


Рисунок 66. Спектр ^1H - ^1H COSY соединения **291**

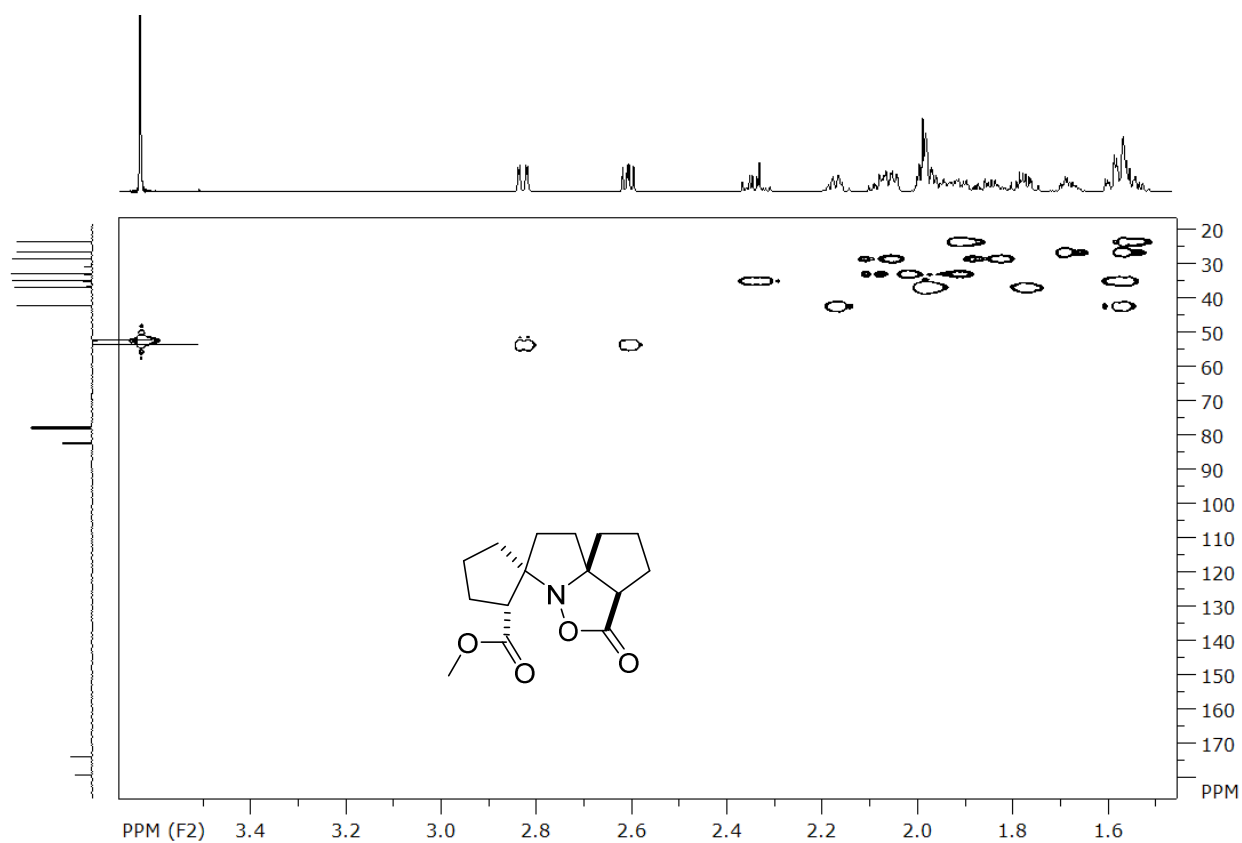


Рисунок 67. Спектр ^1H - ^{13}C HSQC соединения 291

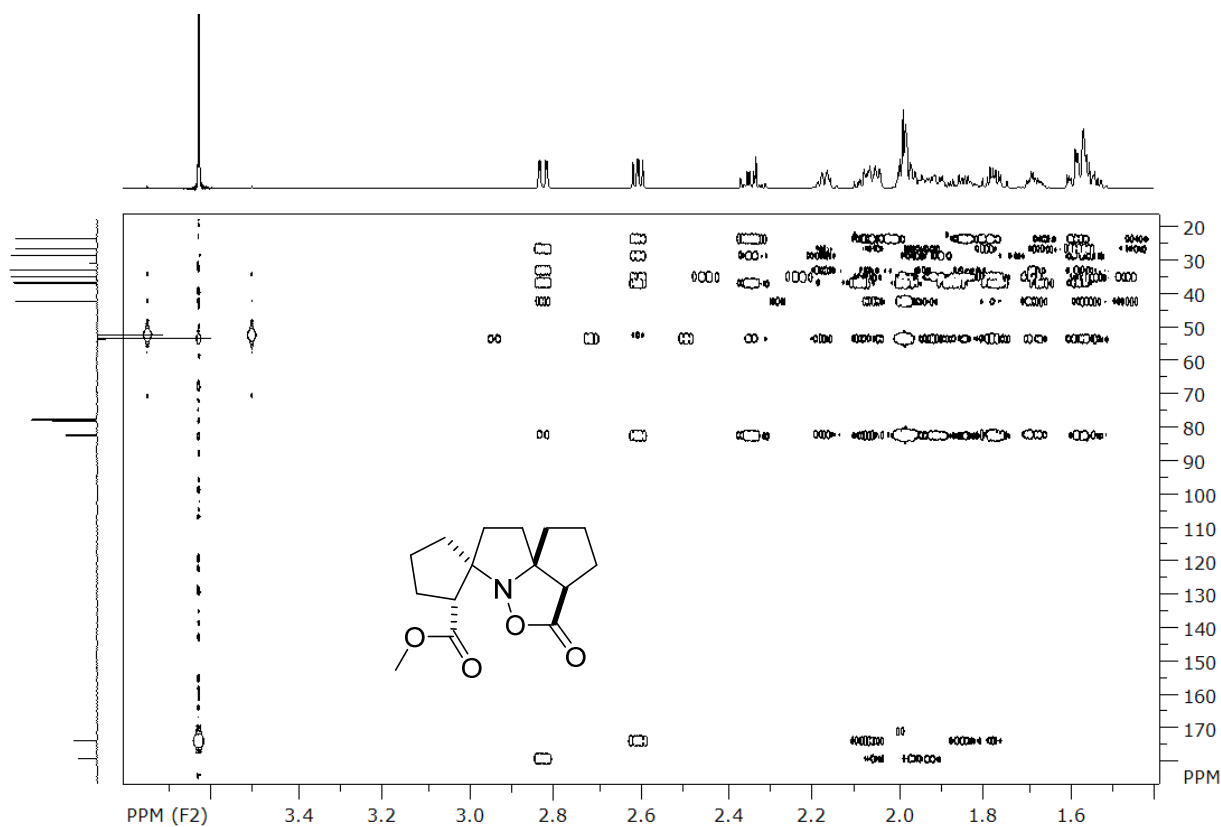


Рисунок 68. Спектр ^1H - ^{13}C HMBC соединения 291