

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи



**ЖМУРОВ
ПЕТР АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ ЭФИРЫ α -АЗИДООКСИМОВ – НОВЫЕ СИНТОНЫ ДЛЯ
СИНТЕЗА НЕСИММЕТРИЧНЫХ 1,2-ДИАМИНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
С.н.с., к.х.н. А.Ю. Сухоруков

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список используемых в диссертации сокращений	5
1. Введение	7
2. Литературный обзор	10
2.1 Развитие методологии сопряженного присоединения азид-аниона к активированным алкенам	10
2.1.2 Диастерео- и энантиоселективные реакции сопряженного присоединения азидоводорода	28
2.1.3 Радикальное сопряжённое присоединение азиды к карбонильным соединениям	38
2.2 Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Применение в синтезе фармакологически активных веществ	43
1.2.2 Сопряженное присоединение азидоводорода к производным углеводов.	60
1.2.3 Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к нитро- и нитрозоалкенам	68
2.2.4. Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к хинонам	70
2.2.5 Сопряженное присоединение азидоводорода к алленоатам.	72
2.2.6. Использование сопряженного присоединения азидоводорода по C,C-двойной связи в синтезе нуклеотидов	74

3. Обсуждение результатов.	78
3.1. Разработка подходов к синтезу циклических эфиров α азидооксимов.	78
3.1.1 Синтез исходных циклических нитронатов и их трансформация в N-бис(окси)енамины.	78
3.1.2 Изучение присоединения азид-аниона к бис(окси)енаминам	83
3.1.3 Изучение механизма присоединения азид-аниона к бис(окси)енаминам	90
3.1.4 Методика синтеза циклических эфиров α -азидооксимов через промежуточное получение циклических эфиров α -галогеноксимов.	96
3.1.5 Предполагаемый механизм взаимодействия галогенидов металлов и бис(окси)енаминов	101
3.1.6 Синтез циклических эфиров α -азидооксимов из циклических эфиров α -галогеноксимов.	103
3.2 Восстановление циклических эфиров α -азидооксимов.	104
3.2.1 Восстановление шестичленных циклических эфиров α -азидооксимов.	105
3.2.2 Восстановление пятичленных циклических эфиров α азидооксимов.	109
3.2.3 Синтез несимметрично замещённых 1,2-диаминов.	110

3.3 Применение α -азидоксимов в синтезе биологически активных соединений, синтез ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4Б.	112
3.3.1 Рацемический синтез ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4Б.	115
3.3.2 Энантоселективный синтез обоих энантиомеров пирролоизоксазолона	118
Выводы	124
4. Экспериментальная часть	126
5. Список литературы для обсуждения результатов и введения	175

Список используемых в диссертации сокращений

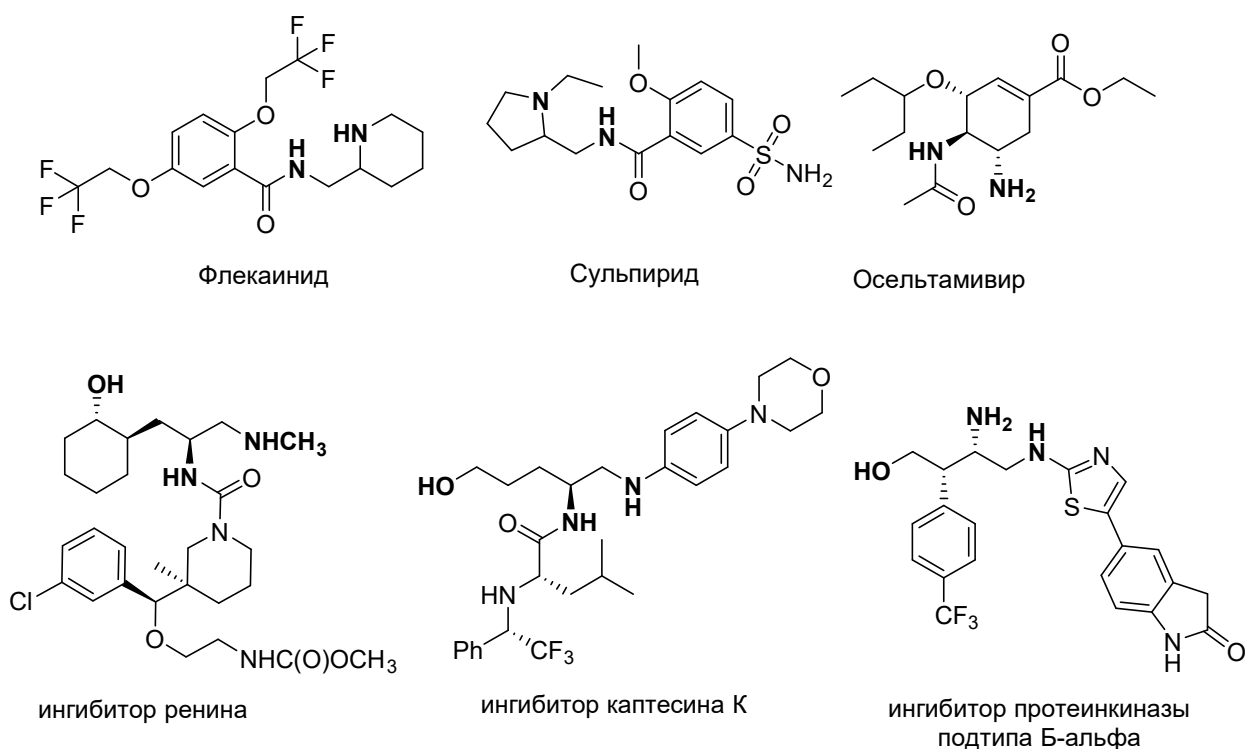
ВЭЖХ	-высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	-диметилсульфоксид
ДМФА	- N,N-диметилформамид
ИК	- инфракрасный
КССВ	-константа спин-спинового взаимодействия
T. Пл.	-температура плавления
ТСХ	- тонкослойная хроматография
ТГФ	- тетрагидрофуран
ФТ	- преобразование Фурье
ЯМР	- ядерный магнитный резонанс
Alc	- алкил
An	- <i>para</i> -метоксифенил, 4-H ₃ COС ₆ H ₄ –
Bn	- бензил
Boc	- <i>tert</i> -бутоксикарбонил, (H ₃ C) ₃ COС(O)–
Bz	- бензоил, PhC(O)–
Cat	-катализатор
COSY	- ¹ H- ¹ H корреляционная спектроскопия
DABCO	- 1,4-диазабцикло[2,2,2]октан
DEPT	- неискажённое усиление сигнала с помощью переноса поляризации с протона на ядро углерода
Dr	- соотношение диастереомеров
Ee	- энантиомерный избыток
Fg	-функциональная группа

Hz	-Герц
HMQC	- эксперимент гетероядерной (^1H - ^{13}C) многоквантовой корреляции
HRMS	- Масс-спектрометрия высокого разрешения
HSQC	- эксперимент гетероядерной (^1H - ^{13}C) одноквантовой корреляции
JMOD	- J-Модулированные эксперименты спин-эхо
INEPT	- усиление сигналов малочувствительных ядер за счёт переноса поляризации
LA	- кислота Льюиса
LG	-уходящая группа
MW	- микроволновое облучение
Ni-Ra	- никель Ренея
NOESY	- спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
Pd/C	- палладий на угле
Py	- пиридин
TIPS	- три-изопропил-силил, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH})_3\text{Si}-$
TMS	- триметилсилил, $(\text{H}_3\text{C})_3\text{Si}-$
Ts	- <i>para</i> -толуол-сульфонил, $4\text{-H}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{S}(\text{O})_2-$

Введение

Фрагмент вицинального диамина является широко распространённым фармакофорным скаффолдом, встречающимся во многих биоактивных соединениях, как природных, так и синтетических. К числу лекарственных препаратов, содержащих в своей основе 1,2-диамин, относятся активно применяемые в настоящее время Осельтамивир (противовирусный препарат [1-2]), Сульпирид (противоязвенный препарат [3-4]) и Флекаинид (антиаритмический препарат [5-6]). Синтезу, химическим превращениям и фармакологической активности вицинальных диаминов в последние годы посвящено большое количество исследований.

Рисунок 1

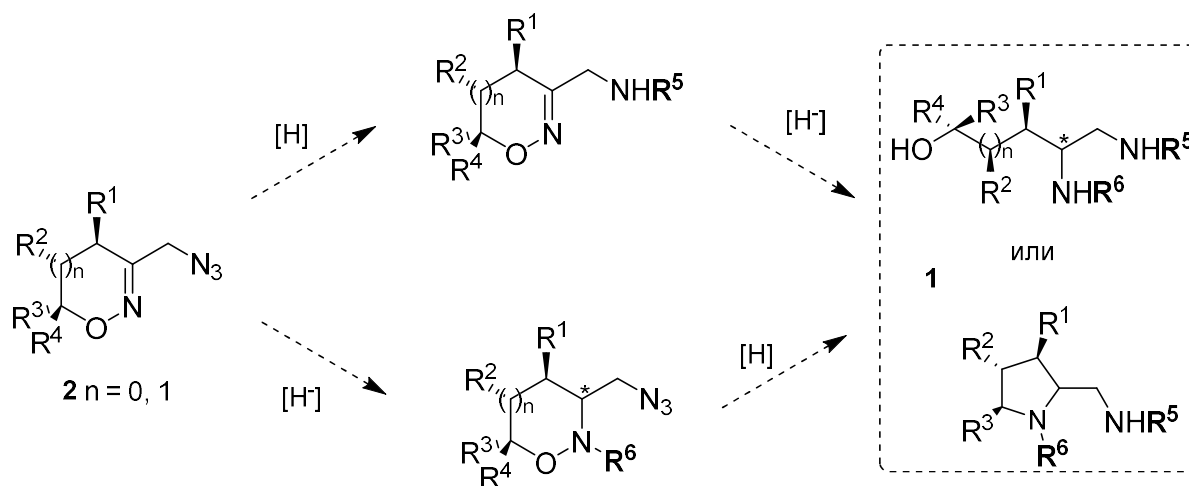


Однако, несмотря на активное развитие методологии синтеза 1,2-диамина в последние годы, в особенности с использованием органокаталитических подходов, имеющиеся стратегии не обеспечивают доступа ко многим типам полизамещенных диаминов. Особенно трудной задачей является стереонаправленный синтез вицинальных диаминов, содержащих дополнительные функциональные группы в удаленных положениях, в частности δ - и ε -диаминоспиртов, составляющих основу ряда фармакологически активных соединений (см. нижнюю часть Рисунка 1). Кроме того, отдельную и нетривиальную задачу представляет собой синтез несимметрично-

замещенных по атомам азота диаминов, которые широко распространены среди применяемых лекарственных препаратов.

В данной работе предлагается новый подход к синтезу полизамещенных диастереомерно- и энантиомерно-чистых вицинальных диаминов **1**, в том числе δ - и ε -диаминоспиртов и 3-аминометил-замещенных пирролидинов (Схема 1). В качестве ключевых предшественников этих продуктов в работе предлагается использовать пяти- и шестичленные циклические О-эфиры α -азидооксимов **2**. Циклическая структура этих интермедиатов должна, с одной стороны, обеспечивать высокую стереоселективность восстановления оксимино-группы, а с другой – создавать возможности для осуществления дальнейших превращений с участием амино-группы, в частности реакций рециклизации. Кроме того, поскольку азидо- и оксимино-группы восстанавливаются в различных условиях, модификация возникающих при этом первичных амино-групп (например, алкилирование, ацилирование, введение защитных групп) может проводиться независимо. Это, в свою очередь, открывает широкие возможности для получения несимметрично-замещенных по атомам азота вицинальных аминов.

Схема 1



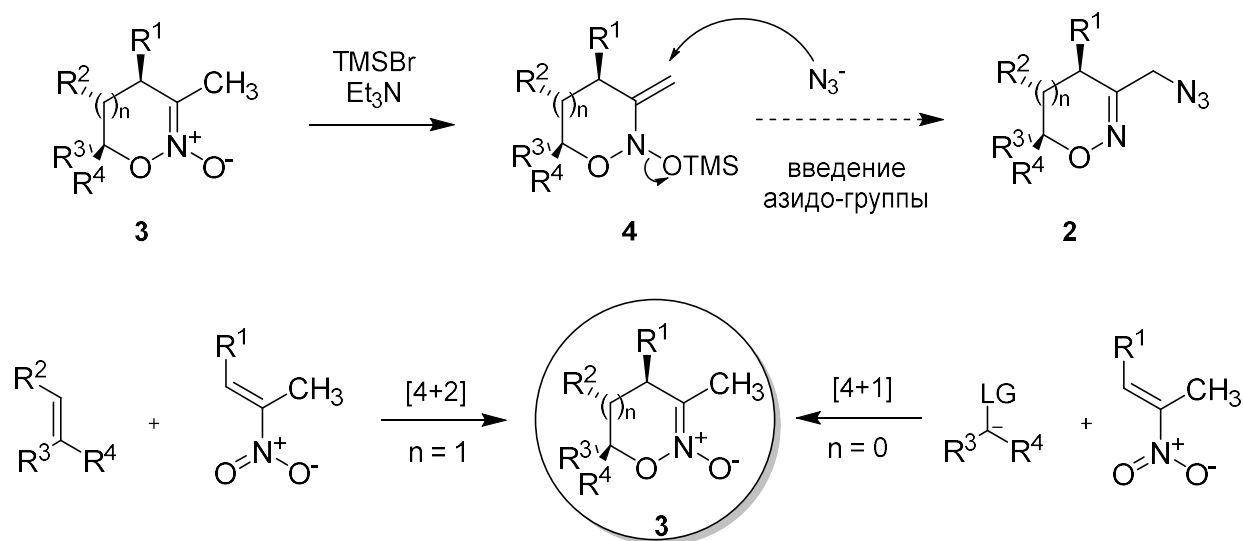
$[H]$ - каталитическое гидрирование

$[H^-]$ - гидридные восстановители

Производные α -азидооксимов **2** в литературе практически не известны и подходы к их синтезу не развиты. В работе предлагается использовать в качестве их предшественников различные циклические О-алкил-нитронаты **3**, которые в настоящее время широко доступны в диастерео- и энантиомерно чистом виде (Схема 2). Идея этого подхода заключается в трансформации нитронатов **3** в *N*-силокси-енамины **4** путем

силилирования и последующем нуклеофильном S_N' замещении триметилсилилокси-группы на азид-анион.

Схема 2



В соответствии с этим, целью настоящей работы стала разработка способов получения циклических эфиров α -азидооксимов и изучение их синтетического потенциала для стереонаправленного синтеза биологически активных производных 1,2-диаминов.

В процессе выполнения диссертационной работы нами решались следующие конкретные задачи:

- Разработка методов синтеза циклических эфиров α -азидооксимов из циклических нитронатов
- Разработка методов регио- и стереоселективного восстановления циклических эфиров α -азидооксимов в различных условиях
- Использование предлагаемой стратегии в синтезе известных биологически активных соединений на основе 1,2-диаминов

Поскольку ключевой реакцией данной диссертации является реакция формального присоединения азид-аниона по активированной двойной связи, литературный обзор посвящён реакции сопряжённого присоединения азид-аниона к двойной связи и дальнейшим превращениям полученных органических азидов.

2. Литературный обзор

"То, что я делаю, указывает мне, что искать"

Пьер Сулаж.

Синтез β -функционализованных азидов реакцией сопряженного присоединения азид-аниона к двойной связи.

Целью данного обзора является рассмотрение методов получения органических азидов путём сопряженного присоединения азид-аниона к кратной С,С-связи, а также использования этих реакций в направленном синтезе целевых биологически активных молекул.

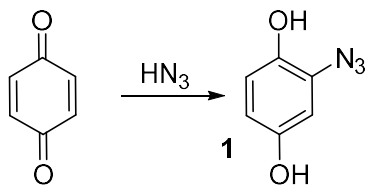
2.1 Развитие методологии сопряженного присоединения азид-аниона к активированным алкенам.

Основным способом получения органических азидов является последовательность реакций, в которых сначала происходит введение уходящей группы (таких как атомы галогенов или гидроксильный фрагмент), а затем проводят прямое нуклеофильное замещение или реакцию Мицунобу [21-25]. И если такой подход оправдан для широкого круга субстратов, например, для α -азидокарбонильных соединений [25], то для введения N_3 -фрагмента в β -положение нуклеофильное присоединение по Михаэлю выглядит перспективнее. Это гарантирует уменьшение числа стадий, а, следовательно, снижение количества реагентов, времени и отходов реакции. В свете этого, совершенно не удивительно, что реакция аза-Михаэля заслуженно является одним из самых важных и распространённых способов образования связи азот-углерод [26-29].

Первые работы по изучению реакции сопряженного присоединения азид-аниона по двойной связи начались больше ста лет назад. В 1910-х годах итальянский химик Оливьери-Мандала изучал взаимодействие азотистоводородной кислоты и ненасыщенных соединений. Он впервые провёл реакцию присоединения её к хинону, получив ароматический азидозамещённый гидрохинон **1**¹ как продукт (схема 2.1) [30].

¹ В литературном обзоре принята независимая нумерация соединений и схем

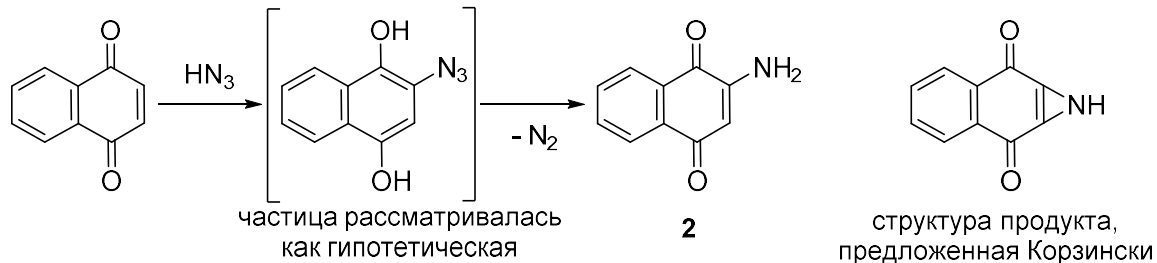
Схема 2.1.



В 1935 году Файзер и Хартвелл опубликовали получение 2-амино-1,4-нафтохинона **2**, проведя реакцию азотистоводородной кислоты с 1,4-нафтохиноном (схема 2.2) [31]. Азидоводород был получен из азидата натрия и серной кислоты [31,32].

Достоинно упоминания, что реакция была опубликована за одиннадцать лет до этого Корзински (схема 2.2) [33], но предложенная им структура продукта была неверной по причине наличия примеси в образце и, соответственно, ошибке в интерпретации данных элементного анализа. Как предполагали Файзер и Хартвелл, при реакции нафтохинона с азидом образуется 2-азидо-1,4-нафтадиол, но он претерпевает внутримолекулярное окислительно-восстановительное превращение с отщеплением молекулы азота. Выделить этот промежуточный продукт авторам не удалось.

Схема 2.2.

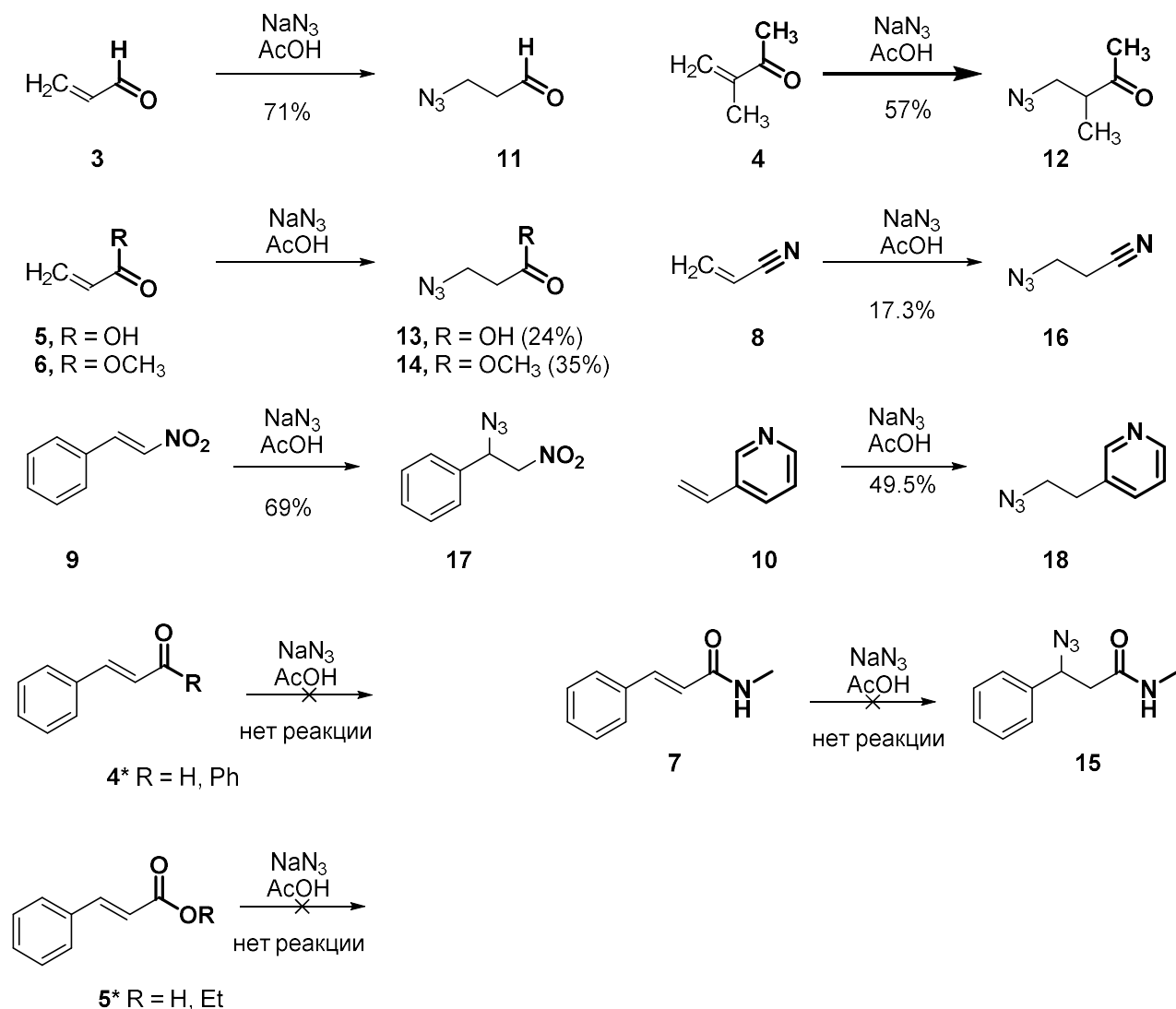


В 50-х годах прошлого века произошёл резкий рост публикаций, посвященных взаимодействию азидоводорода с непредельными органическими соединениями [34]. В 1951 году Бойер опубликовал простейшие примеры применения азотистоводородной кислоты в реакции аза-Михаэля с широким спектром субстратов (схема 2.3) [35]. В данной работе были продемонстрированы реакции азидоводорода с основными классами акцепторов Михаэля: непредельными альдегидами **3** и кетонами **4**, α,β -ненасыщенными карбоновыми кислотами **5** и их производными – эфирами **6**, амидами **7** нитрилами **8**, а также

нитроолефинами **9** и винилпиридинами **10** с образованием соответствующих β -азидопроизводных **11-18**².

Однако данная процедура не позволяла получать продукты присоединения в случае β -фенил-замещенных α,β -ненасыщенных альдегидов, кетонов и карбоновых кислот. Попытки выделения соответствующих азидов приводили к элиминированию азидоводорода и получению исходных субстратов. Также авторам не удалось трансформировать амид **7** в **15**.

Схема 2.3.

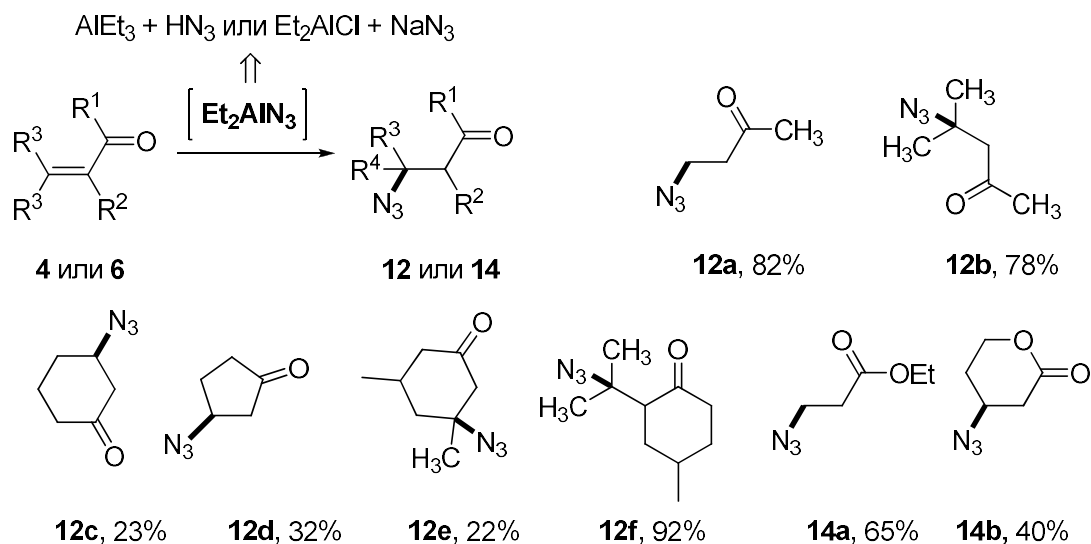


В 1988 году группа корейских учёных под руководством Бонг-Янг Чунга предложили новый реагент для присоединения азидов – диэтилалюмоазид, который можно

² Ранее в работах Хёттеля было показано, что использование пропилового альдегида ожидаемо приводит к триазолкарбальдегиду [36].

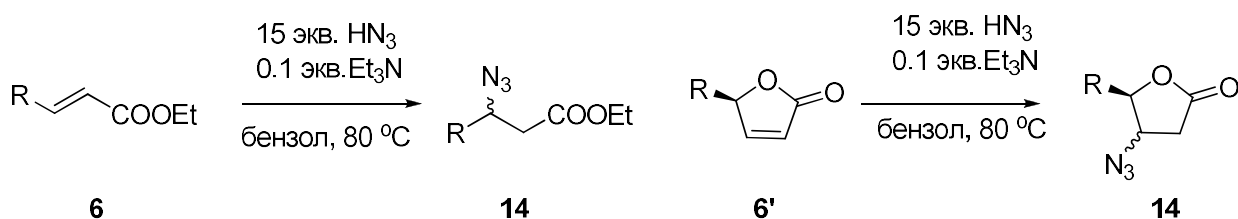
получить *in situ* из триэтилалюминия и азидоводорода или из хлорида диэтилалюминия и азиды натрия [37]. Взаимодействие этого реагента с акцепторами Михаэля **4** и **6** позволило получить серию органических азидов **12** и **14** со средними выходами (схема 2.4).

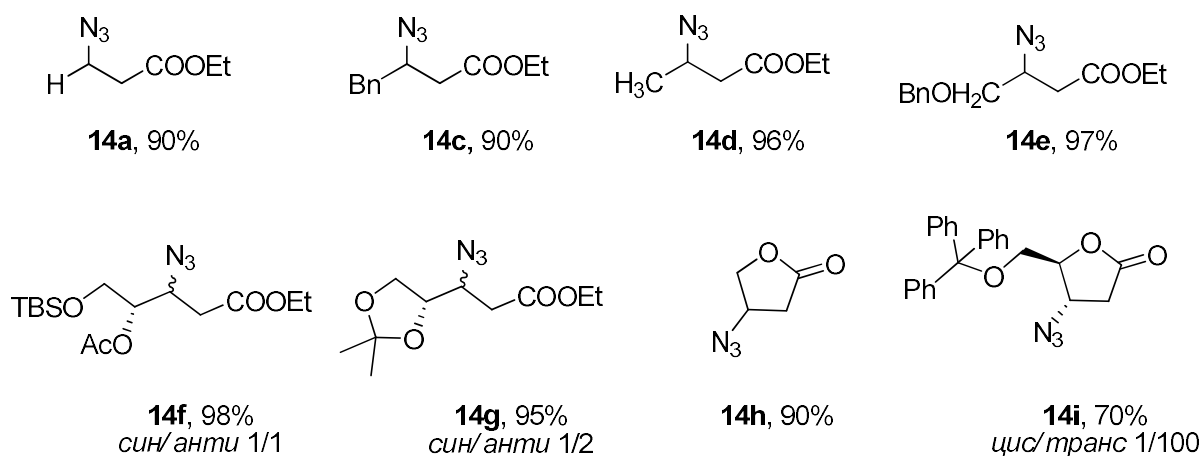
Схема 2.4.



Несмотря на успехи, этот метод имеет дело с дорогим алюминийорганическим соединением. Для решения этой проблемы Рама Рао и Лакшмипати Пандаринатам предложили добавлять в реакцию азидоводорода с α,β -ненасыщенными эфирами кислот **6** и лактонами **6'** каталитические количества (10 мольных процентов) азотистого основания [38]. Такое нововведение позволило получить серию примеров β -азидокарбоксилатов **14** с выходами близкими к количественным (схема 2.5).

Схема 2.5.





Разработку методов сопряженного присоединения азид-аниона, использующих основания Бренстеда как катализаторы, продолжили исследователи из Ланьчжоу [39]. Используя воду как растворитель, триэтиламин или трибутилфосфин в качестве основания и смесь азид натрия и уксусной кислоты как источник азидоводорода, получили серию циклических β -азидокетонов **12** (таблица 2.1, правый столбец).

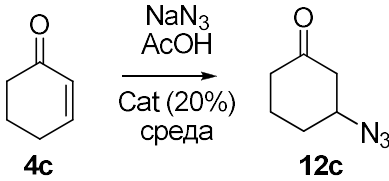
Таблица 2.1.

<p>4c → 12c</p>			<p>4ⁿ → 12</p>			
Катализатор	Растворитель	Выход %	R	n	Катализатор	Выход %
Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	35	H	0	Et ₃ N	84
-	H ₂ O	60	H	0	PBu ₃	90
Et ₃ N	H ₂ O	93	H	1	PBu ₃	87
PBu ₃	CH ₂ Cl ₂	85	CH ₃	1	Et ₃ N	33
PBu ₃	H ₂ O	94	CH ₃	1	PBu ₃	45
Пиридин	H ₂ O	92	CH ₃	0	PBu ₃	Следовые количества
4-MeIm ³	H ₂ O	92				
Цинхонин	H ₂ O	65				

³ 4-MeIm = 4-метилимидазол

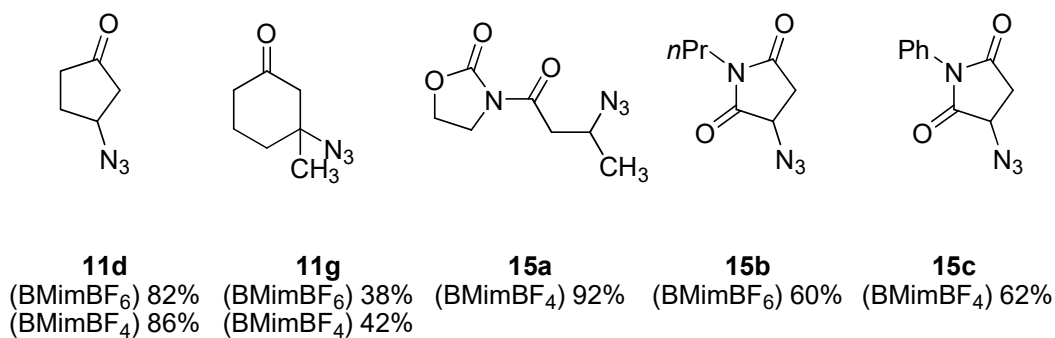
В следующей работе эти же исследователи показали возможность дальнейшего снижения количества отходов реакции, проведя её в среде ионной жидкости [40]. Было показано, что в данном случае такие азиды, как, например, **12c**, образуются с высоким выходом и без добавления основания (таблица 2.2).

Таблица 2.2.

			
№	Катализатор	Среда	Выход
1	Et ₃ N	BmimPF ₆	92
2	Пиридин	BmimPF ₆	95
3	4-MeI	BmimPF ₆	79
4	Et ₃ N	BmimPBr	-
5	Цинхонин	BmimPBr	43
6	4-MeI	BmimPBr	13
7	Пиридин	BmimPF ₄	90
8	Цинхонин	BmimPF ₄	85
9	-	BmimPF ₆	89
10	-	BmimPF ₄	90

Процедура с использованием ионной жидкости оказалась применима для различных типов субстратов (на примере кетонов **4** и амидов **7**), в результате чего были получены азиды **12c,g** и **15a-c** с выходами от средних до высоких (схема 2.6).

Схема 2.6.



Использовать для синтеза β-азидокарбонильных соединений смесь азид натрия и соляной кислоты, добавляя при этом каталитическое количество (20 мольных %)

основания, предложили учёные из южнокорейского исследовательского института химической технологии [41]. Их методика оказалась хорошо применима для сопряженного присоединения азидоводорода к α,β -ненасыщенным альдегидам, что позволило получить широкий спектр азидов **11** с высокими выходами (таблицы 2.3 и 2.4).

Таблица 2.3.

№	Катализатор	Время реакции (ч)	Выход (%)
1	Et ₃ N	5	93
2	NMI	4	95
3	ⁱ Pr ₂ NEt	8	89
4	DBU	4	96
5	N-метилморфолин	5	88
6	DABCO	18	86
7	Пиридин	24	75
8	P(<i>n</i> Bu) ₃	5	61
9	(+)-Пахикарпин	8	85
10	(+)-Цинхонин	8	87

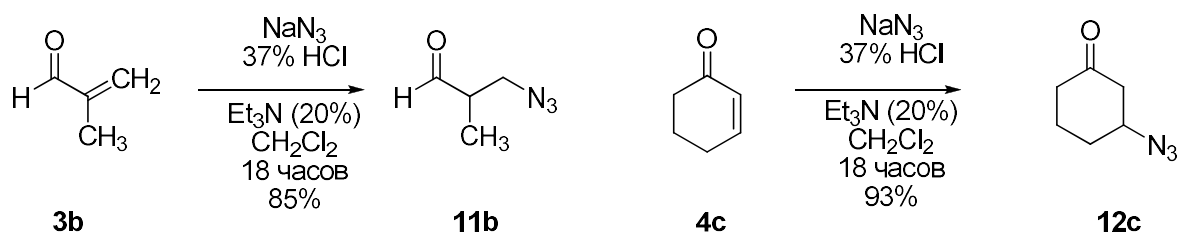
Таблица 2.4.

R ¹ =	Время (ч)	Выход (%)	R ¹ =	Время (ч)	Выход (%)
	4	96		12	97

	6	93		24	84
	48	45		12	90
	24	75		1	65
	24	25			

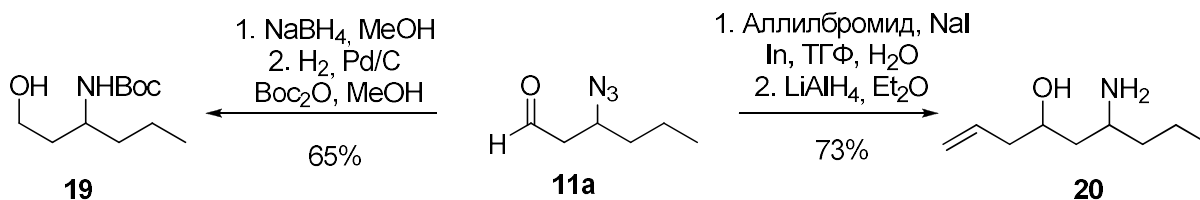
Предложенный подход с такой же высокой эффективностью работает и для енонов **4** циклической и ациклической структуры (см. схему 2.7).

Схема 2.7.



Кроме того, на двух примерах была продемонстрирована возможность получения γ -аминозамещенных спиртов **19** и **20** за счет трансформаций карбонильной группы и восстановления азидо-группы в модельном соединении **11a** (схема 2.8).

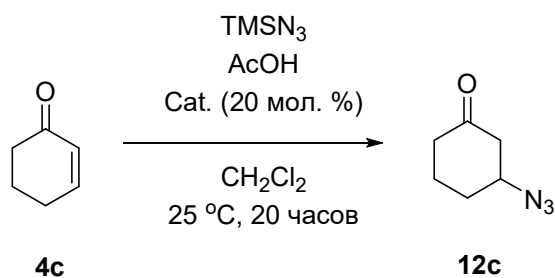
Схема 2.8.

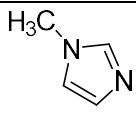
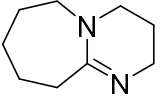
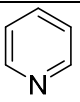
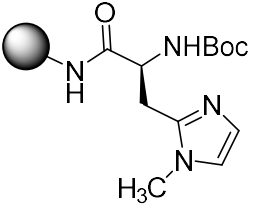


Миллер, Гэрин и Хорстман предположили, что смешение триметилсилилазида и уксусной кислоты приведёт к образованию азидоводородистой кислоты и триметилсилилацетата в качестве побочного продукта, а использование основания будет способствовать сопряжённому присоединению кислоты к акцептору Михаэля [42,43]. В

таблице 2.5 приведены результаты варьирования основания, с помощью которых удалось добиться выхода 90% для модельного циклогексанона **4с**.

Таблица 2.5.



№	Катализатор	Выход, %
1	Et_3N	77
2		82
3		90
4		26
5	HMPA	11
6	Без основания	0
7	 Линкер ⁴ : (Phe)-(Aib)-(D-Pro)	90

Для дальнейших экспериментов был выбран триэтиламин, и предложенная методика была перенесена на серию циклических и ациклических субстратов **4** (таблица 2.6), в том

⁴ Структура и методика получения катализатора описана в работе: Copeland, G. T.; Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6784-6785.

числе, содержащих заместители в β - и γ -положениях. Провести реакцию с содержащим метильную группу у С-2 атома циклогексаноном **4i** в данных условиях не удалось. Другим акцептором Михаэля, который не вступал в реакцию с азидоводородом даже в присутствии одного эквивалента основания, был этилкротонат **6d**. Однако положительный результат может быть достигнут, если фрагмент основания включить в молекулу субстрата - так с *N,N*-диметиламиноэтанольным кротонатом **6j** образуется целевой азид **14j** с выходом 58%.

Схема 2.9.

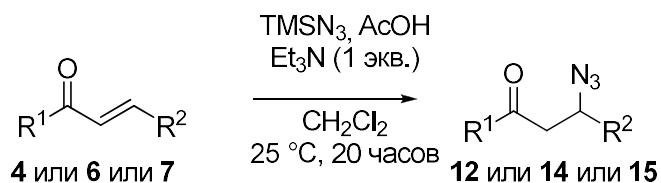
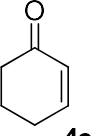
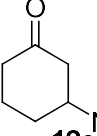
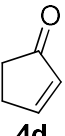
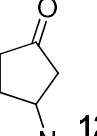
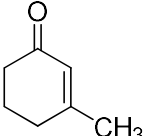
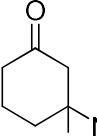
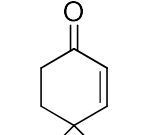
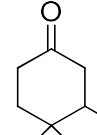
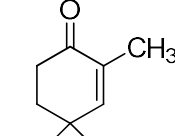
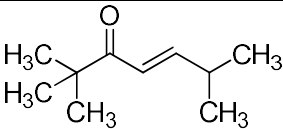
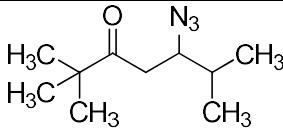
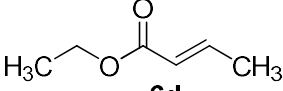
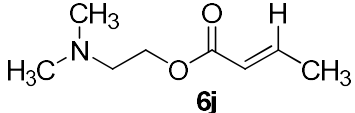
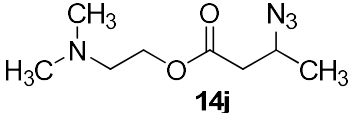
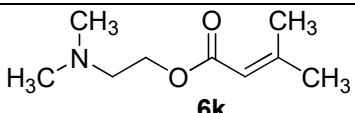
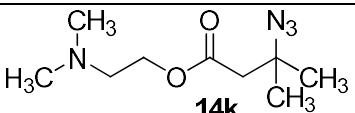
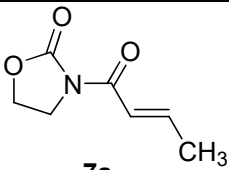
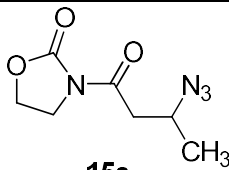


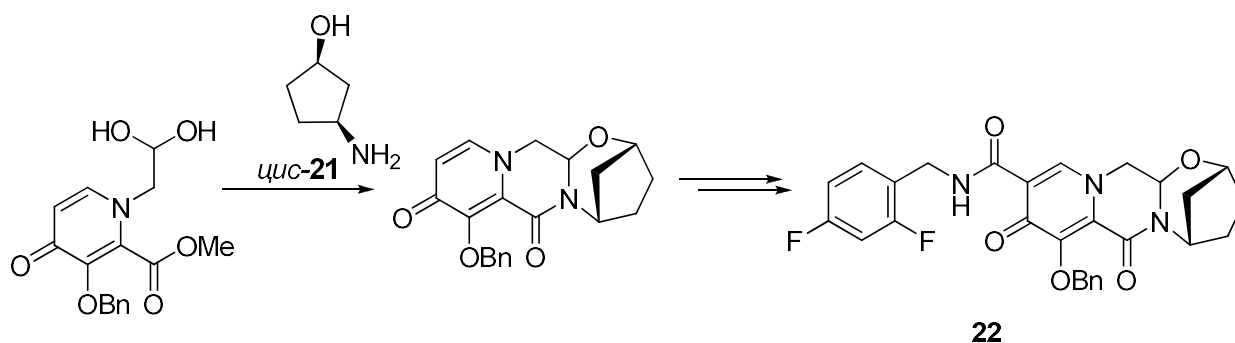
Таблица 2.6.

Субстрат	Продукт	Выход
 4c	 12c	90%
 4d	 12d	70%
 4g	 12g	20%
 4h	 12h	87%
 4i	Нет реакции	

 <p>4j</p>	 <p>12j</p>	90%
 <p>6d</p>	Нет реакции	
 <p>6j</p>	 <p>14j</p>	58% ⁵
 <p>6k</p>	 <p>14k</p>	83% ⁵
 <p>7a</p>	 <p>15a</p>	95%

Стоит указать, что позже в патенте компании «Merck Sharp & Dohme Corp.» было показано на примере циклопентен-2-она **4d** [44], что реакция может быть успешно проведена на 100 граммах субстрата. Азидо- и кетогруппа продукта **12d** были последовательно восстановлены и после разделения диастереомеров аминспирта **21**. Цис-изомер **21** нашел применение в синтезе тетрациклического гетероциклического соединения **22**, потенциального ингибитора HIF-интегразы (схема 2.10).

Схема 2.10.



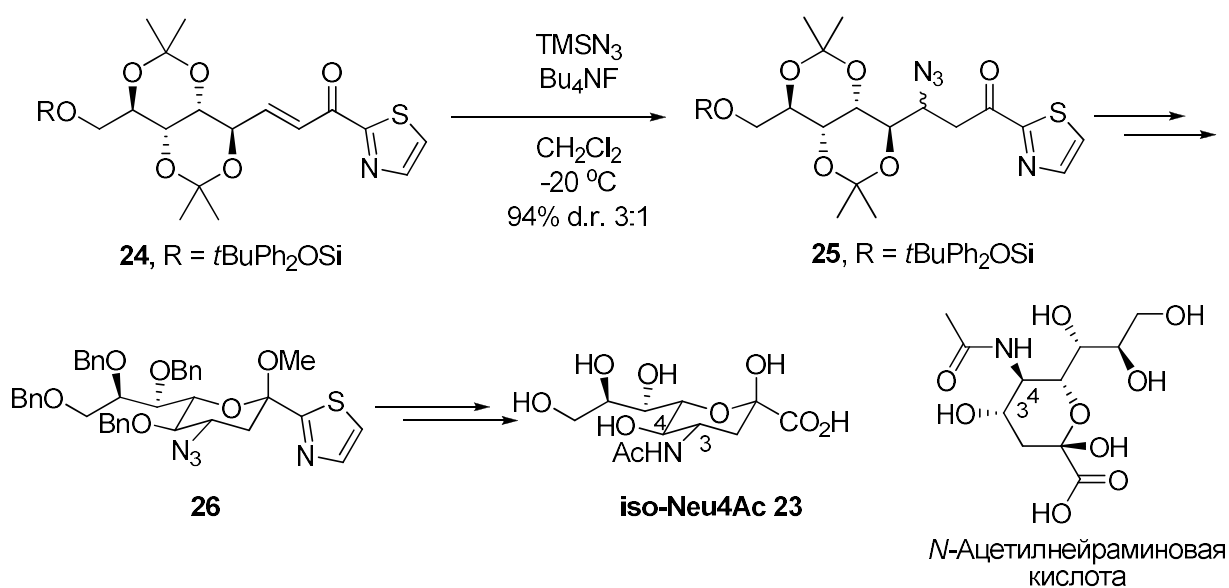
⁵ Реакция присоединения с соединениями **6j** и **6k** проходит без использования дополнительного основания.

Сотрудники группы Луиджи Ваккаро при разработке эффективных методов синтеза тетразолов [45] и триазолов [46,47] предложили использовать смесь триметилсилилазида и тетрабутиламмоний фторида для эффективной генерации азид-аниона в безводной среде.

Подход, основанный на применении фторид-аниона для генерации N_3^- , был использован в синтезе *iso*-Neu4Ac **23**, который является изомером *N*-ацетилнейраминовой кислоты - важного фармакологического *N*-замещённого углеводного субстрата. Она входит в состав тканей животных и является фрагментом гликолипидов мембран нейронов в головном мозге. Синтез был проведён группой исследователей под руководством Алессандро Дондони [48] (схема 2.11).

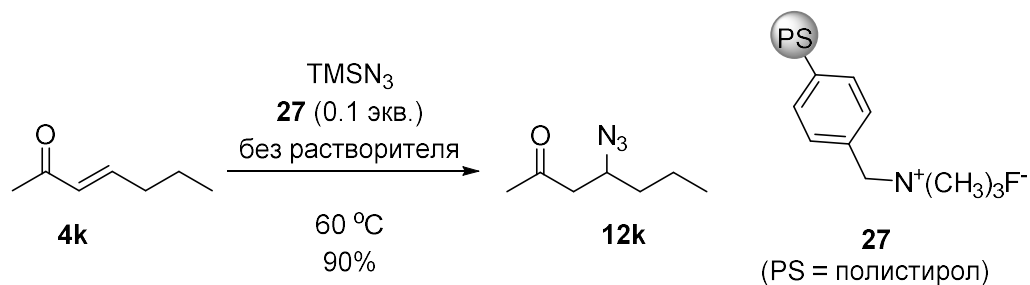
Предшественником амидного фрагмента при атоме С-4 цикла была азидо-группа, которая была введена в молекулу реакцией присоединения азотистоводородной кислоты к полученному из маннозы кетону **24**. После снятия ацетонидных защитных групп, циклизации и бензилирования в субстрате **25** был получен азидопиран **26**. Восстановление азидо, превращение гетероциклической защитной группы в альдегид и его последующее окисление в карбоксильную группу дают целевое соединение *iso*-Neu4Ac **23**.

Схема 2.11



В качестве логического продолжения этой идеи Ваккаро предложил фторсодержащий реагент **27** - прекурсор катализатора **IRA900N₃**, нанесённый на полимерную основу (схема 2.12). При использовании этого соединения в количестве 10 мольных процентов и 1.1 эквивалента триметилсилилазида при 60 °С без растворителя был получен β-азидокетон **12k** [49].

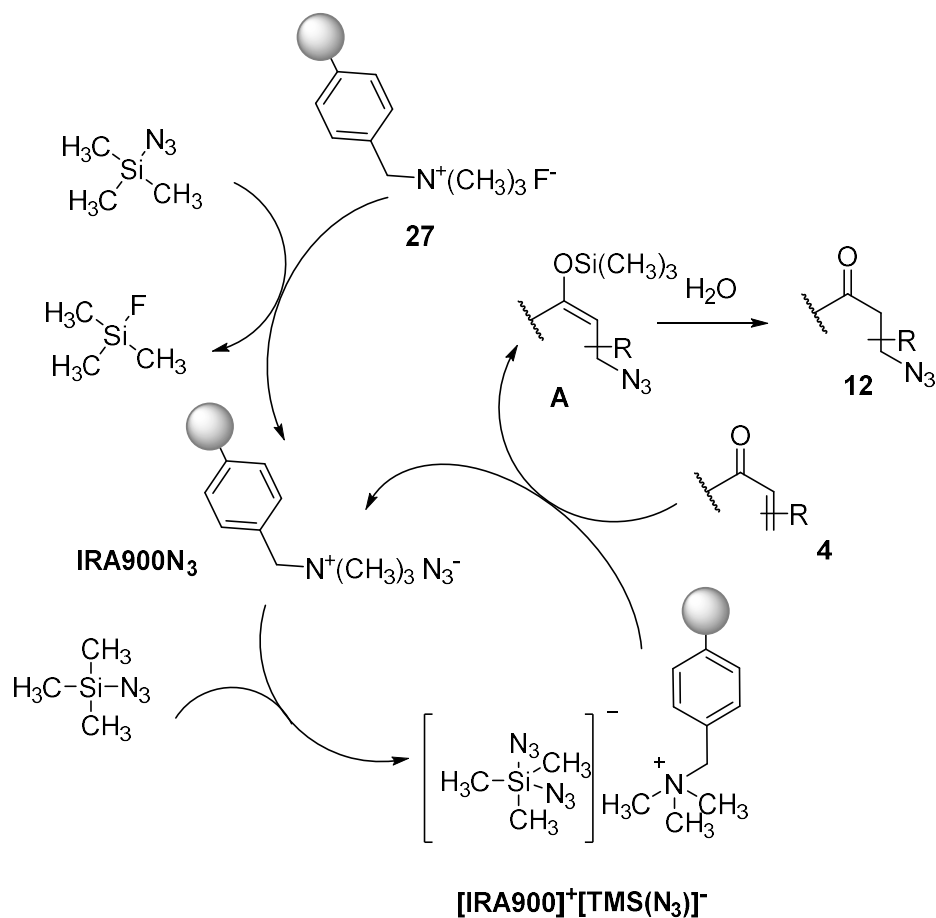
Схема 2.12.



В отсутствие IRA900N_3 целевой азид был зафиксирован только в следовом количестве. Аналогичный результат был получен при смешении **4k** и одного эквивалента IRA900N_3 . Исходя из этих уточнений был предложен следующий механизм (схема 2.13):

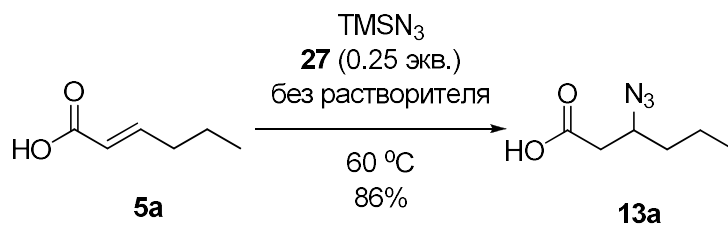
Полимер **27**, реагируя с первой молекулой TMSN_3 , обменивает F^- на азид-анион с образованием крайне энергетически выгодной молекулы TMSF , азид-анион, в свою очередь, на второй стадии присоединяет вторую молекулу триметилсилиазида и превращается в комплекс $[\text{IRA900}]^+[\text{TMS}(\text{N}_3)]^-$. Получающийся комплекс и является азотирующей частицей, которая превращает ненасыщенный кетон **4** в силиленолят **A**. При этом силиленолят **A** гидролизует в искомый продукт **12**, а каталитическая частица регенерируется и запускает новый цикл.

Схема 2.13.



В своей следующей работе итальянские химики продемонстрировали применение катализатора **27** в синтезе β-азидокислоты **13a** (схема 2.14). Реакция проходила в тех же условиях, единственным отличием было увеличение количества **27** до 25 мольных процентов [50].

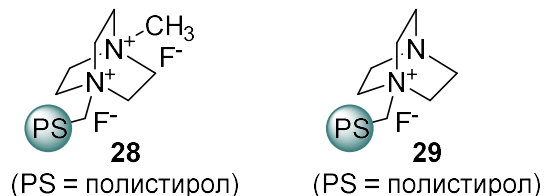
Схема 2.14.



Несмотря на высокие выходы (70-95%) для реакций, катализируемых **IRA900N₃**, в некоторых случаях требовалось до 0.5 эквивалентов этого полимера. Другим недостатком, по мнению авторов, была необходимость использования больших количеств органических растворителей при выделении продукта, что противоречило взятым за основную идею работы принципам «зелёной химии». Понимая, что данный процесс требует оптимизации,

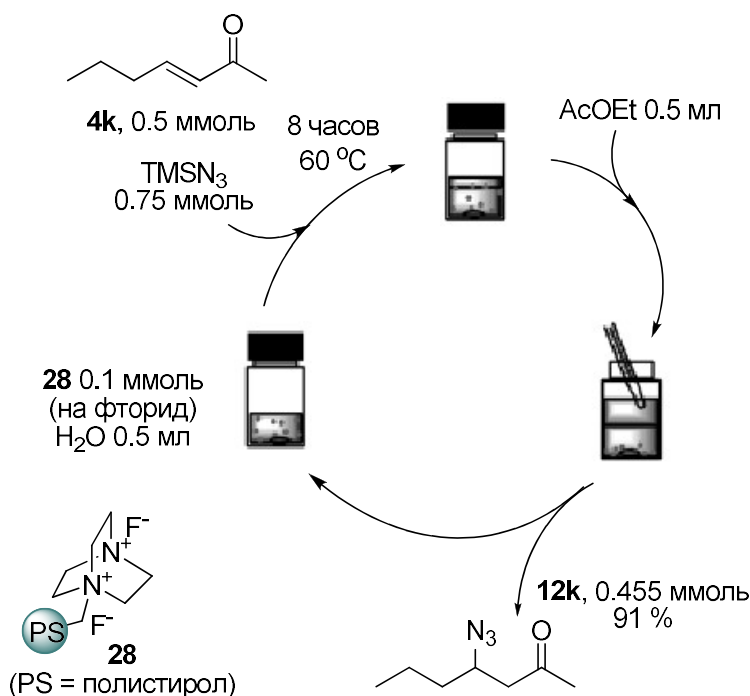
Ваккаро и его сотрудники попытались использовать в гетерогенных катализаторах **28** и **29** вместо триметиламиновой группы её аналог, который был получен из diazobicyclooctane [51,52] (схема 2.15).

Схема 2.15.



Механизм реакции α,β -ненасыщенных кетонов с триметилсилилазидом, катализируемой **28**, аналогичен описанному выше для **IRA900N₃**, но было показано, что реакция ускоряется при добавлении воды (полная конверсия достигалась за 12 часов в безводных условиях и за 8 часов при добавлении воды). В связи с этим была предложена методика, позволяющая использовать катализатор без выделения из реакционной смеси (схема 2.16). К суспензии **28** в воде добавляли исходный альдегид **4k** и триметилсилилазид. Реакционную смесь нагревали до 60 °С и выдерживали 8 часов, а после охлаждения продукт **12k** экстрагировали этилацетатом, после чего исходную систему **28**/вода можно было использовать повторно, избежав его фильтрации.

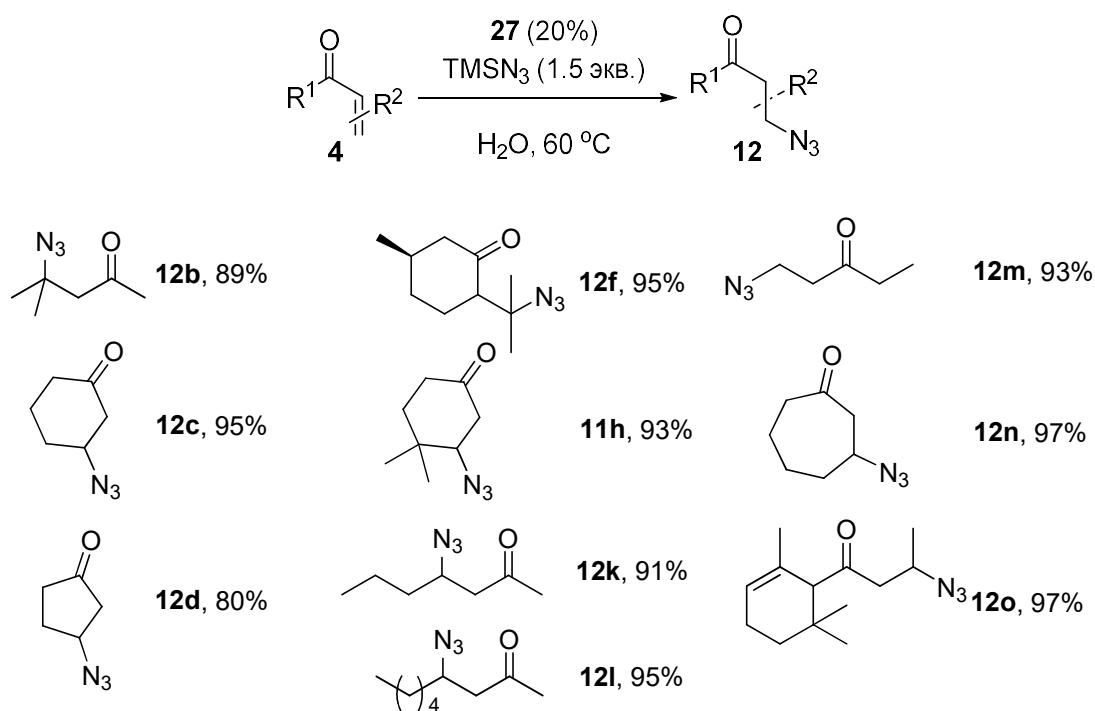
Схема 2.16.



Для масштабирования реакции авторы использовали специальный проточный реактор. На первой стадии процесса в резервуар, представляющий собой колонку с

механической мешалкой, помещали воду, кетон **4** и триметилсилилазид. С помощью насоса полученный раствор был пропущен через вторую колонку с нанесённым катализатором **28**. Условия реакции были либо аналогичны стандартным, либо были незначительно модифицированы (время реакции и количество источника азиды) для достижения полной конверсии. После этого перемешивание прекращалось, и после расслоения был отобран водный слой⁶. Далее колонку промывали этилацетатом для выделения продукта и пропускали раствор через колонку с сульфатом натрия для осушения. После упаривания растворителя были получены продукты с выходом более 90% (схема 2.17). Такой технологический подход позволил уменьшить количество воды и триметилсилилазида и резко снизить количество отходов процесса.

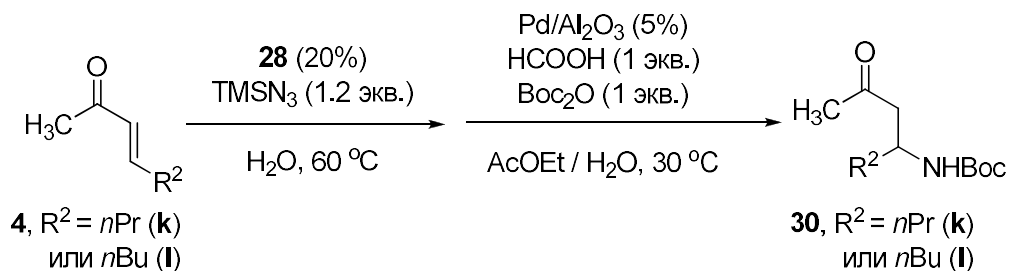
Схема 2.17.



Для дальнейшей модификации субстрата **12** (схема 2.18) цикл проточных реакторов был изменён и опробован на загрузке кетона **4** равной десяти граммам. Перед отбором водной фазы к реакционной смеси добавили муравьиную кислоту и Wos_2O , затем полученный раствор пропустили через колонку с нанесённым 5% $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Во избежание отравления палладиевого катализатора на первой ступени был использован 1 эквивалент TMSN_3 . После выделения целевой *N*- Wos -аминокетон **30** был получен с выходом 80%.

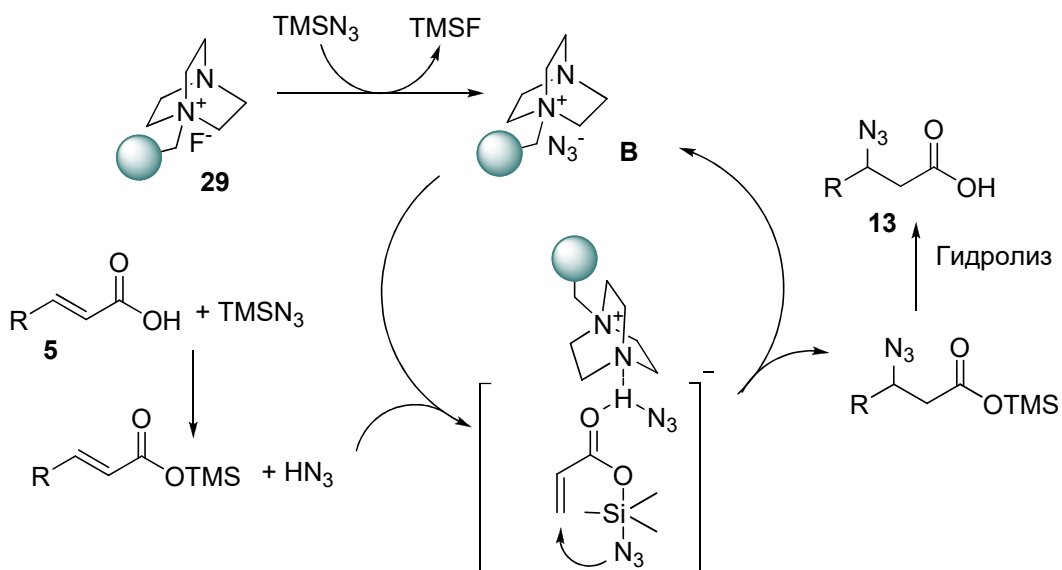
⁶ Обратно выделена вся вода за исключением адсорбированной на катализаторе и 1 эквивалента требуемого для гидролиза продукта А

Схема 2.18.



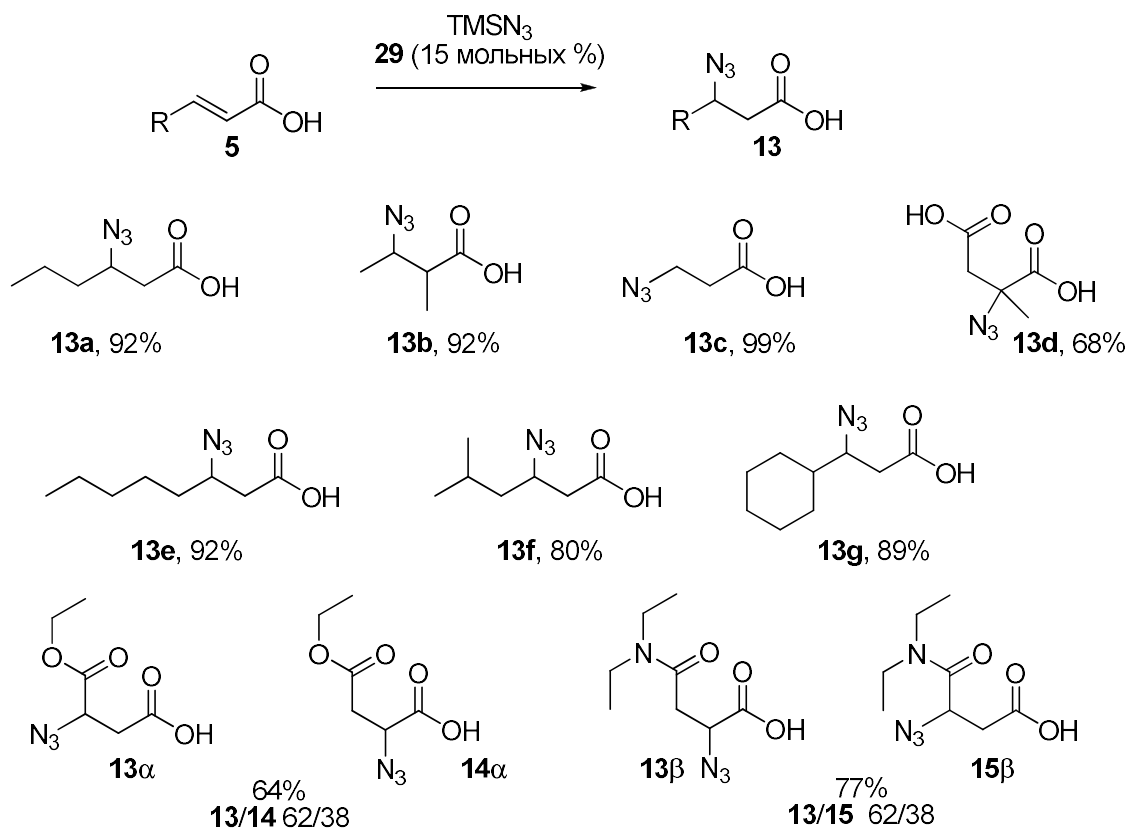
В отличие от описанного в предыдущих работах активатора **28**, активатор **29** содержит лишь один атом фтора и эффективен для синтеза β -азидокислот **13**. Незаряженный атом азота, как предполагается в работе, участвует в образовании водородной связи реакционного комплекса (схемы 2.19 и 2.20) [52]. При его использовании конверсия в реакции была доведена до 95% при нагреве до 60 °С в течение 8 часов без использования растворителя.

Схема 2.19.



При использовании любого растворителя, в том числе и воды, конверсия резко снижалась. Так же выход снижался при введении в реакцию сложных эфиров **6**, но при использовании кротонил оксазолидинона **7a** выход целевого азидата также был количественным. Также было продемонстрировано повторное использование катализатора без уменьшения выхода после пятикратного использования.

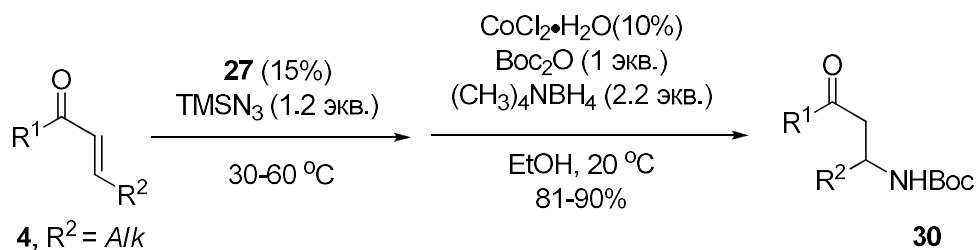
Схема 2.20.



Используя описанные выше твёрдые фторсодержащие ионообменные смолы, сотрудники группы Ваккано синтезировали большое количество различных β -азидокетонов **12** и β -азидокислот **13** с высокими выходами и практически без отходов.

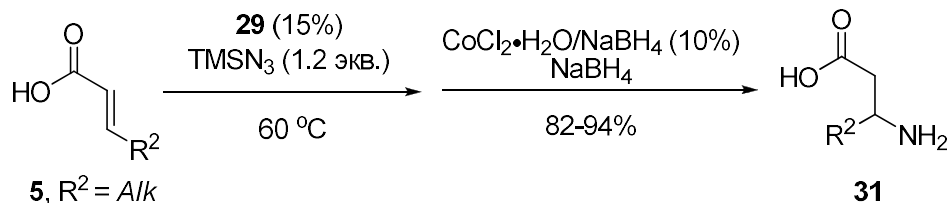
В двух последних представленных работах на данную тему последовательность азидирование/восстановление была успешно проведена в проточном реакторе [53,54]. Для восстановления и азидо- и кетогруппы был использован тетраметиламмоний боргидрид и диспергированный хлорид кобальта в качестве катализатора.

Схема 2.21.



Аналогично было проведено присоединение азид аниона к карбоновым кислотам **5**. Азидогруппа продукта присоединения была восстановлена с помощью смеси боргидрида натрия и бориды кобальта с образованием аминокислот **31**.

Схема 2.21

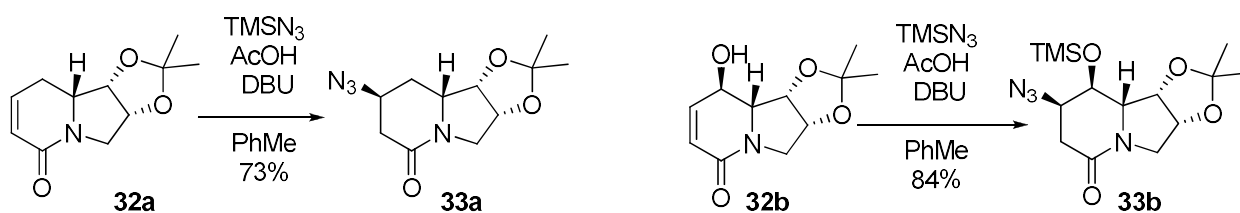


Более подробное изучение реакции сопряжённого присоединения азиды к α,β -ненасыщенным кетонам и подбор оптимальных условий проточного проведения синтеза с использованием катализатора **IRA900F** было описано Ваккано в 2016 году [55, 56]. Также он сравнил новый метод со всеми ранее опубликованными методами синтеза β -азидокарбонильных соединений **12** по различным параметрам потенциального влияния отходов реакции на окружающую среду. В частности, в этой работе было показано снижение E-фактора процесса более чем в десять раз по сравнению с методом Миллера (Таблица 2.5). За счёт уменьшения количества используемого катализатора и резкое снижение количества растворителей.

2.1.2 Диастерео- и энантиоселективные реакции сопряженного присоединения азидоводорода.

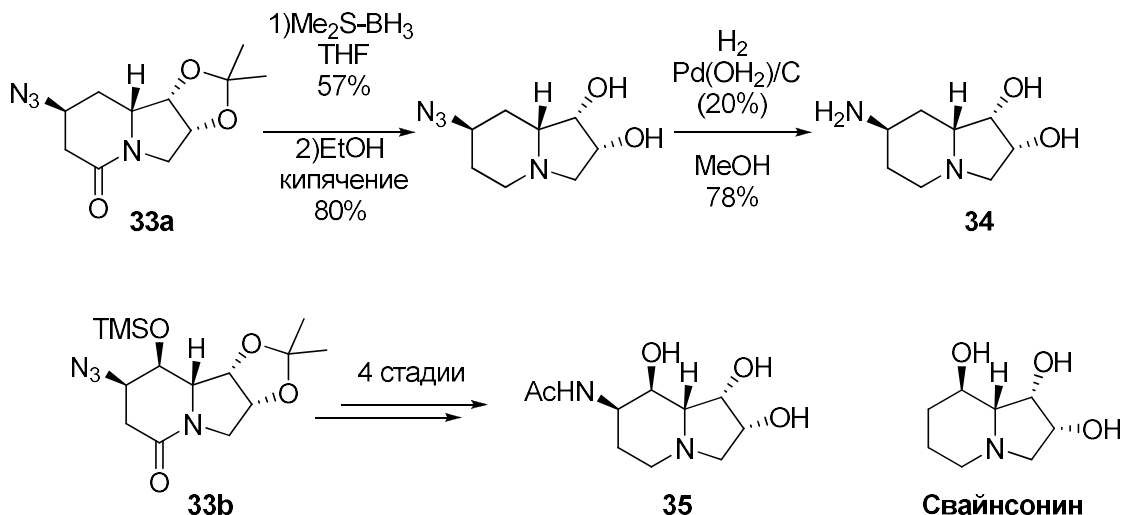
Стереоселективности процесса присоединения азидоводорода уделено особое внимание в работе Паолуччи, который использовал в качестве субстратов энантиомерно чистые 6,7-дигидро-5-оксоиндолизины **32a,b** [57]. Он использовал систему TMSN₃/AcOH как источник азидоводорода и диазабициклоундецен в качестве основания. В этих условиях удалось получить лишь один диастереомер для каждого из азидов **33a,b**, соответственно (схема 2.22).

Схема 2.22.



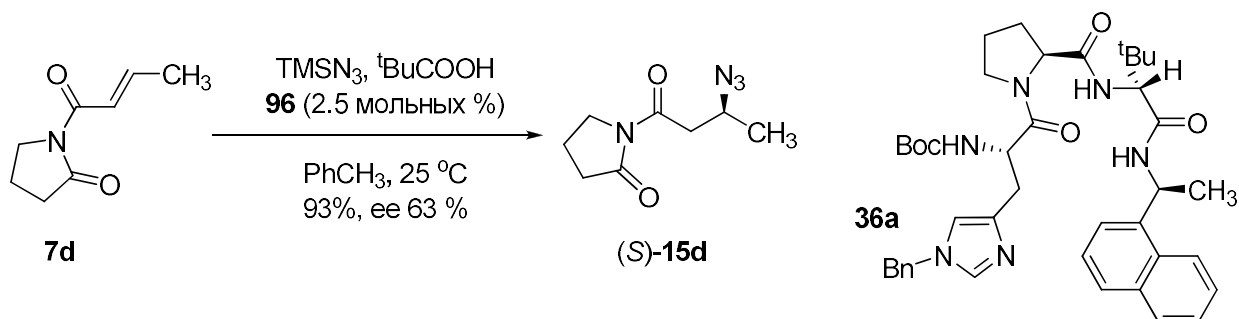
Эти продукты с помощью реакций восстановления и снятия защитных групп были превращены в целевые соединения **34** и **35**, которые являются аналогами алкалоида Свайнсонина (схема 2.23).

Схема 2.23.



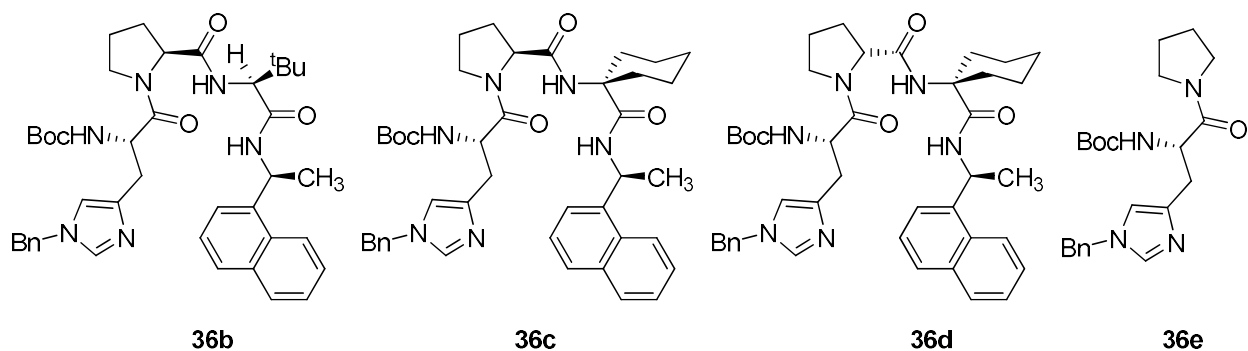
Проведение сопряжённого присоединения азидов к двойной связи энантиоселективно позволяет получить доступ к хиральным β -аминокислотам. Для решения этой задачи Миллер применил асимметрические катализаторы **36a-e**, имитирующие природные ферменты [58]. В качестве модельного субстрата был взят α,β -ненасыщенный амид **7d** производного пирролидинона. После присоединения к нему азидоводорода, полученного *in situ* из TMSN_3 и пиваловой кислоты, в присутствии 2.5 мольных процентов катализатора **36a** был выделен аддукт (*S*)-**15d** с выходом 93% и энантиомерным избытком 63% (схема 2.24).

Схема 2.24.



Эффективность катализаторов **36b-e** на субстрате **7d** оказалась ниже (таблица 2.7).

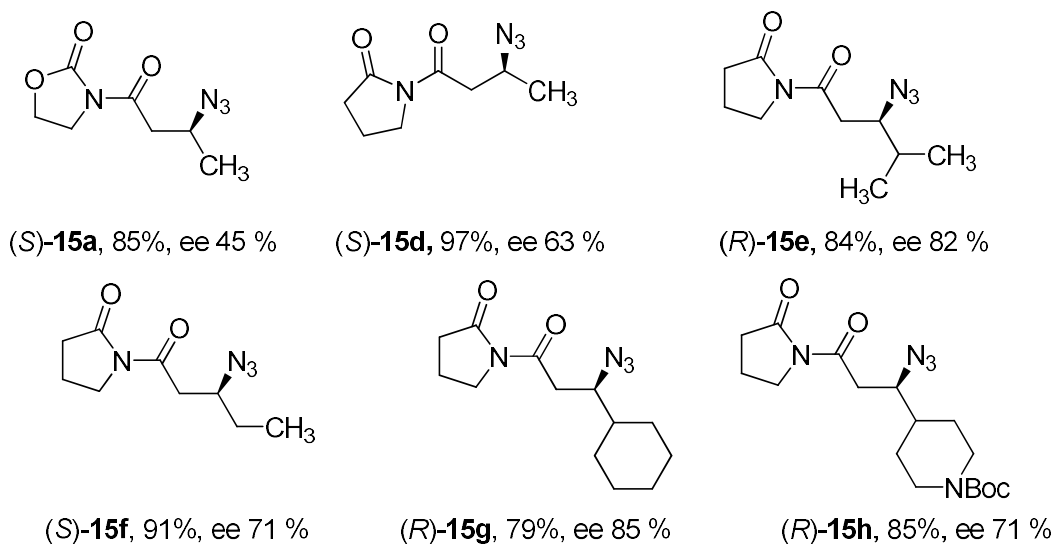
Таблица 2.7.



№	Катализатор	Конверсия	Энантиомерный избыток [%]
1	36a	100	63
2	36b	74	14
3	36c	82	63
4	36d	75	-21
5	36e	72	Нет селективности

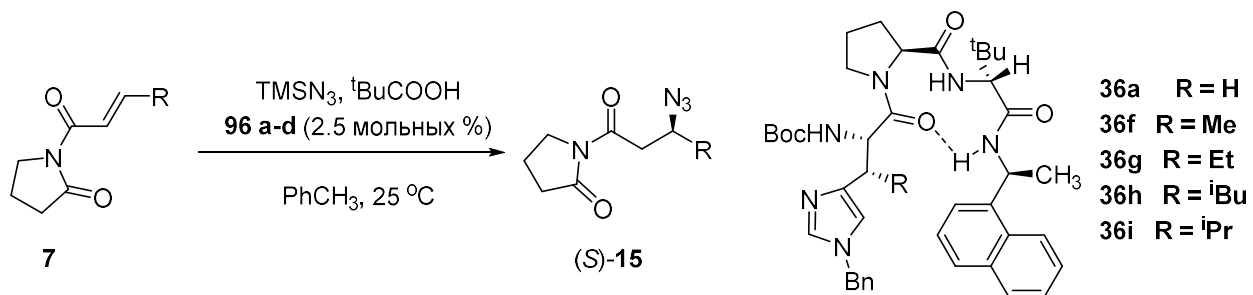
Катализатор **36a** был использован для синтеза серии азидов **15a,d-h** с высокими выходами и хорошими значениями энантиоселективности (схема 2.25).

Схема 2.25



Модифицированная процедура проведения асимметрического присоединения была опубликована в 2002 году [59]. Для улучшения каталитических свойств в α -положение к имидазолиновому фрагменту в катализаторе **36a** был добавлен алкильный радикал, что сделало катализатор более стерически загруженным. Лучший результат показал катализатор **36f**, содержащий метильную группу (таблица 2.8).

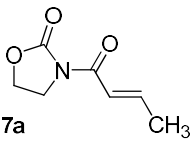
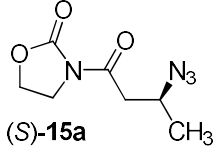
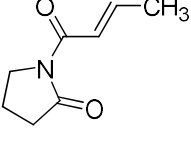
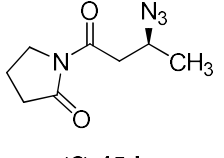
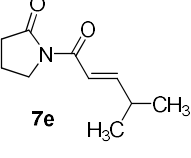
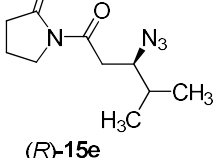
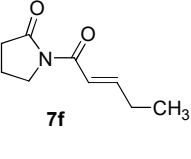
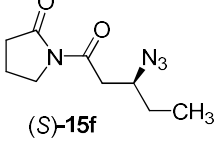
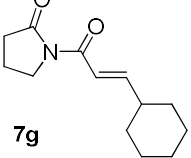
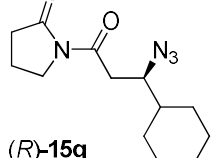
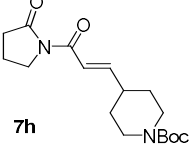
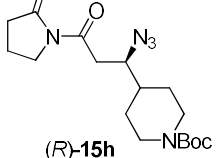
Таблица 2.8.



№	Субстрат	Продукт	Катализатор	Конверсия %	Энант. избыток %
1	 7d	 (S)-15d	36a	97	63
2			36f	95	78
3			36g	100	76
4			36h	97	64
5			36i	83	47
6			эпимер 36f	95	45
7	 7g	 (R)-15g	36a	97	85
8			36f	95	89
9			36g	100	86
10			36h	97	77
11			36i	83	70
12			эпимер 36f	74	68

Понижение температуры с комнатной до $-10\text{ }^\circ\text{C}$ приводило к повышению значений энантиоселективности процесса. Эти условия были распространены для получения серии азидов **15** (таблица 2.9).

Таблица 2.9.

№	Субстрат	Продукт	Температура °С (Катализатор)	Выход %	Энант. избыток %
1	 7a	 (S)-15a	25 (36f)	82	71
2			-10 (36f)	44	78
3			25 (36a)	85	45
4	 7d	 (S)-15d	25 (36f)	90	78
5			-10 (36f)	90	86
6			25 (36a)	97	63
7	 7e	 (R)-15e	25 (36f)	89	84
8			-10 (36f)	75	90
9			25 (36a)	84	82
13	 7f	 (S)-15f	25 (36f)	95	77
14			-10 (36f)	83	85
15			25 (36a)	91	71
16	 7g	 (R)-15g	25 (36f)	88	89
17			-10 (36f)	65	92
18			25 (36a)	79	85
10	 7h	 (R)-15h	25 (36f)	95	80
11			-10 (36f)	79	87
12			25 (36a)	85	71

Кроме того, авторами был проведён синтез триазолов **37** с высокими выходами с помощью тандема сопряженного присоединения HN_3 / внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 2.26, соединения **7i** и **7j**). Межмолекулярная реакция получения триазолов **38a-d** была также осуществлена с азидом (*R*)-**15g** в толуоле при температуре 130 °С без потери энантиомерной чистоты (схема 2.27).

Схема 2.26.

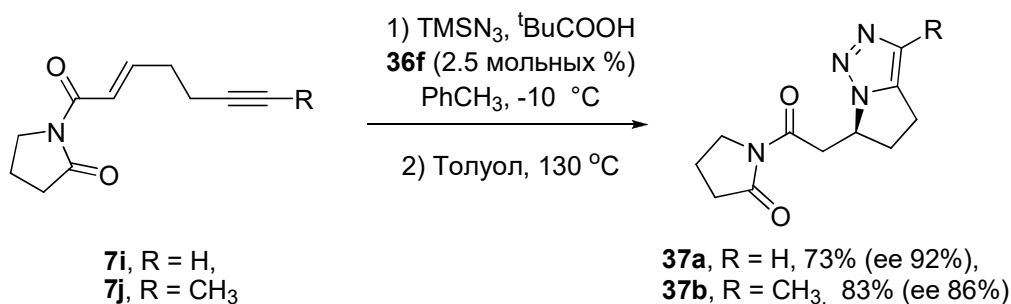
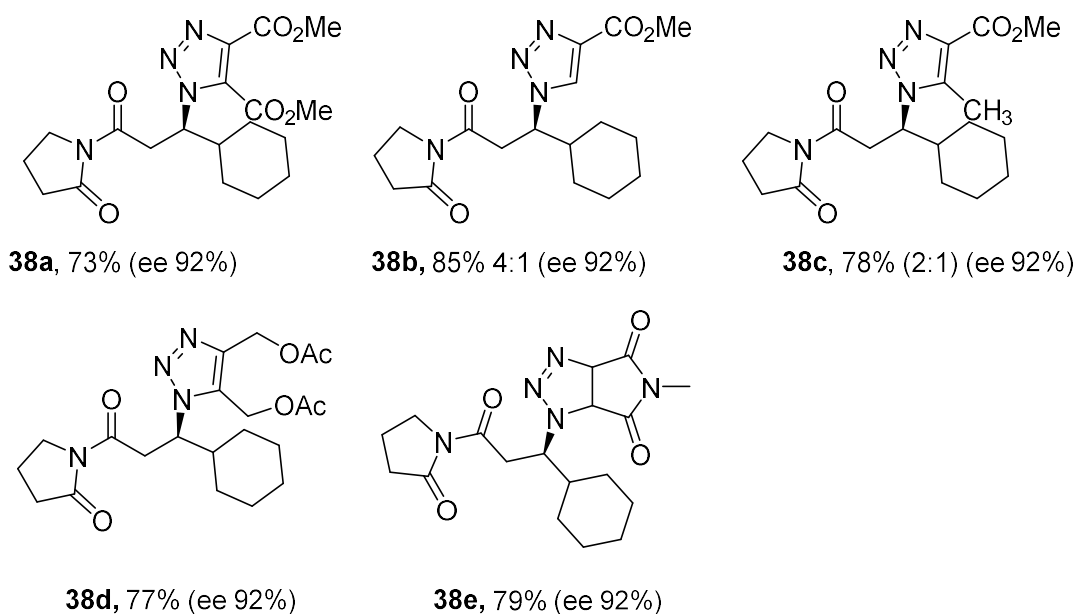
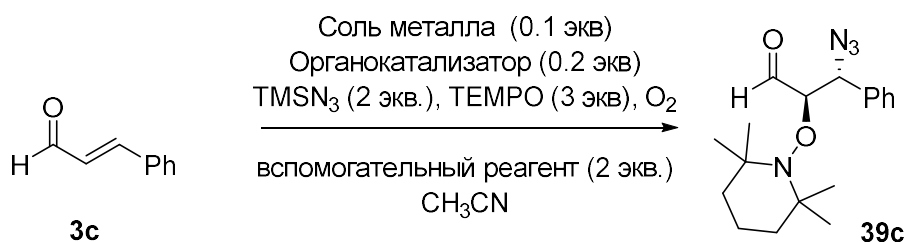


Схема 2.27.



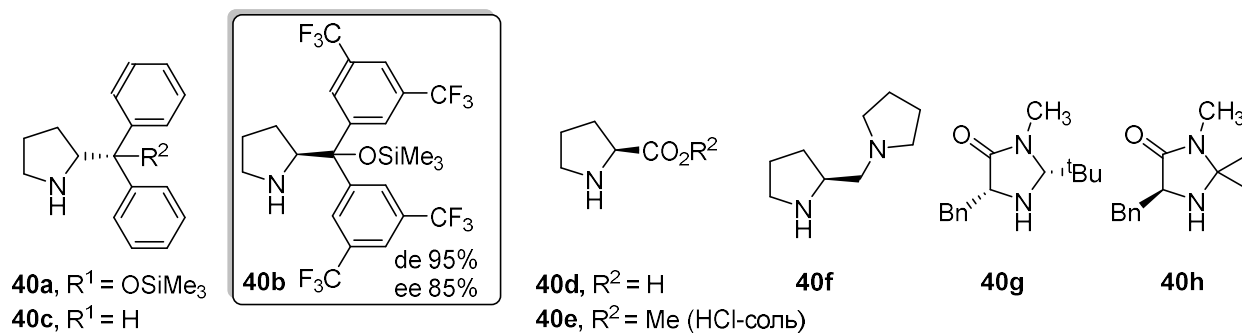
Возможность применения реакции присоединения HN_3 для асимметрического синтеза эфиров α -гидрокси- β -аминокислот продемонстрировали в своей работе Пранаб К. Шьям и Хью-Янг Джанг (схема 2.28) [60].

Схема 2.28.



Из большого числа опробованных катализаторов лучшие результаты показал 1- α , α -бис(3,5-дифторметилфенил) пролинол **40b**, а $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ был выбран как оптимальный катализатор окислительного присоединения TEMPO.

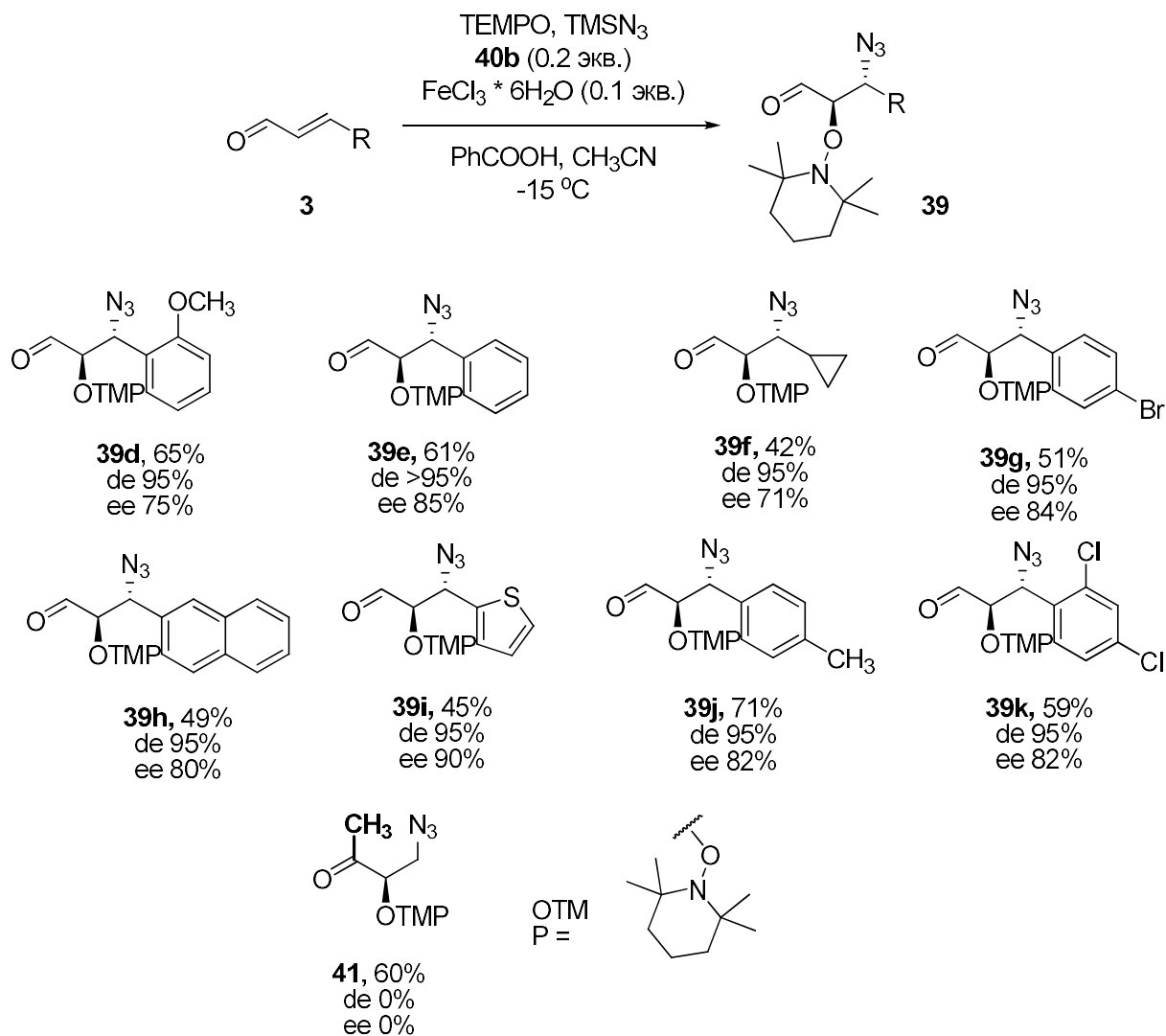
Таблица 2.10.



№	Соль металла	Катализатор	Добавка	Темп., °C	Выход, %	еe, %
1	CuBr	40a	PhCO ₂ H	0	48	77
2	FeCl ₃ *6H ₂ O	40a	PhCO ₂ H	0	51	77
3	FeCl ₃	40a	PhCO ₂ H	0	39	71
4	FeCl ₃ *6H ₂ O	40a	PhCO ₂ H	0	40	73
5	FeCl ₃ *6H ₂ O	40a	PhCO ₂ H	0	66	82
6	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	PhCO ₂ H	-15	61	85
7	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	CH ₃ COOH	-15	38	87
8	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	CF ₃ COOH	-15	56	46
9	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	(CH ₃) ₃ CCOOH	-15	34	86
10	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	LiOAc	-15	14	87
11	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	CsF	-15	-	-
12	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	TBAF	-15	3	90
13	FeCl ₃ *6H ₂ O	40b	PhCO ₂ H + 1 экв. H ₂ O	-15	44	80
14	FeCl ₃ *6H ₂ O	40c	PhCO ₂ H	-15	24	69
15	FeCl ₃ *6H ₂ O	40d	PhCO ₂ H	-15	31	1
16	FeCl ₃ *6H ₂ O	40e	PhCO ₂ H	-15	43	6
17	FeCl ₃ *6H ₂ O	40f	PhCO ₂ H	-15	33	2
18	FeCl ₃ *6H ₂ O	40g	PhCO ₂ H	-15	5	10
19	FeCl ₃ *6H ₂ O	40h	PhCO ₂ H	-15	15	10

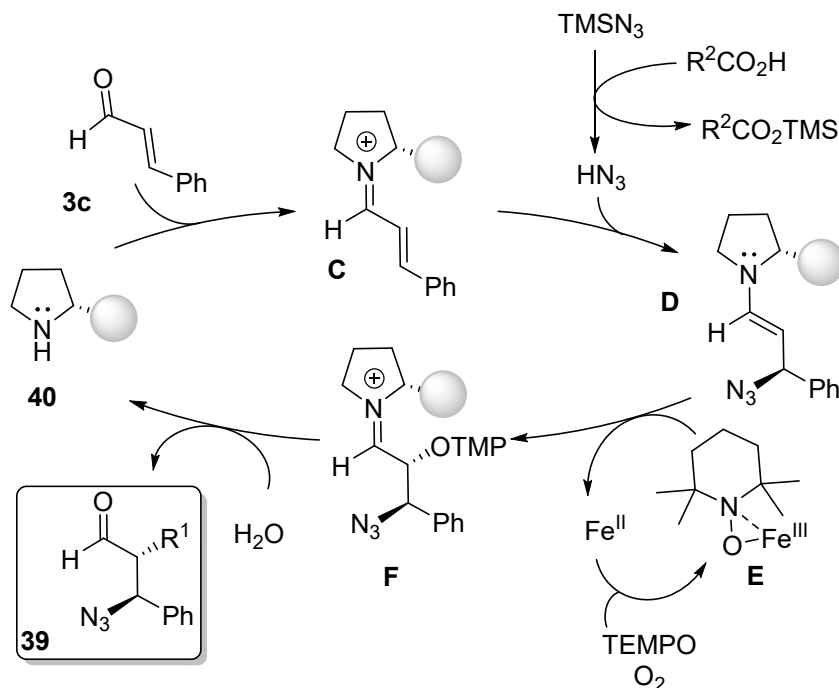
По оптимизированной методике исследователи получили девять примеров 2-тетраметилпиперидинилокси-3-азидо-альдегидов **39** с высокой энантиомерной чистотой.

Схема 2.29.



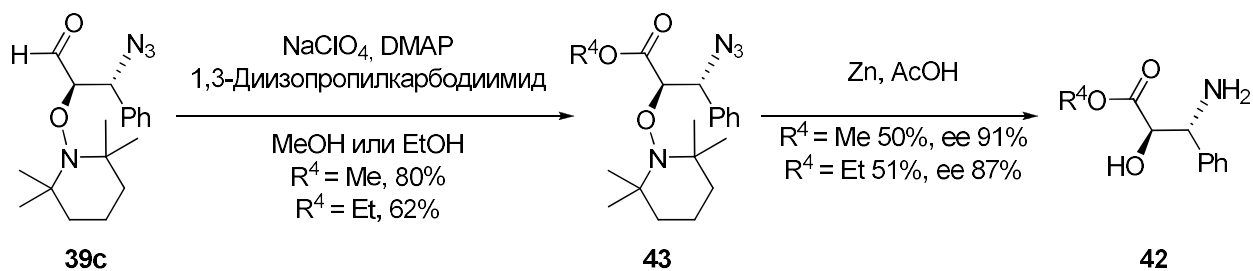
Авторы привели в статье предполагаемый каталитический цикл процесса образования 2-тетраметилпиперидинилокси-3-азидо-альдегидов **39** (схема 2.30). На первой стадии альдегид **3** при взаимодействии с катализатором **40** образует ениминиевый катион **C**, к которому присоединяется азидоводородная кислота. К полученному енамин-4-азиду **D** окислительно присоединяется комплекс TEMPO-Fe^{III} **E**. Продукт присоединения **F** гидролизуется водой до альдегида **39** с регенерацией органокатализатора **40**, запускающего новый цикл. Источником азидоводорода служит смесь триметилсилилазида и органической кислоты, а регенерация окислительной частицы **E** из соли двухвалентного железа происходит окислением кислородом воздуха, после чего она снова реагирует с новой молекулой TEMPO.

Схема 2.30.



На примере продукта **39c** была показана возможность синтеза эфиров 2-гидрокси-3-аминокислоты **42** (схема 2.31). На первой стадии альдегидная группа превращается в сложноэфирную, а затем восстанавливается связь N-O и азидо-группа промежуточного продукта **43** с образованием **42** со средним выходом.

Схема 2.31.



В это же время были предприняты попытки наведения асимметрической индукции в органокаталитической реакции присоединения азидоводорода к нитроалкенам **9** (схема 2.32). В группе Карла Анкера Йоргенсена была предпринята попытка использования цинхониновых алкалоидов и их производных для получения энантиомерно чистых азидонитроалканов **17** (таблица 2.11) [61].

Схема 2.32.

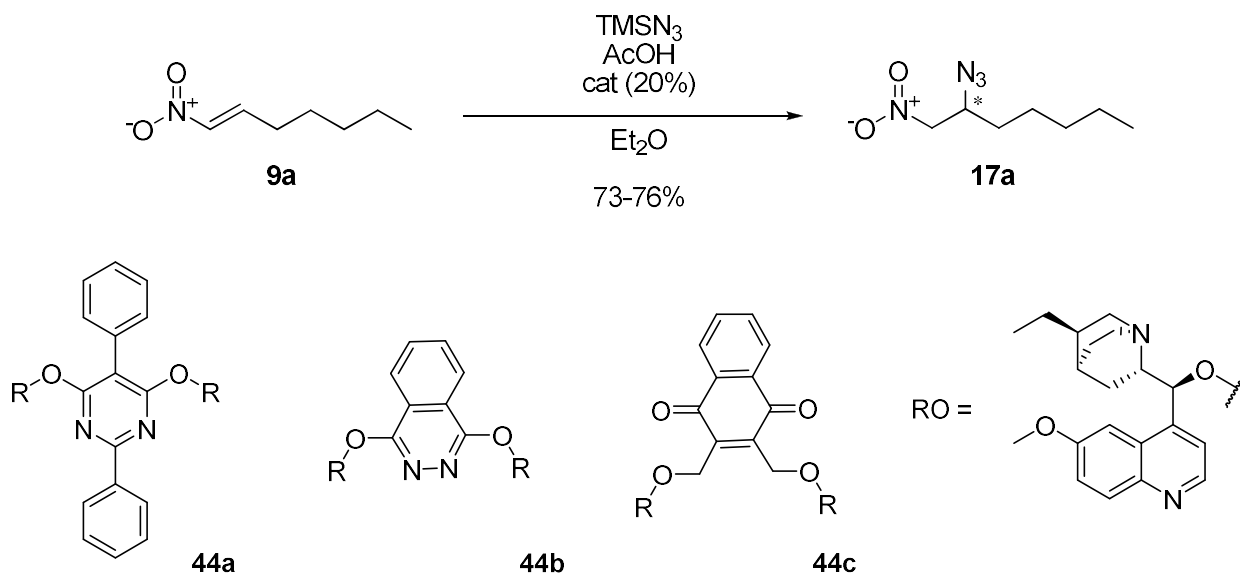


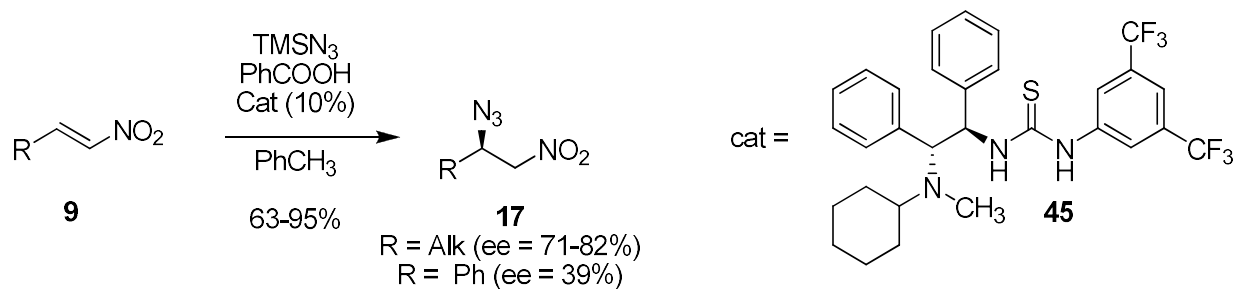
Таблица 2.11.

№	Катализатор	Температура, °C	Конверсия, %	ee %
1	Et_3N	25	100	-
2	Хинидин	-78	100	+15
3	44a	-78	100	-33
4	44b	-78	100	-3
5	44c	-78	100	+5

После варьирования растворителя было достигнуто максимальное значение энантиомерного избытка продукта равное 57% (в случае использования толуола).

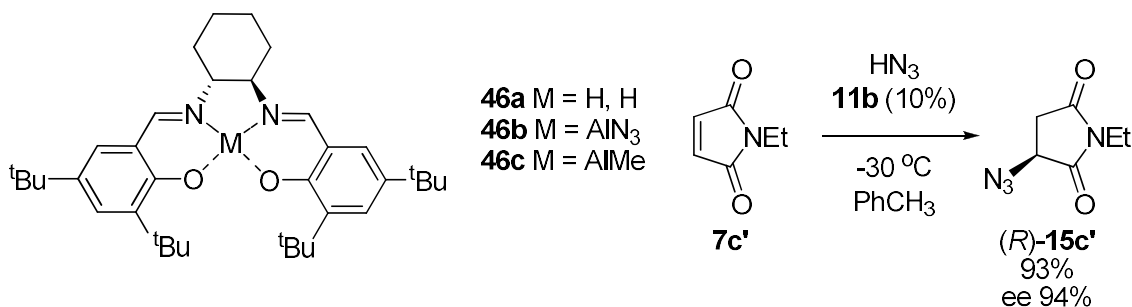
Большого успеха смог добиться Гиоргио Делла Сала. Он использовал катализаторы, в основе которых лежат фрагменты тиомечевины и диаминостильбена **45** (схема 2.33) [62]. При использовании такого катализатора удалось добиться повышения энантиомерного обогащения продуктов **17** с алифатическим заместителем до 82%.

Схема 2.33.



Развивая подход Бонг-Янг Чунга по использованию алюминийорганических источников азид-аниона, учёные из лаборатории Джекобсона использовали хиральные комплексы алюминия с саленовым лигандом **46a** (схема 2.34) [63-64] и провели реакцию азидирования малеимида **7c'** с высоким энантиомерным обогащением.

Схема 2.34.



Для использования метода на ациклических амидах **7** потребовалась оптимизация структуры амидного фрагмента субстрата (схема 2.35). Лучшие результаты показали производные бензойной кислоты **7-Bz**, после чего из них были получены энантиомерно чистые (ee > 93) азиды **15** с высокими выходами.

Схема 2.35.

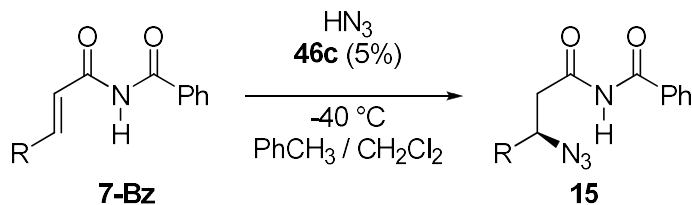


Таблица 2.12.

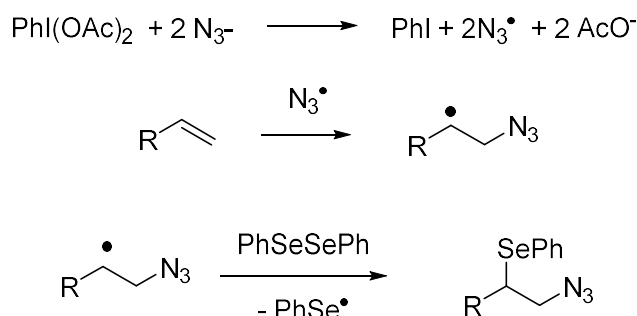
R	Выход % (ee %)	R	Выход %	ee %
Me	96 (96)	^t Bu	97	99
Et	97 (97)	Bn	95	97
ⁿ Pr	95 (97)	CH ₂ OBn	96	93
ⁱ Pr	97 (98)	Ph	58	60

2.1.3 Радикальное сопряжённое присоединение азид к карбонильным соединениям.

В главе *Radical Chemistry with Azides* [65] книги *Organic Azides: Syntheses and Applications* [21] подробно описаны реакции присоединения азид-радикала к алкенам, с

последующей функционализацией α -положения. На схеме 2.36 изображён один из простейших примеров такого процесса, в котором в α -положение был введен фенилселен.

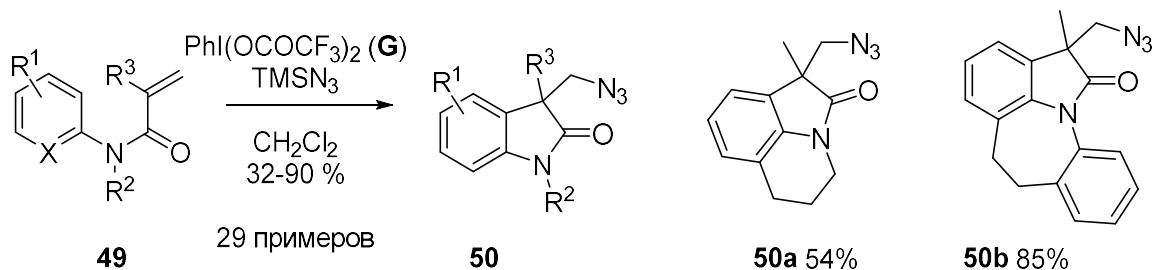
Схема 2.36.



По этой причине эти реакции не вошли в список обозреваемых в данном разделе. С другой стороны, послекниги [21] вышла серия работ, посвящённых присоединению азид-радикала к N-акриламидам с образованием 2-оксиндолов.

В статье группы Андрея Антончика показано присоединение азид-радикала к алкenu **49** с образованием 2-оксиндолов **50** (схема 2.37) [66]. Источником азид-радикала является смесь бис(трифторацетокси)иодбензола **G** и триметилсилилазида.

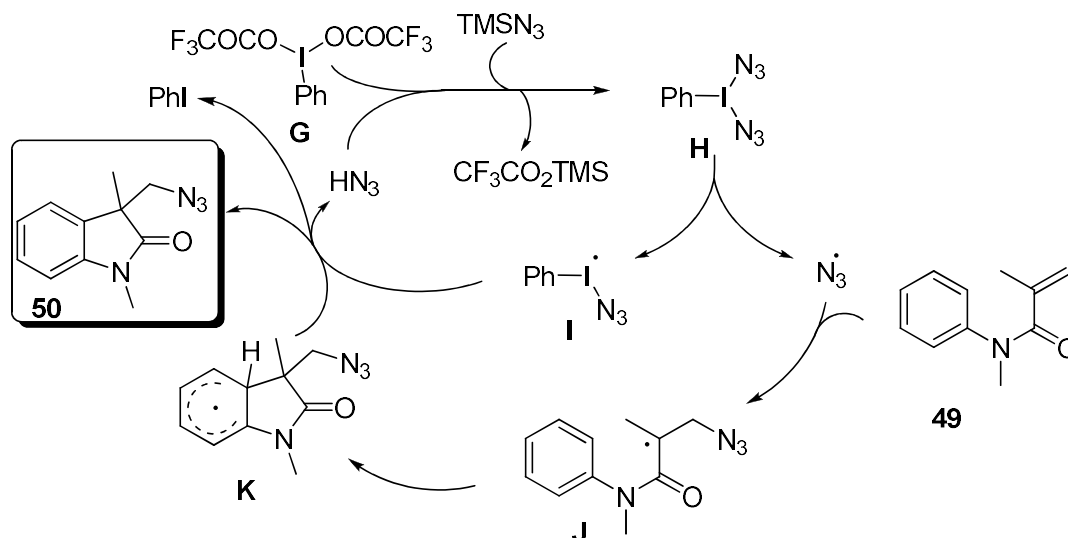
Схема 2.37.



$\text{R}^1 = \text{OMe, алкил, арил, F, CF}_3, \text{NO}_2, \text{Bz}$
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3, \text{Ph, Bn,}$
 $\text{R}^3 = \text{H, CH}_3, \text{CH}_2\text{OH, CH}_2\text{OTMS, CH}_2\text{OAc, CH}_2\text{OMe, CH}_2\text{NPhth}$
 $\text{X} = \text{C, N}$

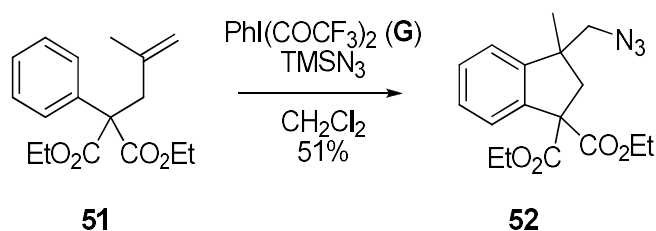
Согласно предложенному авторами механизму (схема 2.38), при взаимодействии бис(трифторацетокси)иодбензола **G** и триметилсилилазида получается бисазидоиодбензол **H**, из которого образуется азид-радикал и радикал **I**. Азид присоединяется к алкenu **49** с образованием радикала **J**, который циклизуется в индол **K**. Радикал **K** реагирует с азидоиодбензолом **I**, после чего образуется продукт **50**, фенилиодид и молекула азидоводорода, которая тоже может вступать в реакцию с **G**.

Схема 2.38.



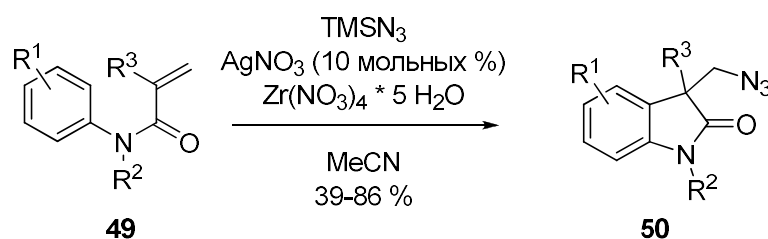
Главное отличие от описанных выше процессов присоединения азидоводорода в том, что эта реакция была проведена и на неактивированном алкене **51**, в результате чего со средним выходом был выделен азидоиндол **52** (схема 2.39).

Схема 2.39.



Параллельно с работой группы Антончика, была опубликована работа, в которой аналогичная трансформация, нацеленная на получение продуктов **50**, была осуществлена с использованием триметилсилилазида и каталитических количеств нитрата серебра для генерации азид-радикала (схема 2.40) [67].

Схема 2.40.

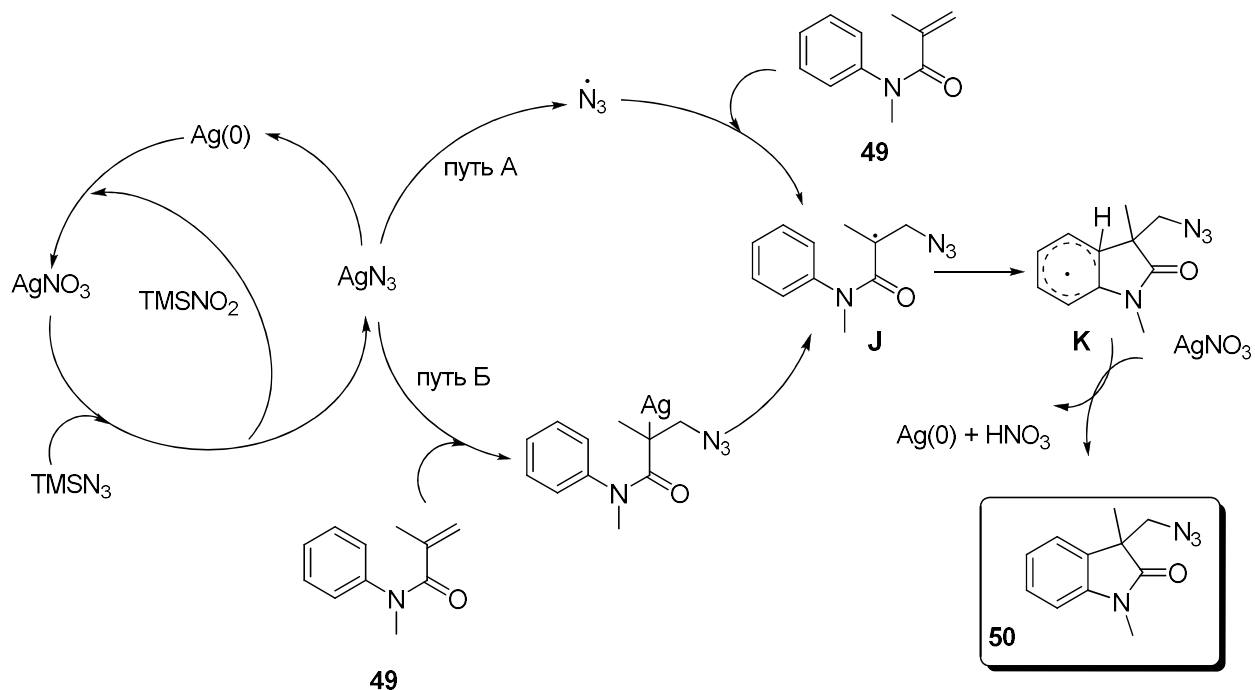


34 примера

R^1 = алкил, арил, галоген, $-\text{OCH}_3$, CN R^2 = алкил
 R^3 = алкил, бензил, CH_2OAc , CH_2NPhth , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$

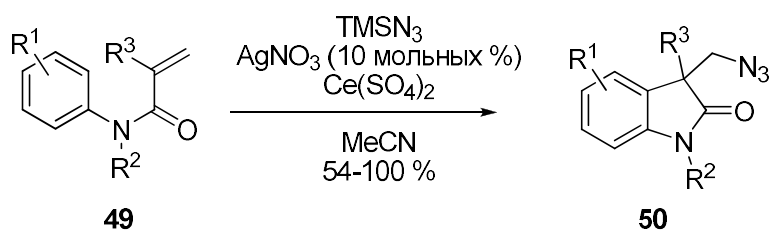
Механизм этого превращения во многом схож с описанным выше процессом (сравни схему 2.41 и схему 2.38). Предполагаемыми интермедиатами здесь являлись радикалы **J** и **K**, а превращение **K** в целевой индол **50** происходило под действием нитрата серебра.

Схема 2.41.



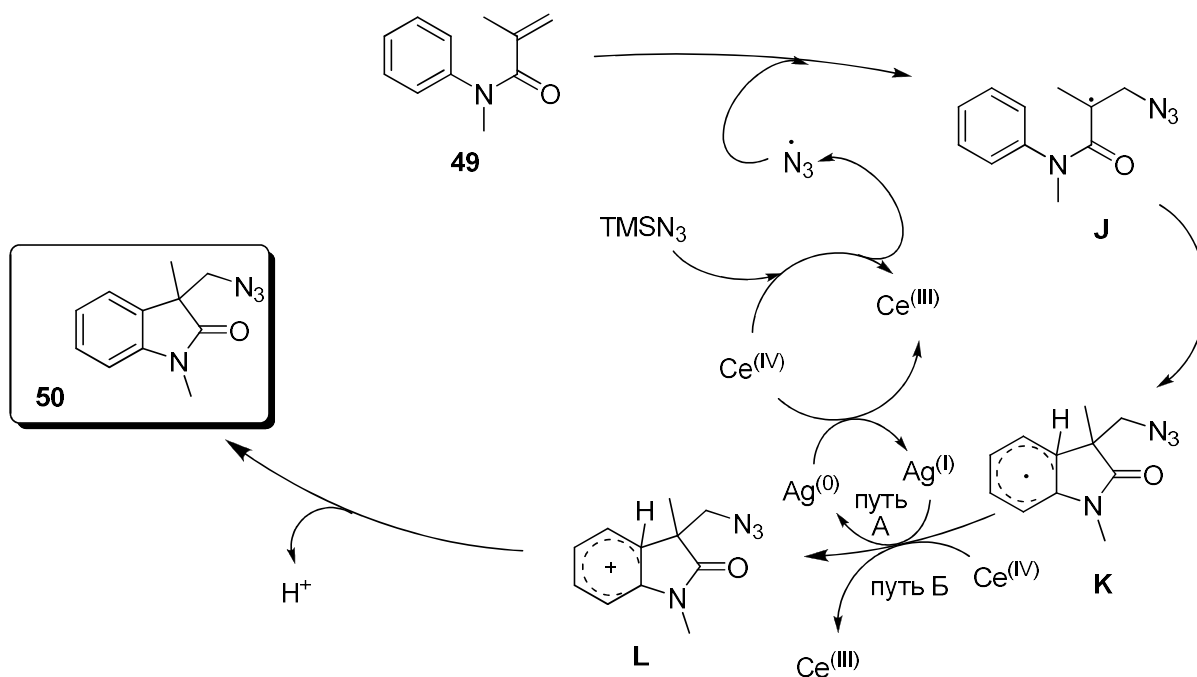
Одновременно с двумя предыдущими публикациями появилась публикация, в которой было описано использование системы $\text{TMSN}_3/\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ для генерации азид-радикала [68]. Ими было показано, что добавление каталитического количества нитрата серебра повышало выход продуктов **50** до количественного.

Схема 2.42.



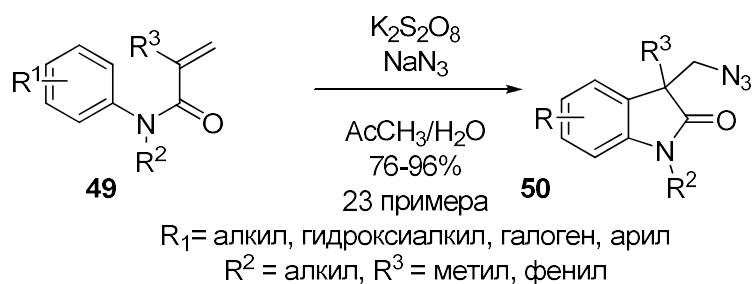
Механистическим отличием этой реакции от предыдущей является наличие катиона **L**, который является промежуточным звеном между радикалом **K** и ароматическим продуктом **50**. Превращение радикала в катион возможно двумя путями: напрямую реакцией с соединением четырёхвалентного церия (Б) либо с одновалентным серебром (А). Атомарное серебро, образующееся при протекании реакции по пути А регенерируется после реокисления сульфатом церия.

Схема 2.43.



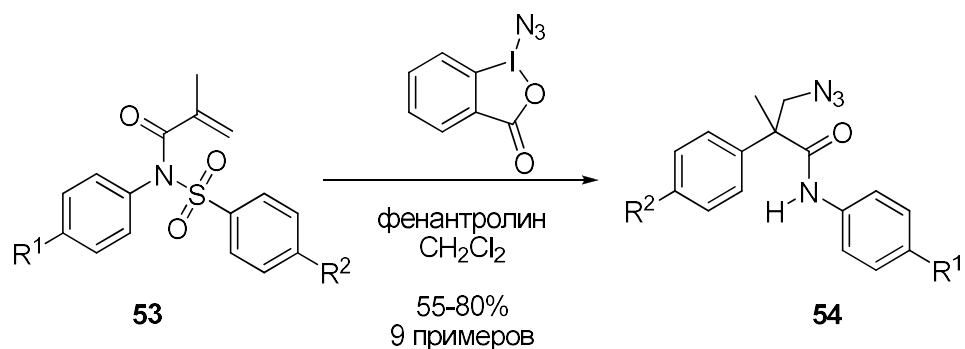
Спустя год Кью и Джанг предложили метод получения индола **50**, в котором источником азидов был NaN_3 (схема 2.44) [69], а в качестве окислителя применялся пероксодисульфат калия. Таким образом, авторам удалось избежать использования соединений переходных металлов и дорогостоящего йодсодержащего реагента.

Схема 2.44.



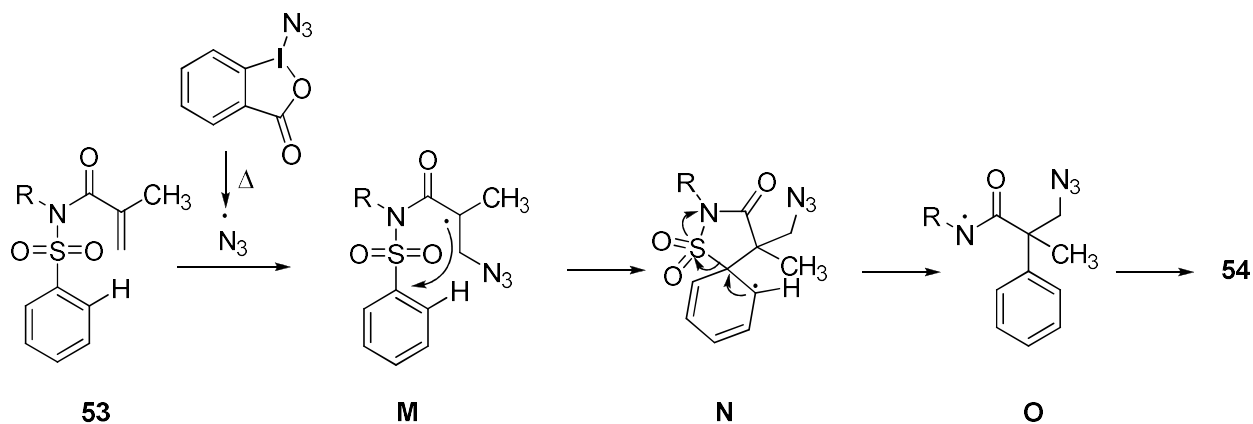
Иным образом протекает присоединение азидов к алкенам **53**, содержащим арильную и Ts-группы на атоме азота (схема 2.45) [70]. В данном случае замыкания цикла не являлось основным направлением реакции, а основным продуктом был β -азидоамид **54**.

Схема 2.45.



Подобная особенность хорошо объясняется исходя из механизма реакции (схема 2.46). Радикал **M**, в отличие от своего аналога из трёх предыдущих примеров, реагирует с арильным кольцом тозилльного фрагмента по *ipso*-положению. После чего происходит перегруппировка и уход SO_2 . Получающийся амид-радикал **O** уже не циклизуется в индол, а превращается в целевой незаряженный амид **54**.

Схема 2.46.

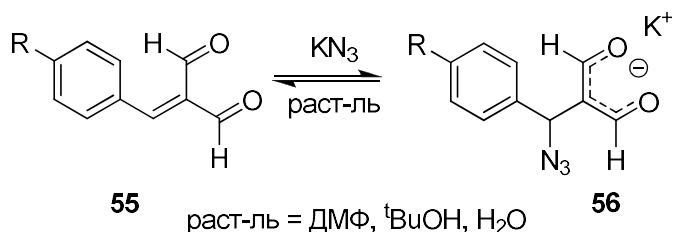


2.2 Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям. Применение в синтезе фармакологически активных веществ.

Продукты присоединения азидоводорода к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям при восстановлении образуют функционализированные неприродные β -аминокислоты, которые являются ценными билдинг-блоками для синтеза биологически активных молекул. Вследствие этого, α,β -ненасыщенные карбонильные соединения являются наиболее изученными акцепторами Михаэля в реакции с азид-анионом.

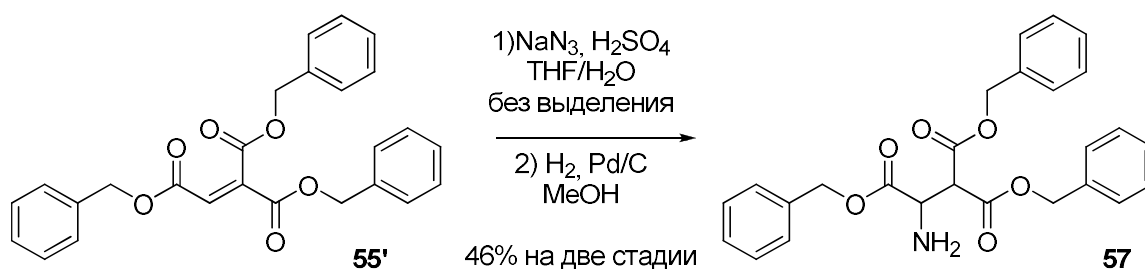
Арилметиленмалональдегиды **55** являлись предметами изучения исследователей из Чехии. Они показали, что при взаимодействии субстратов такого типа с азидом калия образуются анионы **56** (схема 2.47). Реакция присоединения является обратимой, что подтверждается количественным гидролизом соли **56**. После выпадения продукта в виде осадка из реакционной смеси он был экстрагирован бензолом, но в органической фазе был получен только исходный диальдегид, причём возврат был проведён практически количественно [71].

Схема 2.47.



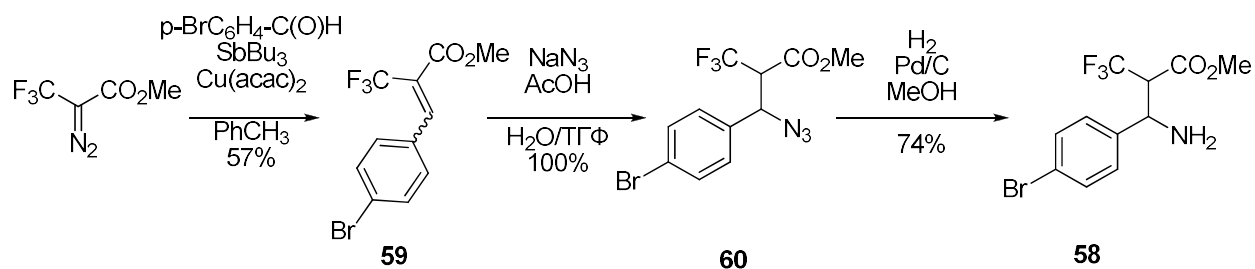
Тэд Коч использовал для генерации азотистоводородной кислоты серную кислоту, разбавленный раствор которой прикапывал к смеси азидата натрия и ненасыщенному малонату схожей структуры **55'** в ТГФ [72]. Азид **56'**, при попытке его хроматографически выделить, превращается обратно в исходный алкен **55'**. Поэтому он был без выделения восстановлен в амин **57** (схема 2.48).

Схема 2.48.



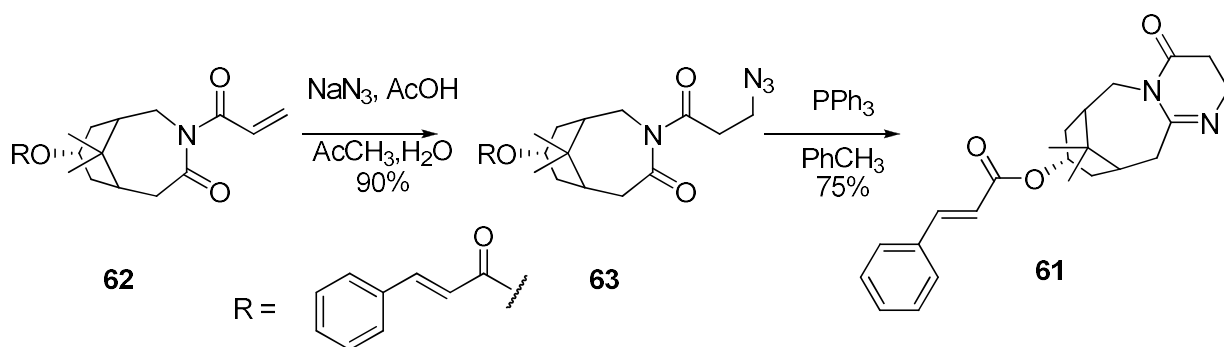
В статье, опубликованной Шичжень Чжу и соавторами, предложен подход к синтезу класса потенциально биологически активных α -трифторметилзамещённых β -аминокислот на примере **58** (схема 2.49) [73]. На первой стадии с помощью оригинального варианта реакции Виттига из ароматического альдегида получили олефин **59**, к которому присоединили азидоводород с количественным выходом. Полученный азид **60** восстанавливали водородом в присутствии каталитических количеств палладия на угле с выходом 74%.

Схема 2.49.



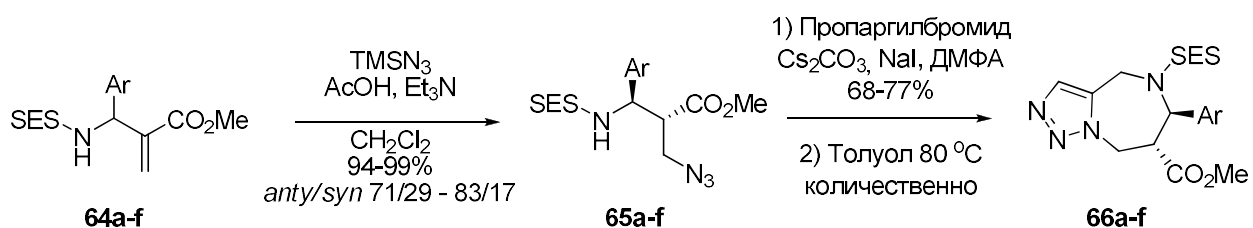
Аналогичный подход был использован Маурицио Ботта для синтеза **61** - аналога цитостатического препарата Паклитаксел (схема 2.50). Азидоводород был присоединён к амиду **62**, затем при восстановлении по Штаудингеру азида **63** образовывался целевой амидин **61**. Стоит отметить, что фрагмент коричной кислоты в **62** не вступал в реакцию с азидоводородом (азид натрия был добавлен в количестве одного эквивалента) [74].

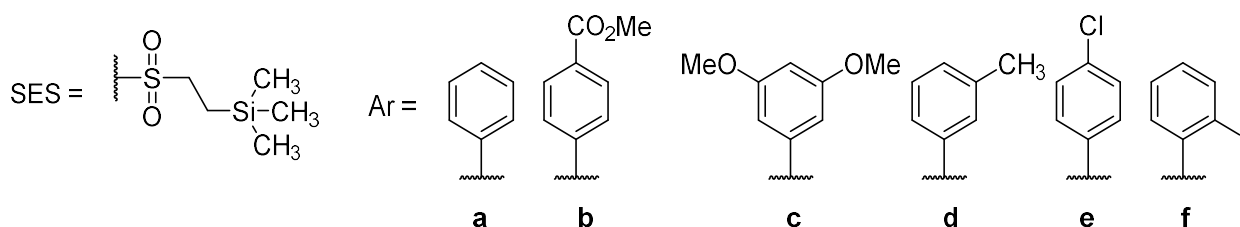
Схема 2.50.



Присоединение азида к 2-аминометилакрилатам **64** и последующее [3+2]-циклоприсоединение было предметом изучения группы учёных из Франции под руководством Фредерика Лемета (схема 2.51) [75]. На первой стадии они использовали методику, разработанную Скоттом Миллером (триметилсилил азид, уксусная кислота и триэтиламин) и получили 2-азидокарбоксилаты **65**. На следующей стадии только *анти*-изомеры после присоединения пропаргилбромида при нагревании количественно образуют триазолы **66**.

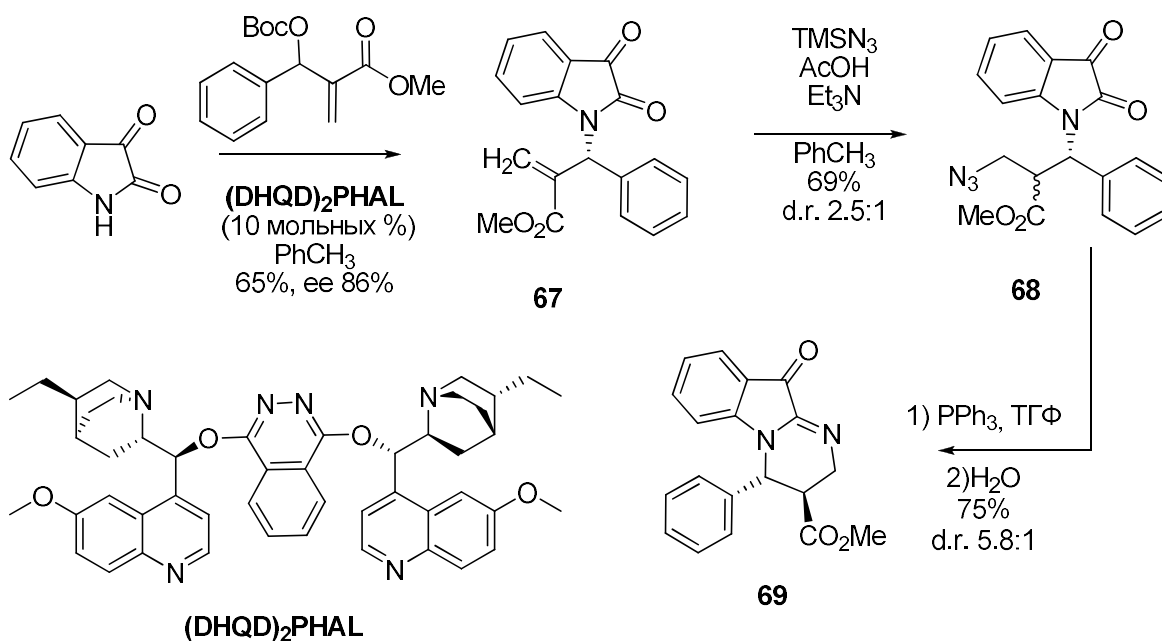
Схема 2.51.





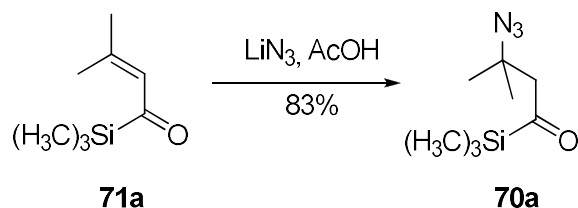
Присоединения азида к эфирам α,β -ненасыщенным кислот **67**, представляющих собой производные аддуктов реакции Бейлиса-Хиллмана, нашло применение в статье Чжао и Ши, посвящённой органокаталитическому энантиоселективному синтезу этих соединений из изатина (схема 2.52) [76]. Полученный акцептор Михаэля **68** после может быть введён в реакцию со смесью триметилсилилазид/уксусная кислота с последующим выделением азида **68** в виде смеси диастереомеров в соотношении 2.5:1. Восстановление азидогруппы в амин приводит к циклизации в имин **69**, который является потенциальным ингибитором каспазы-3 непептидной природы.

Схема 2.52.



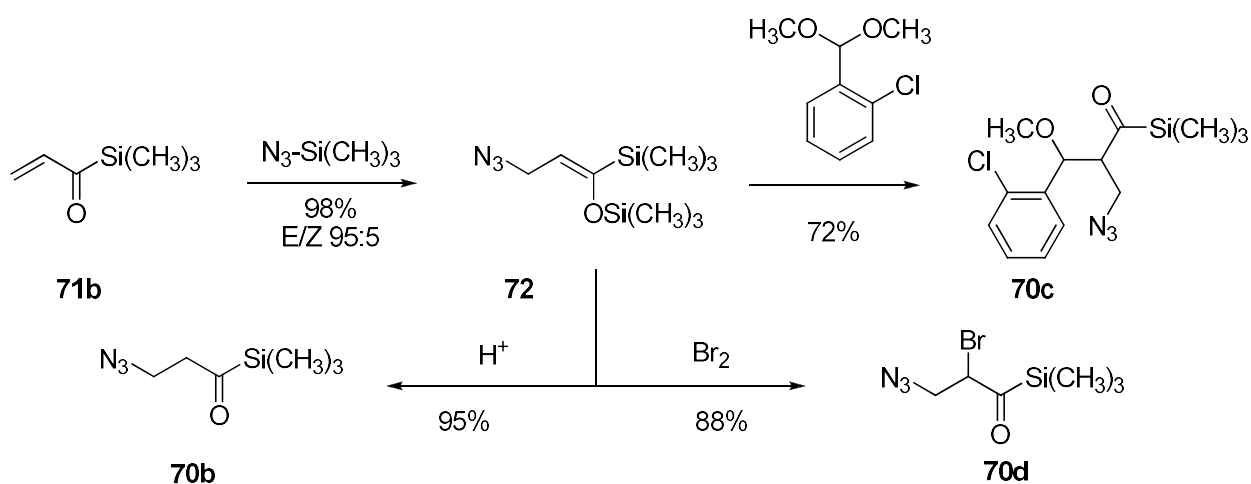
3-Азидо-1-триметилсилилкетон **70** образуется с высоким выходом при использовании стандартных условий (азид лития + уксусная кислота), что было показано в работе Витама на примере превращения кетона **71a** в азид **70a** (схема 2.53) [77].

Схема 2.53.



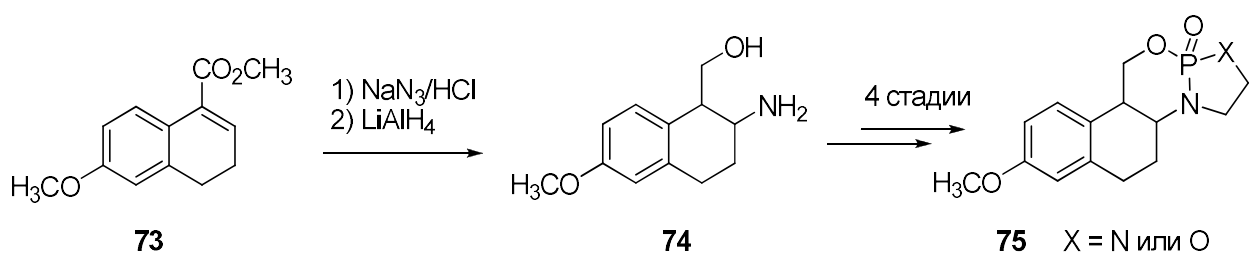
Получение и изучение реакционной способности силиловых эфиров **72**, полученных из ацилсилана **71b**, было продемонстрировано в работе Рицци [78]. Азидо-замещенный О-силиленолят **72** был получен присоединением триметилсилилазида к силилкетону **71b** с количественным выходом. Силиловый эфир является удобным полифункциональным нуклеофильным синтоном, что было продемонстрировано на примере синтеза продуктов **70b-d**.

Схема 2.54.



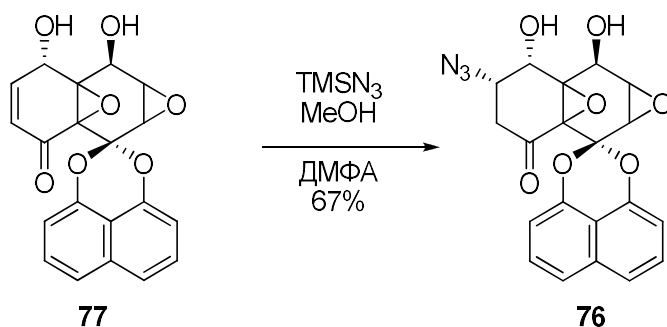
Реакция присоединения азидоводорода к эфиру **73** использовалась в патенте американской компании Bioflexis, принятом в 2006 году (схема 2.55) [79]. Продукт присоединения был восстановлен в аминспирт **74** и далее превращён в соединения **75**, представляющие интерес по причине своего структурного сходства со стероидами.

Схема 2.55.



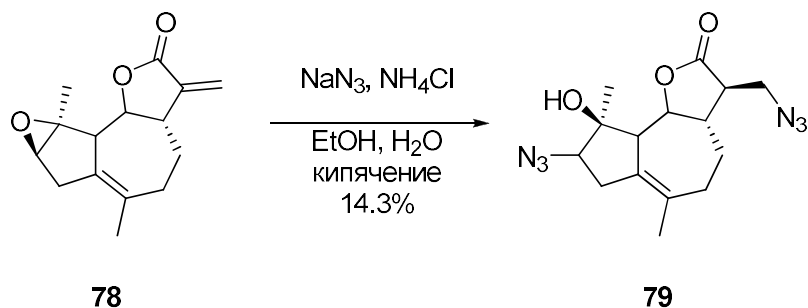
Петер в качестве N-нуклеофила для получения пентациклического кетона **76** использовал HN_3 , полученный смешением триметилсилилазида и метанола (схема 2.56) [80]. Два эпоксидных фрагмента, имеющих в исходном соединении **77**, не претерпевали изменений в ходе реакции.

Схема 2.56.



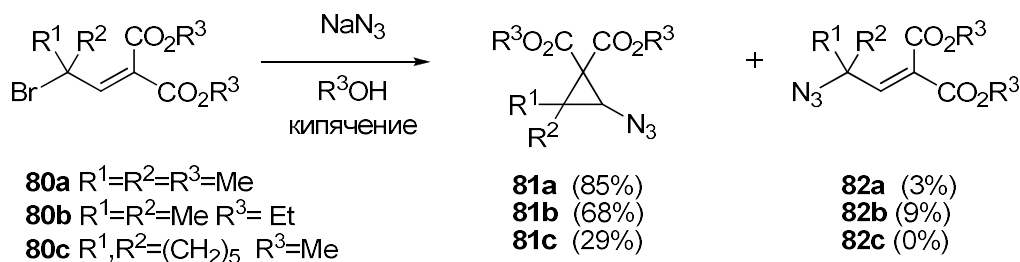
Раскрытие эпоксидного цикла наряду с сопряженным присоединением наблюдалось при взаимодействии избытка азидоводорода, полученного из системы $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, с сесквитерпеновым лактоном Людартином **78** (схема 2.57) [81]. В результате в качестве основного продукта был выделен диазид **79**.

Схема 2.57.



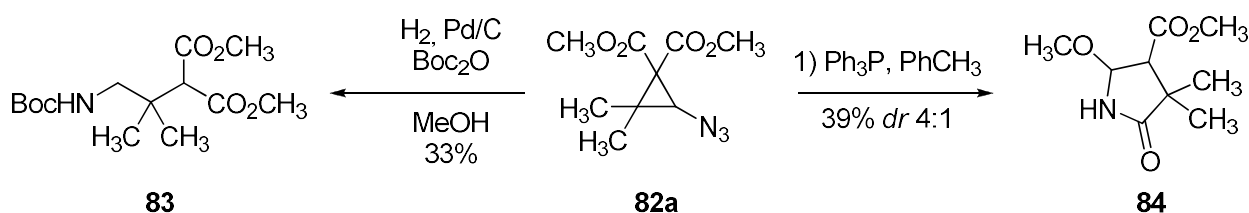
Де Кимпе изучал присоединение азидов к γ -галоген замещенному акцептору **80**, который сразу претерпевает циклизацию в азидоциклоропандикарбоксилат **81** (схема 2.58). Побочный продукт замещения атома галогена на азид **82** наблюдался в количестве нескольких процентов [82].

Схема 2.58.



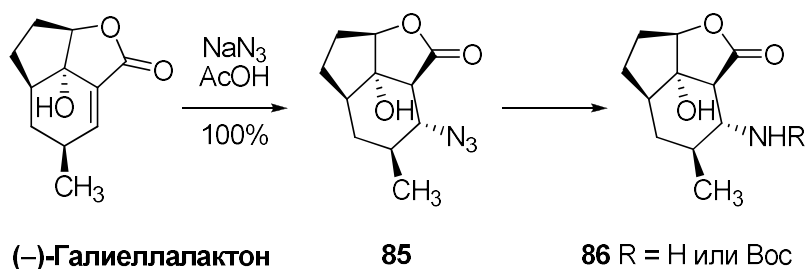
Циклоропан может быть восстановлен водородом в защищённый амин **83** либо фосфиновыми реагентами в пирролидинон **84** (схема 2.59).

Схема 2.59.



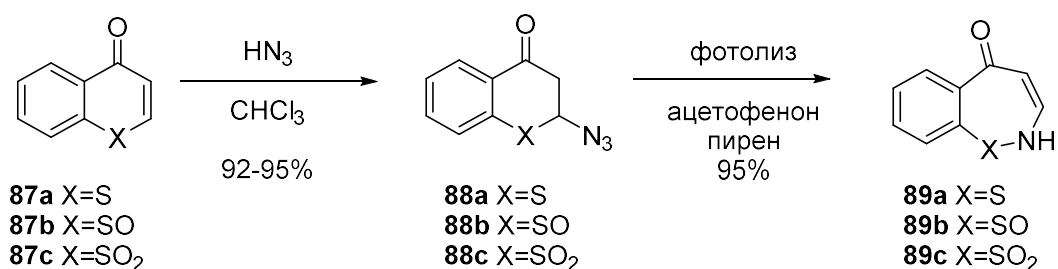
Одним из способов модификации (-)-Галиеллалактона, продемонстрированным в статье сотрудников компании Bayer, было присоединение азидоводорода к двойной связи с количественным образованием **85** (схема 2.60) [83]. Азид оказался нестабильным и после фильтрации через картридж с силикагелем был восстановлен в амин **86** во избежание элиминирования азидоводорода.

Схема 2.60.



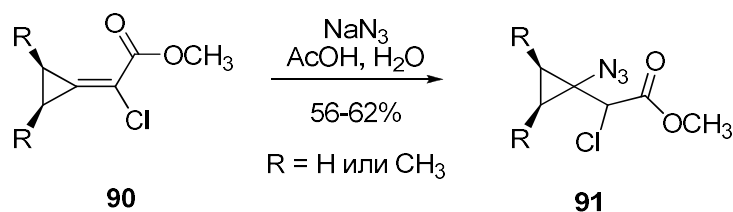
Сопряжённое присоединение к 2-азидо-4-тиохроманону **87a** и его моно- и диоксиду **87b** и **87c** стало предметом изучения в статьях Яна Стилла (схема 2.61) [84-85]. К сгенерированной HN_3 добавили алкен и после упаривания и перекристаллизации получили продукты присоединения **88** с высокими выходами, которые при фотолизе селективно перегруппировывались в соответствующие гетероциклические соединения **89**, содержащие связь азот-сера.

Схема 2.61.



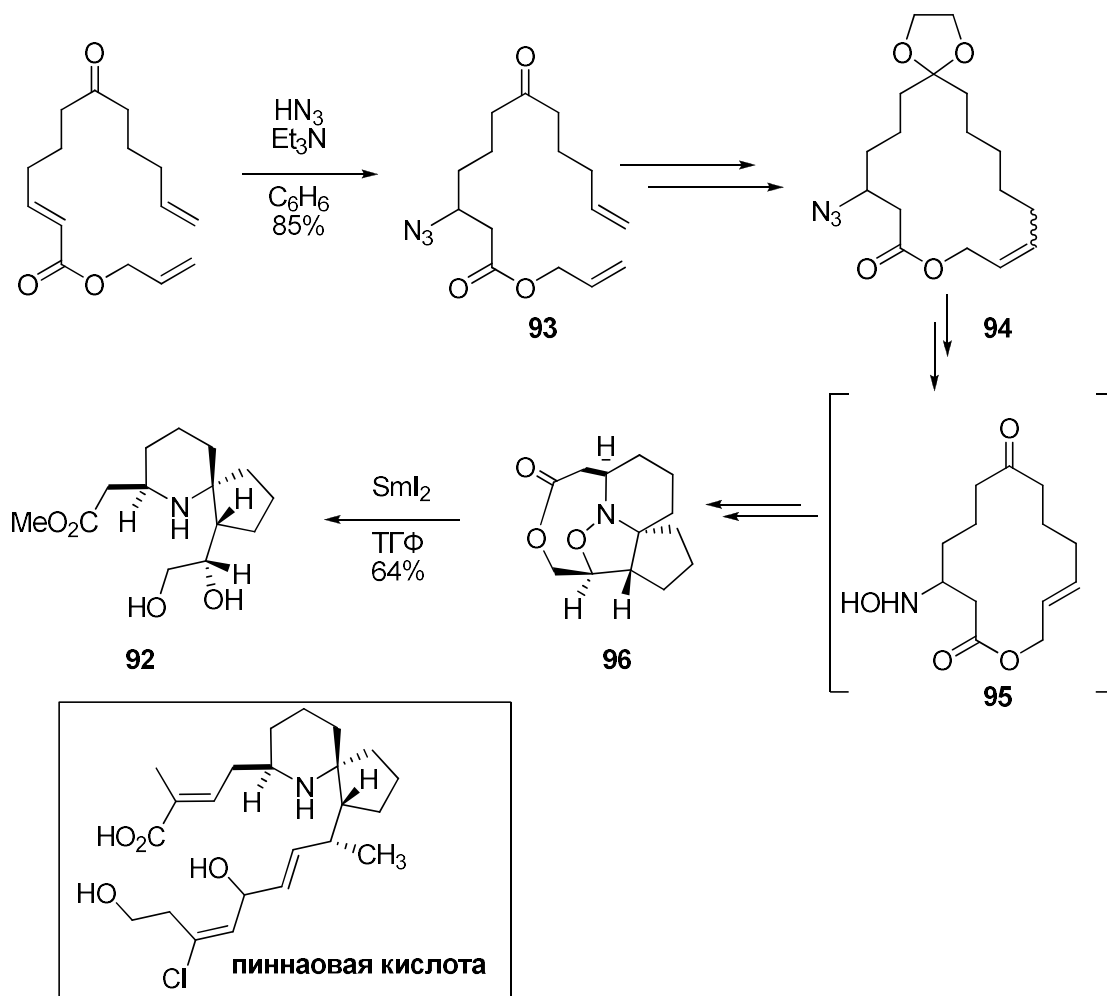
Liese and Meijere [86] провели сопряжённое присоединение азидоводорода к 2-циклопропилиденацетатам **90** (схема 2.62). Азидоводород генерировали из азид натрия и уксусной кислоты, продукты присоединения **91** после выделения перегонкой были получены со средними выходами.

Схема 2.62.



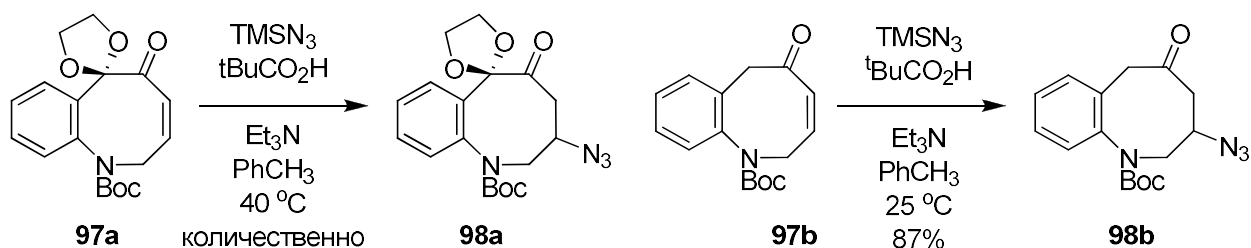
Присоединение азидоводорода по реакции Михаэля было использовано Джейсом Уайтом при разработке крайне быстрого и эффективного подхода к азотсодержащему спироциклическому соединению **92**, которое представляет собой остов пиннаовой кислоты (схема 2.63) [87]. Аддукт Михаэля **93** был получен в стандартных условиях катализа триэтиламино, а затем последовательностью защиты карбонильной группы и метатезисной циклизации был переведен в азид **94**. Ключевой реакцией всей стратегии являлось трансаннулярное [3+2]-циклоприсоединение нитрона, который образовывался при внутримолекулярной конденсации гидросиламино- и кетофрагментов соединения **95**. Полученный в результате реакции циклоприсоединения аддукт **96** уже содержал все искомые стереоцентры, и его трансформация в целевую молекулу **92** проходила путем метанолиза и восстановления N-O связи.

Схема 2.63.



Сотрудники группы Миллера использовали свою методику присоединения азида к непредельному циклическому кетону **97a** в многостадийном синтезе аналога Митомидина (схема 2.64) [88]. Эта реакция кроме синтетической значимости представляет интерес по причине своей сильной зависимости от температуры. При проведении реакции при $22\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 часов исследователи не наблюдали продукт присоединения, но при $40\text{ }^\circ\text{C}$ за это же время реакция прошла полностью, что связано со структурными особенностями алкена **97a**. Данные рентгеноструктурного анализа показали, что в этой молекуле торсионный угол между двойными связями олефиновой и карбонильной групп составляет 100.4 ° , что свидетельствует об отсутствии сопряжения между ними.

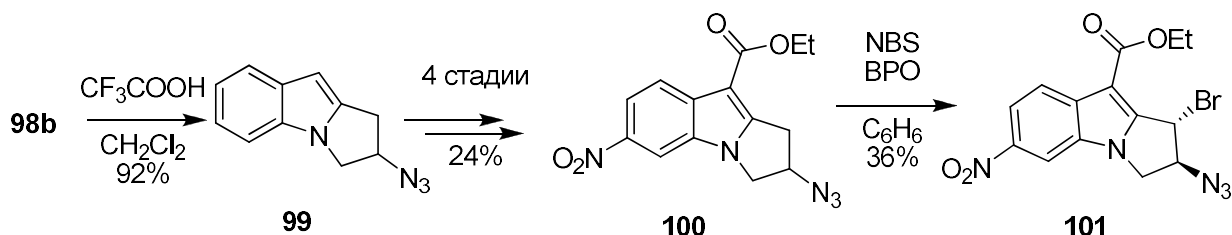
Схема 2.64.



Взаимодействие более активного олефина **97b** с генерируемой из триметилсилилазида азидоводородистой кислотой привело к продукту **98b** с полной конверсией и высоким выходом на выделенный продукт уже при комнатной температуре.

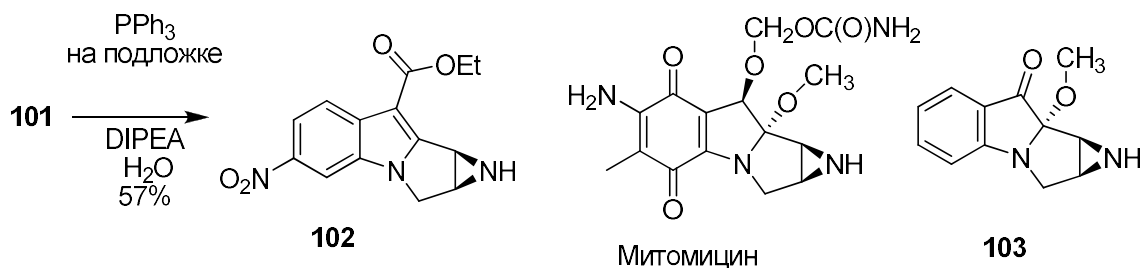
Азид **98b** был преобразован в бициклический продукт **99** (схема 2.65) добавлением трифторуксусной кислоты с выходом, близким к количественному. После функционализации С-3 и С-6 положений индольного фрагмента бензпирролизидина **99** был получен продукт **100**, который под действием NBS стереоселективно превращается в бромид **101**.

Схема 2.65



Бромид **101** является прямым предшественником азиридина **102**, который содержит в себе структурный фрагмент противоопухолевого препарата Митомицина и его потенциального аналога Митасана **103** (схема 2.66).

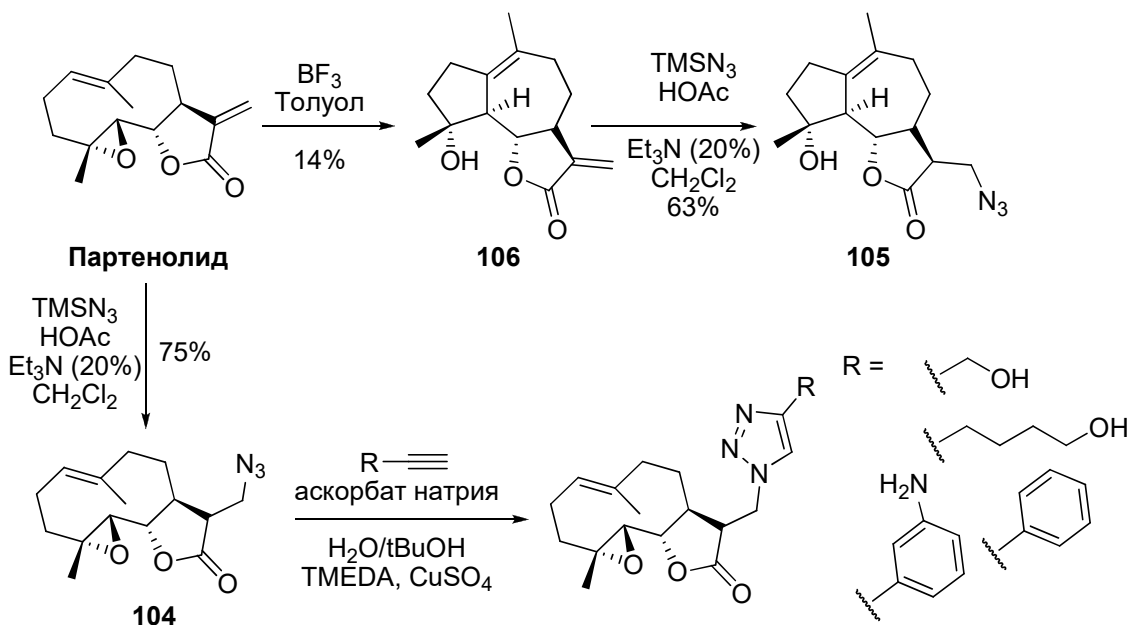
Схема 2.66



Сесквитерпеновый лактон Партенолид является селективным противоопухолевым препаратом. В поисках его более активных аналогов Гао и Ченом проведён скрининг его производных, в числе которых были азиды **104** и **105** (схема 2.67) [89]. Азид **104** был

получен присоединением к Партенолиду азидоводородистой кислоты по методике Миллера с использованием триэтиламина в качестве основания с выходом 75%. Азидогруппа впоследствии использовалась для синтеза комбинаторной модификации боковой цепи с помощью клик-реакции. Для получения азида **105** Партенолид сначала был циклизован в трициклический ненасыщенный лактон **106**, а затем аналогично исходному Партенолиду реагировал с HN_3 с выходом 63%.

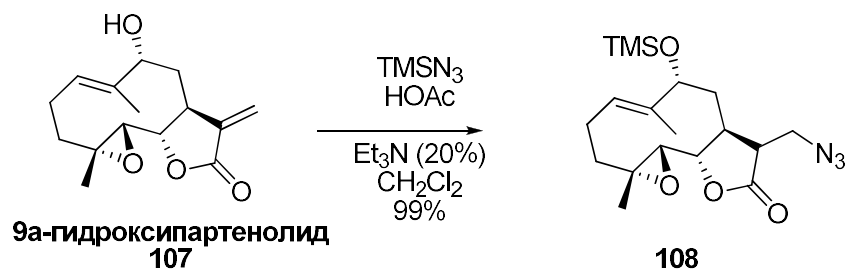
Схема 2.67.



Несмотря на то, что соединения **103** и **104** не оказались самыми высокоактивными среди всей серии лактонов, описанных в статье, они показали очень высокие значения активности против клеток рака и оказались в несколько раз активнее исходного Партенолида.

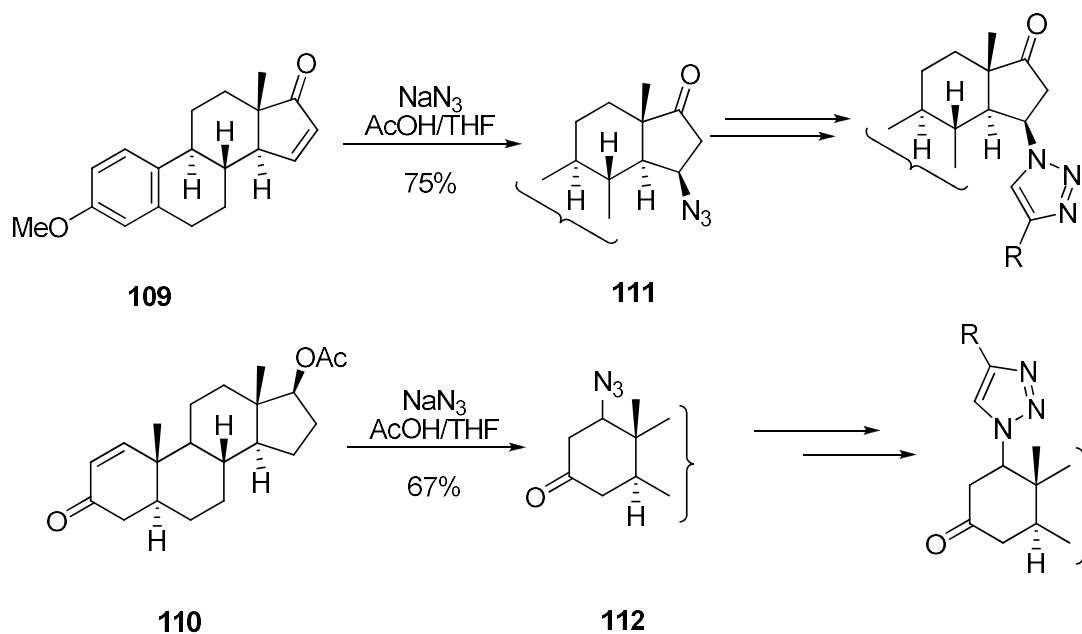
Через несколько лет коллективом авторов из Марокко и Франции было опубликовано присоединение азидоводорода к 9а-гидроксипартенолиду **107**, которое проходило с количественным выходом в аналогичных условиях с образованием азида **108** (схема 2.68) [90].

Схема 2.68.



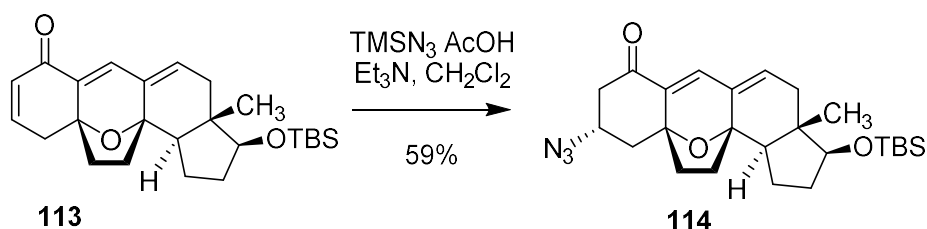
Стероиды были опробованы как объекты присоединения азидоворода в работах группы Евы Франк на примере соединений **109** и **110** (схема 2.69) [91]. Ими были синтезированы азиды **111** и **112** и осуществлено их превращение в серию триазолов, позже изучаемых в качестве потенциальных подавителей роста клеток.

Схема 2.69.



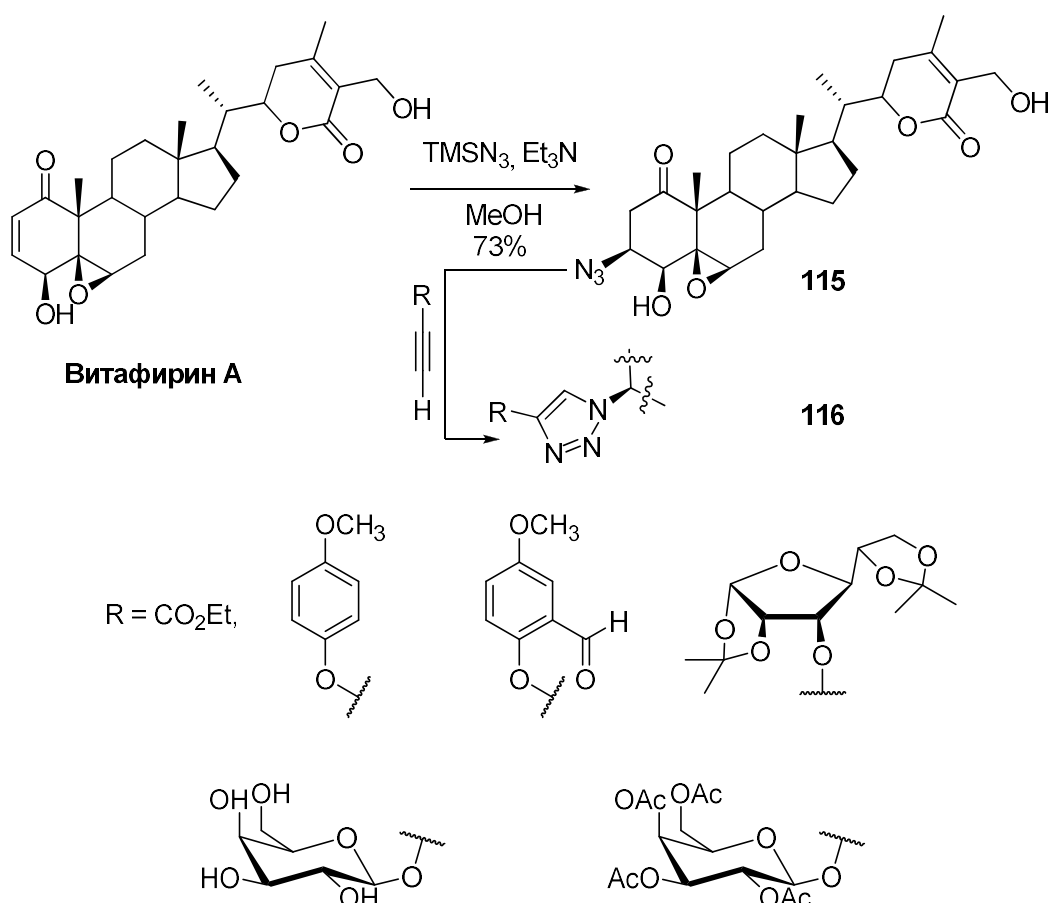
Реакция присоединения азид-аниона по двойной связи была использована при разработке полного синтеза выделенного из морской губки *Corticium simplex* алкалоида cortistatin A, имеющего структуру, родственную стероидам андростанового типа (схема 2.70) [92]. Необходимый азид **114** был получен действием системы TMSN₃/AcOH в присутствии триэтиламина на олефин **113**.

Схема 2.70.



В работе по получению библиотеки аналогов стероидного лактона Витафирина А [93] был получен азид **115**, который стал исходным соединением для получения серии функционализированных триазолов **116**. Азидоводород образуется при гидролизе TMSN_3 в метаноле и присоединяется по двойной связи, причём реакция прототируется триэтиламино. Полученные соединения **115** и **116** показали заметную цитотоксичность на различных типах раковых клеток человека.

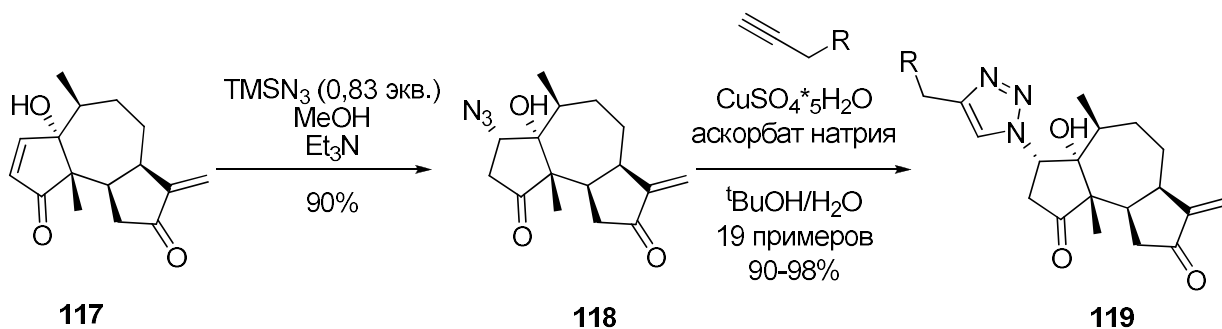
Схема 2.71.



В работе Кумара сопряженное присоединение азидоводорода, генерированного при растворении триметилсилилазида в метаноле, использовалось для модификации Корнопилина **117** (терпеноид, выделенный из растения *Parthenium hysterophorus*) с образованием азидо-замещённого производного Партенина **118** (схема 2.72) [94].

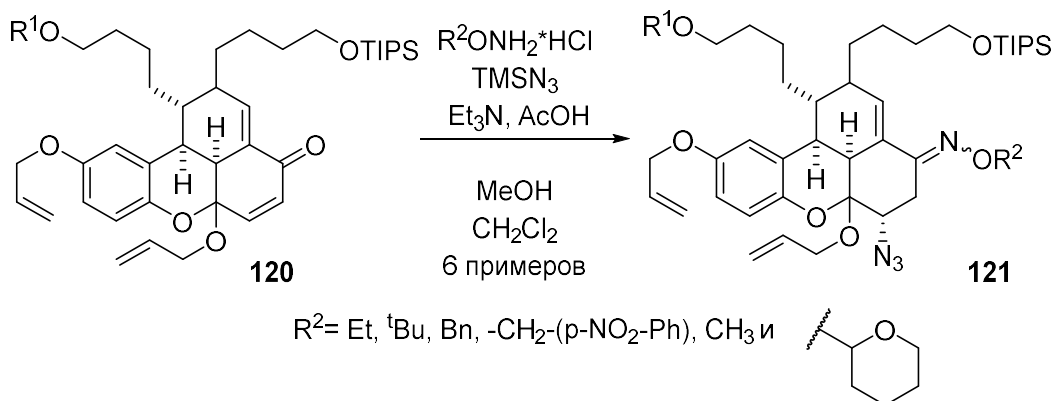
Использование триэтиламина позволило поднять выход продукта присоединения до 90%. Затем азидогруппа была превращена в триазолы **119** с высоким выходом реакцией [3+2]-циклоприсоединения с алкинами. Полученные триазолы **119** показали высокую противораковую активность.

Схема 2.72.



Одновременное присоединение азотистоводородной кислоты к кетону **120** (различаются R^1) и образование оксима из карбонильной группы нашли применение в работе по созданию библиотеки ингибиторов везикулярного переносчика (схема 2.73) [95]. Азиды **121** были затем превращены в серию разнообразных триазолов и аминов, некоторое из которых показали превосходные результаты на испытаниях биологической активности.

Схема 2.73.

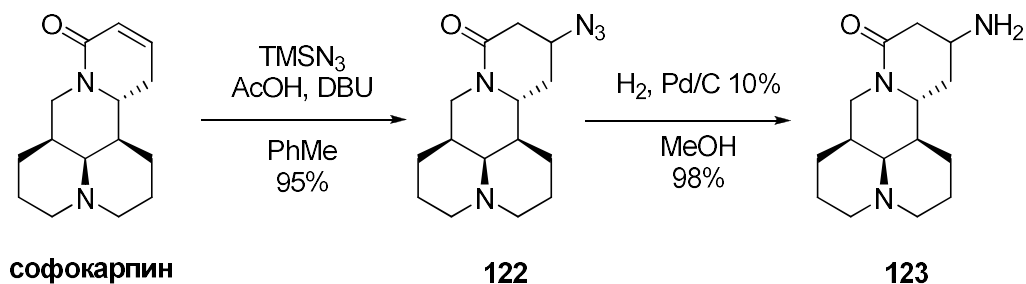


Алкалоиды софорового типа, выделенные из растения софора желтоватая, проявляет широкий спектр противовоспалительной и иммунорегулирующей активности. Для расширения круга легкодоступных аналогов природных соединений этого класса из коммерчески доступного алкалоида софокарпина Лиу и соавторы получили серию его производных [96], в том числе присоединением азидоводорода по описанной выше

методике из триметилсилилазида и уксусной кислоты с добавлением диазабициклоундецена (схема 2.74).

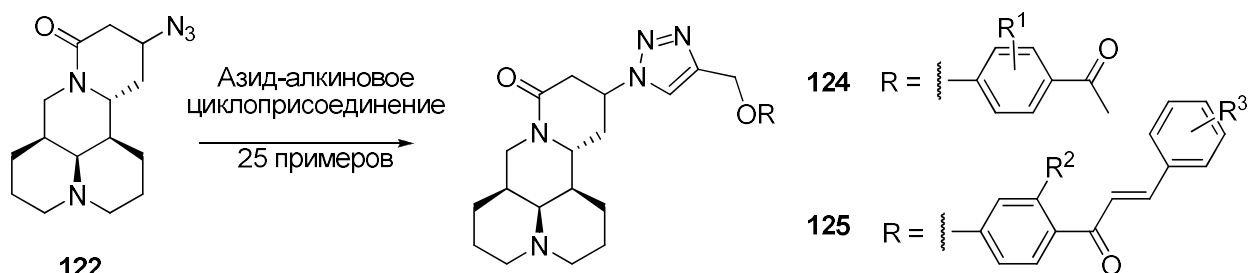
Из продукта присоединения **122** на второй стадии синтезирован амин **123**, который как и исходный софокарпин оказался ингибитором бета-фактора некроза опухоли-альфа.

Схема 2.74.



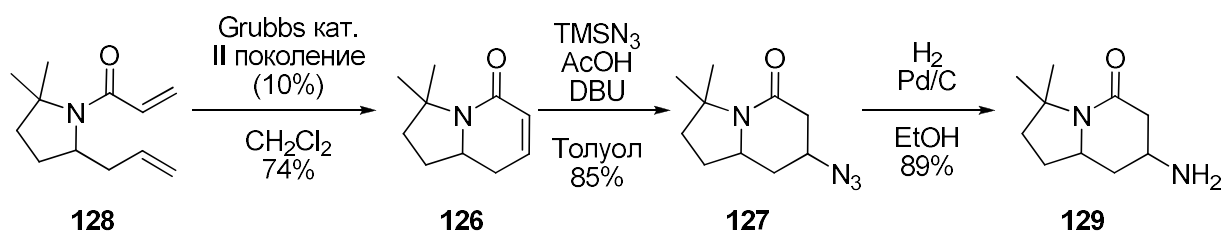
Кроме того, азид **122** был использован для создания серии из 25 соединений-потенциальных противораковых лекарственных препаратов **124** и **125** (схема 2.75) [97].

Схема 2.75.



Аналогичная методика была использована исследовательской группой компании Rigel Pharmaceuticals для превращения циклического амида **126** в азид **127** (схема 2.76) [98]. Исходный амид был получен из диена **128** – производного метилдигидропиррола по внутримолекулярной реакции метатезиса. Азид **127**, как и в предыдущих случаях, был получен с высоким выходом и в виде одного диастереомера и был превращён в амин **128**, который является структурным фрагментом нового семейства ингибиторов протеинкиназы.

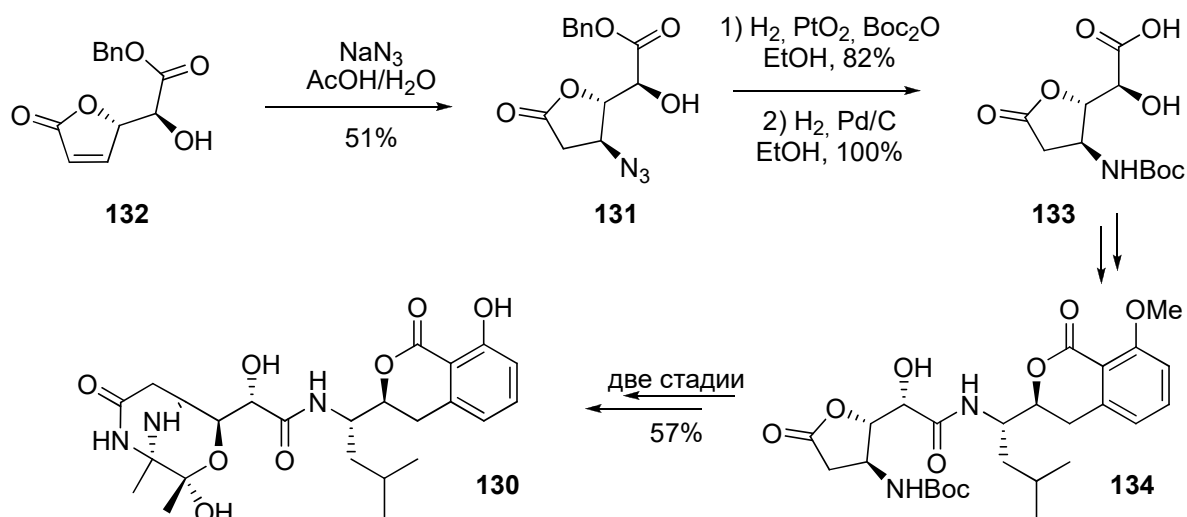
Схема 2.76.



При проведении первого полного синтеза гербицида Бацилоилосарцина А **130** группа синтетиков из университета Тохоку получала азид **131** путём присоединения азидоводородистой кислоты к замещённому 5-оксо-2,5-дигидрофурану **132**, полученному в энантиомерно чистом виде (схема 2.77) [99]. Источником азидоводорода служил раствор смеси азид натрия и уксусной кислоты в воде. Выход азид составил 51% (71% с учётом регенерированного исходного соединения). Азид был восстановлен в амин **133**, и одновременно защищён *трет*-бутилдикарбонатом и дебензилирован.

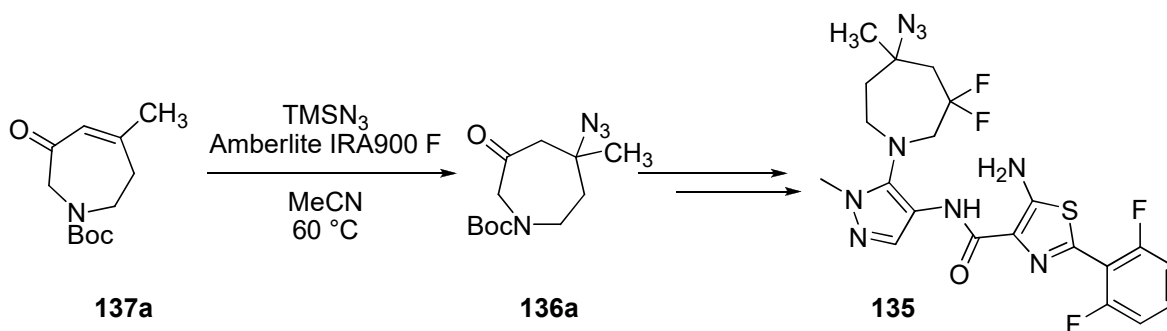
Карбонильную группу образующейся кислоты использовали для образования пептидной связи с образованием амида **134**. Целевой Бацилоилосарцин А **130** был получен из **134** в две стадии с общим выходом 57%.

Схема 2.77.



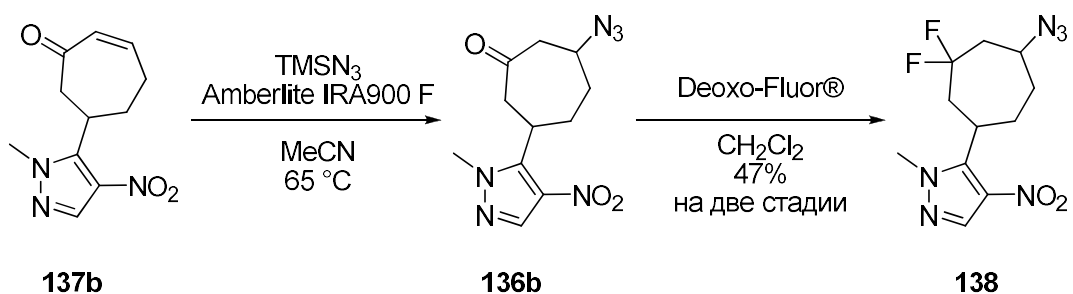
Фторид, нанесённый на полимерную подложку, также был использован как катализатор сопряжённого присоединения азид-аниона на первых стадиях синтеза соединения **135** – ингибитора СУР3А (схема 2.78) [100]. Азид **136a** был получен из кетона **137a** и триметилсилилазида и был без выделения введён в дальнейшие превращения.

Схема 2.78.



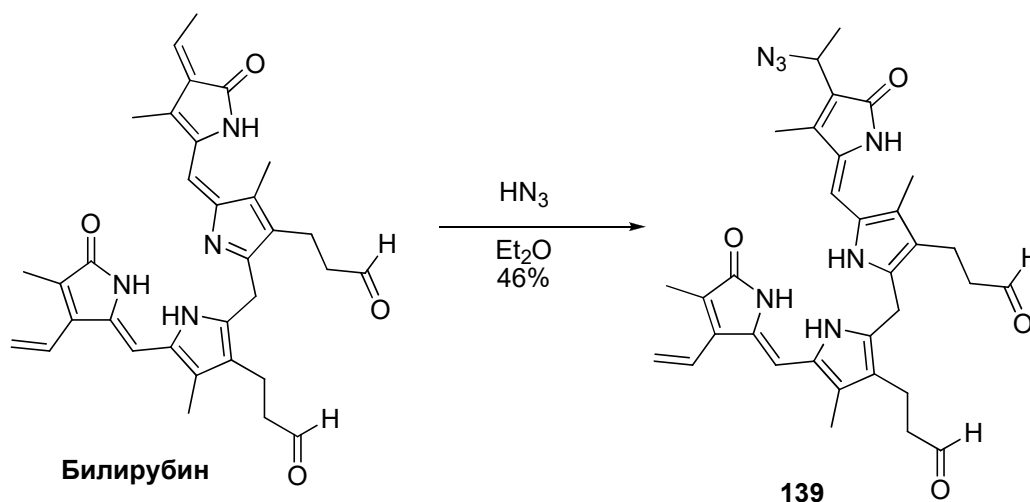
Дальнейшее развитие этот подход получил в патенте компаний F. Hoffmann-La Roche AG и Genentech, Inc. [101] Акцептором Михаэля выступал кетон **137b**, уже содержащий пиразольный фрагмент (схема 2.79). Кетогруппа в азиде **136b** был переведена в дифторметильную в продукте **138**.

Схема 2.79.



В работе Лайтнера и Чена в качестве акцептора выступал жёлчный пигмент Билирубин (схема 2.80) [102]. Для этого превращения азидоводород был генерирован в виде раствора в диэтиловом эфире без неорганических побочных продуктов его получения. В результате был получен продукт **139** с выходом 46%.

Схема 2.80.



2.2.2 Сопряженное присоединение азидоводорода к производным углеводов.

Аминоуглеводный фрагмент широко распространён в различных гетерополисахаридах, выполняющих важную физиологическую роль в организме человека. Сопряженное присоединение азидоводорода к акцепторам Михаэля, производным простых углеводов, является удобным и весьма распространённым способом получения аминсахаров. В этом разделе рассмотрены примеры использования сопряженного присоединения азидо-группы в химии углеводов и их близких аналогов.

Палом Херцогом и соавторами были проведены синтезы нескольких стереоизомеров аминсахара дауносамина **140a** (таких как L-ристосамин **140b** и L-акосамин **140c**, схема 2.81), структурный фрагмент которого входит в состав большого числа лекарственных препаратов. В этом синтезе азид-анион с высоким выходом присоединяется к ненасыщенному альдегиду **141**, с образованием смеси диастереомерных азидов **142** (d.r. 2:3), который после двухстадийного восстановления и установки защитных групп был превращён в целевой сахар **140** (схема 2.82) [103, 104].

Схема 2.81.

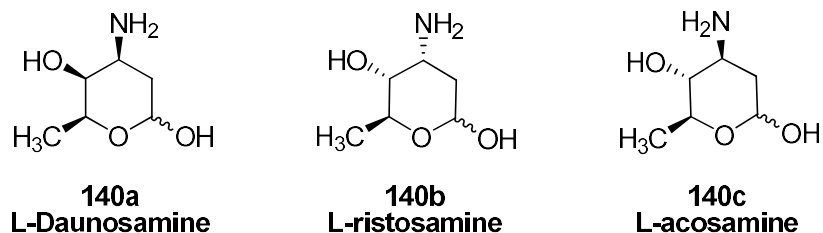
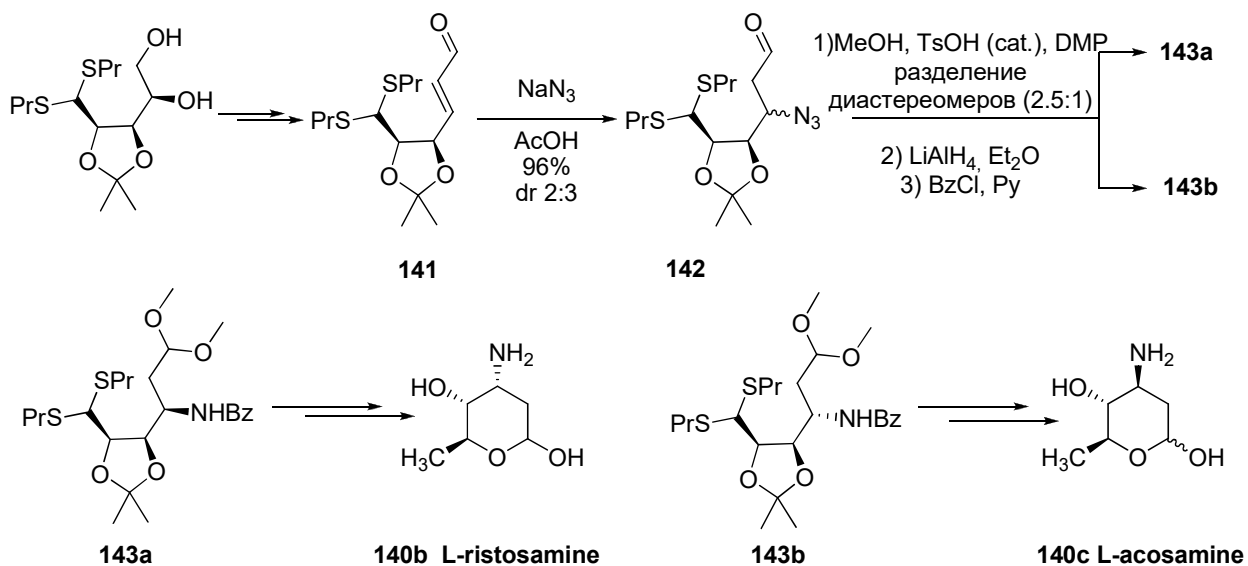


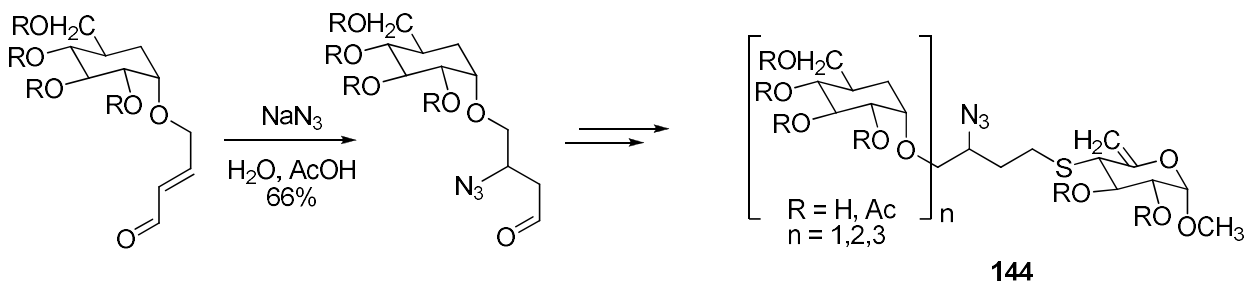
Схема 2.82



Стереохимия продукта определялась стереохимией исходного углевода и выбранным для дальнейших превращений диастереомером азида **143**.

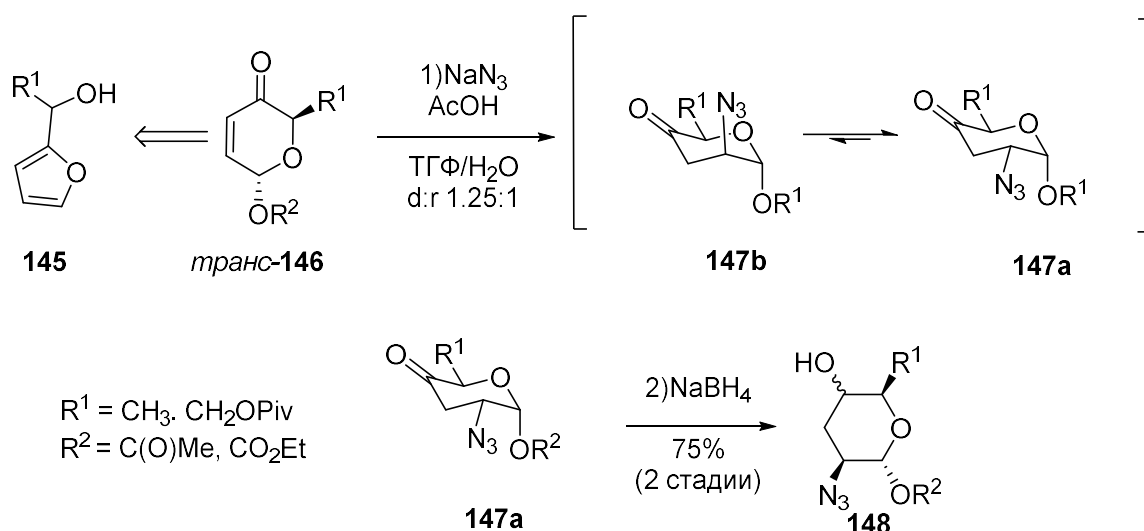
Другой пример использования реакции сопряженного присоединения азид-аниона по двойной связи в химии углеводов был продемонстрирован Д. Леманном и Л. Зицером (схема 2.83). В своей работе авторы синтезировали мальто-олигосахарид **144**, содержащий модифицированный азидо-группой фрагмент спейсера, и изучали взаимодействие этого олигосахарида с альфа-амилазой и мальтоза-связывающими белками [105].

Схема 2.83.



Изучением химии азидогликоконъюгатов в это же время занималась группа химиков под руководством Минаса Георгиадиса (схема 2.84) [106]. На первой стадии из производных фурфурола **145** по реакции Ахматовича был синтезирован кетон **146** в виде смеси диастереомеров. После выделения диастереомера *транс*-**146**, к нему присоединили HN_3 и полученный кетон **147** без выделения восстановили боргидридом натрия в производное **148**. Подробно была исследована стереоселективность реакции присоединения азидоводорода. Авторы показали, что процесс присоединения обратим и первоначально при 0°C образуется продукт с аксиальным расположением азидо-группы **147b**, который после шести дней при 0°C эпимеризуется с образованием равновесной смеси **147b** и **147a**. При комнатной температуре в хлороформе (ссылка **a**) образуется только изомер **147a**, который был восстановлен в азидоспирт **148** действием боргидрида натрия.

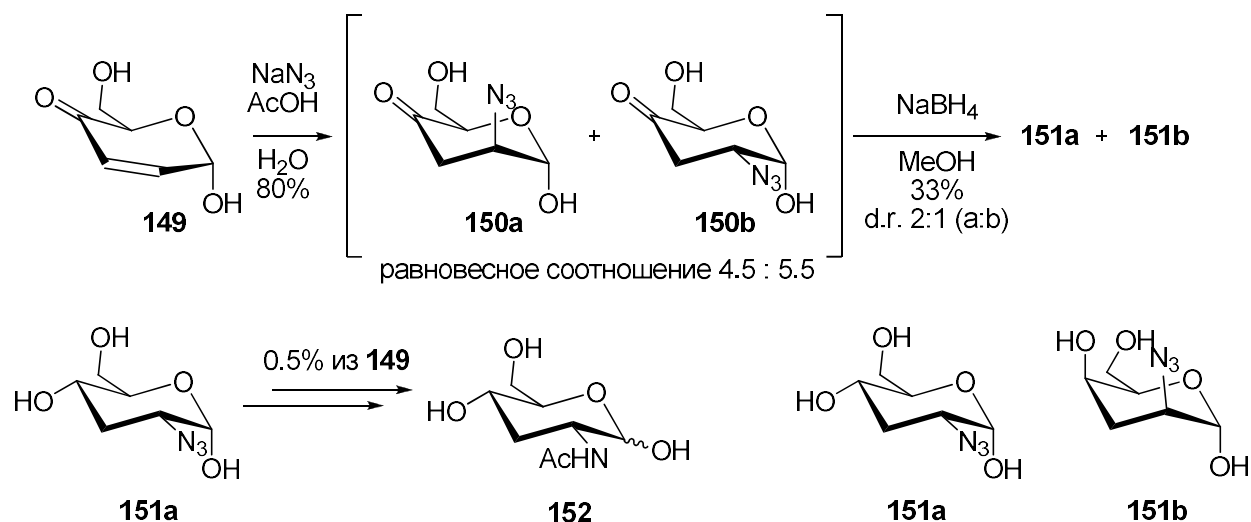
Схема 2.84.



На последующих стадиях синтеза исследователи замещали группу $-\text{OR}^2$ в **148** на различные функциональные фрагменты, такие как стероидные и углеводные остатки, эфиры аминокислот и тиофенол.

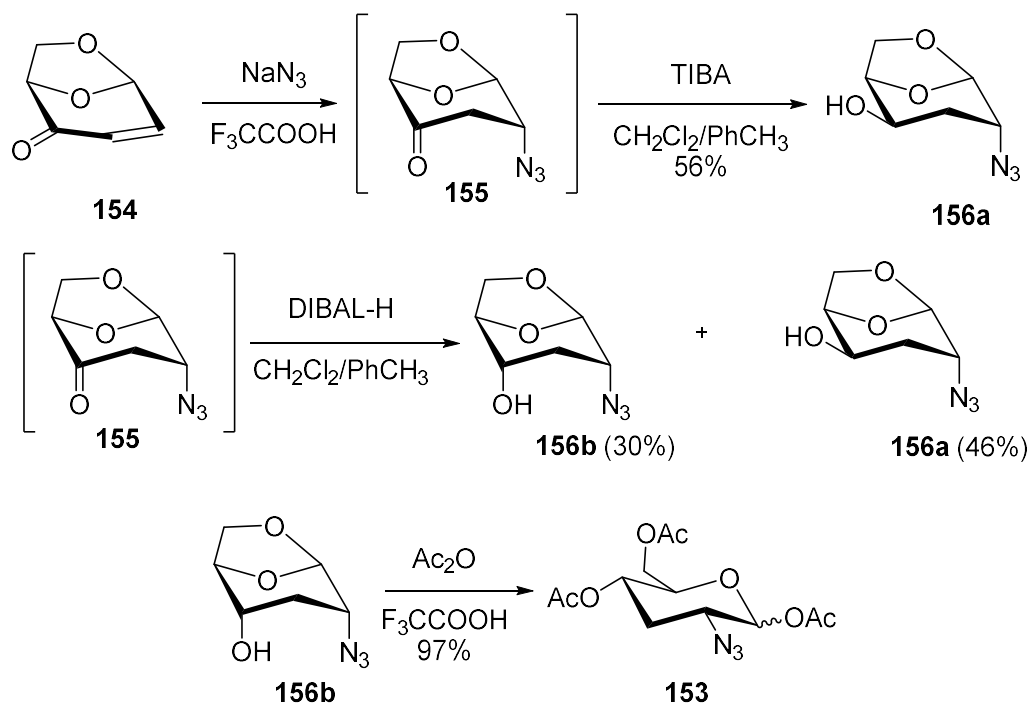
Изучение подходов к синтезу аминсахаров имело продолжение в работах французской группы под руководством Жеро в 1975 и 1977 годах (схема 2.85) [107,108]. Азидогруппа была введена в молекулу при присоединении к кетону **149** азиды натрия в уксусной кислоте. Полученная смесь диастереомеров **150a** и **150b**, находящаяся в равновесии, была восстановлена до смеси азидоспиртов **151**, которые были разделены хроматографически. Из изомера **151a** был получен *N*-ацетил-3-деоксиглюкозамин **152**.

Схема 2.85.



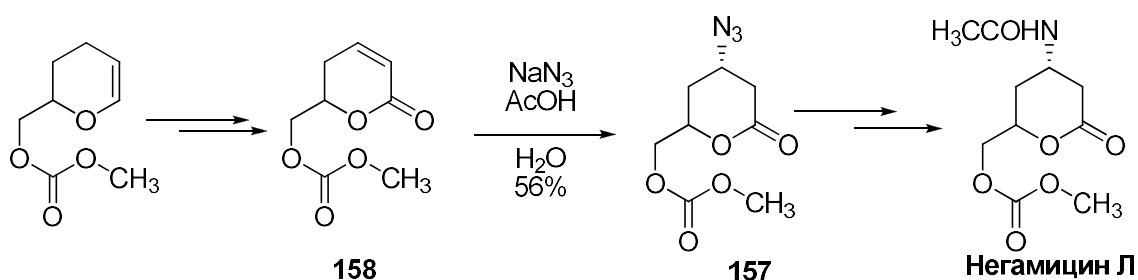
В 1996 году Хортон и соавторы предложили более простой и элегантный синтез азидорибогексопиранозида **153** - N-Ас-защищённого аналога **151a** (схема 2.86) [109]. В предложенной ими последовательности реакций азидо-группа была введена в молекулу путем взаимодействия левоглюкозенона **154** с азидом натрия в трифторуксусной кислоте. Полученный продукт без выделения был подвергнут действию восстановительного реагента, причём от его выбора зависела стереохимия продукта. При использовании диизобутилалюмогидрида кетон **155** восстанавливается до диастереомерной смеси спиртов **156a** и **156b** в соотношении примерно 1:1. В случае выбора триизобутилалюминия в результате был получен лишь спирт **156a**. После раскрытия ацеталя уксусным ангидридом в **156b** с высоким выходом был получен целевой азид **153**.

Схема 2.86.



При проведении полного синтеза Негамицина Л. Неделек ввёл амидный фрагмент через первоначальное получение азида **157** (схема 2.87) [110]. После присоединения азидоводорода, сгенерированного из азид натрия и уксусной кислоты, к лактону **158** был выделен продукт **157** с выходом 56%.

Схема 2.87.

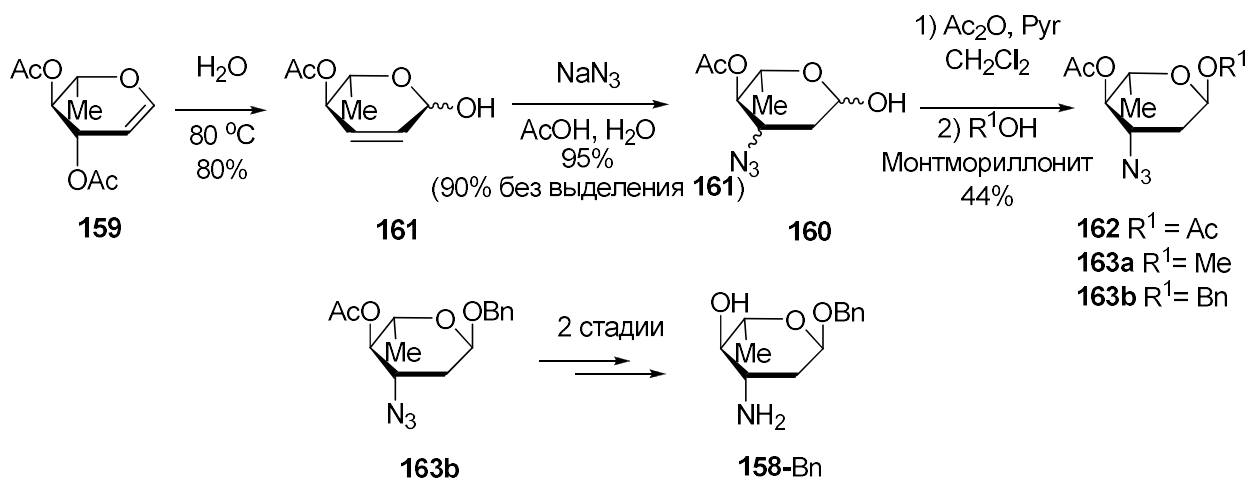


В 1987 году Флорен и Моннере опубликовали синтез Аказамидина **158** из доступного ди-О-ацетил-L-рамналя **159** через промежуточное образование азида **160** (схема 2.88) [111]. Аказамидиновый фрагмент является ценным фармакологическим блоком и входит в состав молекулы антибиотика-гликопептида Актиноидина.

На первой стадии синтеза из **159** был получен ацеталь **161**, к которому был присоединён азид-анион с выходом близким к количественному (90% на обе стадии при проведении реакции без выделения **161** из реакционной смеси). Источником азид являлся раствор смеси азид натрия и уксусной кислоты. Следующими действиями химиков стало

ацетилирование аномерной гидроксильной группы кислорода для последующего замещения OAc-остатка в **162** на спиртовой фрагмент с образованием азидов **163a** или **163b** в зависимости от выбранного спирта. Снятие ацетильной группы и восстановление азидов приведёт к целевому аказамидину **158**.

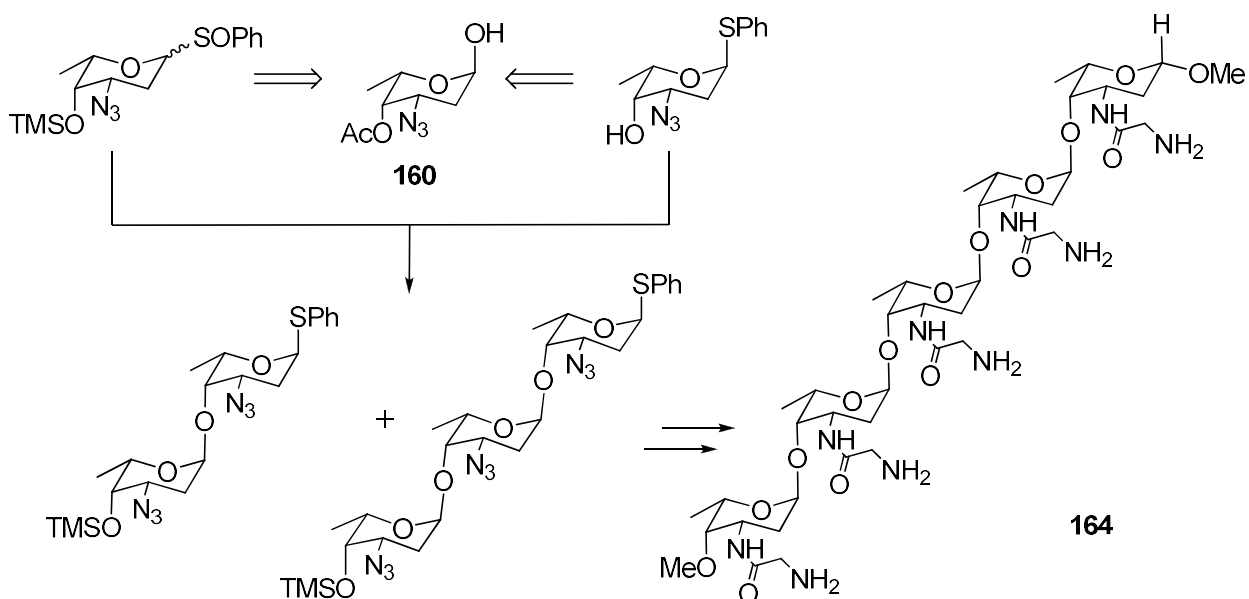
Схема 2.88.



Маргарет Бримбл и соавторы также изучали присоединение азидоводорода к ацеталу **161** [112, 113]. В реакции с системой NaN_3/AcOH ими была получена неразделимая смесь четырёх возможных диастереомеров азидов **160** в соотношении 9.1:4.8:2.3:1 (**160a:160b:160c:160d** соответственно).

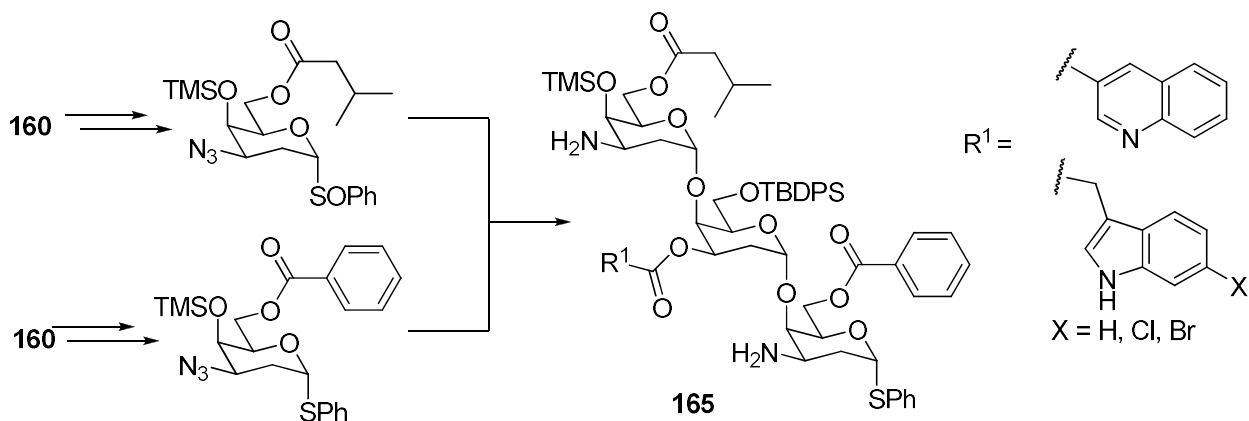
Азид **160** также получил применение в синтезе мономеров пентасахарида **164**, связывание которого с малой бороздкой ДНК, было изучено в работах группы Дэниела Кахне (схема 2.89) [114].

Схема 2.89.



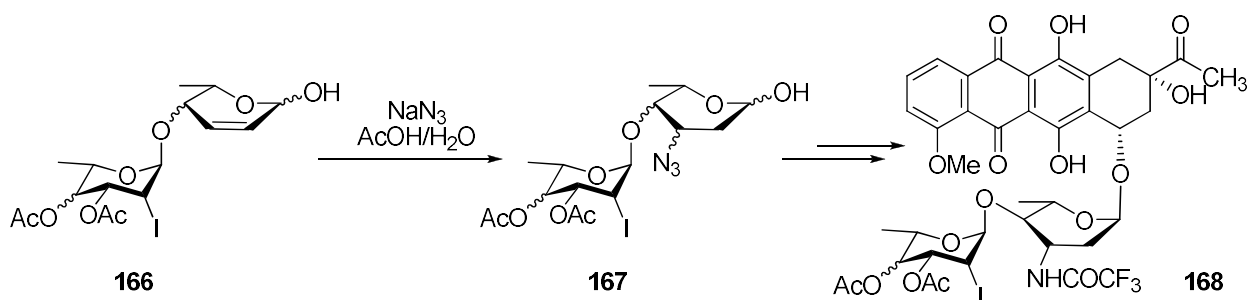
Позже Дэниел Кахне и Каори Сакурай использовали азид **160** для синтеза пептидомиметирующих трисахаридов **165** (схема 2.90) [115].

Схема 2.90.



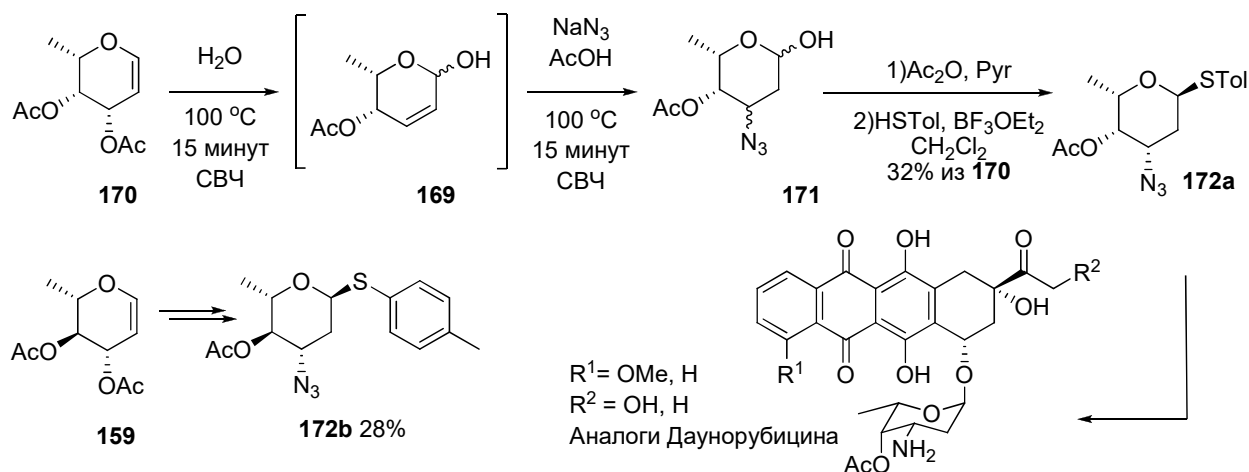
Реакция азидоводородистой кислоты с субстратом **166** представляет особый интерес по причине доминирования реакции нуклеофильного присоединения N_3^- по Михаэлю над нуклеофильным замещением иода (схема 2.91). Получающийся азид **167** через несколько стадий был превращён в соединение **168**, содержащее фармакофорный фрагмент Даунорубицина [116].

Схема 2.91.



Ульф Эллевик продемонстрировал, что применение СВЧ-излучения позволяет сократить время синтеза акцептора Михаэля **169** (изомер **160**) из гликала **170** с двух часов до пятнадцати минут и провести синтез азида **171** всего за 15 минут вместо шестнадцати часов (схема 2.92) [117]. Без промежуточного выделения соединение **171** было, в свою очередь, переведено в тиогликозид **172a**, из которого авторами был получен ряд аналогов Даунорубина.

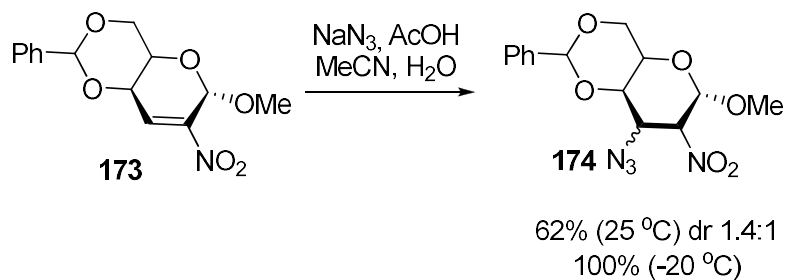
Схема 2.92.



2.2.3 Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к нитро- и нитроалкенам.

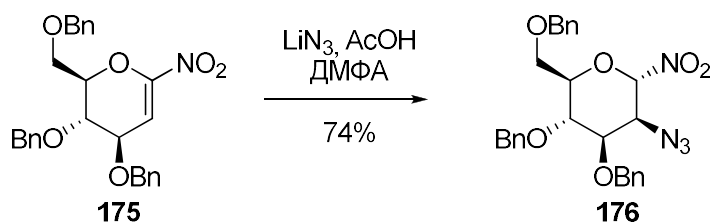
Представителями другого класса, получившего широкое распространение в качестве акцепторов Михаэля в реакции с азидоводородом, являются нитроалкены **9**. Впервые реакция присоединения азида к нитроалкенам была описана на примере нитросахаров **173** в работах Сакакибары с целью получения азидов **174** (схема 2.93) [118-120].

Схема 2.93.



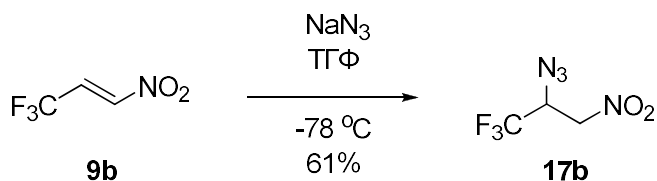
Андреа Васелла произвёл небольшую модификацию этой процедуры и использовал для генерации азидоводорода азид лития. Дальнейшее присоединение к углеводу **175** привело к азиду **176** (схема 2.94) [121].

Схема 2.94.



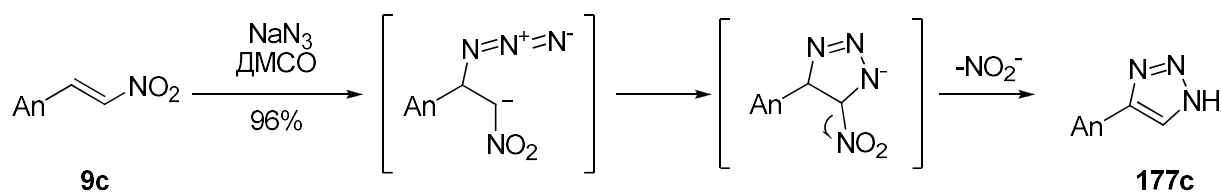
Присоединение азид-аниона к трифторметилнитроэтану **9b** было использовано в работе Миосковски как один из подходов к биологически активным фтор-содержащим диаминам (схема 2.95) [122]. Азид **17b** был получен со средним выходом.

Схема 2.95.



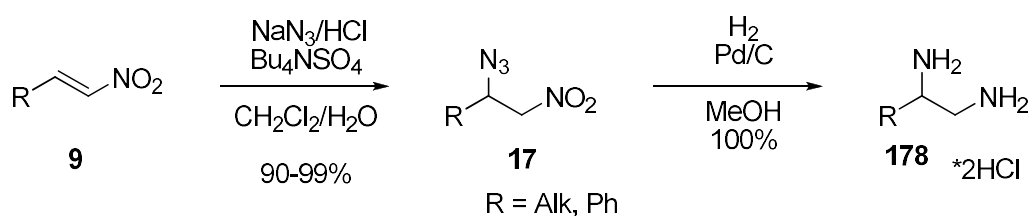
Реакция отщепления нитрит-аниона осложняет получение целевых азидов, приводя к триазолам. Самир Зард в 2005 году при присоединении азиды натрия в диметилсульфоксиде к нитроалкелю **9c** получил триазол **177c** с выходом близким к количественному [123].

Схема 2.96.



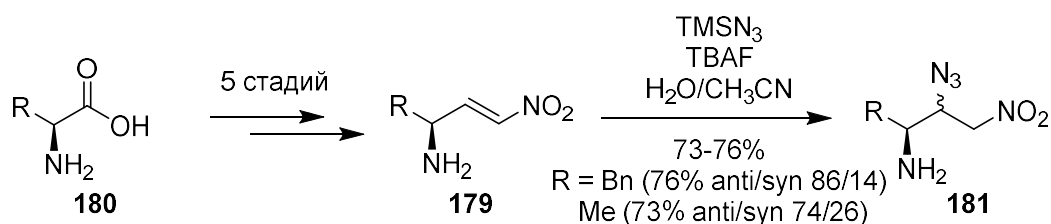
Robiette и Marchand-Brynaert провели реакцию присоединения азид-аниона к простым нитроалкенам в условиях межфазного катализа в кислой среде и добились получения целевого азида **17** с выходом более 90% (схема 2.97). Далее продукты были восстановлены каталитическим гидрированием до 1,2-диаминов **178** с количественным выходом [124].

Схема 2.97.



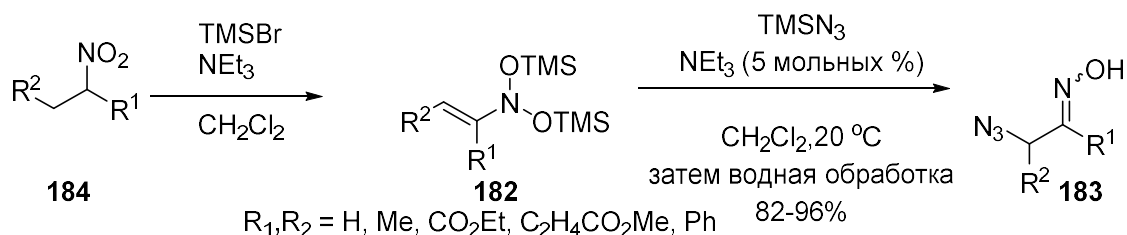
Присоединение азидоводорода к оптически активным нитроалкенам **179**, полученным в пять стадий из аминокислот **180**, было осуществлено Перейрой (схема 2.98) [125]. Азидоводород был генерирован реакцией триметилсилилазида и тетрабутиламмонийфторида в среде вода/ацетонитрил, что позволило получить целевые азиды **181** с хорошими выходами.

Схема 2.98.



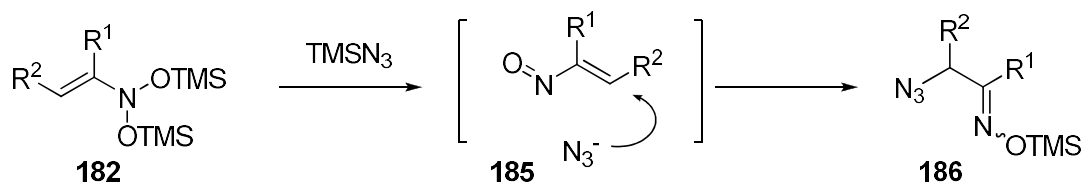
Группой Иоффе было продемонстрировано, что взаимодействие триметилсилилазида и бис(силокси)енамина **182** в присутствии каталитического количества основания с последующей водной обработкой реакционной смеси приводит к образованию α -азидооксима **183** (схема 2.99) [126]. Бис(силокси)енамины **182** были получены двойным силилированием нитросоединений **184**.

Схема 2.99.



В действительности, акцептором Михаэля в этой реакции выступает α -нитрозоалкен **185**, который после сопряженного присоединения триметилсилилазида образует силиловый эфир α -азидооксима **186**, гидролизующийся после водной обработки (схема 2.100).

Схема 2.100.

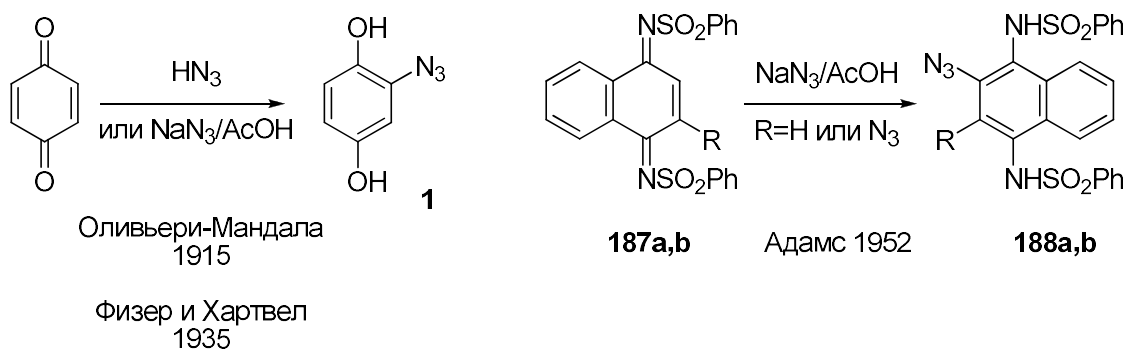


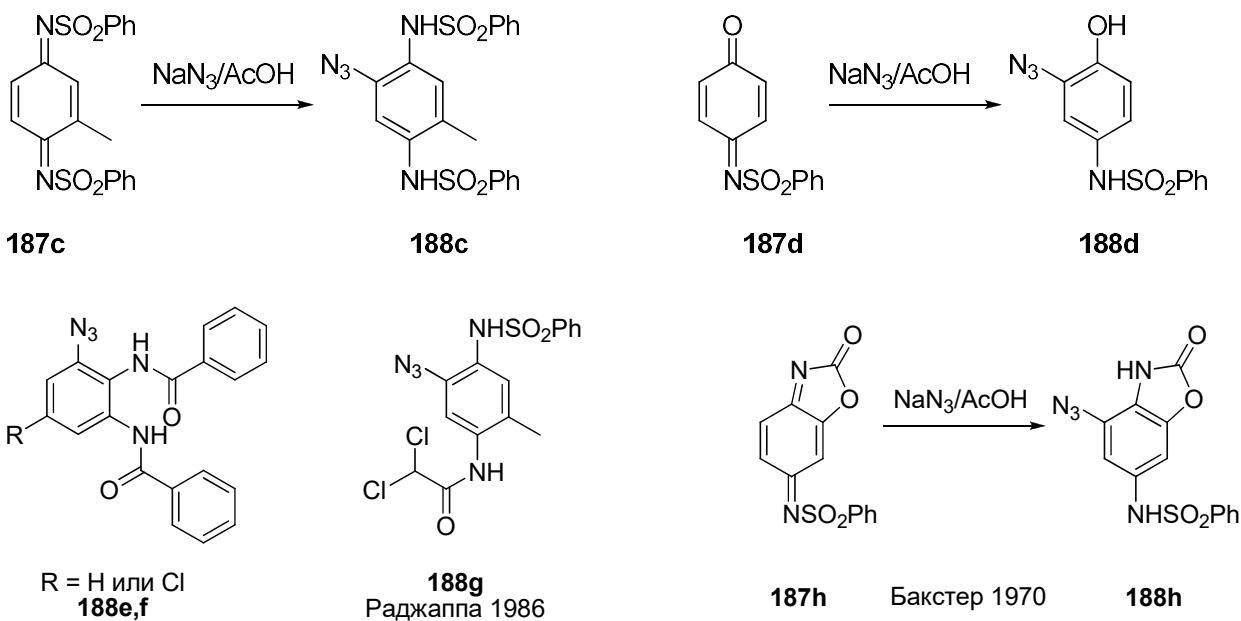
2.2.4. Особенности сопряженного присоединение азидоводорода к хинонам.

Хинон был первым из описанных акцепторов Михаэля в реакции с азидоводородом [39], так же в реакции с ним впервые была предложена система азид натрия/уксусная кислота для генерации азидоводорода *in situ* [41]. Продуктом присоединения был азидо-замещенный гидрохинон **1**.

Методику Физера и Хартвелла в 1952 году применил Адамс для превращения в соответствующие азидарены **188** различных дибензенамидов и дибензенсульфонамидов **187a-f** [128-130], Раджаппа для *N*-дихлорацетамида **187g** [131], а Бакстер для его оксазолон-содержащего аналога **187h** [132] (схема 2.101).

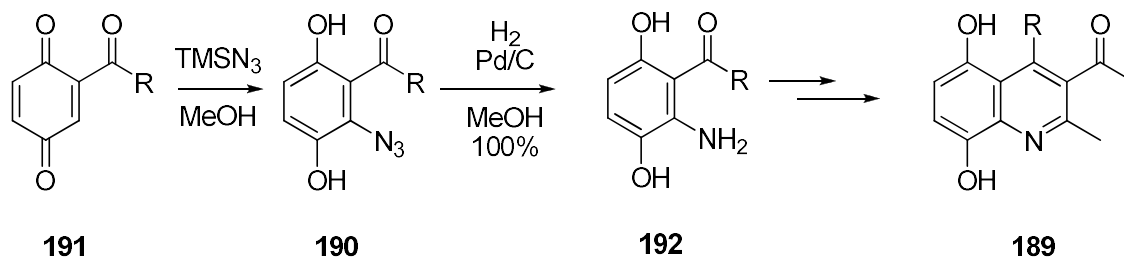
Схема 2.101.





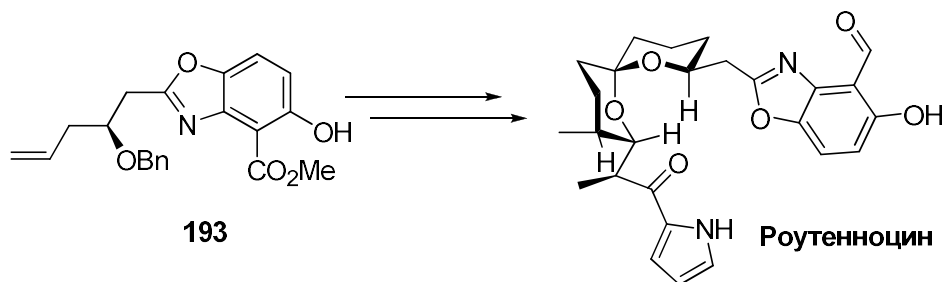
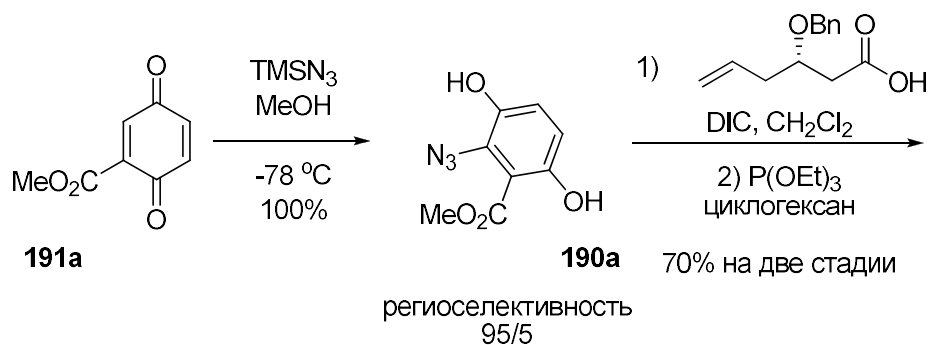
Вальдерамма показал возможность получения гетероциклов **189** из азидоацилгидрохинонов **190** (схема 2.102) [133-134]. На первой стадии к ацилбензохинону **191** региоселективно присоединили азотистоводородную кислоту. Затем полученные азиды **190** были восстановлены в анилины **192** и аннелированы в хинолиновую систему **189**.

Схема 2.102.



Присоединение азидоводорода к хинону **191a**, содержащему карбоксильную группу, провёл в 2008 году Сергей Козьмин и использовал этот процесс на начальных стадиях полного синтеза полициклического антибиотика Роутенноцина (схема 2.103) [135]. Ключевой оксазол **193** образовывался с помощью внутримолекулярной реакции Штаудингера, промотируемой триэтилфосфитом.

Схема 2.103.

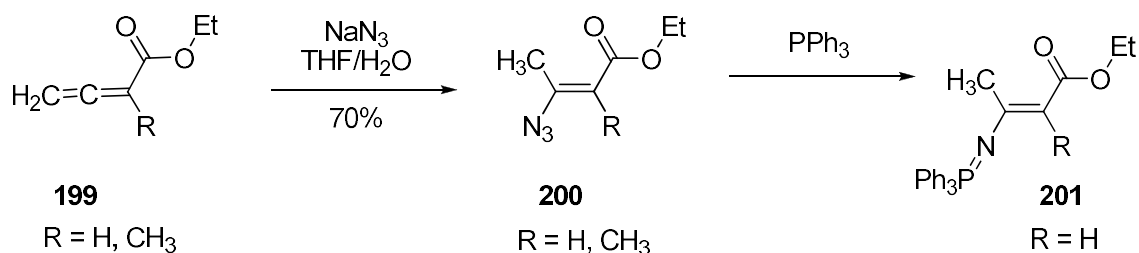


2.2.5 Сопряженное присоединение азидоводорода к алленоатам.

Аллоноатам, как весьма перспективным акцепторам Михаэля, в последние годы уделяется большое внимание исследователей. Сопряженное присоединение азидоводорода к алленоатам приводит к карбокси-замещенным винилазидам – весьма интересным полифункциональным интермедиатам для применения в синтезе азотистых гетероциклов.

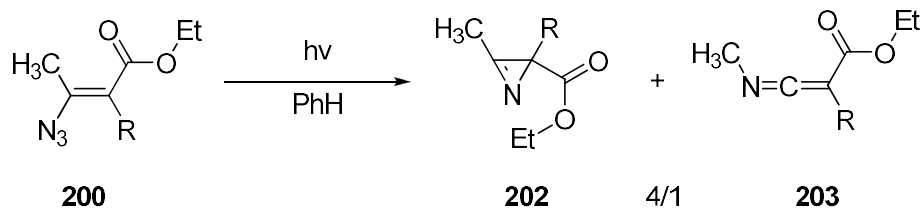
Впервые в 1966 году Харви и Раттс опубликовали исследование по присоединению азид-аниона к алленоатам **199** (схема 2.104) [137]. Ими было показано, что продукты первоначального присоединения по Михаэлю перегруппировываются в сопряженные азиды α,β -ненасыщенных эфиров **200**. Последние были затем превращены в фосфонилые илиды **201**.

Схема 2.104.



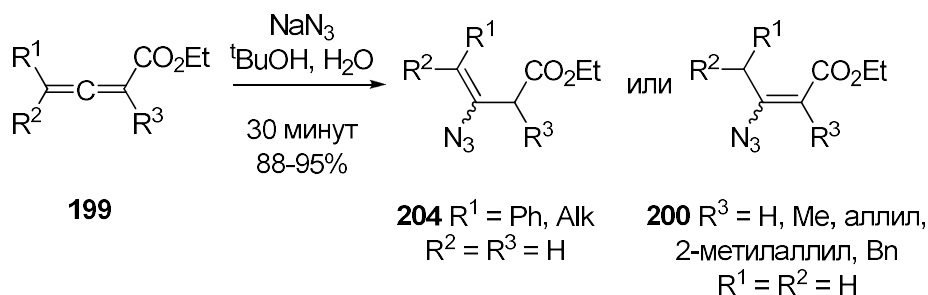
Другим интересным синтетическим использованием азидов **200** является перегруппировка при облучении ультрафиолетом в смесь азирина **202** и кетимина **203** в соотношении 4/1 (схема 2.105) [137].

Схема 2.105.



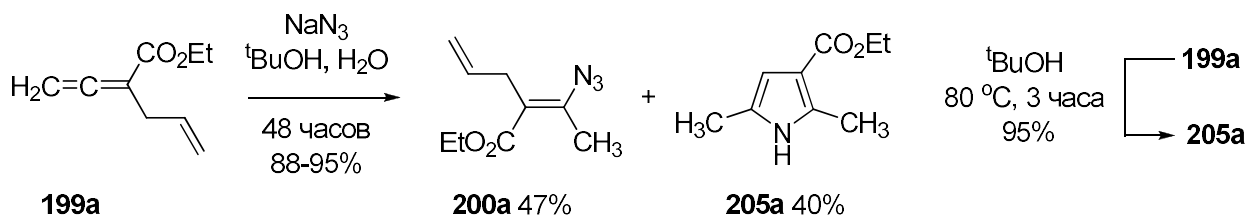
В 2006 году группа китайских учёных опубликовала усовершенствованную методику присоединения азид-аниона к алленоатам **199** (схема 2.106) [138]. Селективность реакции по отношению к первоначальному аддукту **204** и продукту с изомеризовавшейся двойно й связью **200** контролируется заместителями в субстрате.

Схема 2.106.



Исходные аллены **199a**, содержащие аллильную группу в качестве заместителя R^3 , были изучены более подробно, и было показано, что через 48 часов образующиеся из них азиды **200a** превращаются в пирролы **205** с конверсией близкой к 50% (схема 2.107). Полное превращение азида в пиррол было достигнуто при нагревании до 80°C за три часа.

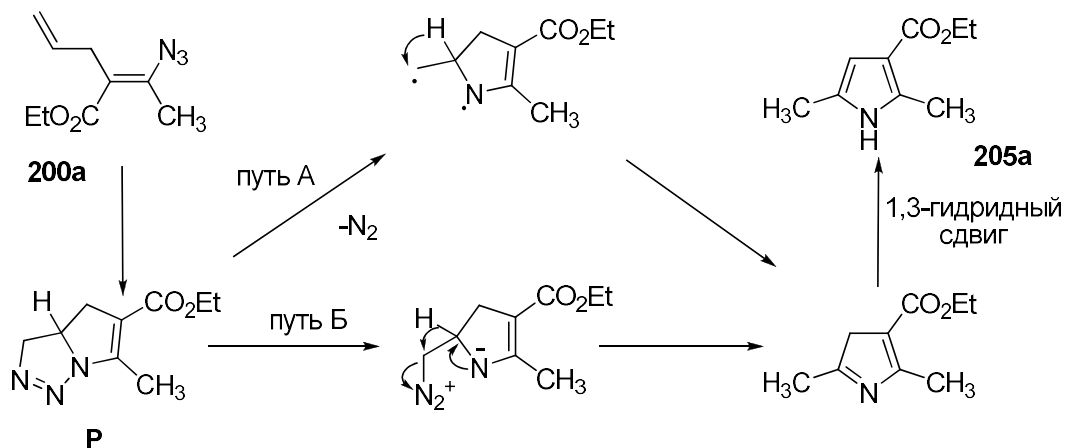
Схема 2.107.



Предполагаемый механизм реакции включает внутримолекулярное циклоприсоединение фрагментов алкена и азидо-группы с образованием триазинола **P** (схема 2.108). Образующийся дигидротриагольный цикл раскрывается, при этом связь N-N

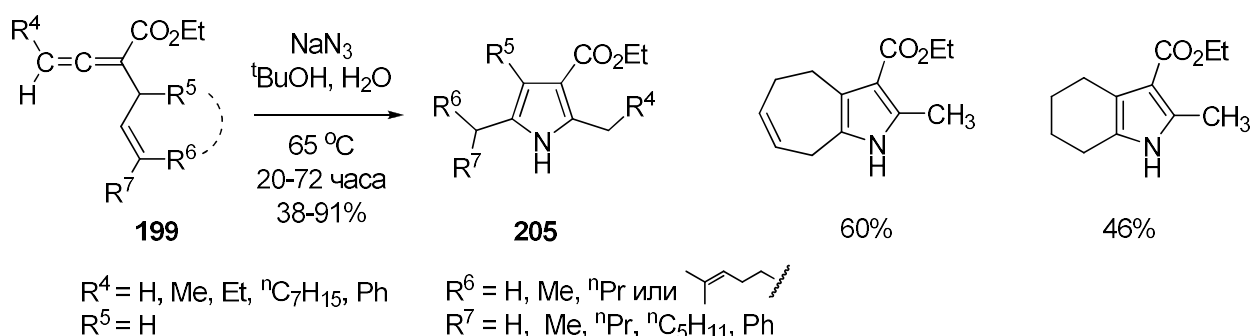
может рваться либо гомолитически (путь А) либо гетеролитически (путь Б) с отщеплением молекулы N₂. 1,3-Водородный сдвиг в получающемся интермедиате **Q** приводит к финальному пирролу **205a**.

Схема 2.108.

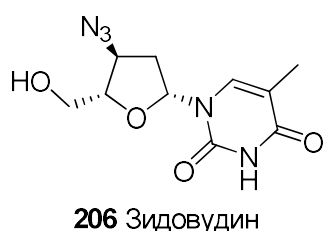


Это превращение легло в основу общего метода получения три- и тетразамещённых пирролов **205** (схема 2.109).

Схема 2.109.



2.2.6. Использование сопряженного присоединения азидоводорода по C,C-двойной связи в синтезе нуклеотидов.

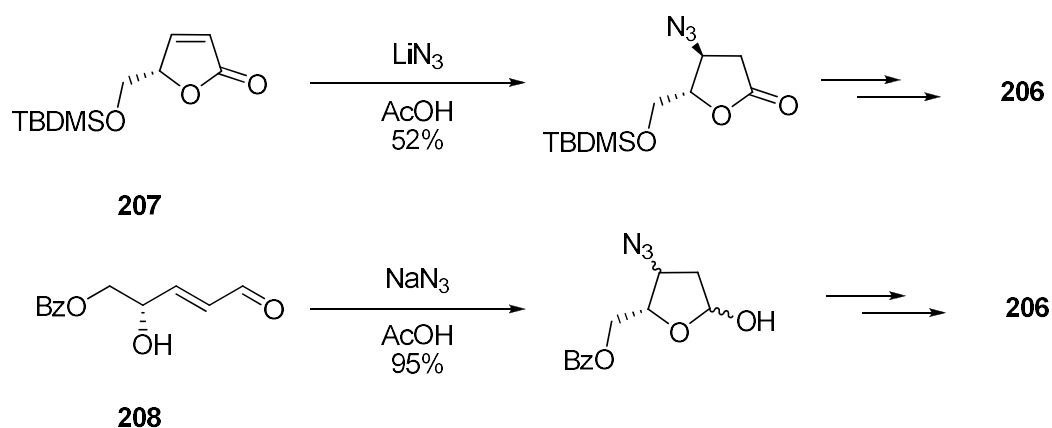


3'-Азидо-3'-дезокситимидин (часто используемые названия: AZT и зидовудин) **206** является высокоэффективным и широко используемым препаратом для антиретровирусной терапии. Поэтому совершенно не удивительно, что синтезам этого соединения, включающих

в том числе и реакцию сопряженного присоединения азидоводорода, посвящено множество научных публикаций [139-140].

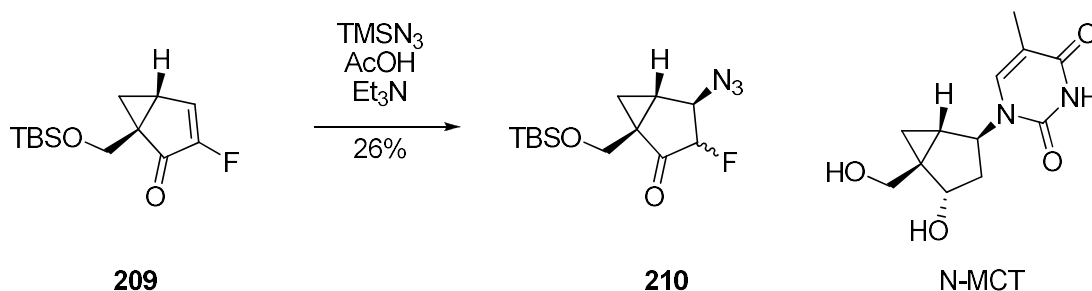
Химические превращения зидовудина **206**, проведённые для создания широкого спектра аналогов, и методы его синтеза были подробно описаны в 2002 году в обзоре Танмайя Патака по химии азидонуклеозидов [141], поэтому в данном тексте подобные реакции не будут указаны отдельно. Были описаны два основных подхода: сопряжённое присоединение азид-аниона к лактону **207**, получивший распространение в работах группы Чу [142, 143], или к ациклическому альдегиду **208**, использованном Педерсеном [144-146] (схема 2.110).

Схема 2.110.



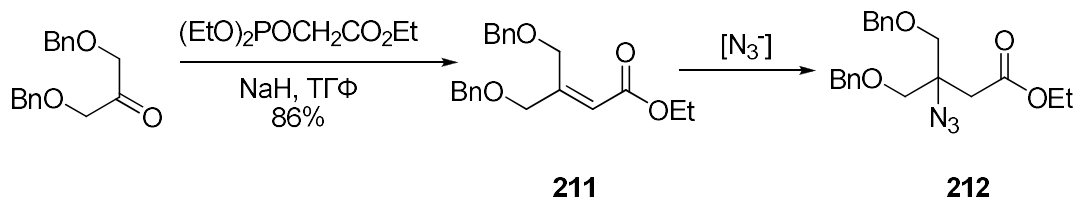
Для создания новых лекарственных препаратов-аналогов Норт-метанкарботимидина (N-MCT) Майкл Юнг использовал присоединение азидоводородной кислоты к фторсодержащему кетону **209** и дальнейшие превращения азида **210** (схема 2.111) [147]. Тем не менее, в данном случае более эффективным оказалось применение других *N*-нуклеофилов, в частности дибензиламина.

Схема 2.111.



Аналог другого противовирусного препарата Пенцикловира был получен в работе Лак Шин Дженга в 2004 году (схемы 2.112 и 2.113) [148]. На одной из стадий синтеза его сотрудники присоединяли азид-аниона к эфиру **211**. На этой реакции следует остановиться подробно.

Схема 2.112.



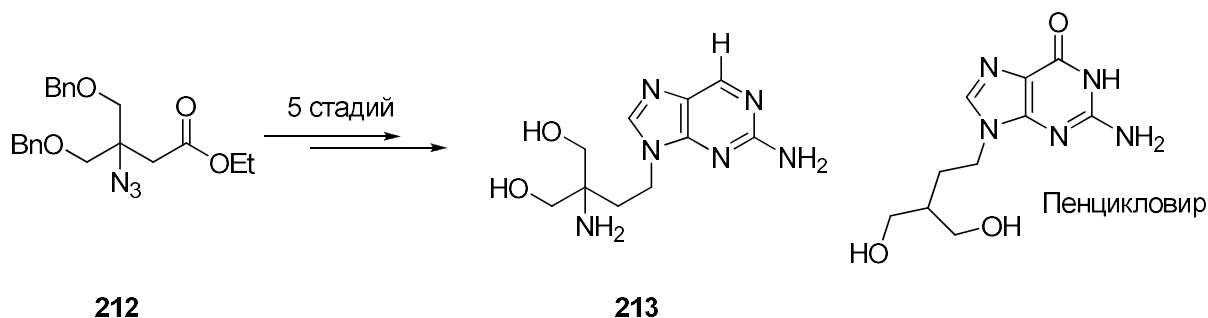
Неожиданным результатом было то, что использование самых различных систем, содержащих азид-анион в неводной среде, не дало положительного результата. Однако нагрев до 80 °С в течение длительного времени раствора исходного акцептора, азид натрия и уксусной кислоты в воде привел к продукту **212** с высоким выходом (таблица 2.13).

Условия реакции	Выход, %
Et ₂ AlCl, TMSN ₃ , TГФ	0
Et ₂ O*BF ₃ , TMSN ₃ , TГФ	0
TMSN ₃ , Et ₃ N, бензол	0
NaN ₃ , AcOH/H ₂ O, 80 °С, 7 дней	89

Таблица 2.13.

На следующей стадии сложноэфирный фрагмент был восстановлен, и образующаяся первичная гидроксильная группа была замещена на гетероароматический заместитель, что после суммарных 5 стадий привело к целевому амину **213** (схема 2.113).

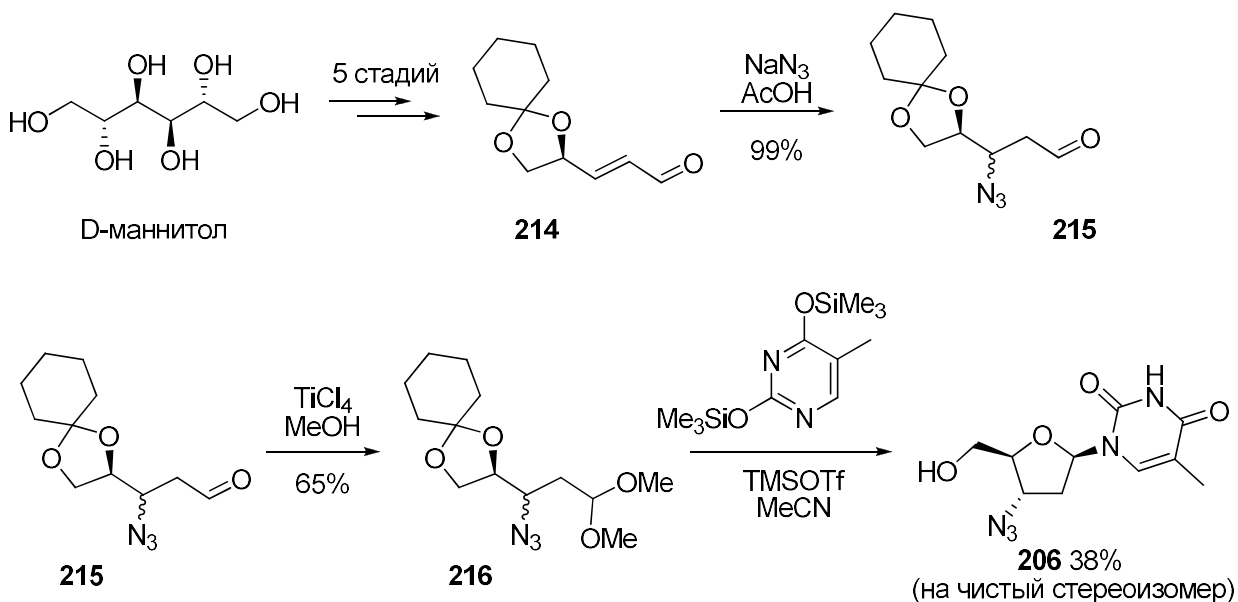
Схема 2.113.



Жерар Пле в 2001 году предложил новый полный синтез зидовудина в восемь стадий из D-маннитола (схема 2.114) [149]. Присоединение HN₃ (NaN₃ + AcOH) к альдегиду **214**

проходило количественно, но стереоселективность получения азида **215** оставляла ожидать лучшего. После присоединение тимина к диметилацеталу **216** была выделена смесь диастереомеров, из которой после колоночной хроматографии был получен зидовудин с выходом 38%.

Схема 2.114.



Таким образом, реакция сопряженного присоединения азидов к двойной связи является широко распространённым методом получения β -функционализированных азидов, которые в свою очередь, представляют интерес как предшественники целевых биологически активных молекул, таких как аминсахара, диамины и неприродные аминокислоты. С другой стороны, зачастую данная реакция проходит не стереоселективно и может затрагивать другие функциональные группы.

Подобная функционализация пяти- и шестичленными циклическими бис(окси)енаминов могла бы расширить их синтетические возможности и быть рассмотрена как новый подход к синтезу несимметрично замещённых 1,2-диаминам.

3. Обсуждение результатов.

"Всё связано, подумал я. Всё замыкается друг на друга. И только я один не вижу ни малейшей логики в этой странной цепи."

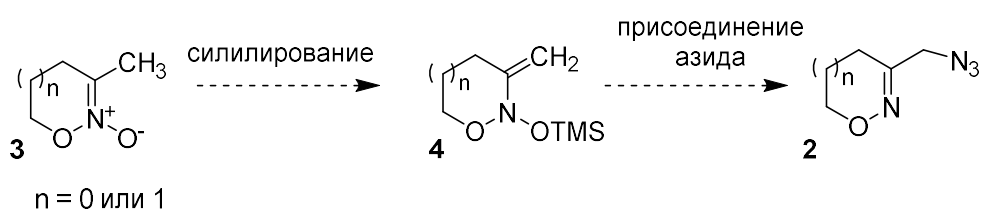
Харуки Мураками "Дэнс, дэнс, дэнс"

Для создания эффективной стратегии синтеза биологически активных соединений на основе 1,2-диаминов **1** и функционализированных пирролидинов целью этой диссертационной работы была разработка методов генерации циклических эфиров α -азидооксимов **2** и их последующего восстановления.

3.1 Разработка подходов к синтезу циклических эфиров α -азидооксимов.

Предполагаемым методом получения α -азидооксимов является нуклеофильное S_N' замещение триметилсилилокси-группы на азид-анион в N-окси-N-силоксиенаминах **4**, которые могут быть легко получены из пяти- и шестичленных циклических нитронатов **3** путём их силилирования (Схема 3) [150, 151]. Циклические нитронаты **3** могут быть легко синтезированы в диастерео- и энантиоселективном виде с помощью реакции (4+1)- или (4+2)-циклоприсоединения [152,20]. Также важной задачей является проведение трансформации **3** в **2** в одну процедуру без промежуточного выделения енамина **4**.

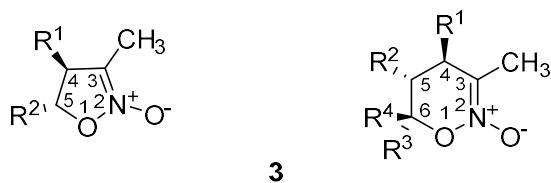
Схема 3



3.1.1 Синтез исходных циклических нитронатов и их трансформация в N,N-бис(окси)енамины.

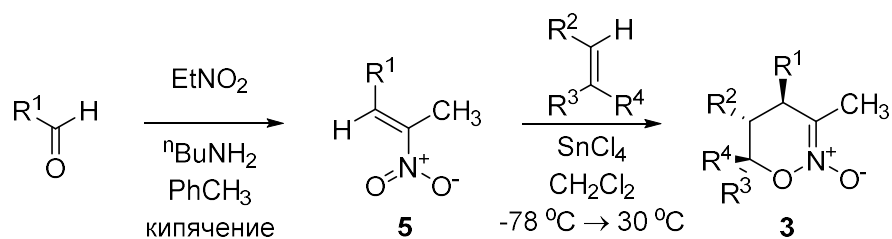
Для исследования была выбрана широкая группа циклических нитронатов **3** с размером цикла 5 и 6 атомов (Рисунок 2).

Рисунок 2



Шестичленные циклические нитронаты **3** были получены в диастеремерно чистом виде реакцией [4+2]-циклоприсоединения нитроалкенов **5** и диенофилов, промотируемой тетраглористым оловом. Нитроалкены были синтезированы конденсацией нитроэтана и коммерчески доступных альдегидов по реакции Анри с последующей дегидратацией [153] (Схема 4).

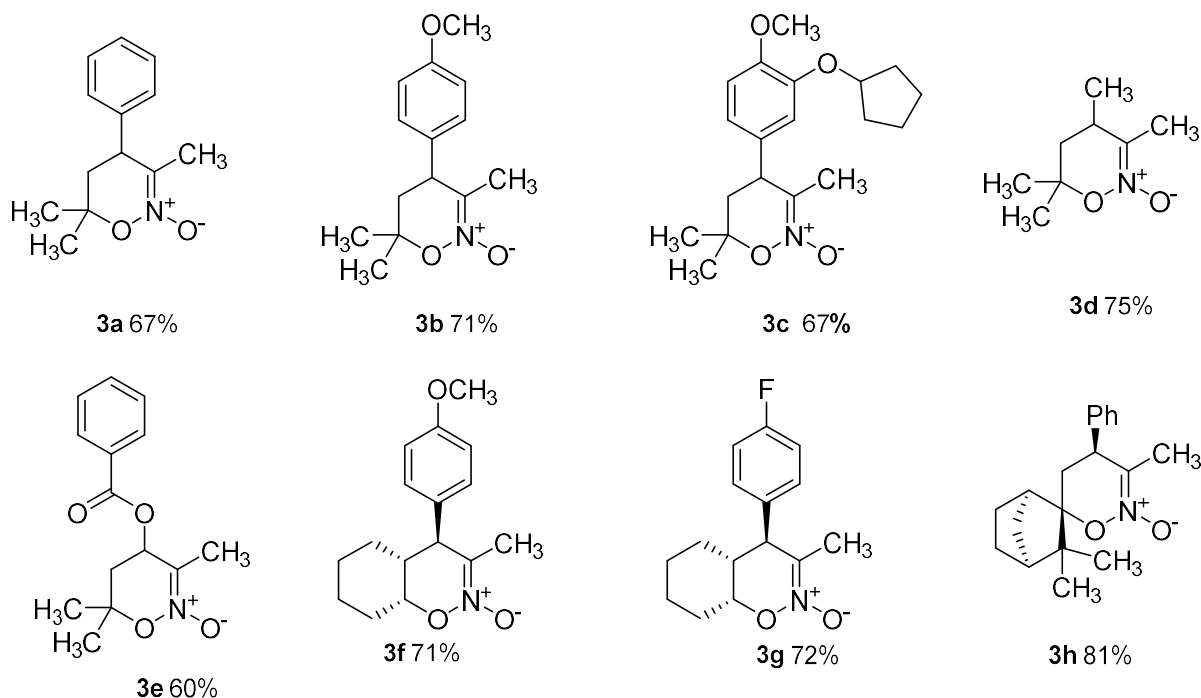
Схема 4



Выходы⁷ продуктов представлены на рисунке, примеры **3c**, **3g** и **3h** получены впервые. (Рисунок 3).

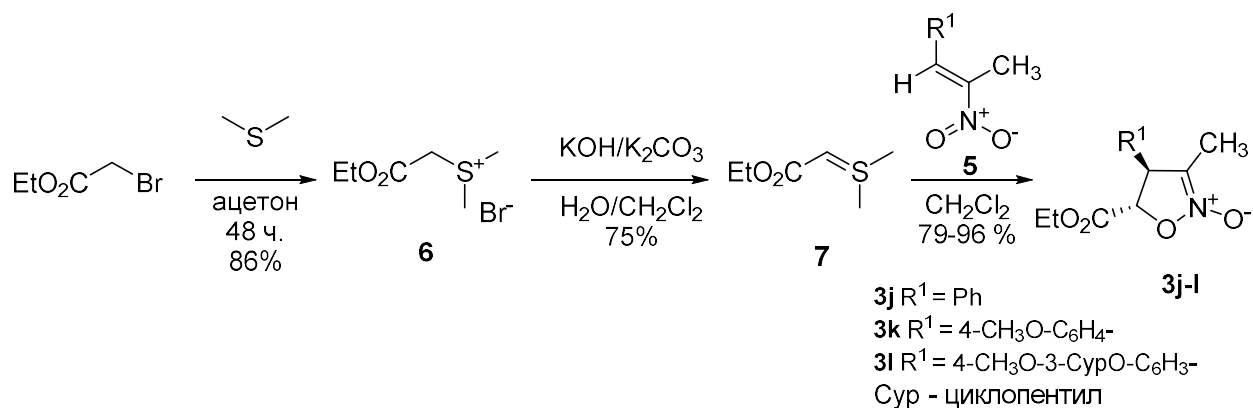
⁷ На реакцию (4+2)-циклоприсоединения

Рисунок 3



Пятичленные циклические нитронаты, содержащие сложноэфирную группу в положении С-5, были получены в три стадии из нитроалкенов **5** и этилбромацетата. На первой стадии этилбромацетат реагирует с диметилсульфидом, в результате чего образуется сульфониевая соль **6**, которая затем при действии основания⁸ трансформируется в серный илид **7** [154]. Серный илид взаимодействует с нитроалкенами по схеме (4+1)-циклоприсоединения с образованием целевого нитроната **3j-1** (Схема 5). Стоит отметить, что ранее подобные пятичленные нитронаты, содержащие метильную группу при атоме С-3, были лишь единожды описаны в литературе [155].

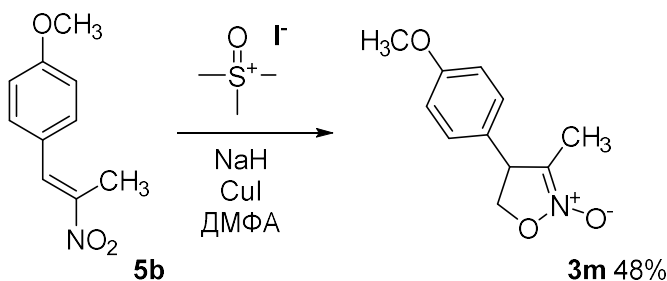
Схема 5



⁸ Смесь K₂CO₃ и KOH

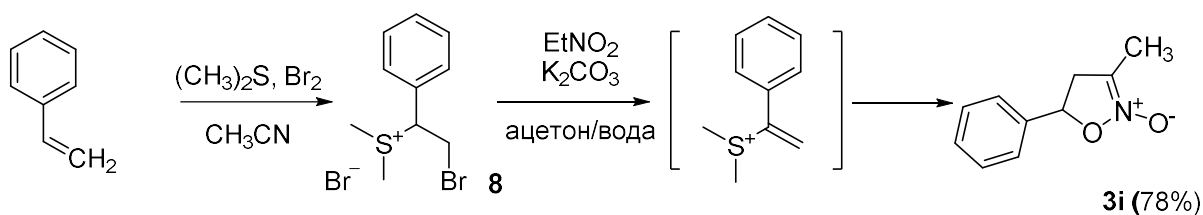
3-Метил-4-анизил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **3m** был получен аналогично описанной ранее методики [155] из нитроалкена и илида, который образуется при действии гидрида натрия и иодида меди (I) на йодистый триметилсульфоний (Схема 6).

Схема 6



3-Метил-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол-N-оксид **3i** был синтезирован по литературной методике в две стадии из стирола [155]. Полученная сульфониевая соль под действием карбоната калия трансформируется в винил-сульфониевую соль **8**, реакция которой с находящимся в реакционной смеси нитроэтаном приводит к целевому нитронату (Схема 7).

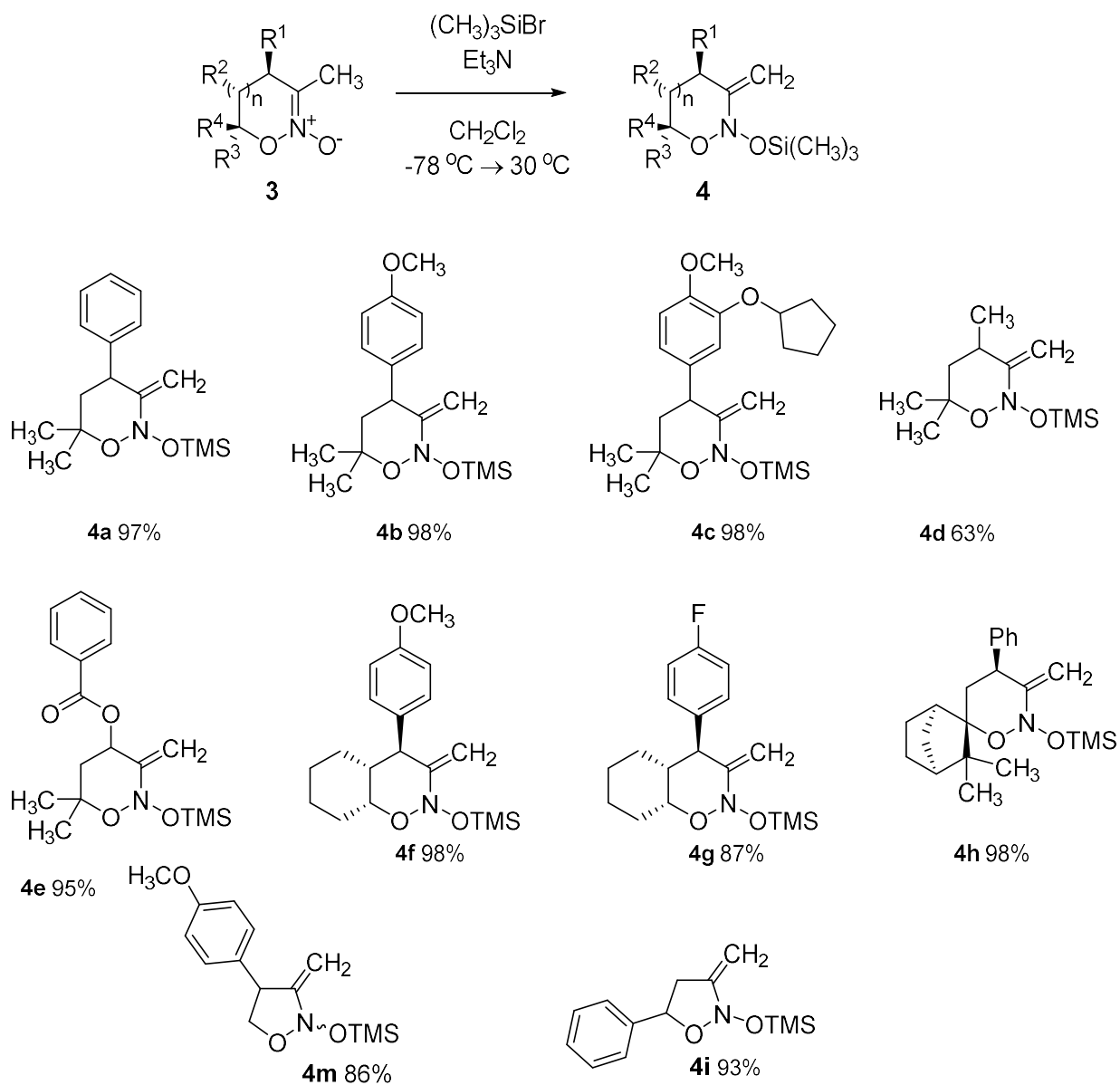
Схема 7



На следующем этапе все полученные циклические нитронаты были трансформированы в N-алкокси-N-силоксиенамины по разработанной ранее в нашей лаборатории процедуре.

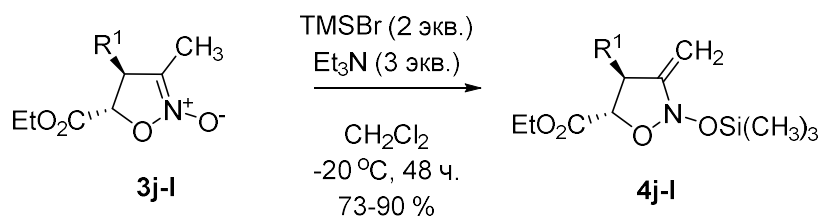
Бис(окси)енамины **5** (за исключением **5j-1**) были получены по общей методике: взаимодействие нитронатов с триметилсилилбромидом в присутствии триэтиламина в качестве основания приводит к целевому превращению при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ за 20 часов с выходом, близкому к количественному (Схема 8) [150]. Таким образом были получены десять бис(окси)енаминов, причём четыре из них являются ранее не описанными в литературе.

Схема 8



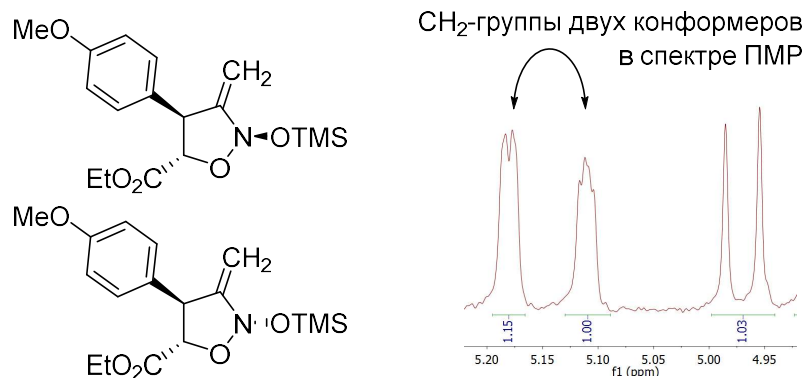
Пятичленные циклические нитронаты **3j-l** оказались менее активными субстратами в реакции силилирования. В этом случае для достижения высокой конверсии в енамины **4** требуется два эквивалента TMSBr и большее время проведения реакции (Схема 9).

Схема 9



Особенностью образующихся бис(окси)енаминов является замедленный переход между двумя конформерами, которые наблюдаются в спектре ПМР в соотношении 1.1:1⁹ (Рисунок 4).

Рисунок 4



Подробное изучение стереохимии продукта силилирования не проводилось, так как стереоцентр у атома азота не сохраняется при дальнейших трансформациях.

Ранее не описанные продукты были охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, данными элементного анализа или масс-спектра высокого разрешения.

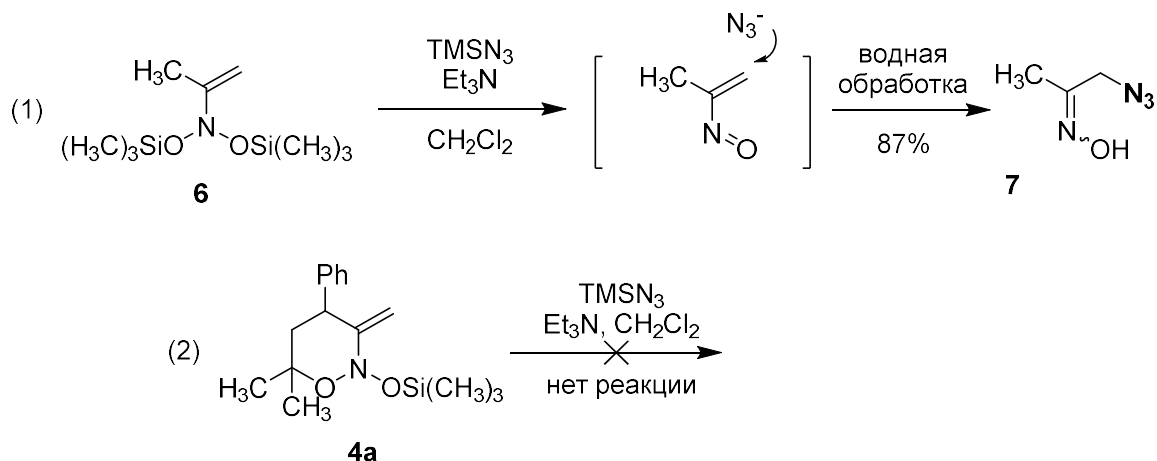
Большинство полученных енаминов **4** являются маслообразными веществами не стабильными при комнатной температуре. Поэтому они хранились в виде 0,5 М растворов в хлористом метиле при -30 °С.

3.1.2 Изучение присоединения азид-аниона к бис(окси)енаминам

Ранее в работах нашей лаборатории было продемонстрировано присоединение азид-аниона к ациклическому бис(силокси)енамину **6** (Схема 10, уравнение 1) [126]. В этом превращении в качестве источника азид-аниона использовался триметилсилилазид, и реакция проводилась в условиях катализа основанием Льюиса – триэтиламино. Поэтому на начальном этапе работы эти условия были опробованы на модельном циклическом бис(окси)енамине **4а**. Однако, циклический енамин не вступает в реакцию с триметилсилилазидом в аналогичных условиях (Схема 10, уравнение 2).

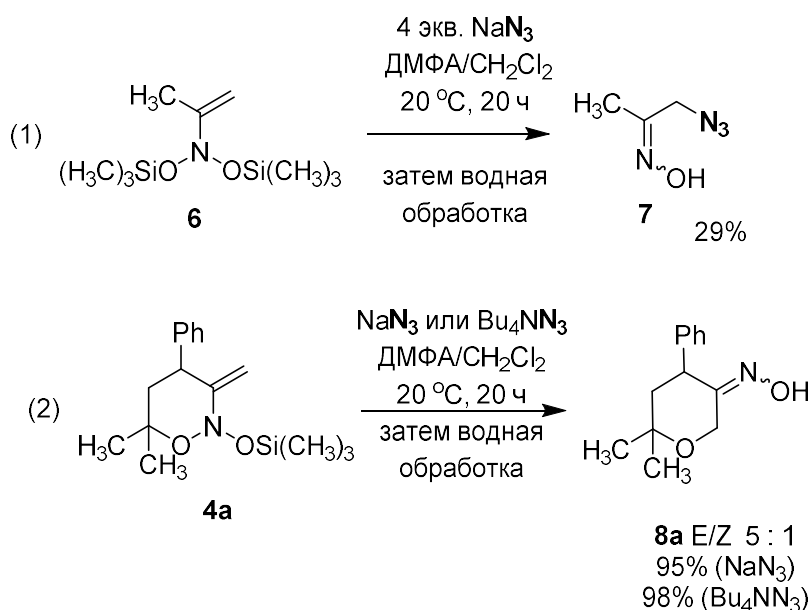
⁹ В описанных ранее циклических бис(силокси)енаминах один конформер является преобладающим [150].

Схема 10



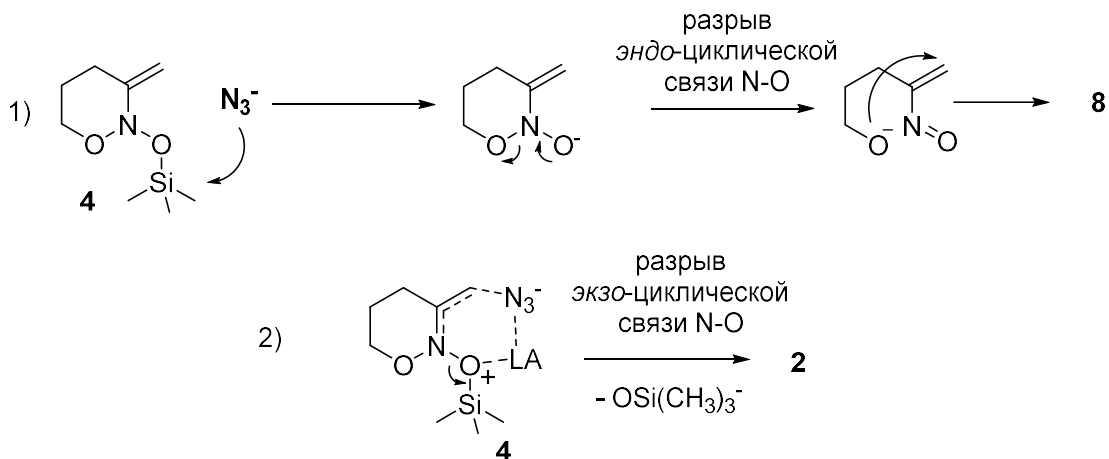
Другим применённым источником азида в реакции с **6** является азид натрия, но его использование приводило к низкому выходу продукта. В случае циклического енамина реакция с азидом натрия приводит к трансформации в оксим **8a** с выходом близким к количественному (Схема 11).

Схема 11



Образование оксима пиранона **8a** связано с наличием электрофильного центра в енамине **4a** на атоме кремния. Атака на него азид-аниона может приводить к разрыву эндочиклической связи N-O, после чего происходит циклизация в пираноноксим **8** (Схема 12, уравнение 1).

Схема 12



Мы предположили, что при использовании солей нещелочных металлов катион металла будет селективно активировать гетеролитический разрыв связи N-O и таким образом способствовать присоединению азид-аниона по атому углерода (Схема 12, уравнение 2).

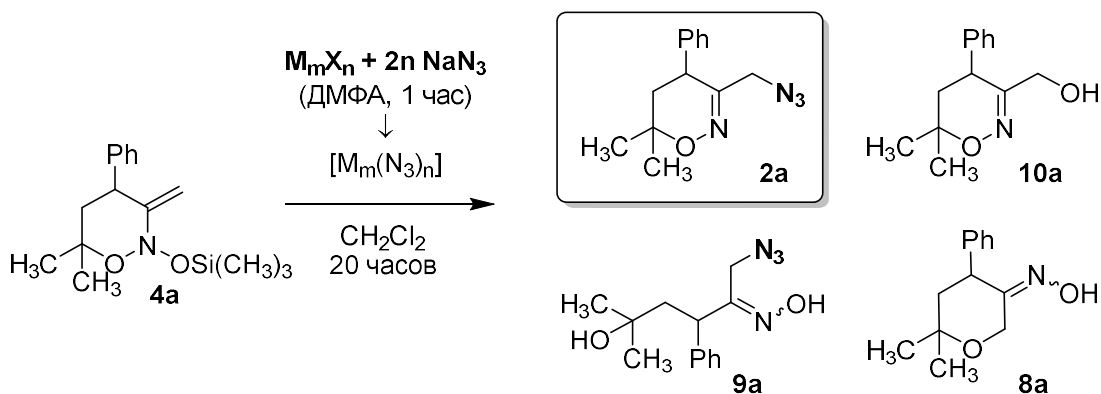
Однако этот подход осложняется тем, что азиды нещелочных металлов взрывоопасны при выделении в чистом виде [22, 156] и не являются коммерчески доступными, вследствие чего они не получили широкого распространения в лабораторной практике. В связи с этим, в данной работе было решено использовать растворы азидов, сгенерированных *in situ* из азиды натрия и солей нещелочных металлов с ненуклеофильными противоионами¹⁰.

В модельных экспериментах соль металла (2 эквивалента по отношению к енамину) смешивали с двукратным стехиометрическим избытком азиды натрия в ДМФА и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течении одного часа. Затем в реакционный сосуд приливали 0.5 М раствор модельного бис(окси)енамина **4a** в хлористом метиле или толуоле. По завершении реакции смесь обрабатывали водным раствором гидросульфата натрия для удаления неорганических соединений и десилилирования ОН-групп. Выходы продуктов были определены методом ¹H-ЯМР с внутренним стандартом (Таблица 1).

Кроме азиды **2a** наблюдалось образование пираноноксима **8a**, ациклического О-эфира азидооксима **9a** и продукта миграции OSiMe₃-группы **10a** (Схема 13).

¹⁰ Соли с нуклеофильными противоионами могут сами взаимодействовать с бис(окси)енаминами, что показано на примере использования бромидов металлов в реакции с енаминами **4** в разделе 3.1.4

Схема 13



При взаимодействии бис(окси)енамина **4a** с системами металл-азид на основе трифлата алюминия (Опыт №3 в таблице 1), скандия (№4), магния (№1) или иттербия (№5) имело место образование ациклического азидооксима **9a** в качестве основного продукта.

Таблица 1

№	Соль металла	Выход 2a, %	Выход 9a, %	Выход соединений	
				8a, %	10a, %
1	Mg(OTf) ₂	-	41	52	-
2	Mg(ClO ₄) ₂	-	81	-	-
3	Al(OTf) ₃	23	68	-	-
4	Sc(OTf) ₃	13	63	-	10
5	Yb(OTf) ₃ ·H ₂ O	25	64	-	-
6	Co(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	60	-	-	-
7	Ni(ClO ₄) ₂	-	47	51	-
8	Cu(OTf) ₂	46	-	-	34
9	CuOTf·PhH	69	-	-	-
10	Zn(OTf) ₂	71	-	-	25
11	ZnSO ₄ ·7H ₂ O	65	-	3	27

В случае замены трифлата магния на перхлорат (№2) выход азидооксима **9a** возрастает до 81%. Перхлорат никеля (№7) также приводит к образованию смеси **9a** и **8a**.

Введение **4a** в реакцию с азидами, сгенерированными из солей кобальта (№6), цинка (№10 и 11) или меди (№ 8 и 9), приводит к трансформации **4a** в целевой циклический эфир азидооксима **2a**. Самый высокий выход продукта **2a** наблюдается при использовании системы $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (№10).

Для продолжения изучения реакции были выбраны трифлат и гептагидрат сульфата цинка. Дальнейшая оптимизация показала, что изменение растворителя и добавление основания не приводит к увеличению выхода (Таблица 2 опыты №1-4,6), а изменение соотношения соль металла – азид натрия приводит к резкому снижению выхода азидо **2a** (№5). С другой стороны, была показана возможность использования одного эквивалента соли металла и, соответственно, двух эквивалентов азид натрия (№8).

Таблица 2

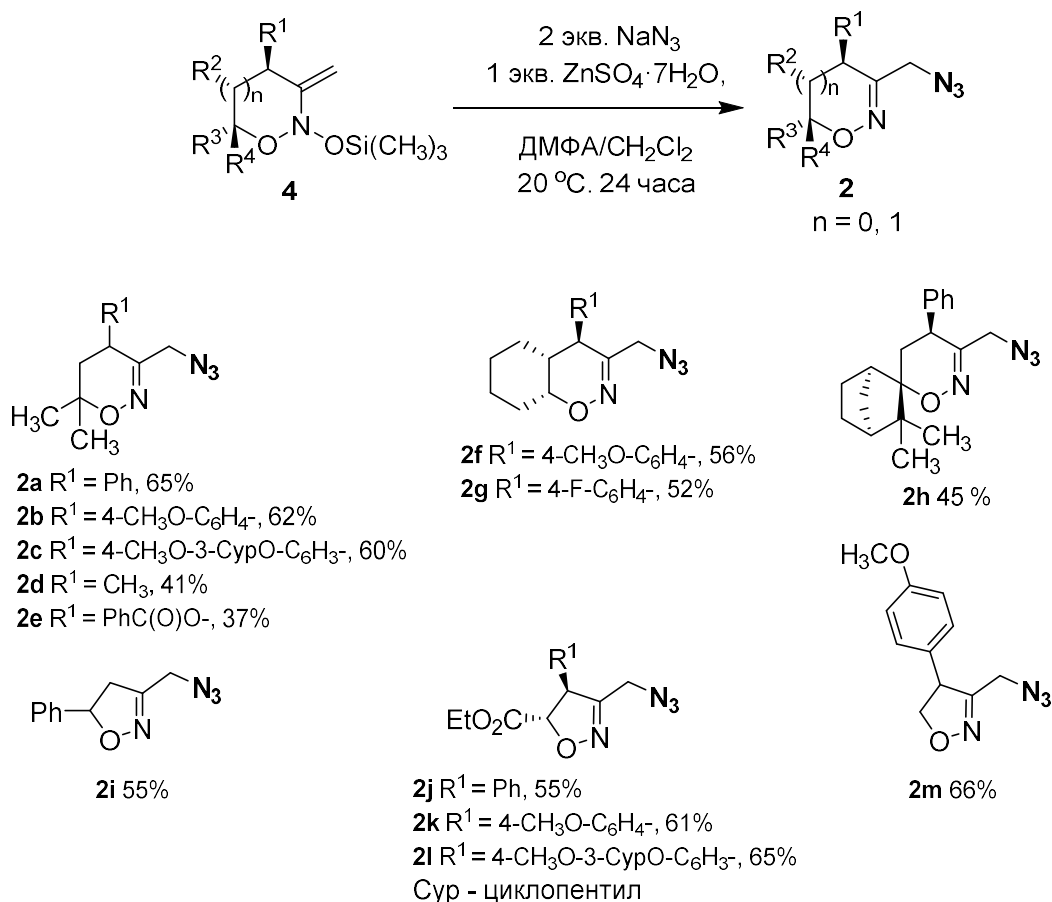
№	Соль металла (Экв.)	Количество NaN_3 , Экв.	Растворитель	Выход 4a , %
1	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ДМСО	65
2	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ТГФ	61
3	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	CH_3CN	56
4	$\text{Zn}(\text{OTf})_2 + \text{Et}_3\text{N}$	4	ДМФА	66
5	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	8	ДМФА	23
6	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2)	4	ДМФА	65
7	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1)	2	ДМФА	65
8	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	1	ДМФА	62

Учитывая высокую стоимость трифлата цинка, для дальнейшего изучения области применения реакции была выбрана процедура с системой $\text{NaN}_3/\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

На тринадцати примерах было продемонстрировано, что циклические эфиры α -азидооксимов могут быть получены из бис(окси)енаминов **4**, содержащих различные

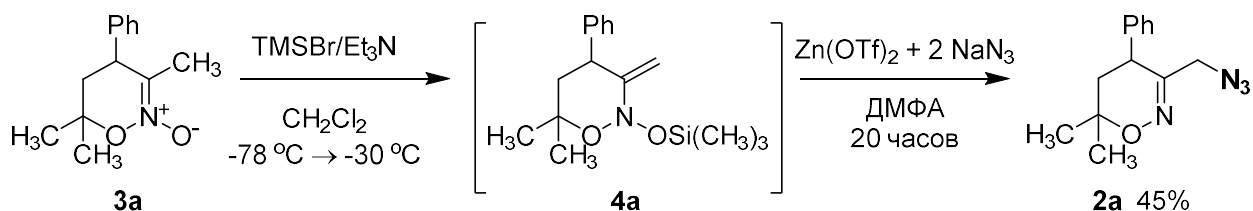
ароматические и алифатические заместители (Схема 14). Важно, что в реакцию можно вводить шести- и пятичленные циклические субстраты с одинаковой эффективностью.

Схема 14



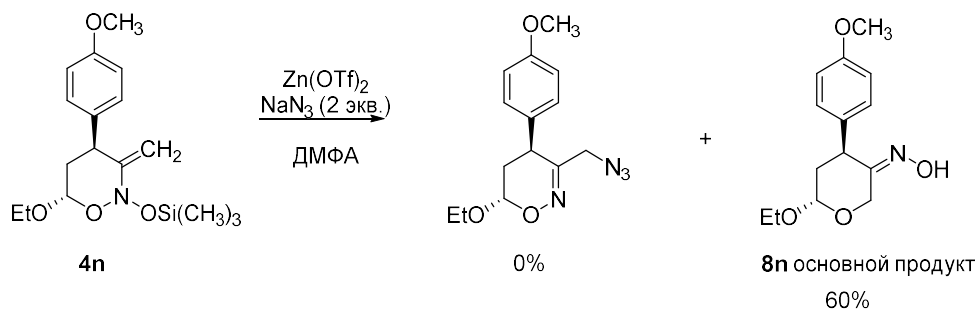
Попытка введения в реакцию бис(окси)енамина **4a**, полученного *is situ* из шестичленного нитроната **3a**, привела к смеси продуктов, в которой содержание целевого азиды составило всего 45% (Схема 15).

Схема 15



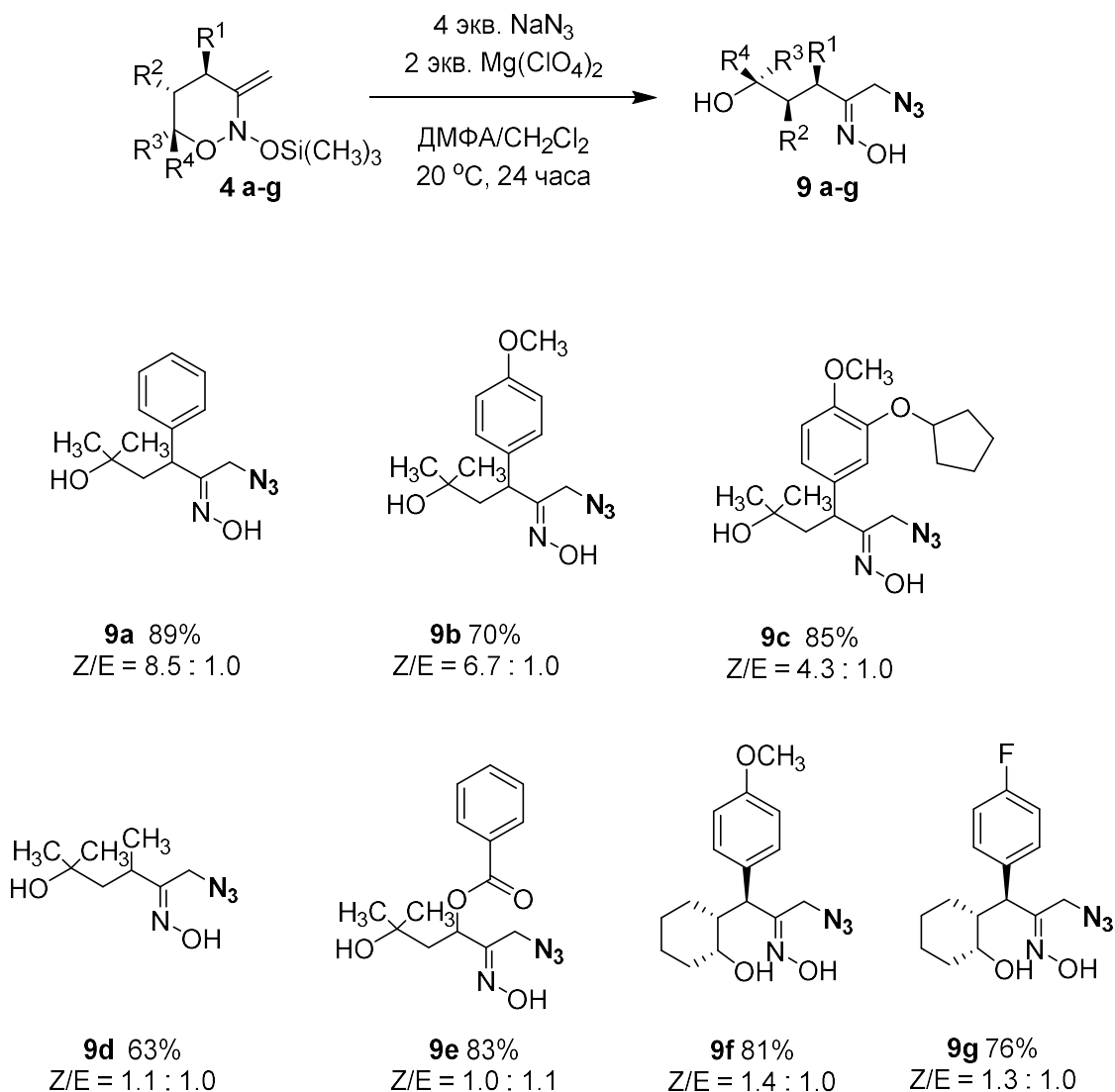
Попытки введения в реакцию шестичленного бис(окси)енамина **4n**, содержащего в шестом положении алкоксильный заместитель, не увенчались успехом. Его взаимодействие с азидом цинка привело к образованию сложно идентифицируемой смеси продуктов, в которой основным компонентом является пираноноксим **8n** (Схема 16).

Схема 16



Как показано в таблице 1, взаимодействие бис(окси)енамина **4a** со сгенерированным *in situ* азидом магния, приводило к ациклическому α -азидооксиму **9a**. Использование этой реакции позволило разработать методику трансформации шестичленных N-алкокси-N-силоксиенаминов **4** в ациклические α -азидооксимы **9** (Схема 17). Пятичленные субстраты в аналогичных условиях давали смеси неидентифицированных продуктов.

Схема 17



Строение ранее не описанных продуктов **2b-2m** и **9a-9g** было подтверждено методами ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY и HMQC ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектропии высокого разрешения.

3.1.3 Изучение механизма присоединения азид-аниона к бис(окси)енаминам

Для объяснения наблюдаемых различий в направлении реакции бис(окси)енаминов **4** с различными системами азид натрия/соль металла требовалось изучение деталей этих процессов. Предложенная в этом разделе механистическая модель согласуется с экспериментальными данными, представленными в разделе 4, а также соответствует серии специальных экспериментов, рассмотренных ниже.

Очевидно, что выявление причин различной хемоселективности изучаемых реакций невозможно без понимания природы генерированных *in situ* азидов металлов и связи их структуры с реакционной способностью в отношении бис(окси)енаминов. Стоит отметить, что хотя строение многих азидов металлов в твердом виде хорошо изучено, информации об их структуре в растворах в литературе значительно меньше.

После смешении азиды натрия и трифлата или перхлората металла в диметилформамиде наблюдалось полное растворение обоих компонентов¹¹. При этом, азид натрия в такой же концентрации без добавления соли металла полностью не растворялся в ДМФА. Использование заранее выделенных в чистом виде азидов металлов, таких как $[\text{Zn}(\text{N}_3)_2(\text{py})_2]$ и $[\text{Co}(\text{N}_3)_2(\text{py})_2]$ в реакции с **4a** приводило к результатам аналогичным реакциям с $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ и $\text{NaN}_3/\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$, соответственно. Исходя из этих наблюдений был сделан вывод, что при взаимодействии с бис(окси)енаминами реакционной частицей является азид металла.

¹¹ За исключением трифлата магния

Рисунок 5.

— Bu_4NN_3 в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2 : 1) в DMF

— NaN_3 в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{CuOTf}$ (1 : 1) в DMF

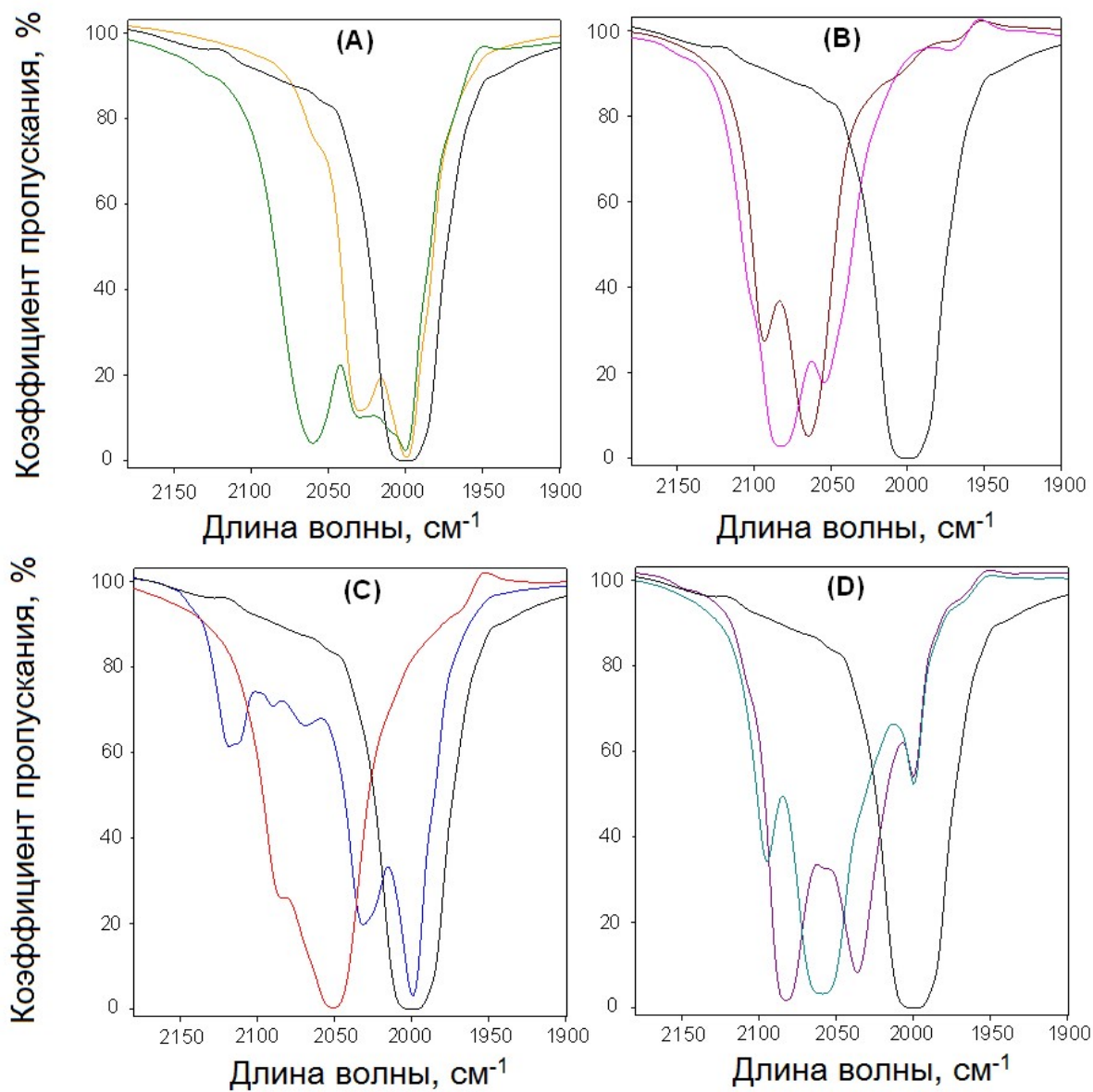
— $\text{NaN}_3/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (2 : 1) в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (4 : 1) в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 : 1) в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{CuOTf}$ (2 : 1) в DMF

— $\text{NaN}_3/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ (2 : 1) в DMF

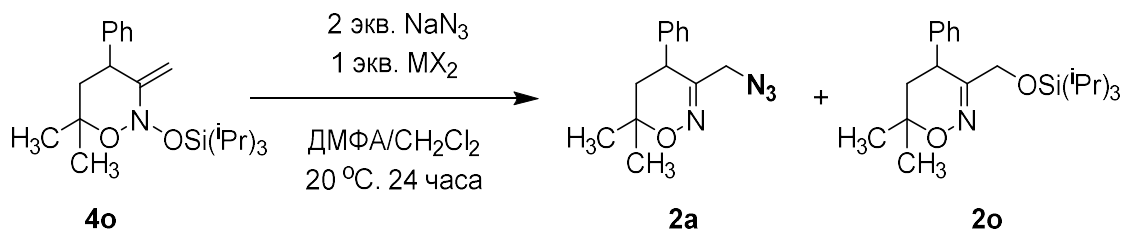


В зависимости от сродства катиона металла к азид-аниону, последний может находиться в растворе в свободном состоянии, в виде контактной ионной пары или быть ковалентно связанным с металлом. Для определения природы связи $M-N_3$ в растворах было проведено исследование систем соль металла/азид натрия в ДМФА с помощью ИК-спектроскопии (Рисунок 5). Для азид-аниона в Vu_4NN_3 наблюдалась сильная полоса поглощения при 1996 см^{-1} , что соответствует валентным колебаниям (ν_3) в свободном азид-анионе. При этом из литературных данных известно, что эта полоса сдвигается в длинноволновую область в ковалентно-связанных азид-анионах (например, для органических азидов полоса ν_3 проявляется при порядка 2100 см^{-1} [157]). В растворах систем азид-металл обычно наблюдалось уширение полосы ν_3 или присутствие нескольких полос, соответствующих валентным колебаниям азидо-фрагмента, что свидетельствует о существовании азид-аниона в координированном и некоординированном состоянии, а также о наличии в растворе нескольких комплексов соединений азид-металл. Например, в растворе азид-аниона натрия в ДМФА присутствуют две полосы в ИК-спектре (1999 и 2030 см^{-1} [158]), что соотносится со свободным азид-анионом и ионной парой. Эти две полосы также наблюдались в спектре поглощения раствора $NaN_3/Mg(ClO_4)_2$, однако кроме них в спектре также присутствует полоса в области 2060 см^{-1} , что свидетельствует о наличии азидо-группы, связанной с катионом магния. В спектре генерированных *in situ* азидов цинка, кобальта и меди видны полосы поглощения, характерные только для ковалентно связанных азидо-групп (область $2050\text{--}2090\text{ см}^{-1}$). Так, ИК-спектр системы $NaN_3/Zn(OTf)_2$ в области валентных колебаний азидо-группы практически полностью совпадает с имеющимся в литературе спектром ковалентного комплекса азид-аниона цинка $Zn(N_3)_2(py)_2$ [159]. Исключением в ряду d-металлов являются соли никеля: в растворе $NaN_3/Ni(ClO_4)_2$ большая часть азид-аниона находится в виде некоординированного аниона. Именно это, очевидно, и обуславливает кардинально различную реакционную способность систем металл-азид на основе цинка и никеля.

При сопоставлении данных на Рисунке 5 и в Таблице 1 наблюдается четкая корреляция между состоянием азид-аниона в растворе и характером образующегося продукта в реакции с модельным енамином **4a**. Системы азид-металл, содержащие даже небольшое количество свободного азид-аниона, дают в реакции с **4a** раскрытый азидооксим **9a** или/и пиранонооксим **8a**. В то же время, системы, в которых азид-анион полностью связан в ковалентный комплекс дают циклические продукты **2a** и **10a**.

Важным экспериментом, направленным на изучение механизма, стала реакция систем металл-азид с бис(окси)енамином **4o**, несущим пространственно затруднённую триизопропилсилильную группу (Схема 18).

Схема 18



MX_2	Конверсия, %	Выход 2a , %	Выход 2o , %
$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	80	38	13
$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	63	21	10

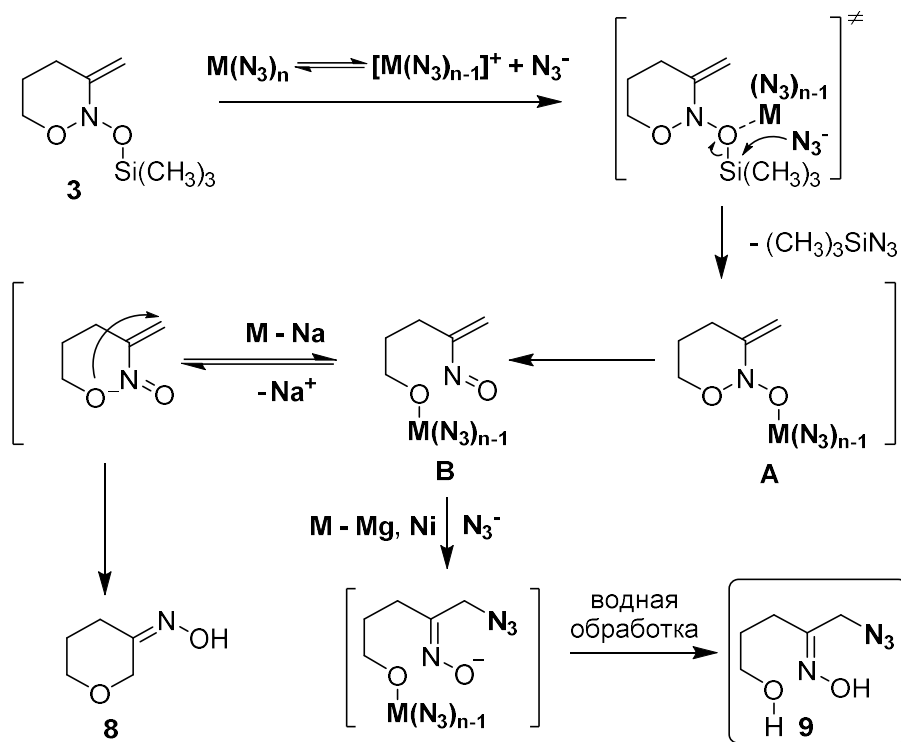


В отличие от аналогичных результатов с триметилсиллил-енамином **4a**, при использовании систем на основе азиды цинка и азиды магния были получены практически идентичные результаты. В обоих случаях ациклический оксим **9a** не наблюдался среди продуктов реакции. Стерически затруднённые изопропильные заместители затрудняют атаку азид-аниона по атому кремния, тем самым препятствуя образованию оксима **9a** (см. ниже).

Исходя из этих данных, был предложен следующий механизм присоединения азид-аниона к *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминам **4**. Системы азид-металл с более ионным характером связи $\text{M}-\text{N}_3$ (NaN_3 , $\text{NaN}_3/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ и $\text{NaN}_3/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$), очевидно, являются более сильными нуклеофилами, чем системы с азид-анионом, ковалентно связанным в комплекс. В их реакциях с бис(окси)енаминами **4** реакционной частицей является свободный азид-анион, который атакует атом кремния с образованием полуацетала **A**. Раскрытие цикла в интермедиате **A** даёт нитрозоалкен **B** (Схема 19). Окси-анион в **B** вступает во внутримолекулярную реакцию Михаэля, акцептором которой является двойная связь $\text{C}=\text{C}$ нитрозоалкена. В случае использования азиды натрия без добавления какой-либо соли металла, подобное направление реакции является основным, что проявляется в образовании пираноноксима **8a** с количественным выходом. В случае, если металл в интермедиате **B** прочно связан с атомом кислорода, то внутримолекулярная циклизация не

происходит. Вместо этого к нитрозоалкену присоединяется азид-анион, в результате чего после водной обработки выделяется ациклический α -азидооксим **9**.

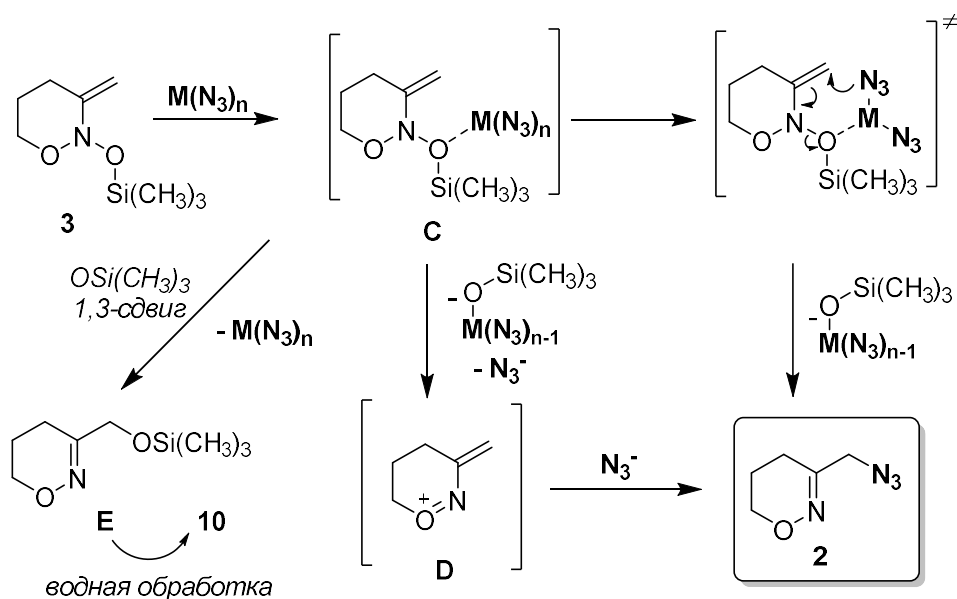
Схема 19



Если связь металл-азид проявляет более выраженную ковалентность (системы $Zn(N_3)_2$ и $Co(N_3)_2$), то нуклеофильность реакционной частицы снижается. При этом атом металла в таких бинарных азидах будет обладать выраженной Льюисовской кислотностью. При реакции таких “ненуклеофильных” азидов с бис(окси)енамином **4** атака по атому кремния не происходит (Схема 18). Вместо этого атом металла как кислота Льюиса координируется с экзо-циклическим атомом кислорода бис(окси)енамина **4**. Это приводит к активизации гетеролитического разрыва связи N–O и повышению электрофильности β -углеродного атома. Перенос азидо-группы с металла на бис(окси)енамин **3** приводит к образованию целевого циклического эфира α -азидооксима **2**.

Кислота Льюиса также промотирует побочные процессы, в первую очередь 1,3-сдвиг $-OSi(CH_3)_3$ фрагмента в интермедиате **С**. Результирующий TMS-эфир **Е** после водной обработки трансформируется в спирт **10** (Схема 20).

Схема 20



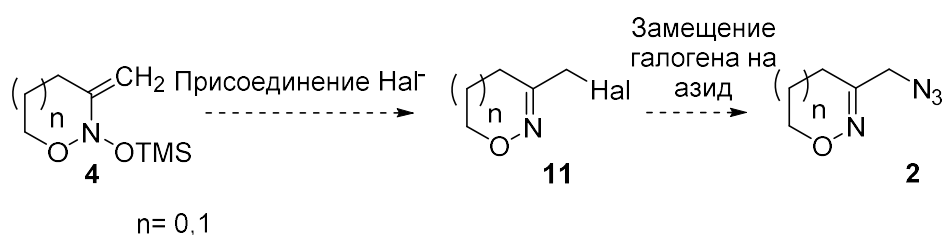
Таким образом, в результате этой части диссертационной работы впервые найдены условия для осуществления нуклеофильного присоединения азид-аниона к циклическим N-алкокси-N-силоксиенаминам **4** при промотировании ионами p- и d-металлов. В зависимости от природы металла присоединение N_3^- сопровождается разрывом либо эндо-, либо экзоциклической связи N–O нитрозоацетального фрагмента, селективно приводя к ациклическим α -азидооксимам **9** либо к их циклическим O-эфирам **2**, соответственно. Эти превращения являются первым примером влияния противоиона на направление реакции нуклеофильного присоединения/замещения с участием азид-аниона. Очевидно, что такой подход может быть использован для контроля региоселективности присоединения азид-аниона не только к N-алкокси-N-силоксиенаминам, но и к другим би- и полиэлектрофильным субстратам.

Однако, несмотря на проведённую широкую оптимизацию условий в большинстве случаев не удалось достичь высоких выходов целевых циклических эфиров α -азидооксимов **2**. Кроме того не удалось совместить стадию получения бис(окси)енаминов **4** из нитронатов **3** с последующим присоединением азид-аниона в одну “one-pot” процедуру, вследствие чего необходимо выделять лабильные и неудобные в хранении бис(окси)енамины. В этой связи, нами были рассмотрены альтернативные способы получения целевых циклических эфиров α -азидооксимов из циклических нитронатов.

3.1.4 Методика синтеза циклических эфиров α -азидооксимов через промежуточное получение циклических эфиров α -галогеноксимов.

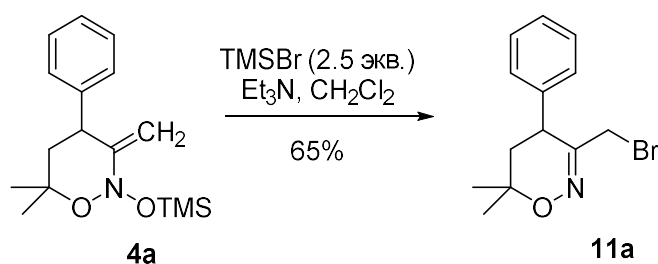
В качестве возможного решения указанных выше проблем была предложена двухстадийная схема синтеза целевых циклических эфиров α -азидооксимов **2**, через первоначальное получение циклических эфиров α -галогеноксимов **11** (Схема 21). Дальнейшее замещение атома брома на азидо-группу должно приводить к получению целевого соединения¹².

Схема 21



Ранее в нашей лаборатории уже была продемонстрирована возможность трансформации бис(окси)енаминов шестичленной циклической структуры в бромиды **11** под действием триметилсилилбромида (Схема 22) [160]. Однако этот метод приводит к целевым продуктам с невысокими выходами, которые, кроме того, заметно падали при масштабировании.

Схема 22



Мы предположили, что трансформация бис(окси)енаминов **4** в галогениды **11** может быть более селективно осуществлена с помощью обсуждаемого выше промотируемого кислотами Льюиса замещения OTMS-группы. В качестве реагентов в таком процессе можно рассматривать доступные галогениды p- и d-элементов.

¹² В литературе имеется пример успешного нуклеофильного замещения брома на азид (**11a** в **2a**) с высоким выходом [154].

Для проверки этой гипотезы мы изучили взаимодействие модельного бис(окси)енамина с бромидами различных p- и d-элементов (Схема 23, Таблица 3).

Схема 23

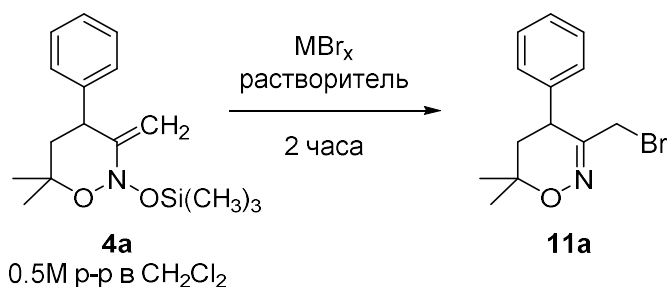


Таблица 3

№	Источник галогена	Условия: Растворитель, температура	Выход % ¹³
1	TMSBr (1.5 экв.)	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ , -30 °C	65
2	PBr ₃ (1 экв.)	CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	30
3	AlBr ₃ (1 экв.)	CH ₂ Br ₂ /CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	0 ¹⁴
4	HBr (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	33 (+23%)
5	Et ₃ NBr (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	0
6	LiBr (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	След. кол-ва
7	CaBr ₂ (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	0 (конверсия 4a 0%)
8	MgBr ₂ (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	71
9	CuBr ₂ (2 экв.)	CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	12
10	InBr ₃ (1 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	79 (+21% 10a)
11	BiBr ₃ (1 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	32
12	NiBr ₂ (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	14 (конверсия 4a 24%)
13	ZnBr ₂ (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	74 (+13% 10a)
14	MnBr ₂ (2 экв.)	ДМФА/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	80
15	CoBr ₂ (2 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	89
16	CoBr ₂ (0.5 экв.)	ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	77
17	CoBr ₂ (2 экв.)	H ₂ O (2 экв.), ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	89
18	CoBr ₂ (2 экв.)	MS4Å ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	88
19	CoBr ₂ (2 экв.)	Et ₃ N (4 экв.), ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , 20 °C	90

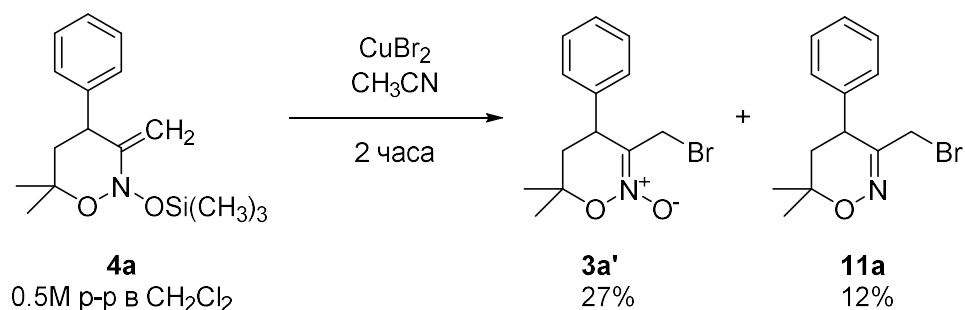
¹³ Выход определялся с помощью метода ¹H-ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен)

¹⁴ Образовывалась сложная смесь продуктов, содержащая 27% **10a** и 13% **8a**

Взаимодействие модельного бис(окси)енамина **4a** с триметилсилилбромидом (Таблица 3, эксперимент № 1) и бромоводородом (№4) приводило к целевому бромиду **11a** с низкими выходами, а триэтиламмоний бромид (№5) вовсе не вступал в данную реакцию. Также конверсия исходного енамина **4a** не наблюдалась при взаимодействии с бромидом кальция (№7) и только следовые количества продукта наблюдались при добавлении бромида лития (№6). Реакция бис(окси)енамина **4a** с бромидом никеля (№12) характеризовалась низкими значениями конверсии **4a**.

Основным продуктом взаимодействия N-алкокси-N-силоксиенамина **4a** с бромидом двухвалентной меди (№9) был 3-бромометилнитронат **3a'** (Схема 24).

Схема 24

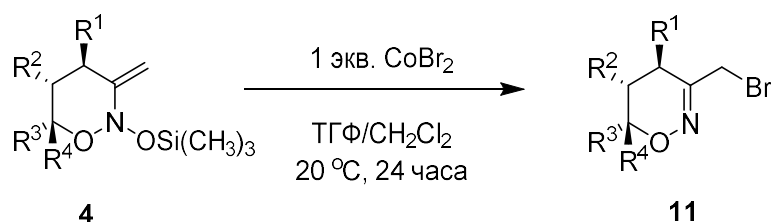


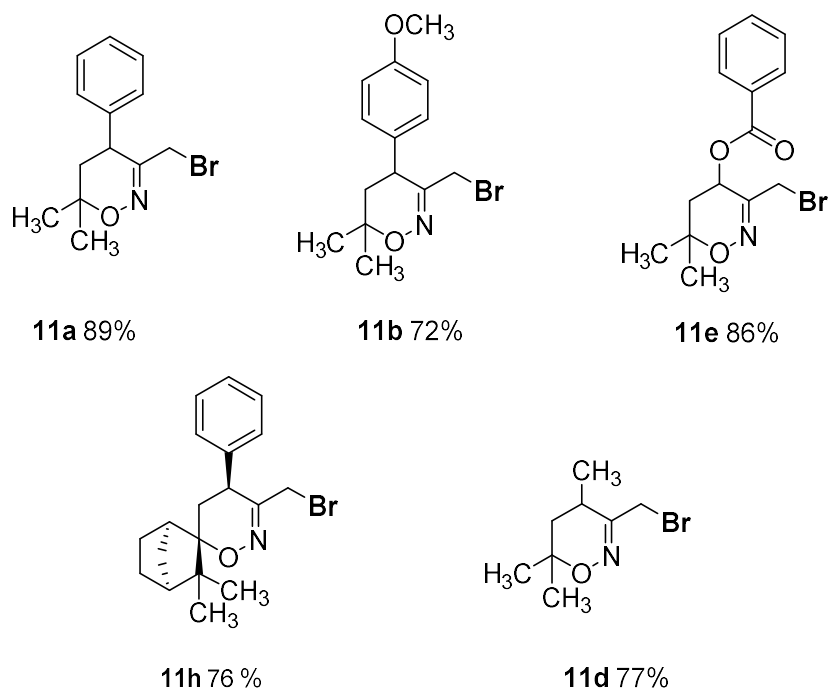
Относительно высокие значения выхода реакции наблюдаются при использовании бромида индия, магния и цинка (№ 10,8,13). Лучший результат наблюдается при взаимодействии бис(окси)енамина **4a** с бромидом кобальта (№15). Добавление воды и молекулярных сит (№ 17 и 18) не оказывали влияние на выход реакции, следовательно, вода не влияет на образование **11**.

Реакция оказалась не чувствительна к присутствию избытка основания (№19), что свидетельствовало о том, что реакционной частицей является бромид кобальта а не бромоводород, образующийся в результате гидролиза.

Бромид кобальта был применён для синтеза серии бромидов **11** из N-алкокси-N-силоксиенаминов **4** с высокими выходами (Схема 25).

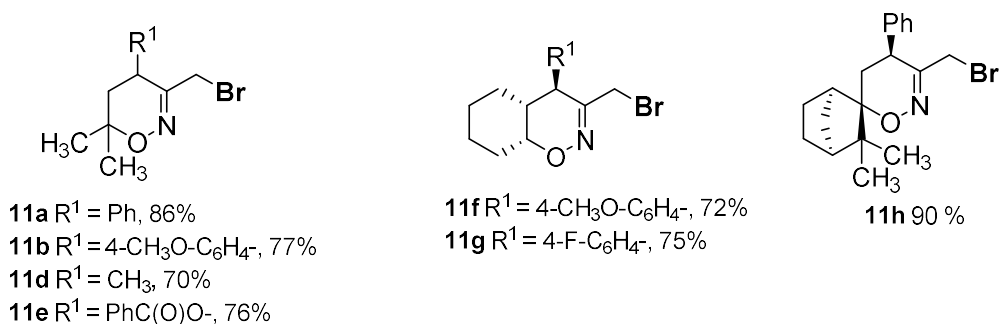
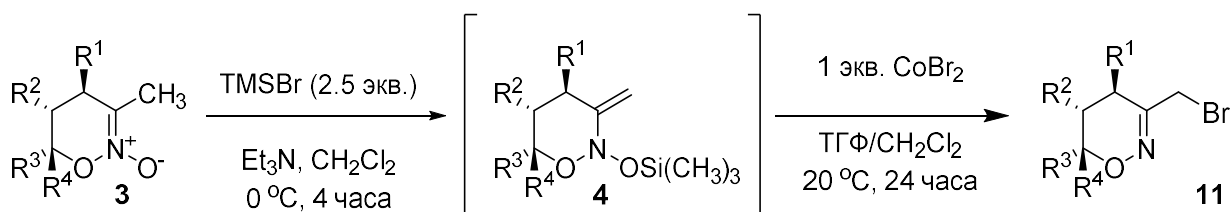
Схема 25





Бис(окси)енамины **4**, полученные *in situ* из соответствующих нитронатов **3**, также хорошо вступают в реакцию с бромидом кобальта, что заметно упрощает синтетическую последовательность (Схема 26). Такая методика подходит для широкого круга шестичленных и пятичленных бис(окси)енаминов **4**, которые вступают в реакцию с раствором бромида кобальта.

Схема 26

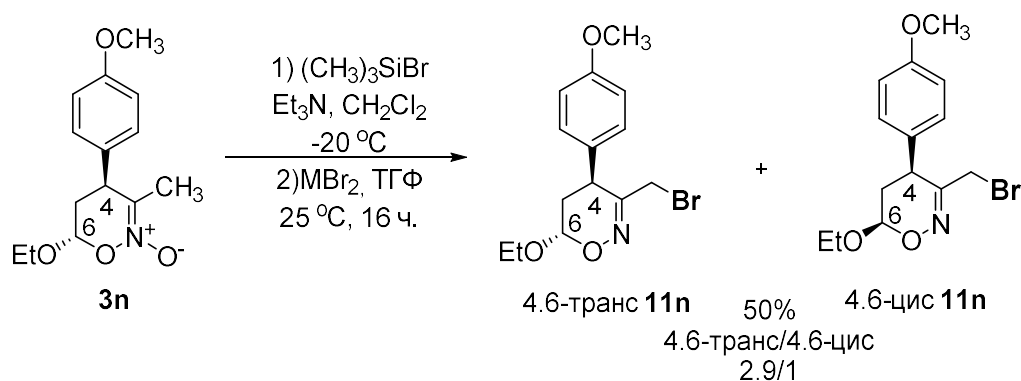


Стоит отметить, что единственным побочным соединением такой последовательности реакций являлся 3-гидроксиметилзамещенный оксазин **10**. Природа его образования аналогична рассмотренной выше в механизме присоединения азиды к

бис(окси)енамину: Zn^{2+} активирует 1,3-миграцию $-OSi(CH_3)_3$ -фрагмента с атома азота на CH_2 -группу.

Шестичленные бис(окси)енамины **4**, содержащие в шестом положении алкоксильный-фрагмент, успешно вступают в реакцию с галогенидами металлов, однако процесс осложняется эпимеризацией у C-6 (Схема 27)¹⁵.

Схема 27



При использовании бромида цинка наблюдается небольшое увеличение выхода и уменьшение степени эпимеризации продукта **11n**. Трансформация бис(окси)енамина **4n** с помощью бромида магния происходит с наиболее высокими значениями выхода и минимальной эпимеризацией стереоцентра C-6 (Таблица 4). Важно отметить, что ни исходный нитронат **3n**, ни продукт присоединения бромид-аниона (бромид 4,6-транс-**11n**) не эпимеризуются под действием $CoBr_2$ или бромида триэтиламония. Это свидетельствует, что эпимеризация стереоцентра C-6 происходит непосредственно в реакции бис(окси)енамина **4n** с бромидами металлов.

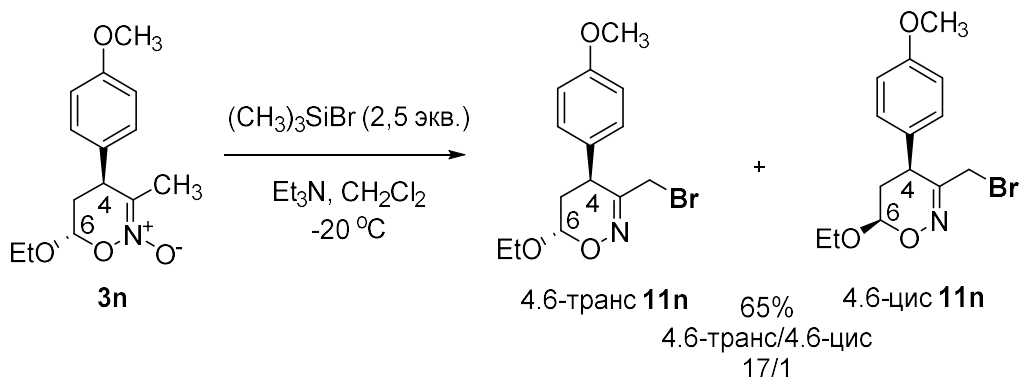
Таблица 4

№	Бромид металла (2 экв.)	Выход 11n , % (два диастереомера)	Соотношение транс/цис бромид 11n/11n'
1	$CoBr_2$	51	2.9/1
2	$ZnBr_2$	63	4.4/1
3	$MgBr_2$	70	5.8/1

¹⁵ Бис(окси)енамин **4n** был получен из соответствующего нитроната **3n** и был введён в реакцию с раствором галогенида металла без выделения в чистом виде. 4,6-цис-диастереомер бромида **11n** был отделён с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Неожиданным решением проблемы эпимеризации ацетального центра в **11n** стало использование триметилсилилбромидом вместо бромидов металлов. Так трансформация нитроната **3n** действием избытком триметилсилилбромидом приводит к образованию практически только одного 4,6-*транс*-диастереомера (dr 17:1 Схема 28).

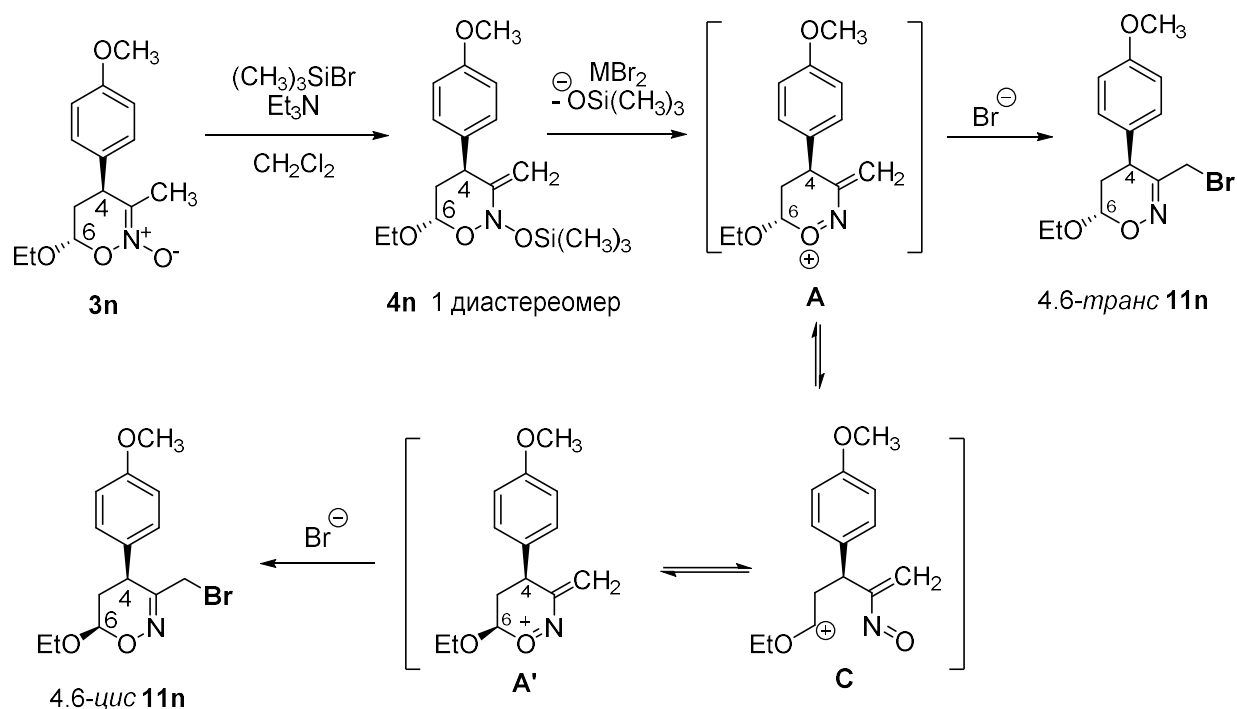
Схема 28



3.1.5 Предполагаемый механизм взаимодействия галогенидов металлов и бис(окси)енаминов

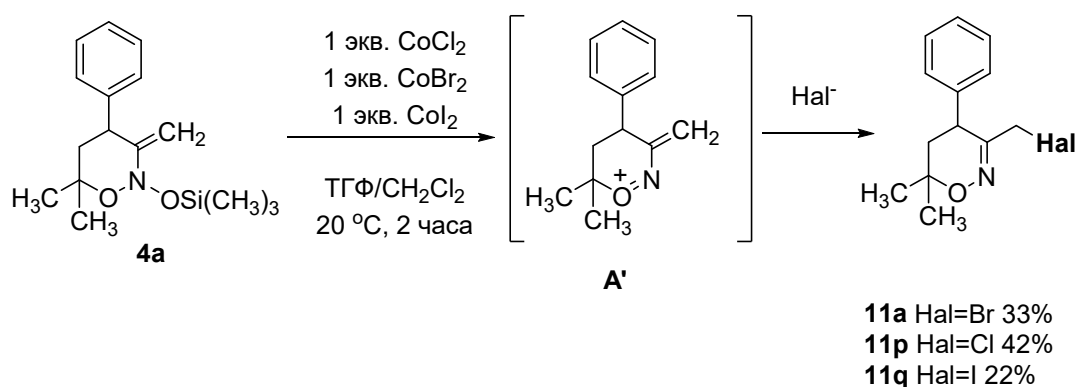
Наличие эпимеризации в реакции 6-алкокси-замещенного бис(окси)енамина с бромидом металлов может свидетельствовать о гетеролитическом разрыве экзотрициклической связи N–O в ходе этого процесса. На схеме 29 представлен предполагаемый механизм эпимеризации **11n**. При силилировании нитроната **3n** образуется лишь один 4,6-*транс* стереоизомер бис(окси)енамина, что подтверждено данными ^1H -ЯМР спектроскопии [161]. После отщепления триметилсилильной группы образуется *N*-винил-*N*-алкоксинитренивый катион **A**, который при присоединении бромид-аниона превращается в целевой бромид без изменения стереоцентра у С-6 атома оксазинового цикла. В то же время, для катиона **A** возможен равновесный процесс раскрытия цикла с образованием нитрозоалкена **C**, после повторной циклизации которого образуется катион **A'** с 4,6-*цис* расположением заместителей. Присоединение нуклеофила к **A'** приведёт к образованию наблюдаемого 4,6-*цис* эпимера **11n**.

Схема 29



Кроме эпимеризации подтверждением промежуточного образования *N*-винил-*N*-алкоксинитренивый катиона было сравнение относительных скоростей реакции бис(окси)енамина **4a** с тремя галогенидами кобальта, взятых в смеси в эквимольном соотношении (схема 30). Несмотря на значительную разницу в нуклеофильности галоген-анионов, три циклических эфира α -галогенооксима были получены в сопоставимых количествах, что свидетельствует о высокоактивном катионном интермедиате.

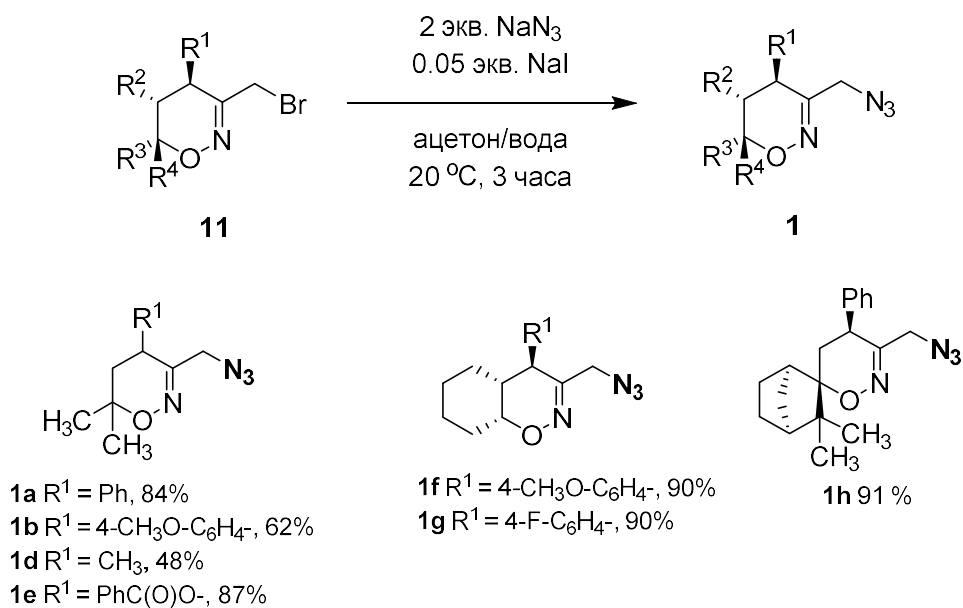
Схема 30



3.1.6 Синтез циклических эфиров α -азидооксимов из циклических эфиров α -галогенооксимов.

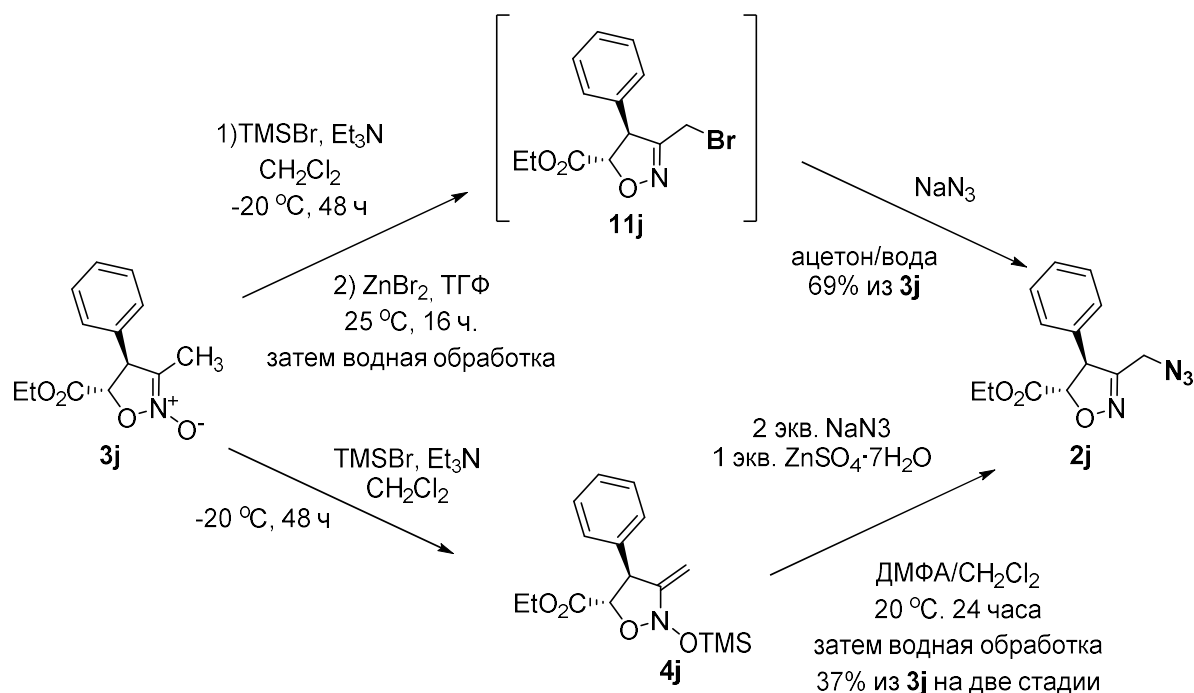
Бромиды **11** были превращены в целевые азиды действием азиды натрия в гетерофазной системе ацетон/вода (Схема 31). Добавление каталитического количества йодида натрия существенно ускоряет реакцию.

Схема 31



При замещении бромида на азид продукты побочных реакции не были обнаружены, что позволило использовать для получения чистого азиды **2a** лишь одну очистку методом колоночной хроматографии на все три трансформации. Перед проведением реакции введения азидо-группы потребовалась лишь водная обработка реакционной смеси 0.25 М раствором гидросульфата натрия для отделения от образовавшихся соединений цинка и триэтиламмонийбромида. Таким образом были снижены потери целевого вещества. Модельный пятичленный нитронат **3j** был трансформирован в целевой продукт с выходом 69% на три стадии (Схема 32). Также на схеме приведено сравнение с подходом, основанном на прямом присоединении азиды металла к **4**.

Схема 32



Таким образом, был разработан постадийный подход к синтезу целевых циклических эфиров α -азидооксимов из пяти- и шестичленных циклических нитронатов с промежуточным получением циклических эфиров α -галогеноксимов. После оптимизации условий присоединения бромид-аниона к бис(окси)енаминам была разработана методика, с помощью которой была получена серия циклических эфиров α -галогеноксимов **11** с высокими выходами. Также удалось разработать упрощённую процедуру, позволяющую получать эфиры α -галогеноксимов напрямую из пяти- и шестичленных циклических нитронатов **3** без выделения нестабильных бис(окси)енаминов **4** в чистом виде без снижения выхода. Полученные циклические эфиры α -галогеноксимов **11** были успешно трансформированы в целевые азиды **2** с выходами близкими к количественным.

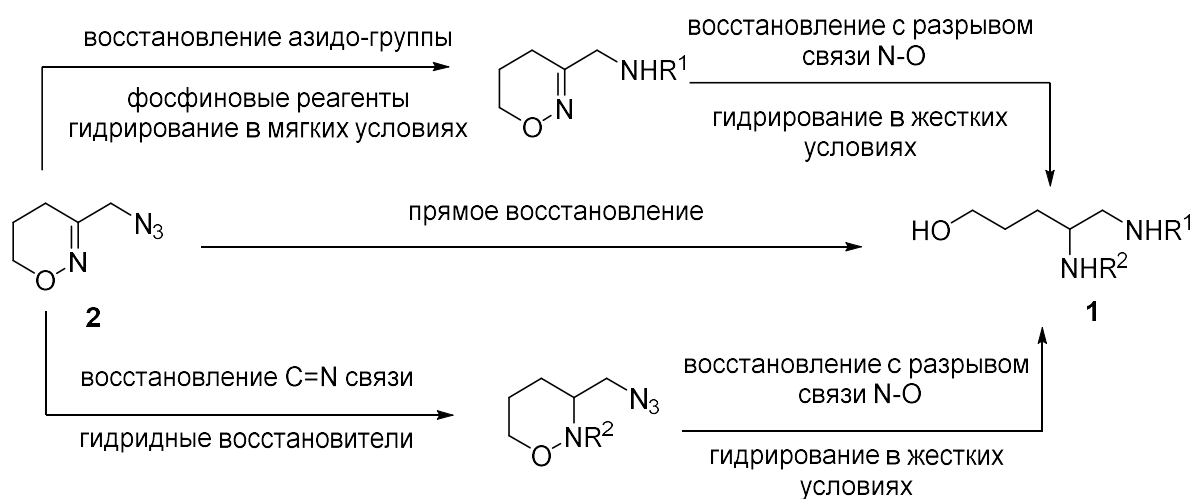
3.2 Восстановление циклических эфиров α -азидооксимов.

Восстановление циклических эфиров α -азидооксимов может рассматриваться как удобный подход к получению вицинальных диаминов, являющихся структурными фрагментами многих алкалоидов и лекарственных веществ. Также интерес представляет

использование шестичленных циклических О-эфиров α -азидоксимонов типа **2** для получения замещенных 2-аминометилпирролидинов (см. раздел 3.5.3).

Преимуществом такой стратегии является возможность одновременного и избирательного восстановления азидо- и оксиминовых фрагментов. Азидо-группа может быть восстановлена с помощью фосфиновых реагентов или в мягких условиях гидрирования, не затрагивая двойную C=N связь. Селективное восстановление оксиминового фрагмента может быть проведено с использованием гидридных восстановителей (схема 33). Постадийное восстановление может сопровождаться введением защитных групп на образующиеся амино-группы, что будет приводить к образованию несимметрично-замещенных по атомам азота 1,2-диаминов.

Схема 33



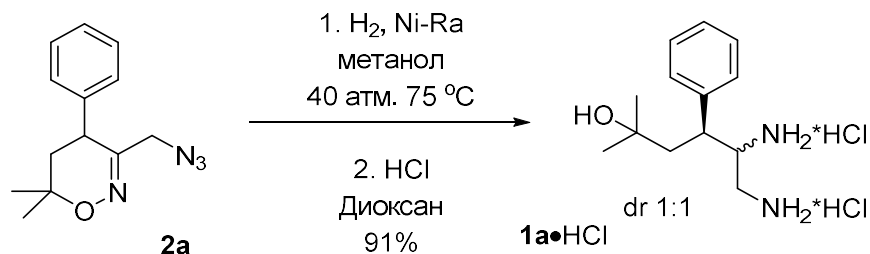
Для успешного превращения полученных циклических эфиров α -азидоксимонов в целевые 1,2-диамины **1**, требовалось определить оптимальный способ восстановления оксазинового цикла.

2.2.1 Восстановление шестичленных циклических эфиров α -азидоксимонов.

При прямом восстановлении шестичленного циклического эфира α -азидоксимонов водородом на никеле Ренея в метаноле 1,2-диаминоспирт **1a** был получен с высоким выходом, но в виде смеси двух диастереомеров с соотношением 1:1 (Схема 34)¹⁶.

¹⁶ Гидрирование оксазинов подробно описано в статьях 18 и 162

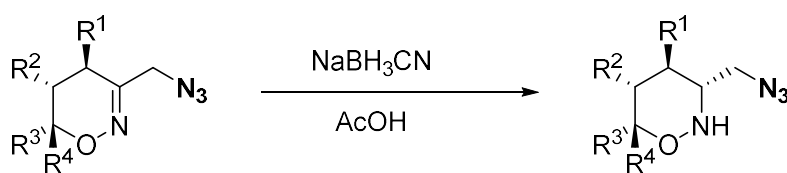
Схема 34

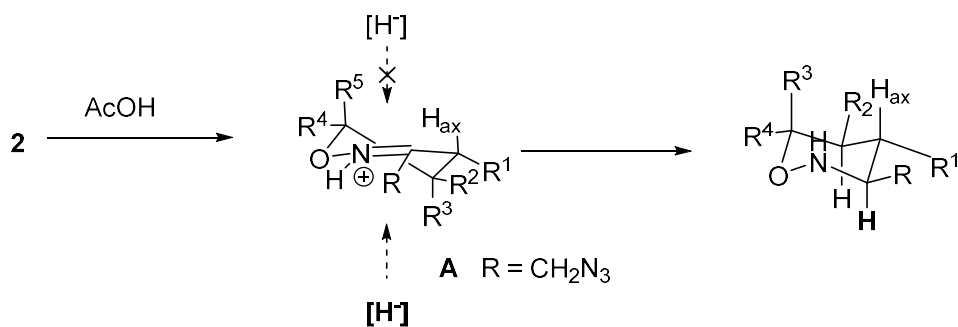
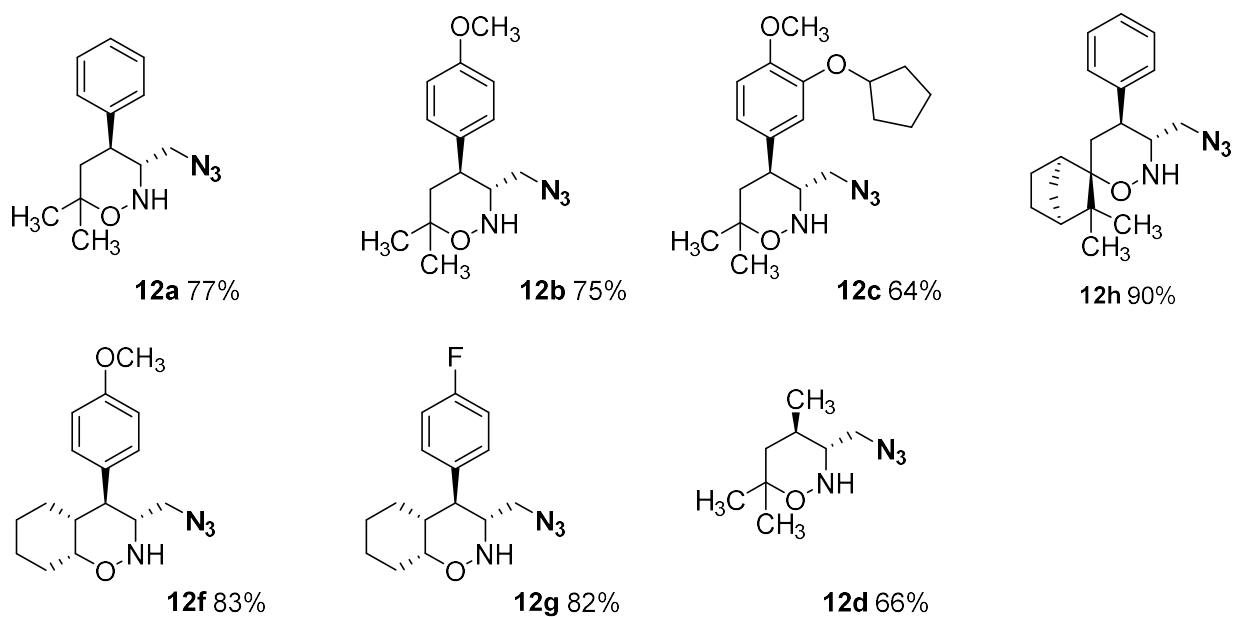


Для проведения стереоизбирательного восстановления двойной связи C=N была использована литературная методика, заключающаяся в использовании цианборгидрида натрия в уксусной кислоте в качестве восстанавливающего реагента (Схема 31) [18, 163-164]. Такая процедура эффективно превращает 5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин **2** в тетрагидрооксазин **12** исключительно с 3,4-транс расположением заместителей. При этом азидо-группа оказалась абсолютно инертна к действию цианборгидрида натрия.

Под действием уксусной кислоты **2** превращается в катион **A**, который имеет твист-конформацию оксазинового цикла [18]. Атака гидрид-аниона цианборгидрида натрия протекает с образованием H_{ax} у 3-С положения цикла, предположительно, по причине меньшего стерического взаимодействия с R^3/R^4 (Схема 35).

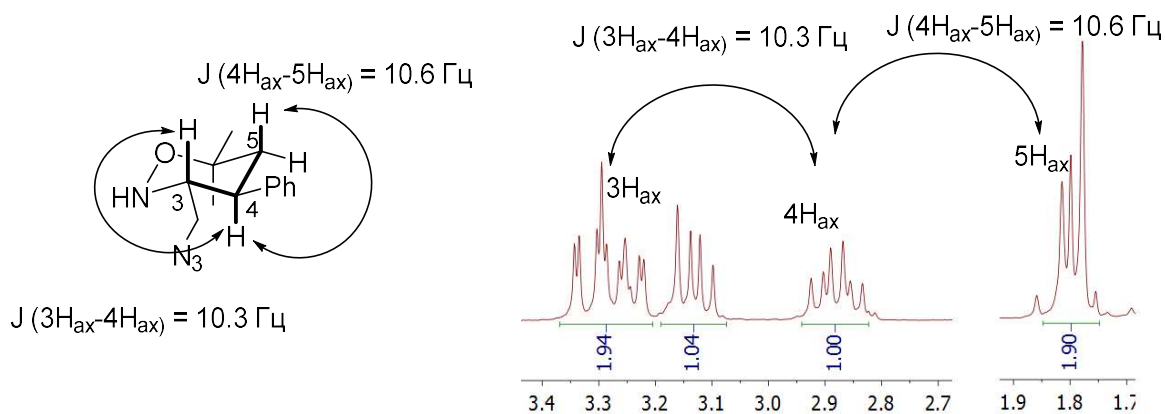
Схема 35





Относительная конфигурация заместителей тетрагидрооксазинов была установлена на основании данных ¹H-ЯМР спектроскопии (Рисунок 5). Для примера в продукте **12a** константа спин-спинового взаимодействия между протонами у 3-С и 4-С атомах цикла равна 10.3 Гц, что согласно Карплюсовской зависимости вицинальных КССВ свидетельствует об аксиальном расположении атомов водорода и заместителей (транс-расположении Ph и CH₂N₃, соответственно).

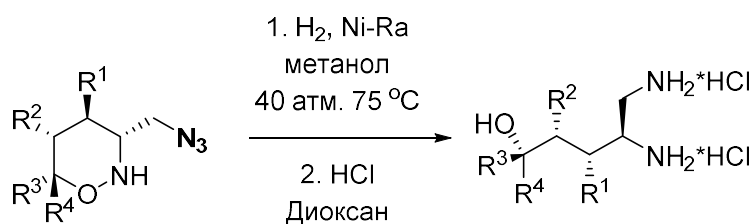
Рисунок 5

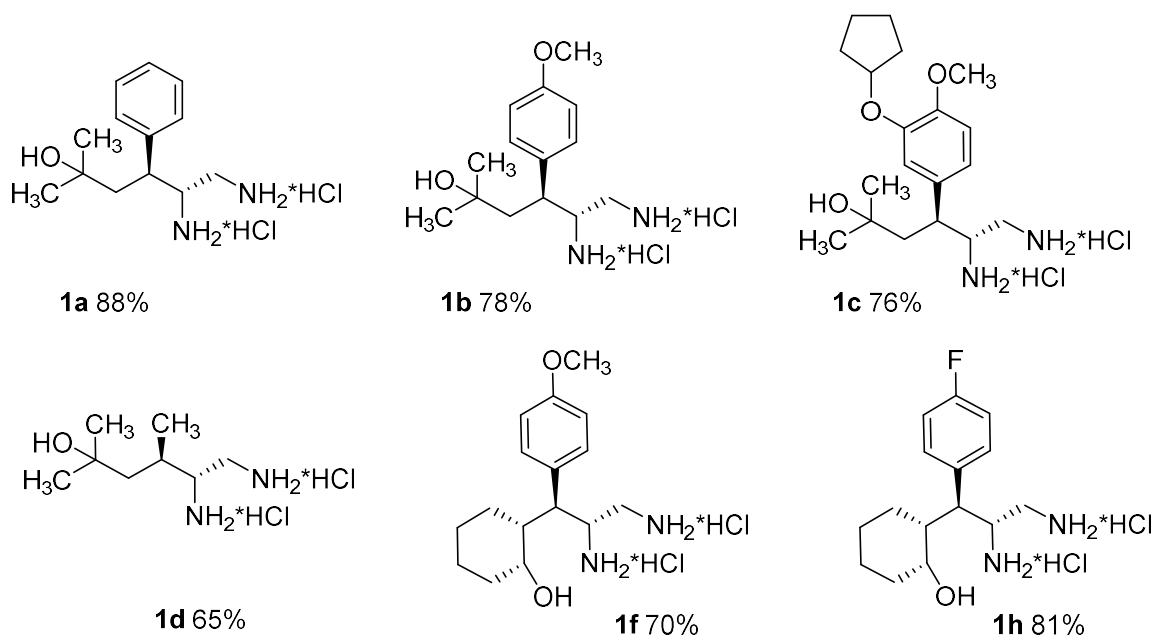


Дополнительные сведения о строении и чистоте соединений **12** были получены из данных ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY и HMQC ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения.

Каталитическое гидрирование вышеописанных тетрагидрооксазинов **12** водородом на никеле Ренея приводит к образованию целевых вицинальных диаминов, которые были выделены в виде дигидрохлоридов после обработки реакционной смеси, предварительно профильтрованной через диатомит, избытком соляной кислоты (Схема 36). Так как новых стереоцентров в этом процессе не образуется, а относительная конфигурация уже имеющихся не затрагивается, диамин **1** всегда образуется в виде индивидуального 1,2-анти диастереомера.

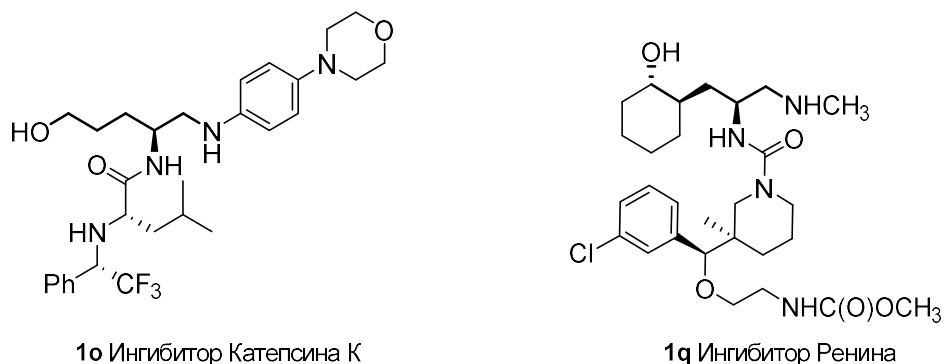
Схема 36





В качестве демонстрации синтетической ценности ε -диаминоспиртового скелета, имеющегося у полученных **1a-h** на рисунке 6 приведены примеры биологически активных соединений **1o** и **1q**, которые являются ингибиторами катепсина К и ренина соответственно ([14, 15]).

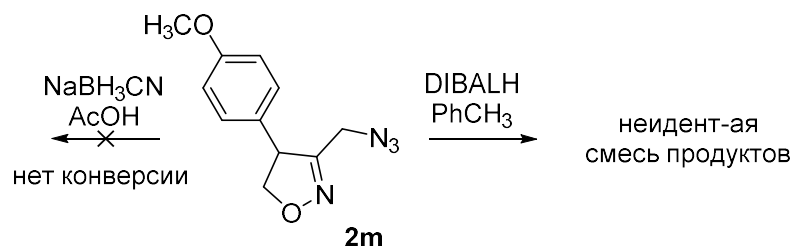
Рисунок 6



3.2.2 Восстановление пятичленных циклических эфиров α -азидооксимов.

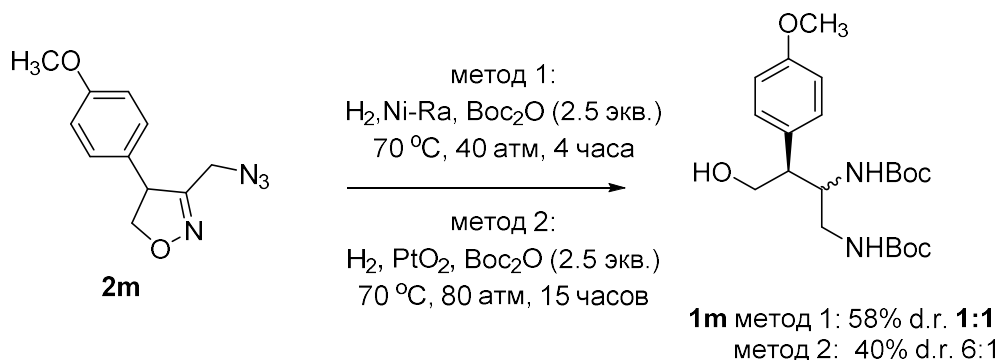
При обработке пятичленных циклических эфиров α -азидооксимов цианборгидридом натрия в уксусной кислоте трансформация гетероциклического каркаса не происходила (Схема 37). Это наблюдение хорошо соотносится с литературными данными по восстановлению изоксазольного цикла [164]. Применение других гидридных восстановителей для восстановления связи C=N (на примере **2m**) либо также не приводило к конверсии исходного субстрата ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$) либо давало неидентифицируемые смеси продуктов (DIBALH).

Схема 37



Восстановление водородом 3-азидометилизоксазола **2m** на никеле Ренея приводит к целевым вицинальным диаминам **1m**, выделяемых в виде смеси диастереомеров в соотношении 1:1. Использование катализатора Адамса позволило получить смесь с преобладанием одного диастереомера в соотношении 6:1. По причине низкой активности катализатора Адамса в данной реакции для достижения полной конверсии исходного пятичленного циклического эфира оксима **2m** требуются более жёсткие условия восстановления и большее время проведения реакции. Для более точного определения соотношения диастереомеров диамины были трансформированы в дикарбаматы **1m**, соотношение которых было определено методом ВЭЖХ. Относительную конфигурацию стереоцентров преобладающего стереоизомера установить не удалось (Схема 38).

Схема 38

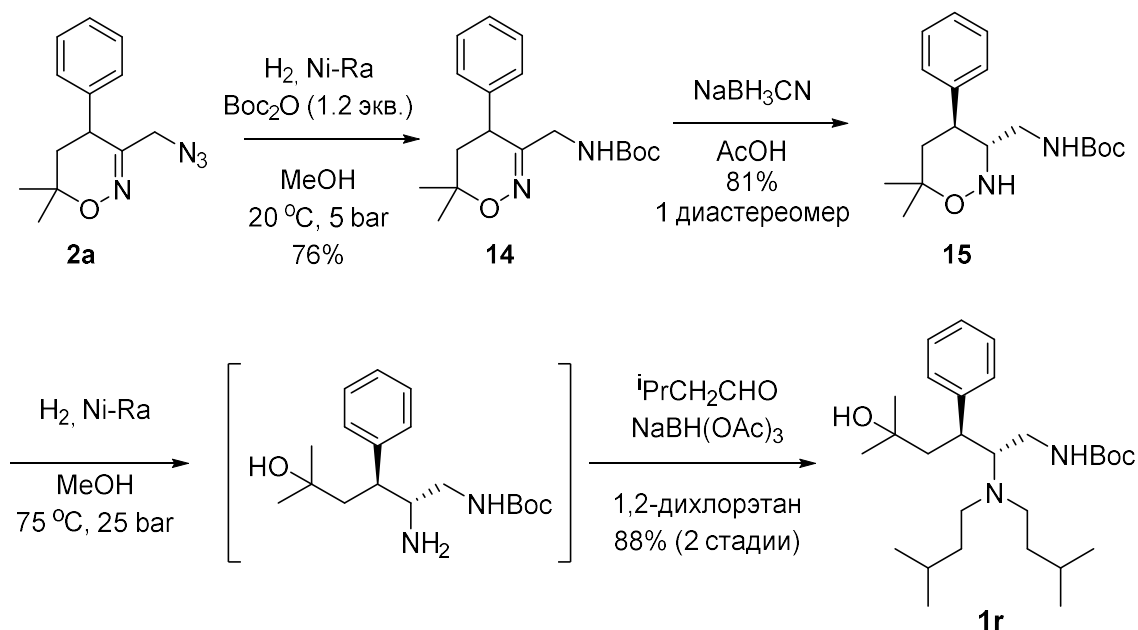


3.2.3 Синтез несимметрично замещённых 1,2-диаминов.

Постадийная функционализация азидогруппы и 1,2-оксазинового цикла является важным шагом на пути реализации стратегии синтеза несимметрично замещённых по атомам азота вицинальных диаминов (Схема 39). Для демонстрации применимости такого подхода нами был синтезирован несимметричный диамин **1r**. На первой стадии азидогруппа модельного оксазина **2a** была восстановлена водородом на никеле Ренея в мягких условиях, что позволило не затронуть двойную связь C=N оксиминового фрагмента. Образующаяся первичная аминогруппа моментально реагирует с находящимся в реакционной смеси ди-трет-бутилдикарбонатом с образованием карбамата **14**.

Аминометилдигидрооксазин **14**, при восстановлении цианборгидридом натрия в уксусной кислоте, диастереоселективно трансформировался в тетрагидрооксазин **15** аналогично 3-азидометил-замещённым аналогам, рассмотренным выше. Дальнейшее восстановление связи N-O при гидрировании в жёстких условиях приводило к монозащищенному 1,2-диамину, который после отделения от катализатора, был введён в реакцию восстановительного аминирования с 3-метилбутаналем в присутствии триацетоксиборгидрида натрия. Благодаря наличию защитной группы реакция проходит только по свободной амино-группе.

Схема 39

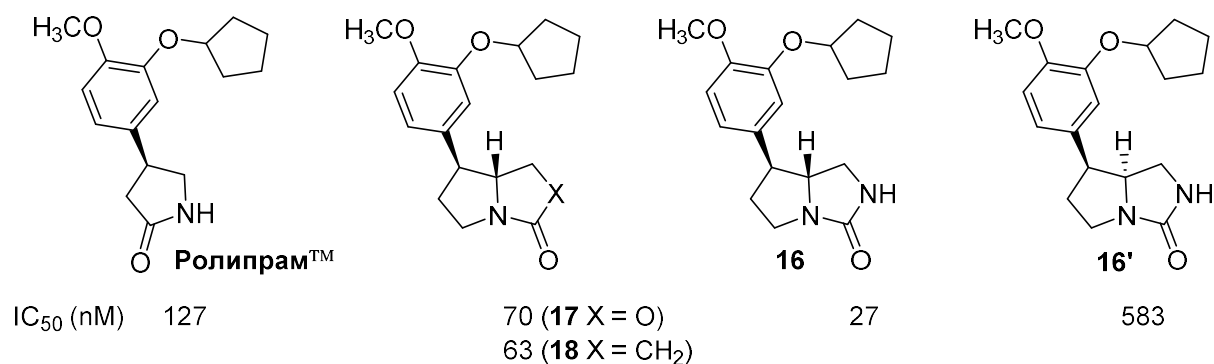


Таким образом, в данном разделе диссертационной работы предложены подходы к синтезу диастереомерно чистых полизамещённых 1,2-диаминам из циклических эфиров α -азидооксимов, основанные на селективном восстановлении азидо-группы и оксазинового фрагмента. В зависимости от условий гидрирования, процесс восстановления может либо проходить полностью до образования целевого 1,2-диамина либо затрагивать только азидо-группу. Восстановление двойной C=N связи в циклических эфирах оксимов **2** было проведено с высоким выходом и с образованием только одного диастереомера под действием мягкого гидридного реагента – цианоборгидрида натрия. Использование защитных групп позволило избирательно провести реакцию восстановительного аминирования только по одной аминогруппе, что после гидрирования привело к получению несимметричнозамещённого 1,2-диамина **1r**.

3.3 Применение α -азидооксимов в синтезе биологически активных соединений, синтез ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4Б.

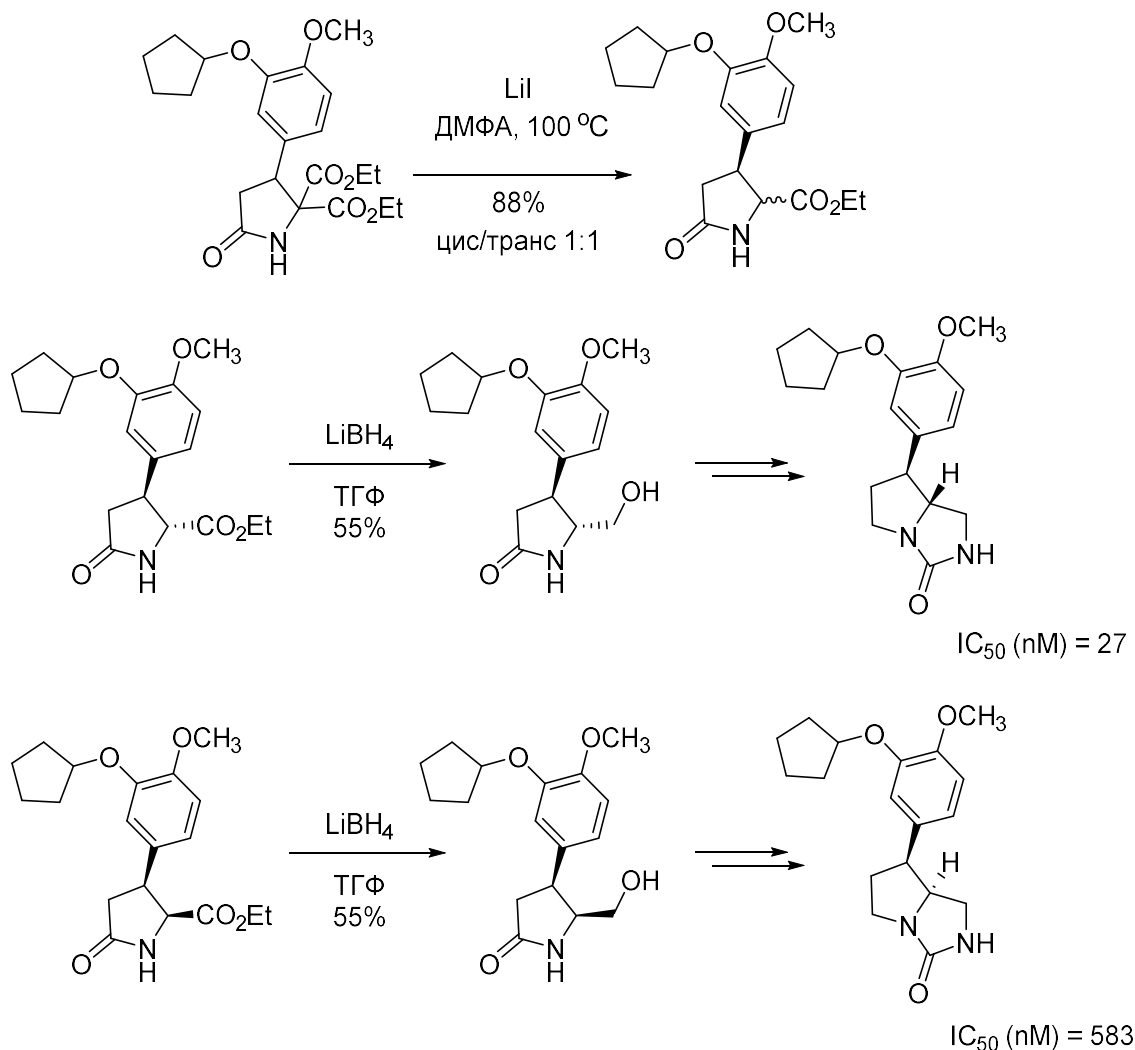
Разработанные в данной работе способы получения и восстановления циклических эфиров α -азидооксимов были применены для синтеза пирролоизоксазолона (СМРІ) **16** (рисунок 6). Это бигетероциклическое соединение было впервые получено в 1995 году [165] при поиске новых ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипа 4Б – потенциальных антидепрессантов [166 - 170] и лекарственных препаратов для лечения хронического обструктивного заболевания лёгких [166, 170-173]. Пирролоизоксазолон **16** был разработан как структурная модификация препарата Ролипрам [168] и показал самые высокие значения на испытаниях по ингибированию фосфодиэстеразы подтипа 4Б в ряду бициклических аналогов Ролипрама **16-18** (рисунок 7).

Рисунок 7



Литературный синтез осложнялся образованием двух диастереомеров пирролоизоксазолона **16** и **16'** на одной из стадий в соотношении 1:1, которые были разделены хроматографически (Схема 40). Кроме того, синтез, предложенный компанией ГлаксоСмитКляйн, не мог быть реализован асимметрически.

Схема 40

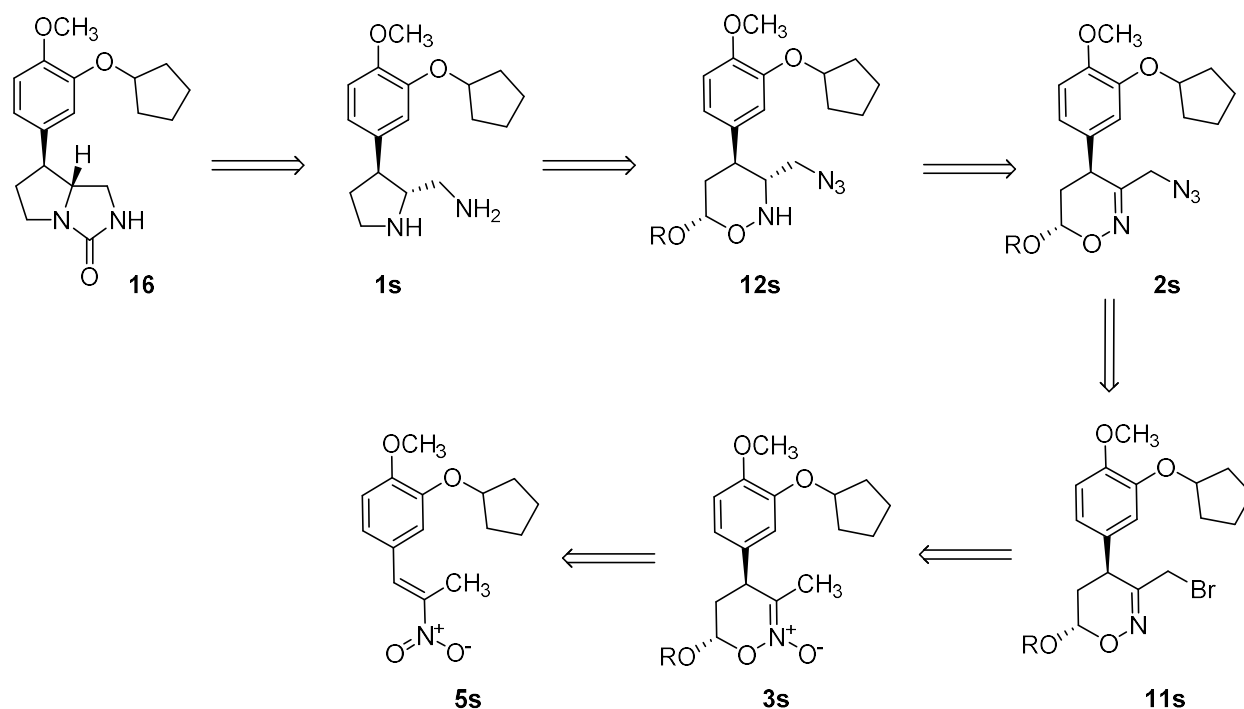


Концентрации полумаксимального ингибирования фосфодиэстеразы¹⁷ двух диастереомеров отличались более чем в двадцать раз в пользу SMPI-16, что подтверждает целесообразность проведения его стереоселективного синтеза.

Согласно предлагаемой в диссертационной работе стратегии синтеза, прямым предшественником пирролоизоксазолонa **16** является диамин **1s**, который может быть получен восстановлением эфира α -азидоксима **2s**. Предшественником эфира α -азидоксима **2s** в свою очередь, может быть бромид **11s**, получаемый в соответствии с изложенным в разделе 3.1.4 методом из шестичленного циклического нитроната **3s**. Последний может быть собран по реакции [4+2]-циклоприсоединения между виниловым эфиром и нитроалкеном **5s** (Схема 41).

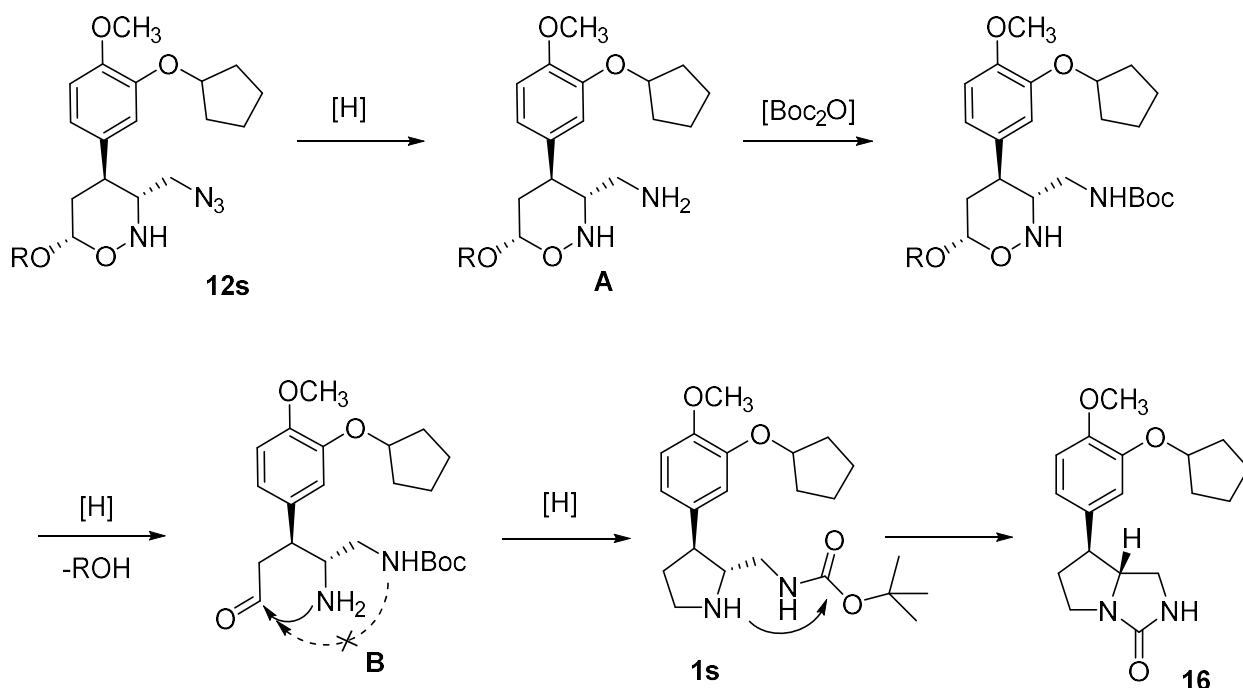
¹⁷Концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) – концентрация вещества при которой происходит ингибирование биологического процесса на 50 %.

Схема 41



Предполагаемый механизм превращения **12** в **16** стоит рассмотреть подробнее (схема 42). Аналогично описанной выше трансформации **2a** в **14**, сначала происходит восстановление водородом азидогруппы. Получающийся моно-амин **A** мгновенно реагирует с присутствующим в реакционной смеси ди-трет-бутил-дикарбонатом, взятом в одном эквиваленте. Дальнейшее восстановление приводит к раскрытию оксазинового цикла с образованием альдегида **B**. Внутримолекулярная реакция восстановительного аминирования может происходить только с аминогруппой у вторичного атома углерода, что приводит к селективному образованию 2-(N-Вос-аминометил)-пирролидина **1s**. Атака атомом азота цикла по карбаматному фрагменту будет приводить к целевому бициклическому пирролоизоксазолону **16**.

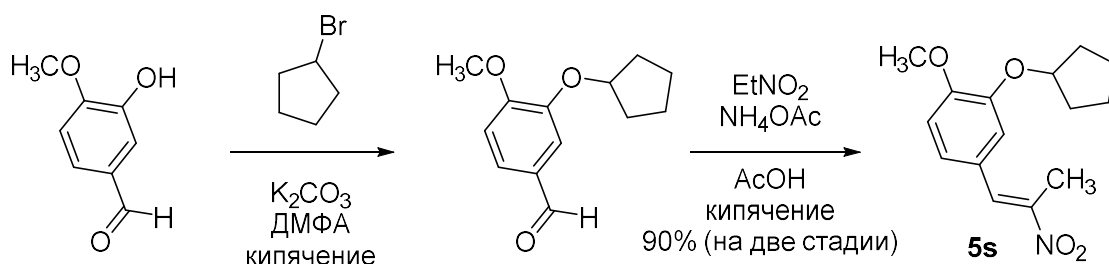
Схема 42



3.3.1 Рацемический синтез ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4Б.

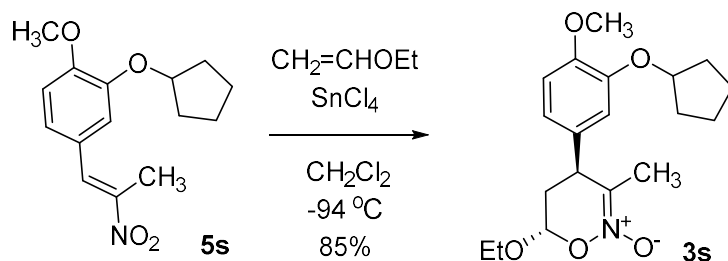
Нитроалкен был получен в две стадии из коммерчески доступного изованилина. На первой стадии был модифицирован ароматический фрагмент введением цикlopентильного заместителя по свободной гидроксигруппе. Затем полученный альдегид был введён в конденсацию Анри, сопровождающейся дегидротацией, в результате чего целевой нитроалкен **5s** был выделен с высоким выходом (Схема 43).

Схема 43



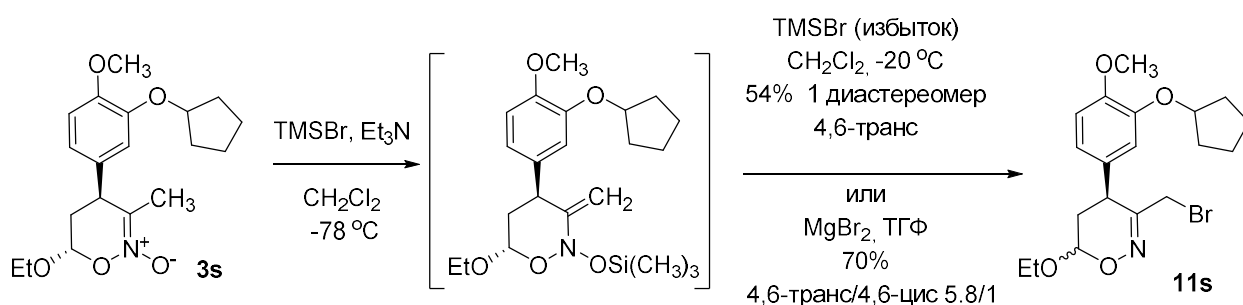
Нитроалкен был введён в [4+2]-циклоприсоединение с этилвиниловым эфиром в присутствии промотора – тетраоксида олова. Реакция проходит с высоким выходом и с высокой селективностью (d.r. более 20:1 в пользу 4,6-транс диастереомера) (Схема 44).

Схема 44



Превращение нитроната **3s** в бромид **11s** может быть осуществлено двумя способами (Схема 45). Генерация *in situ* бис(окси)енамина **4s** с последующим его взаимодействием с бромидом магния приводит к целевому бромиду с выходом 70%, однако продукт образуется в виде смеси диастереомеров с соотношением 5.8/1. Использование избытка триметилсилилбромида как источника бромидов, привело к снижению выхода до 54%, но более низкий выход продукта нивелируется отсутствием эимеризации стереоцентра при С-6 атоме оксазинового цикла. Образование одного диастереомера упрощает выделение продукта.

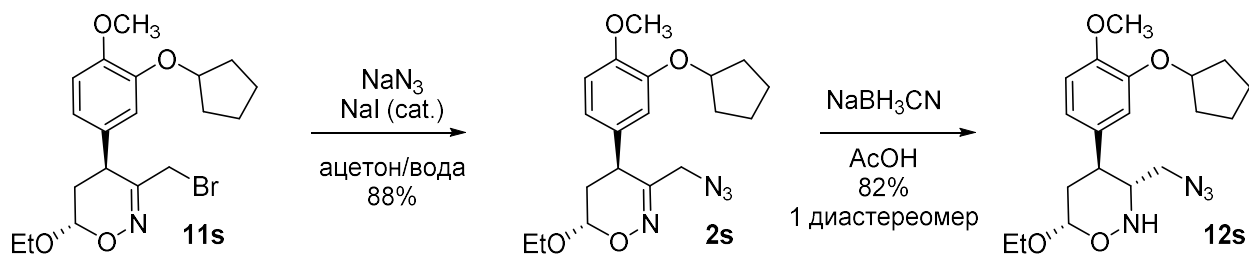
Схема 45



Нуклеофильное замещение атома брома в **11s** на азидо-группу под действием NaN_3 в водном ацетоне привело к азиду **2s** с выходом 88%.

На следующем этапе было произведено стереоселективное восстановление связи $\text{C}=\text{N}$ цианборгидридом в уксусной кислоте с образованием 3,4-*транс*-тетрагидрооксазина **12s** (Схема 46). На этой стадии был образован второй асимметрический центр целевой молекулы ингибитора ФДЭ.

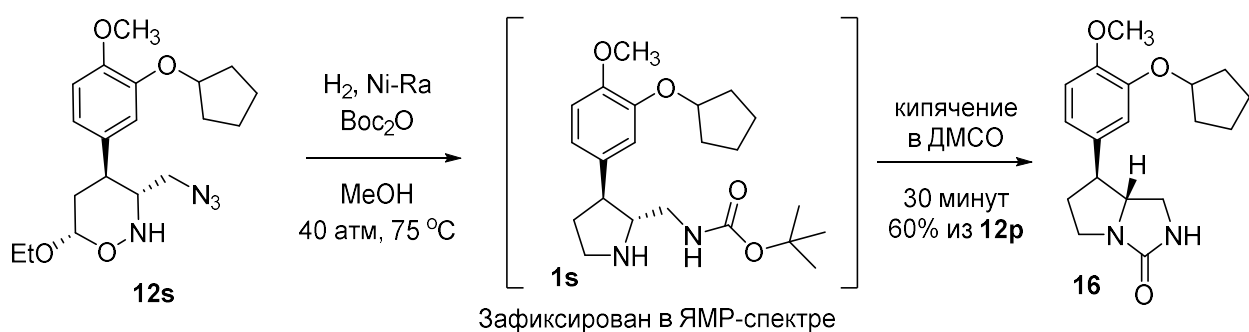
Схема 46



Заключительным этапом синтеза стало восстановительное сужение 1,2-оксанинового цикла **12s** до пирролидинового.

Так, восстановление полученного 3-азидометилтетрагидрооксазина **12s** водородом на никеле Ренея в присутствии одного эквивалента ди-трет-бутилдикарбоната ожидаемо приводит к целевому 2-аминометилпирролидину **1s**, защищенному по первичной аминогруппе (схема 47). Циклизация атома азота вторичной аминогруппы на карбаматный фрагмент не наблюдается ни в условиях гидрирования (75 °С) ни при кипячении в толуоле. Трансформация **12s** в целевой СМПИ **16** происходит лишь при кипячении в ДМСО в течении получаса. Пирролидин **1s** был введён в циклизацию без дополнительной очистки после фильтрации от катализатора через диатомит. Целевой пирролоизоксазолон был получен после упаривания ДМСО и колоночной хроматографии из **12s** с выходом 60% в виде одного диастереомера.

Схема 47



Таким образом, выход **16** на 8 стадий из изованилина составил 11%. Для сравнения литературный метод приводил к **16** с общим выходом 1% и включал 10 стадий. Это сравнение демонстрирует высокую эффективность предложенной стратегии стереоселективной сборки пирролоимидазолидинового каркаса.

2.3.2 Энантиоселективный синтез обоих энантиомеров пирролоизоксазолона

16.

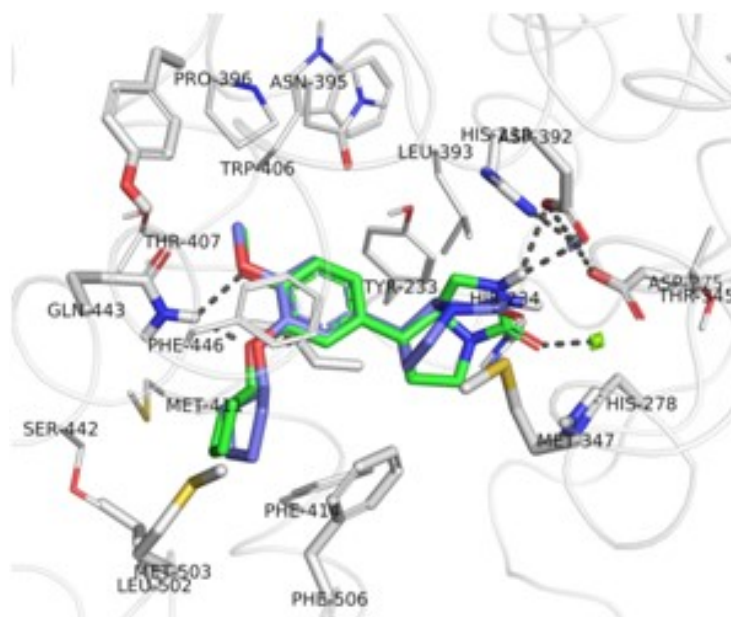
Литературный способ получения СМПИ **16** не является энантиоселективным и, соответственно, исследования биологической активности пирролоизоксазолона **16** были проведены сотрудниками компании GlaxoSmithKline для рацемических соединений. Расчёт энергии связывания¹⁸ для каждого из энантиомеров пирролоизоксазолона **16** с активным центром фосфодиэстеразы подтипа 4B методом молекулярного докинга предсказал, что (7S,7aR)-энантиомер должен образовывать более прочный комплекс с ферментом, чем (7R,7aS)-энантиомер.

На рисунке 7 представлены модели связывания энантиомеров **16** с ФДЭ 4B1 (PDB:3KKT), объясняющие причины разницы в энергии связывания. Оба энантиомера, согласно результатам расчётов, будут образовывать липофильные взаимодействия между остатком катехолового эфира и аминокислотами Phe414, Phe446, Phe506, Met411, Met503, Ile410, Tyr233 и Thr407 в активном центре фермента. Однако, для (7S,7aR)-**16** (выделен синим цветом) наблюдается связывание с ионом Mg²⁺, в то время как для его энантиомера такое взаимодействие не имеет места. Кроме того, NH-группа (7S,7aR)-**16** дополнительно образует водородную связь с остатком Asp392, которая не должна иметь место для (7R,7aS)-**16**.

По этой причине можно ожидать, что (7S,7aR)-**16** будет значительно более эффективным ингибитором ФДЭ 4, чем его энантиомер. Этот теоретически предсказанный результат делает весьма актуальной задачу синтеза индивидуальных энантиомеров пирролоимидазолидинона **16** для последующих расширенных фармакологических исследований.

¹⁸ Молекулярный докинг был проведён Владимиром Чупахиним (МГУ). При расчёте использовалась известная полноатомная модель ФДЭ 4B PDB:3KKT и программное обеспечение AutoDock Vina, MGL Tools.

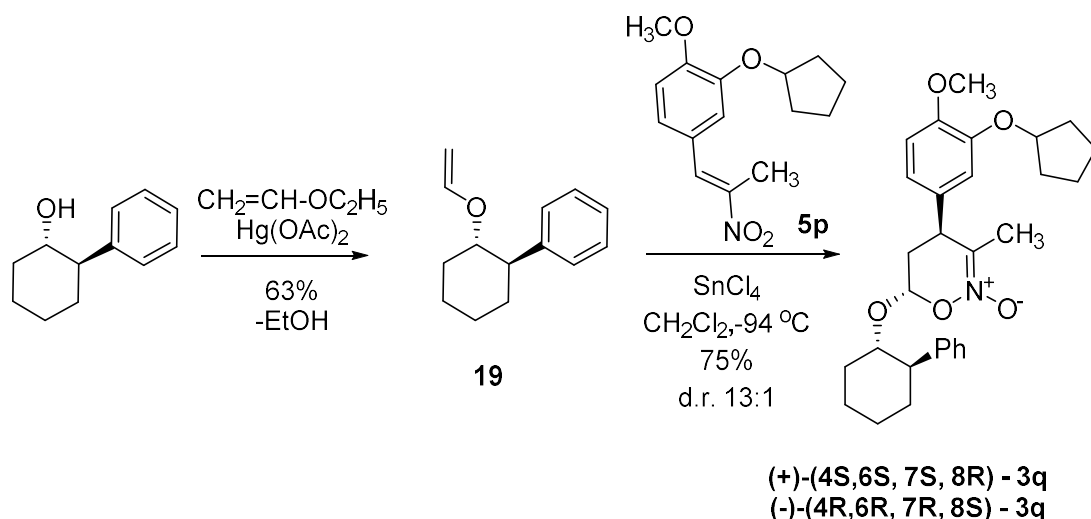
Рисунок 7



Для решения этой задачи, стратегия, использованная для получения рацемического продукта **16**, была модифицирована за счет введения хиральной вспомогательной группы в положение С-6 нитроната **3t** на стадии [4+2] циклоприсоединения нитроалкена **5s** к соответствующему хиральному виниловому эфиру **19**.

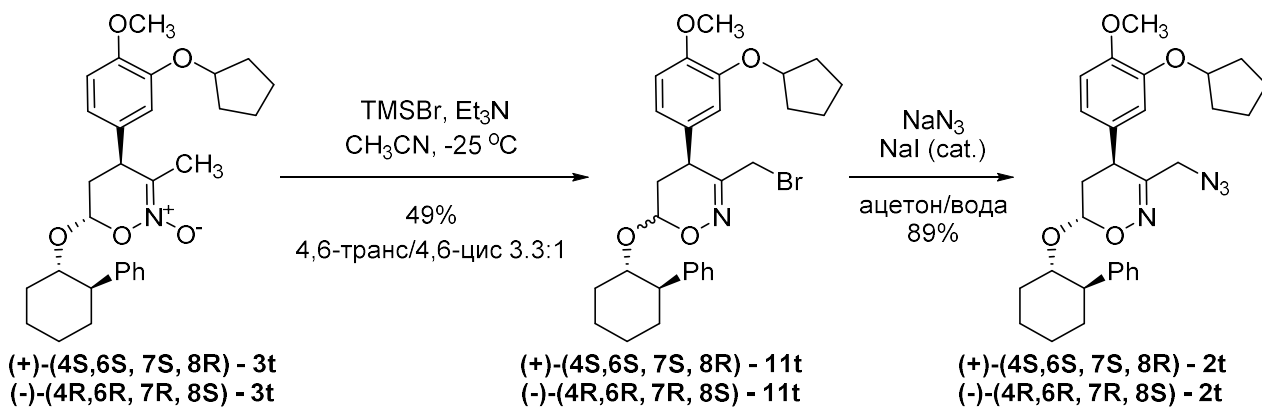
В качестве хирального вспомогательного реагента был взят *транс*-2-фенилциклогексанол, оба энантиомера которого являются коммерчески доступными соединениями. Каждый из энантиомеров фенилциклогексанола вводился в реакцию перевинилирования с этилвиниловым эфиром, активируемую ацетатом двухвалентной ртути. Применение полученного винилового эфира **19** для проведения энантиоселективной реакции [4+2]-циклоприсоединения было ранее описано в работах С. Э. Денмарка и нашей группы [174-175]. Несущий фармакофорный ароматический фрагмент нитроалкен **5s** вступал в реакцию [4+2]- циклоприсоединения с виниловым эфиром фенилциклогексанола с высоким выходом (75%) и, что особенно важно, исключительной диастереоселективностью (из четырех возможных диастереомеров получается два в соотношении 13 : 1) [176].

Схема 43



Два энантиомерных бромида **11t** были синтезированы из энантиомерных нитронатов **3t** аналогично описанному выше рацемическому синтезу **11s**. Действием избытка триметилсилилбромида на нитронаты **3t** в присутствии основания были получены целевые бромиды **11t** (в виде разделяемой смеси эпимеров¹⁹), атом брома в которых был легко замещён на азидо-группу в гетеро-фазных условиях помощью азиды натрия и каталитического количества йодида натрия (схема 44).

Схема 44

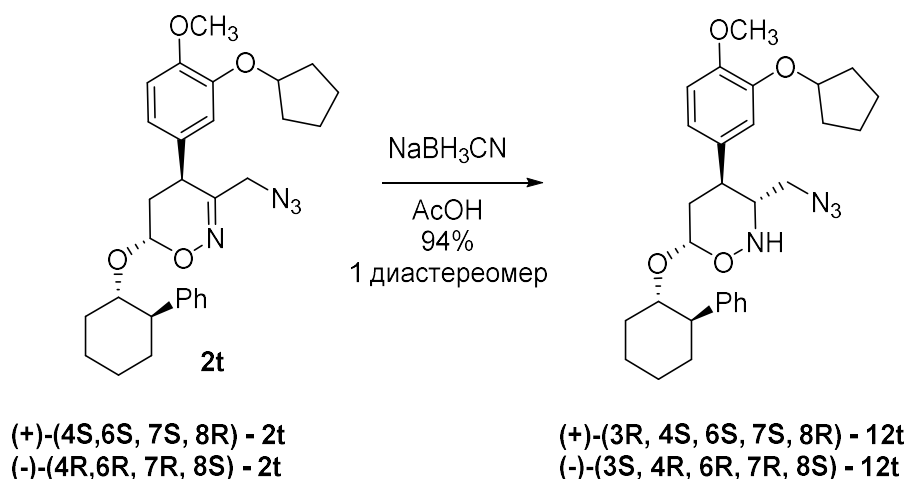


Восстановление связи C=N цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте проходило с выходом близким к количественному и с образованием одного диастереомера (схема 45) стереохимия которого, как и во всех предыдущих случаях, была подтверждена методами ЯМР-спектроскопии²⁰.

¹⁹ Нитронат **3t** был ранее получен в работе Сухорукова и Бойко, посвящённой асимметрическому синтезу соединения **18** [176]. В этой же работе была установлена абсолютная конфигурация стереоцентров в его энантиомерах.

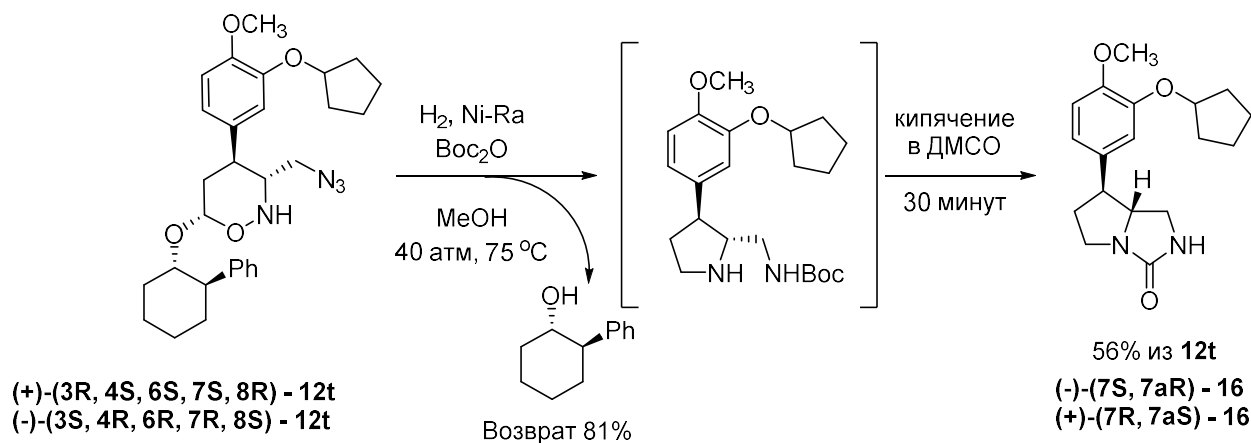
²⁰ Константа спин-спинового взаимодействия между протонами у 3-С и 4-С атомов цикла равна 11.0 Гц

Схема 45



Восстановление тетрагидрооксазина **12t** с последующей термической циклизацией ожидаемо приводит к пирролоизоксазолону **16** и возврату 81% хирального вспомогательного агента (схема 46). ^1H ЯМР-спектр и значения угла вращения плоскости поляризации света обоих энантиомеров регенерированного фенилциклогексанола совпадают с литературными данными, из чего следует, что он может быть снова введён в синтетическую последовательность.

Схема 46



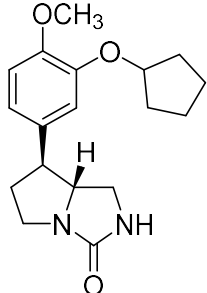
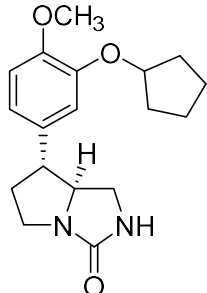
Таким образом, общий выход составил 11% на девять стадий. Важно отметить, что оба энантиомера ингибитора ФДЭ **16** были синтезированы впервые.

Строение **16** было подтверждено методами ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC и NOESY. Спектры ^1H и ^{13}C полностью совпадают с литературными данными для рацемической смеси. Значение значения угла вращения плоскости поляризации света обоих энантиомеров совпадает по модулю и противоположно по знаку. Энантиомерная чистота (ee), определенная с помощью хиральной высокоэффективной жидкостной

хроматографии²¹, составила 96% и 98% для (+) и (-)-энантиомера соответственно. Таким образом, полученные образцы индивидуальных энантиомеров **16** имели достаточную степень химической и оптической чистоты для проведения биологических испытаний.

Результаты биологических испытаний, проведённых *in vitro*²² показали, что значение концентрации полумаксимального ингибирования (-)-энантиомера СМРІ **16** на один порядок ниже чем у (+)-аналога (Таблица 4). Эти результаты хорошо соответствуют данным молекулярного моделирования и литературному значению концентрации полумаксимального ингибирования для рацемической смеси, которое примерно в два раза выше чем у чистого (-)-энантиомера.

Таблица 4

		Стереизомер	IC ₅₀ (nM)
(-)-(7S,7aR)-16	(+)-(7R,7aS)-16	(-)-(7S,7aR)-16	15
		(+)-(7S,7aR)-16	150
		<i>rac</i> - 16	27 (лит.)

Таким образом, благодаря этим исследованиям удалось впервые определить, что (-)-*(7S,7aR)*-энантиомер является наиболее активным из стереоизомеров **16**, и именно он наиболее перспективен для дальнейших расширенных биологических испытаний.

Подводя итог, в данном разделе диссертационной работы было продемонстрировано использование разработанных в предыдущих главах методов получения и постадийного восстановления циклических эфиров α-азидооксидов в полном синтезе высокоактивного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4B СМРІ **16** - потенциального лекарственного препарата для терапии ХОБЛ²³. Впервые был проведён диастереоселективный синтез **16**, который был в десять раз эффективнее описанного ранее в литературе. Также был впервые выполнен синтез обоих энантиомеров (-)-*(7S,7aR)*-**16** и (+)-*(7S,7aR)*-**16**, что позволило экспериментально определить значение концентрации полумаксимального ингибирования для каждого из них. Испытания показали, что

²¹ Условия разделения энантиомеров: хроматографическая колонка Chiralcel IA-3, смесь растворителей гексан/изопропанол в соотношении 95/5, скорость 1 мл/мин.

²² Исследования биологической активности было проведено компанией BPS Bioscience

²³ Хроническая обструктивная болезнь легких

(-)-(7S,7aR)-**16** является на порядок более активным ингибитором ФДЭ 4Б, чем его энантиомер (IC₅₀ 150 нМ) и его применение в два раза эффективнее чем рацемической смеси.

Выводы:

1. Предложена новая стратегия стереоселективной сборки полизамещенных вицинальных диаминов (диаминоспиртов и 2-аминометил-замещенных пирролидинов), основанная на получении и восстановлении циклических эфиров α -азидооксимов.
2. Проведено нуклеофильное присоединение азид-аниона к циклическим N-алкокси-N-силоксиенаминам, промотируемое ионами p- и d-металлов. Разработаны общие процедуры синтеза ациклических α -азидооксимов либо их циклических O-эфиров. Впервые показано влияние природы металла на направление нуклеофильного присоединения азид-аниона.
3. Разработан общий метод синтеза циклических эфиров α -азидооксимов из легкодоступных пяти- и шестичленных циклических нитронатов с промежуточным получением соответствующих эфиров α -галогеноксимов. В основе метода лежит ранее не известное металл-промотируемое присоединение галогенид-аниона к N,N-бис(окси)енаминам.
4. Разработаны общие методы хемо- и стереоселективного восстановления азидо- и оксимино-групп в циклических эфирах α -азидооксимов.
5. Впервые осуществлены диастереоселективный и энантиоселективный синтезы бициклического пирролоимидазолидинона СМРІ - высокоактивного селективного ингибитора фосфодиэстеразы подтипа 4В, который является потенциальным лекарственным препаратом для лечения хронического обструктивного заболевания лёгких.
6. В результате проведённых *in vitro* биологических испытаний установлено, что значение концентрации полумаксимального ингибирования (-)-энантиомера пирролоимидазолидинона СМРІ на один порядок ниже чем у (+)-аналога. Низкая наномолярная активность

(–)-СМРІ позволяет рассматривать его как кандидата для дальнейших расширенных биологических испытаний.

4. Экспериментальная часть

Реакции проводились в высушенной (150 °С) посуде. Каталитическое гидрирование проводили в стальном автоклаве (Parr) с внешним нагревом и перемешиванием. 1D и 2D ЯМР спектры регистрировали при комнатной температуре на приборах: Bruker AM 300 (1H: 300.13 МГц, 13C: 75.47 МГц, ²⁹Si: 59.63 МГц) и Bruker WM-250 (1H: 250 МГц, 13C: 62.5 МГц) для растворов в CDCl₃, если не оговорено иное. Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале (d) относительно растворителя как внутреннего стандарта [177]. Константы спин-спинового взаимодействия J приведены в герцах (Hz). Мультиплетность сигналов обозначена как: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет) и br (уширенный). Определение конфигурации (E или Z) двойной связи C=N в оксимах 3,5,6 и 8 проводили на основании данных спектров ЯМР ¹³C: сигнал атома углерода, находящегося в син-положении к окси-группе является более сильнополюсным по сравнению с сигналом того же атома углерода в противоположном изомере [178].

Элементные анализы выполнены в лаборатории микроанализа Института Органической Химии им. Н.Д. Зелинского. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе Bruker MicroTOF. ИК спектры регистрировали в тонком слое на приборе Bruker Vector 22.

Температуры плавления (т. пл.) определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Анализ методом ТСХ проводили на пластинках “Merck” или “Sigma-Aldrich” (SiO₂) с QF-254 индикатором. Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы и/или раствора нингидрина в этаноле и/или анисового альдегида и серной кислоты в этаноле.

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck Kieselgel 40-60 μм 60A.

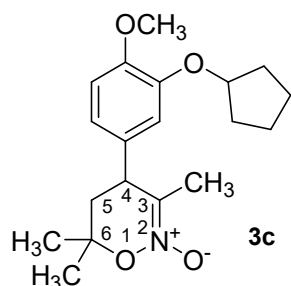
Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CHCl₃, CH₂Cl₂, NEt₃, 2,3-дигидрофуран, TMSBr, TMSOTf (все CaH₂). Уксусную кислоту перекристаллизовывали. Следующие реагенты получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldich) и использовались без дополнительной очистки: Zn(OTf)₂, этилвиниловый эфир, изобутилен, циклогексен, 4-метоксибензальдегид, 4-фторбензальдегид, нитроэтан, н-бутиламин, SnCl₄, NaBH₃CN, (tBuOCO)₂O, никель Ренея (50 % суспензия в воде).

Brine – насыщенный раствор NaCl в воде.

Следующие соединения приготовлены по литературным методикам:

4-метокси-3-циклопентилокси-бензальдегид [179], нитроалкен **5s** [180], нитронаты **3a** [161], **3b** [160], **3d** [160], **3e** [7], **3f** [161], **3i** [181], **3n** [161], **3s** [180], **3t** [176] и енамины **4a** [161], **4b** [181], **4d** [182], **4e** [161], **4f** [150], **4n** [150], бромиды **11n** [7] и **11s** [4].

Эксперимент к главе 3.1.1



4-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-2-оксид **3c**

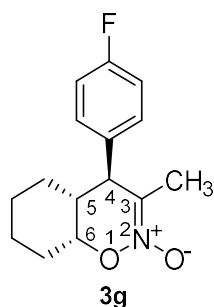
Получен по методике аналогичной литературной [161].

Выход: 67%. Белые кристаллы (т.п. = 126 - 127°C). $R_f = 0.22$ (EtOAc/Гексан = 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 6.80$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.68 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.73 (m, 1H, CH-O), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (ddd, $J = 11.3, 7.7, 1.5$ Hz, 1H, CH-Ar), 2.08 (dd, $J = 13.9, 7.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.91 (dd, $J = 13.9, 11.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.97 – 1.76 и 1.66 – 1.53 (2 m, 6H и 2H, 4 CH_2 циклоп.), 1.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 и 1.39 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 149.57, 148.17$ (2 $=\text{C-O}$), 132.38 (C_{Ar}), 122.27 (C=N), 120.19, 114.32 и 112.31 (3 CH_{Ar}), 81.18 (C-O), 80.46 (CH-O), 56.06 (OCH_3), 42.76 (CH-Ar), 41.55 (CH_2), 32.69 и 23.96 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 27.77, 22.11 и 17.14 (3 CH_3) мд.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. Найдено C, 68.42; H, 8.10; N, 4.21.



(4S*,4aR*,8aR*)-4-(4-фторфенил)-3-метил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,2-бензооксазин 2-оксид **3g**.

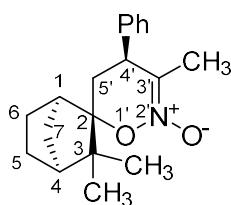
Получен по методике аналогичной литературной [161].

Выход: 71%. Белые кристаллы (т.п. = 120 - 124°C). $R_f = 0.11$ (EtOAc/Гексан = 1:3).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 7.18 – 6.94 (m, 4H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ и o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.53 (s, 1H, CH-O), 3.36 (s, 1H, CH-Ar), 2.00 (m, 1H, CH), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.77 – 1.54 и 1.52 – 1.20 (2 m, 5H и 3H) мд.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, COSY, HMQC) δ = 161.98 (d, $J(\text{C-F}) = 247.1$ Hz, C-F), 137.15 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 129.23 (d, $J(\text{C-F}) = 7.9$ Hz, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 119.44 (C=N), 115.98 (d, $J(\text{C-F}) = 21.6$ Hz, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 75.29 (CH-O), 49.38 (CH-Ar), 39.94 (CH), 28.64, 27.43, 24.52 и 19.81 (4 CH_2), 18.72 (CH_3) мд.

Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$: C, 68.42; H, 6.89; N, 5.32. Найдено C, 68.20; H, 6.88; N 5.34.



3h

**(1R,2S,4S,4'S)-3,3,3'-триметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро-
[бицикло-[2.2.1]-гептан-2,6'-[1,2]оксазин]-2'-оксид 3h**

Получен по методике аналогичной литературной [161].

Выход: 81%. Белые кристаллы (т.п. = 143–145 °С, перекр. из гексана). $R_f = 0.70$ (EtOAc/гексан = 1:3)

$[\alpha]_D = -38.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 27°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HSQC, NOESY) δ = 7.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H, m- C_6H_5), 7.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H, p- C_6H_5), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H, o- C_6H_5), 3.53 (dd, $J = 7.4, 10.7$ Hz, 1 H, 4'- H_{ax}), 2.47 (d, $J = 4.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.30 (m, 2 H, 7-Н и 5'-Н), 1.89–1.80 (m, 2 H, 4-Н и 5'-Н), 1.84 (s, 3 H, 8-Н), 1.44–1.29 и 1.67–1.55 (2 m, 2H и 2 H, 5-Н и 6-Н), 1.24 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H, 7-Н), 0.90 и 1.14 (2 s, 3 H и 3 H, 2 CH_3) мд

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.47 MHz, DEPT, HSQC) δ = 140.6 (i- C_6H_5), 129.1, 127.8 и 127.6 (o-, m-, p- C_6H_5), 122.1 (C-3'), 92.3 (C-6'), 49.3 (C-4), 44.9 (C-3), 44.1 (C-4'), 42.5 (C-1), 34.8 (C-7), 33.4 (C-5'), 23.7 и 22.5 (2 CH_3), 23.7 и 22.4 (C-5 и C-6), 17.2 (C-8) мд.

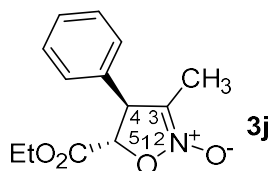
Характеристичные 2D NOESY корреляции: 4'- H_{ax} /1-Н.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C, 76.22; H, 8.42; N, 4.68. Найдено: C, 75.92; H, 8.27; N, 4.60.

Общая методика для синтеза пятичленных циклических нитронатов 3j-l:

К раствору сульфониевого илида **7** в CH_2Cl_2 (0.5 M) при перемешивании был добавлен

нитроалкен **5** (0,9 эквивалента). После полного растворения нитроалкена перемешивание было прекращено и раствор был выдержан 16 часов при комнатной температуре. Затем метилен был упарен на ротационном испарителе и продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/гексан 1:10 > 1:3) или перекристаллизации.



Этил-(4,5-транс)-3-метил-4-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат-2-оксид **3j**

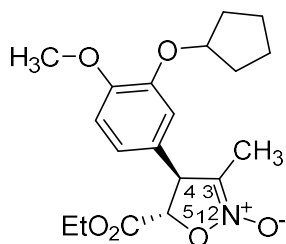
Выход: 98%. Белые кристаллы (т.п. = 67 - 69°C).

Перекристаллизован из CH₃O'Bu

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.46 – 7.30 (м, 3H, *m*- и *p*-C₆H₅), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 4.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH-CO₂Et), 4.52 (br s, 1H, CH-C₆H₅), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 168.75 (C=O), 137.12 (*i*-C₆H₅), 129.63, 128.91 и 127.53 (*p*-, *m*- и *o*-C₆H₅), 113.30 (C=N), 78.27 (CH-CO₂Et), 62.44 (OCH₂CH₃), 55.98 (CH-Ar), 14.19 и 10.84 (2 CH₃) мд.

Вычислено для C₁₃H₁₅FNO₄: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Найдено C, 62.56; H, 6.01; N, 5.69



3l

Этил-(4,5-транс)-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат-2-оксид **3l**

Выход: 79%. Белые кристаллы (т.п. = 94 - 95°C).

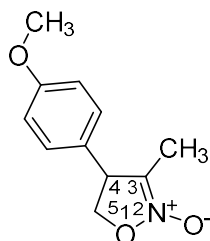
Перекристаллизован из CH₃O'Bu

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH-CO₂Et), 4.75 (m, 1H, CH-O), 4.46 (dd, *J* = 4.8, 1.0 Hz, 1H, CH-Ar), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.04 – 1.77 и 1.69 – 1.54 (2 m, 8H, 4 CH₂ циклоп.), 1.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 168.77 (C=O), 150.47 и 148.51 (2 =C-O), 129.17 (CAr), 119.82, 113.63 и 112.48 (3 CH_{Ar}), 113.36 (C=N), 80.64 и 78.51 (CH-O и CH-CO₂Et), 62.33

(OCH₂CH₃), 56.12 и 55.69 (OCH₃ и CH-Ar), 32.74 и 24.04 (2 CH₂-CH₂), 14.11 и 10.76 (2 CH₃) мд.

HRMS: вычислено для [C₁₉H₂₆NO₆]⁺ 364.1755; Найдено +364.1750.



3m

**4-(4-Метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-2-оксид
3m.**

Получен по методике аналогичной литературной [155].

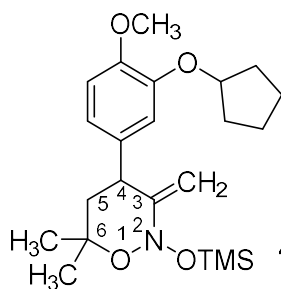
Выход: 48%. Белые кристаллы (т.п. = 86 - 89°C (пер. из этанола).

R_f = 0.34 (EtOAc/гексан = 1:3)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 4.73 (dd, J = 8.5, 7.7 Hz, 1H, CH₂-O), 4.37 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H, CH₂-O), 4.23 (dd, J = 7.7, 7.2 Hz, 1H, CH-Ar), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.83 (s, 3H, CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 159.61 (=C-O), 129.66 (p-C₆H₄OCH₃), 128.63 (m-C₆H₄OCH₃), 115.14 (C=N), 114.67 (o-C₆H₄OCH₃), 70.98 (5-C), 55.30 (OCH₃), 51.86 (CH-Ar), 10.62 (CH₃) мд.

Вычислено для C₁₁H₁₃NO₃: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76. Найдено C, 63.72; H, 6.24; N, 6.77.



4-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6,6-метил-3-метил-4,5-2-[(триметилсилил)окси]-оксазинан 4c

Получен по методике аналогичной литературной [150].

Выход: 92% из **3c**. Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре.

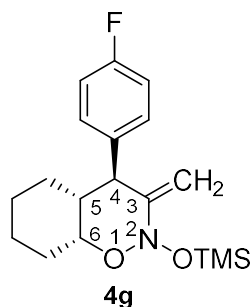
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 6.84 – 6.76 (m, 3H, 3 CHAr), 5.00 (s, 1H, =CH₂), 4.80 – 4.73 (m, 1H, CH-O), 3.99 (s, 1H, =CH₂), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H, CH-Ar), 2.00 (dd, J = 13.3, 13.1 Hz, 1H, CH₂), 1.74 (dd, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H, CH₂), 1.94 – 1.78 и 1.66 – 1.56 (2 m, 6H и 2H, 4 CH₂ циклоп.), 1.51 и 1.31 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃), 0.24 (s, 9H, Si(CH₃)₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 158.61 (C=C-N), 149.05 и 147.47 (2 =C-O), 133.57 (CAr), 120.89, 115.92 и 111.90 (3 CHAr), 96.97 (C=C-N), 80.39 (CH-O), 76.77 (C-O), 56.05

(OCH₃), 42.42 (CH-Ar), 43.96 (CH₂), 32.75 и 23.97 (2 CH₂-CH₂), 28.99 (2 CH₃), -0.70 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (39.76 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 25.78 мд.

HRMS: вычислено для [C₂₂H₃₆NO₄Si]⁺ 406.2409; Найдено 406.2408.



**(4S*,4aR*,8aR*)-4-(4-Фторфенил)-3-метилен-2-
[(триметилсилил)окси]октагидро-2H-1,2-бензоксазин 4g.**

Выход: 87% из **3g**. Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 2:1). Получен по методике аналогичной литературной [150].

Основной конформер: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.52 – 7.40 (m, 2H, m-C₆H₄F), 7.11 – 6.96 (m, 2H, o-C₆H₄F), 5.28 (s, 1H, =CH₂), 4.60 (s, 1H, =CH₂), 4.40 (br s, 1H, CH-O), 3.53 (m, 1H, CH-Ar), 2.31 – 1.18 (m, 9H, CH и CH₂ циклогекс.), 0.29 (s, 9H, Si(CH₃)₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 161.30 (d, J = 243.7 Hz, C-F), 152.53 (C=C-N), 135.6 (p-C₆H₄F), 129.26 (d, J = 7.4 Hz, m-C₆H₄F), 114.80 (d, J = 21.2 Hz, o-C₆H₄F), 99.73 (C=C-N), 72.03 (CH-O), 51.69 (CH-Ar), 42.49 (CH), 29.91, 27.55, 25.66 и 20.20 (4 CH₂), -0.74 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 26.60 мд.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = - 116.72 (tt, J = 8.5, 4.5 Hz) мд.

Второй конформер:

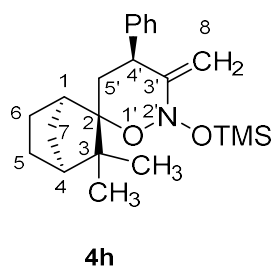
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.21 – 7.35 (m, 2H, m-C₆H₄F), 7.11 – 6.96 (m, 2H, o-C₆H₄F), 4.92 (s, 1H, =CH₂), 4.4 (br s, 1H, =CH₂), 4.03 (s, 1H, CH-O), 3.49 (m, 1H, CH-Ar), 2.31 – 1.18 (m, 9H, CH и CH₂ циклогекс.), 0.29 (s, 9H, OSi(CH₃)₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 161.30 (d, J = 244 Hz, C-F), 152.53 (C=C-N), 135.6 (p-C₆H₄F), 130.75 (d, J = 7.0 Hz, m-C₆H₄F), 115.20 (d, J = 29.0 Hz, o-C₆H₄F), 99.40 (C=C-N), 72.52 (CH-O), 47.81 (CH-Ar), 41.94 (CH), 27.84, 22.55, 22.25 и 20.20 (4 CH₂), -0.74 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 25.34 мд.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = - 115.45 (tt, J = 9.1, 5.3 Hz).

HRMS: вычислено для $[C_{18}H_{27}FNO_2Si]^+$ 336.1790; Найдено 336.179.



**(1R,2S,4S,4'S)-3,3-диметил-3'-метилден-4'-фенил-
-2'-(триметилсил)окси-спиро-[бицикло-[2.2.1]-гептан-
2,6'[1,2]оксазинан] 4h**

Получен по методике аналогичной литературной [150].

Выход: 90% из **3h**. Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. $[\alpha]_D = +52.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$, $27^\circ C$).

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, COSY, HSQC) $\delta = 7.39-7.27$ (m, 5H, o-, m-, p- C_6H_5), 4.98 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, 8-H), 3.85 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 8-H), 3.61 (dd, $J = 6.1, 11.5$ Hz, 1H, 4'-H_{ax}), 3.25 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 1-H), 2.26 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 7-H), 2.01 (dd, $J = 11.5, 13.1$ Hz, 1H, 5'-H_{ax}), 1.97 (dd, $J = 6.1, 13.1$ Hz, 1H, 5'-H_{eq}), 1.78 (s, 1H, 4-H), 1.48–1.59 и 1.27–1.41 (2 m, 2H и 2H, 5-H и 6-H), 1.20 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, 7-H), 1.06 и 0.90 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3), 0.27 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$] мд.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, DEPT, HSQC) $\delta = 158.6$ (C-3'), 141.2 (i- C_6H_5), 128.9, 128.5 и 127.0 (o-, m-, p- C_6H_5), 96.5 (C-8), 88.1 (C-2), 49.7 (C-4), 45.0 (C-3), 43.5 (C-4'), 42.7 (C-1), 35.1 (C-5'), 34.9 (C-7), 24.1 и 23.3 (C-5 и C-6), 24.0 и 22.9 (2 CH_3), -0.6 [$Si(CH_3)_3$] мд.

^{29}Si NMR (59.63 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 25.9$ мд.

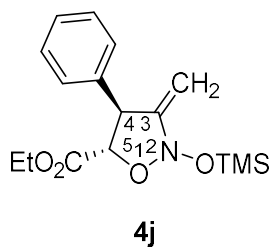
HRMS: вычислено для $[C_{22}H_{34}NO_2Si]^+$ 372.2353; Найдено 372.2346.

HRMS: вычислено для $[C_{22}H_{33}NO_2SiNa]^+$ 394.2173; Найдено 394.2163.

Общая методика для синтеза пятичленных циклических N-окси-N-силокси-енаминов 4j-m:

К раствору нитроната **3** в CH_2Cl_2 (0,5M p-p) в атмосфере аргона при перемешивании добавили триэтиламин (1,5 экв) и охладили смесь до $-78^\circ C$. Затем через септу был добавлен триметилсилилбромид (1,4 экв) и реакционную смесь выдержали при $-25^\circ C$ в течение 16 часов, а затем при $0^\circ C$ в течении 24 часов. После чего она была вылита в смесь гексана (25 мл) и 0,25M раствора $NaHSO_4$ (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (25 мл),

насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и продукт сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.) до постоянной массы. Полученные N-окси-N-силокси-енамины **4j-1** были далее использованы без дополнительной очистки и хранились в виде растворов в CH₂Cl₂ (0,5M) при -30°C по причине своей нестабильности.



Этил-(4,5-Транс)-3-метилен-4-фенил-2-[(триметилсил)окси]-изоксазолидин-5-карбоксилат **4j.**

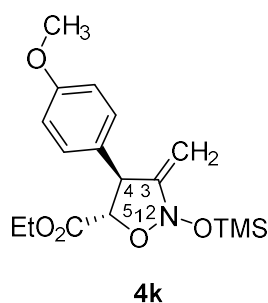
Выход: 533 мг (73%²⁴ из **3j**). Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 1.4:1).

Оба конформера: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.50 – 7.25 (m, 5H, o-, m- и p-C₆H₅), 5.19 и 5.14 (d, J = 1.6 Hz и s, 1H, =CH₂), 5.03 и 4.65 (d, J = 9.2 Hz и d, J = 4.1 Hz, 1H, CH-CO₂Et), 4.96 и 4.32 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz и d, J = 9.2 Hz, 1H, CH-C₆H₅), 4.63 и 4.48 (2 s, 1H, =CH₂), 4.35 – 4.17 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1.33 и 1.25 (t, J = 7.1 Hz и t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.31 и 0.27 (2 s, 9H, OSi(CH₃)₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 170.99 и 168.72 (C=O), 161.01 и 160.90 (C=C-N), 140.02 и 138.43 (i-C₆H₅), 129.52, 129.02, 128.93, 128.67, 128.31 и 127.41 (p-, m- и o C₆H₅), 102.65 (C=C-N), 85.80 и 83.94 (CH-CO₂Et), 61.50 и 61.42 (OCH₂CH₃), 53.59 и 49.17 (CH-Ar), 14.15 и 14.04 (OCH₂CH₃), -0.30 и -0.59 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (60 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 25.84 мд.

HRMS: вычислено для [C₁₆H₂₄NO₄Si]⁺ 322.1469 Найдено 322.1473.



Этил-(4,5-Транс)-4-(4-метоксифенил)-3-метилен-2-[(триметилсил)окси]-изоксазолидин-5-карбоксилат **4k.**

Выход: 650 мг (85%²⁵ из **3k**). Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1:1).

²⁴ Содержит 15% непрореагировавшего нитроната

²⁵ Содержит 10% непрореагировавшего нитроната

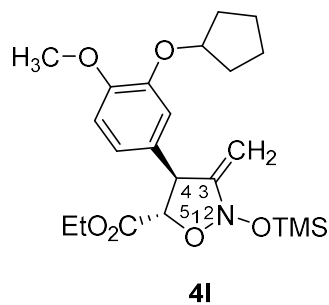
Оба конформера: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, NOESY) $\delta = 7.38$ и 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, и d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5.18 и 5.11 (d, $J = 2.1$ Hz и s, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.98 и 4.60 (d, $J = 9.3$ Hz и d, $J = 4.3$ Hz, 1H, $\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 4.90 и 4.24 (dd, $J = 4.3$, 2.1 Hz и d, $J = 9.3$ Hz, 1H, CH-Ar), 4.62 и 4.49 (2 s, 1H, $=\text{CH}_2$), $4.35 - 4.17$ (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.81 и 3.80 (2 s, 3H, OCH_3), 1.32 и 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz и t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.30 и 0.27 (2 s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , HSQC) $\delta = 171.09$ и 168.86 (C=O), 161.28 , 161.04 , 159.03 и 158.94 ($=\text{C-O}$ и C=C-N), 131.92 и 130.41 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$) 129.40 и 130.10 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.31 и 114.10 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 102.51 и 102.40 (C=C-N), 85.80 и 83.88 ($\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 61.48 и 61.40 (OCH_2CH_3), 55.32 и 55.24 (OCH_3), 52.98 и 48.50 (CH-Ar), 14.16 и 14.08 (OCH_2CH_3), -0.30 и -0.58 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$) мд.

$^{29}\text{Si NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , INEPT) $\delta = 25.71$ мд.

Характеристичные 2D NOESY корреляции: $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3/\text{CH-CO}_2\text{Et}$ (оба конформера).

HRMS: вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{SiNa}]^+$ 374.1394; Найдено 374.1403.



Этил-(4,5-транс)-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3-метилен-2-[(триметилсил)окси]-изоксазолидин-5-карбоксилат 4I.

Выход: 783 мг (90% из **3I**). Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1:1).

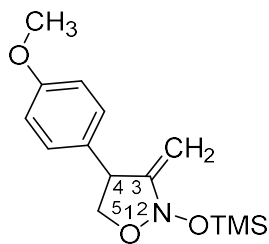
Оба конформера: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, NOESY) $\delta = 7.12$, $6.93 - 6.80$ и 6.79 (s, m и s, 3H, 3 CH_{Ar}), 5.19 и 5.14 (d, $J = 2.1$ Hz и s, 1H, $=\text{CH}_2$), 4.98 и 4.62 (d, $J = 9.1$ Hz и d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 4.88 и 4.23 ($J = 4.7$, 2.1 Hz и d, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH-Ar), 4.75 (m, 1H, CH-O), 4.67 и 4.62 (2 s, 1H, $=\text{CH}_2$), $4.29 - 4.17$ (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.84 и 3.83 (2 s, 3H, OCH_3), $2.0 - 1.76$ и $1.69 - 1.55$ (2 m, 8H, 4 CH_2 циклоп.), 1.33 и 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz и t, $J = 7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 0.29 и 0.27 (2s, 9H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , JMOD) $\delta = 171.18$ и 168.97 (C=O), 161.29 и 160.97 (C=C-N), 149.47 , 148.14 и 147.99 (2 $=\text{C-O}$), 132.25 и 131.16 (C_{Ar}), 121.35 , 120.78 , 115.26 , 114.69 , 112.21 и 111.72 (3 CH_{Ar}), 102.75 и 102.62 (C=C-N), 85.85 и 84.28 ($\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 80.41 и 80.25 (CH-O),

61.59 и 61.49 (OCH₂CH₃), 56.15 и 56.09 (OCH₃), 53.25 и 48.89 (CH-Ar), 32.83, 32.77, 32.74, 24.01 и 24.05 (2 CH₂-CH₂), 14.23 и 14.15 (OCH₂CH₃), -0.23 и -0.54 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 25.56 мд.

HRMS: вычислено для [C₂₂H₃₄NO₆Si]⁺ 436.2150; Найдено 436.2143.



4m

**4-[4-метоксифенил]-3-метилен-2-[(триметилсил)окси]-
изоксазолидин 4m.**

Выход: 345 мг (86% из **3m**). Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1:1).

Оба конформера: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.37 и 7.19 (d, J = 8.5 Hz и d, J = 8.5 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.90 и 6.88 (d, J = 8.5 Hz и d, J = 8.5 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 5.20 и 5.10 (dd, J = 2.5, 1.1 Hz и d, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H, =CH₂), 4.60 и 4.57 (dd, J = 2.3, 1.2 Hz и dd, J = 2.2, 1.1 Hz, 1H, =CH₂), 4.82 и 4.40–4.30 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz и m, 2H, CH₂-O), 4.14 и 4.02 (ddd, J = 9.3, 9.2, 2.3 Hz и dd, J = 8.1, 3.6 Hz, 1H, CH-Ar), 3.83 и 3.82 (2 s, 3H, OCH₃), 0.32 и 0.31 (2 s, 9H, OSi(CH₃)₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 162.38 и 158.68 (=C-O и C=CN), 133.86 и 131.37 (p-C₆H₄OCH₃), 129.88 и 128.82 (m-C₆H₄OCH₃), 114.78 и 114.12 (o-C₆H₄OCH₃), 102.62 и 101.84 (C=C-N), 75.27 и 74.70 (CH₂O), 55.23 (CH₃O), 49.34 и 46.78 (CH), -0.19 и -0.27 (OSi(CH₃)₃) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 24.64 и 24.34.

HRMS: вычислено для [C₁₄H₂₂NO₃Si]⁺ 280.1364; Найдено 280.1363.

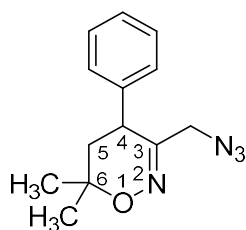
Эксперимент к главе 3.1.2

Методика изучения взаимодействия бис(окси)енаминов 4 и азидов металлов.

Азид натрия, соль металла (соотношение реагентов указано в таблицах 1 и 2 и схеме 3.12) и растворитель были смешаны в стеклянной пробирке. Смесь была выдержана при перемешивании два часа, после чего к ней был добавлен 0.5М раствор бис(окси)енамина **4a** в хлористом метилене. После перемешивания в течение 20 часов раствор был вылит в смесь ${}^t\text{Bu-OCH}_3$ (50 мл) и 0.25 М р-ра NaHSO_4 (50 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции ${}^t\text{Bu-OCH}_3$ (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе. Состав полученной смеси был проанализирован с помощью ${}^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопии внутренним стандартом (C_2HCl_3), результаты приведены в таблицах 1 и 2. Для сравнения были использованы литературные спектральные данные **2a** [160], **10a** [181], **8a** [182].

Общая методика синтеза 3-азидометил-1,2-оксазинов **2a-h** и 3-азидометил-изоксазолинов **2i-m**.

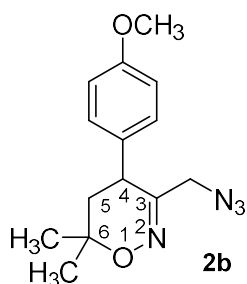
Азид натрия (130 мг, 2.0 ммоль), $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (287 мг, 1.0 ммоль) и ДМФА (4 мл) были смешаны в стеклянной пробирке. Смесь была выдержана при перемешивании два часа, после чего к ней был добавлен 0.5М раствор бис(окси)енамина **4** в хлористом метилене. После перемешивания в течение 20 часов раствор был вылит в смесь ${}^t\text{Bu-OCH}_3$ (50 мл) и 0.25 М р-ра NaHSO_4 (50 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции ${}^t\text{Bu-OCH}_3$ (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе. Полученный **2** был очищен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан } 1:10 > 1:5 > 1:3$).



2a

3-(Азидометил)-4-фенил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин **2a**.

Выход: 158 мг (65% из **4a**). Бесцветное масло. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [160]



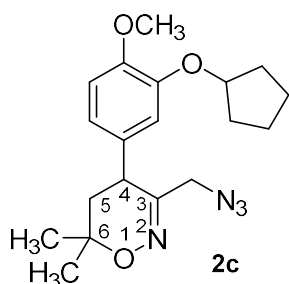
3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2b.

Выход: 170 мг (62% из **4b**). Бесцветное масло. $R_f = 0.45$ (EtOAc/Гексан= 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.11$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.84 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.58 – 3.47 (m, 2H, CH_2N_3 и 4-CH), 2.09 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H, 5- CH_{eq}), 1.91 (dd, $J = 13.6, 11.9$ Hz, 1H, 5- CH_{ax}), 1.37 и 1.31 (2 s, 3 H и 3 H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 159.04$ (C-3), 154.58 (=C-O), 131.00 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.23 (m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.66 (o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 75.07 (6-C), 55.26 (OCH_3), 52.65 (CH_2N_3), 40.11 (4-C), 36.91 (5-C), 28.34 и 22.44 (2 CH_3) мд.

HRMS: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 275.1503; Найдено 275.1503.



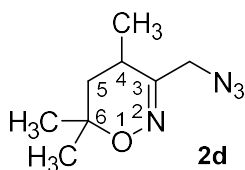
3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2с.

Выход: 215 мг (60% из **4c**). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/Гексан= 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 6.83$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) и 6.73 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H) ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.75 (m, 1H, CH-O), 3.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.53 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.50 (dd, $J = 11.8, 7.8$ Hz, 1H, 4- CH_{ax}), 2.10 (dd, $J = 13.6, 7.8$ Hz, 1H, 5- CH_{eq}), 1.99 – 1.75 (m, 7H, 5- CH_{ax} , CH_2 циклоп.), 1.72 – 1.52 (m, 2H, CH_2 циклоп.), 1.38 и 1.31 (2 s, 3 H и 3 H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) $\delta = 154.65$ (C=N), 149.58 и 148.23 (2 =CO), 131.29 (C_{Ar}), 120.56, 114.66 и 112.51 (3 CH_{Ar}), 80.48 (CH-O), 75.11 (6-C), 56.07 (OCH_3), 52.64 (CH_2N_3), 39.95 (5-C), 37.31 (4-C), 32.72 и 23.99 (2 CH_2 - CH_2), 28.37 и 22.44 (2 CH_3) мд.

HRMS: вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 359.2078; Найдено 359.2076



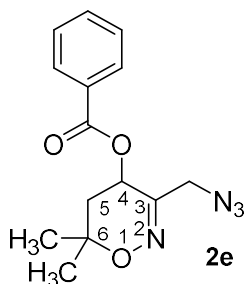
**3-(Азидометил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин
2d.**

Выход: 75 мг (41% из **4d**). Бесцветное масло. $R_f = 0.53$
(EtOAc/Гексан= 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 3.99$ (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.92 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.46 (m, 1H, 4- CH_{ax}), 1.87 (dd, $J = 13.4, 7.3$ Hz, 1H, 5- CH_{eq}), 1.48 (dd, $J = 13.4, 11.3$ Hz, 1H, 5- CH_{ax}), 1.32 и 1.20 (2 s, 6 H, 2 CH_3), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 155.64$ (3-C), 74.75 (6-C), 52.34 (CH_2N_3), 38.71 (5-C), 28.19, 24.78 и 22.98 (CH и 2 CH_3), 16.85 (CH_3) мд.

HRMS: вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}]^+$ 183.1241; Найдено 183.1240.



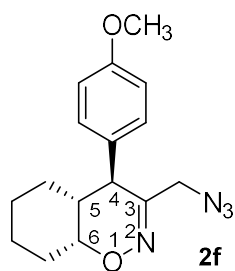
**3-(Азидометил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-4-ил
бензоат 2e.**

Выход: 107 мг (37% из **4e**). Бесцветное масло. $R_f = 0.54$
(EtOAc/Гексан= 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 8.05$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, o- C_6H_5), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, p- C_6H_5), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, m- C_6H_5), 5.66 (dd, $J = 6.5, 6.4$ Hz, 1H, 4-CH), 4.13 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH_2N_3), 4.07 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.33 (dd, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 1H, 5-CH), 2.05 (dd, $J = 14.2, 5.8$ Hz, 1H, 5-CH), 1.42 и 1.41 (2 s, 6H, CH_3 и CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 165.32$ (C=O), 150.32 (3-C), 133.70, 129.72 и 128.66 (o-, m-, p- C_6H_5), 129.08 (i- C_6H_5), 75.21 (6-C), 60.20 (4-C), 51.43 (CH_2N_3), 36.11 (5-C), 25.74 и 25.30 (2 CH_3) мд.

HRMS: вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 289.1296; Найдено 289.1295.



**(4S*,4aR*,8aR*)-3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-
4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4Н-1,2-бензоксазин 2f.**

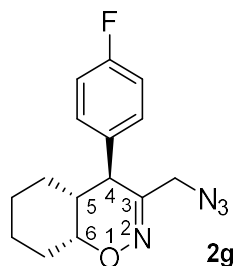
Выход: 168мг (56%). Белые кристаллы (т.п. = 60 - 64°C). $R_f = 0.49$
(EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.07$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 6-CH), 4.00 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.24 (s, 1H, 4-CH), 2.08 (br d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 5-CH), 1.83 – 1.58 и 1.55 – 1.18 (2 m, 4H и 4H, CH_2 циклогекс.) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 151.54$ (=C-O и C=N), 132.56 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.14 (m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.40 (o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 69.06 (6-C), 55.29 (OCH_3), 52.92 (CH_2N_3), 43.50 (4-C), 38.92 (5-C), 29.10, 27.64, 24.95 и 19.91 (CH_2 циклогекс.) мд.

Фурье-ИКС: 2103 (N_3) cm^{-1} .

Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 63.98; H, 6.71; N, 18.65. Найдено: C, 63.96; H, 6.82; N, 18.49.



**(4S*,4aR*,8aR*)-3-(Азидометил)-4-(4-фторфенил)-
4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-4Н-1,2-бензоксазин 2g.**

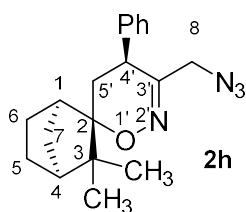
Выход: 150 мг (52% из 4g). Бесцветное масло. $R_f = 0.65$
(EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.22 - 6.92$ (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.02 (m, 1H, 6-CH), 4.01 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.27 (s, 1H, 4-CH), 2.08 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H, 5-CH), 1.88 – 1.53 и 1.52 – 1.22 (2 m, 8H, CH_2 циклогекс.) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 162.09$ (d, $J_{\text{C-F}} = 246.6$ Hz, C-F), 151.12 (3-C), 136.37 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 129.75 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 116.05 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 69.02 (6-C), 53.01 (CH_2N_3), 43.55 (4-C), 38.88 (5-C), 29.15, 27.74, 25.00 и 19.94 (CH_2 циклогекс.) мд.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -115.68$ (s) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}]^+$ 289.1459; Найдено 289.1472.



(1R,2S,4S,4'S)-3'-(Азидометил)-3,3-диметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро-[бицикло-[2.2.1]-гептан-2,6'-[1,2]оксазин] 2h.

Выход: 146 мг (45% из **4h**). Белые кристаллы (т.п. = 86 - 87°C, перекр. из CH₃OH). R_f = 0.70 (EtOAc/гексан = 1:3)

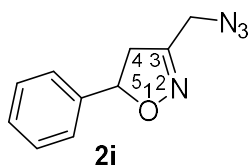
[α]_D = +43.5 (c = 1.0, CHCl₃, 23°C).

¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz, COSY, NOESY) δ = 7.38 (dd, J = 7.7, 7.2 Hz, 2H, m-C₆H₅), 7.34 – 7.27 (m, 1H, p-C₆H₅), 7.25 – 7.20 (m, 2H, o-C₆H₅), 3.85 (d, J = 13.3 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.53 (d, J = 13.4 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.48 (dd, J = 12.5, 7.0 Hz, 1H, 4-CH), 2.45 (dd, J = 4.7, 1.7 Hz, 1H, 1'-H), 2.32 (dd, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H, 5-CH_{eq}), 2.20 (ddd, J = 10.1, 2.2, 2.2 Hz, 1H, 7'-CH), 1.93 – 1.74 (m, 2H, 4'-CH и 5-CH_{ax}), 1.70 – 1.50 и 1.46 – 1.26 (2 m, 2H и 2H, 5'-CH₂ и 6'-CH₂), 1.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H, 7'-CH), 1.16 (s, 3H, CH₃), 0.90 (s, 3H, CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT, HMQC) δ = 154.86 (3-C), 139.46 (i-C₆H₅), 129.24, 128.15 и 127.65 (o-C₆H₅, m-C₆H₅ и p-C₆H₅), 87.13 (2'-C), 52.76 (CH₂N₃), 49.35 (4'-C), 44.58 (3'-C), 42.45 (1'-C), 39.84 (4-C), 34.63 (7'-C), 31.27 (5-C), 24.20 (5'-C и 6'-C), 23.82 и 22.33 (2 CH₃) мд.

Характеристичные 2D NOESY корреляции: 4-CH/1'-H, o-C₆H₅/5-CH_{ax}, 5-CH_{eq}/6-Н.

Вычислено для C₁₉H₂₄N₄O: С, 70.34; Н, 7.46; N 17.27; Найдено: С, 70.23; Н, 7.49; N, 17.34.



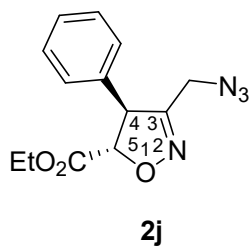
3-(Азидометил)-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол (2i).

Выход: 111 мг (55% из **4i**). Бесцветное масло. R_f = 0.55 (EtOAc/гексан = 1:3)

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.56 – 7.23 (m, 5H, C₆H₅), 5.67 (dd, J = 11.1, 8.4 Hz, 1H, 5-CH), 4.16 (s, 2H, CH₂N₃), 3.48 (dd, J = 17.3, 11.1 Hz, 1H, 4-CH), 3.04 (dd, J = 17.3, 8.4 Hz, 1H, 4-CH) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 153.70 (3-C), 140.32 (i-C₆H₅), 128.78, 128.33 и 125.73 (o-C₆H₅, m-C₆H₅ и p-C₆H₅), 82.65 (5-C), 47.27 и 43.18 (CH₂ и CH₂N₃) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₀H₁₁N₄O]⁺ 203.0928; Найдено 203.0927.



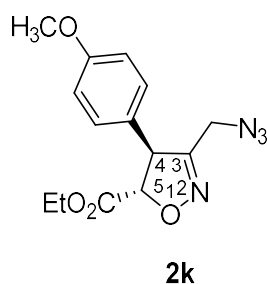
Этил-(4,5-транс)-3-(азидометил)-4-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат 2j.

Выход: 151 мг (55% из **4j**). Бесцветное масло. $R_f = 0.55$
(EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.44 - 7.32$ (m, 3H, m- и p- C_6H_5), 7.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, o- C_6H_5), 4.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, 5-CH), 4.70 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 4-CH), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.17 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.76 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, CH_2N_3), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3) мд.

$^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 169.32$ (C=O), 156.4 (3-C), 136.10 (i- C_6H_5), 129.71, 128.80 и 127.64 (o- C_6H_5 , m- C_6H_5 и p- C_6H_5), 86.08 (C-5), 62.31 (CH_2O), 58.23 (4-C), 45.45 (CH_2N_3), 14.18 (CH_3) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 275.1139; Найдено 275.1141.



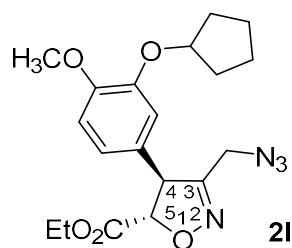
Этил-(4,5-транс)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат 2k.

Выход: 199 мг (61% из **4k**). Бесцветное масло. $R_f = 0.39$
(EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.13$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 5-CH), 4.64 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 4-CH), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.15 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , JMOD) $\delta = 169.29$ (C=O), 159.83 (3-C), 156.40 (=C-O), 128.70 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 127.91 (m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.95 (o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 86.01 (5-C), 62.12 (CH_2O), 57.56 и 55.35 (4-C и OCH_3), 45.35 (CH_2N_3), 14.08 (OCH_2CH_3) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ 305.1245; Найдено 305.1244, Вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}]^+$ 327.1064; Найдено 327.1064.



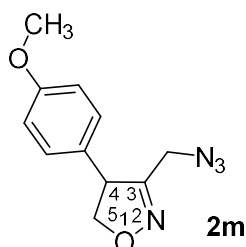
Этил-(4,5-транс)-3-(азидометил)-4-(3-[циклопентилокси]-4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат 2l.

Выход: 252 мг (65% из 4l). Бесцветное масло. $R_f = 0.39$ (EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 6.86$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) и 6.74 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H) ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.94 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 5-CH), 4.74 (m, 1H, CH-O), 4.50 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, 4-CH), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4.14 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), $2.04 - 1.77$ (m, 6H, CH_2 циклоп.), $1.69 - 1.54$ (m, 2H, CH_2 циклоп.), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , JMOD) $\delta = 169.23$ (C=O), 156.4 (3-C), 150.29 и 148.51 (2 =C-O), 128.14 (C_{Ar}), 119.78, 113.64 и 112.51 (3 CH_{Ar}), 85.9 и 80.56 (C-5 и CH-O), 62.06 (CH_2O), 57.87 и 56.04 (4-C и OCH_3), 45.31 (CH_2N_3), 32.69 и 23.98 (2 CH_2 -CH₂), 14.03 (OCH_2CH_3) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_5]^+$ 411.1639; Найдено 411.1632.



3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол 2m.

Выход: 153 мг (66% из 4m). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.12$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.69 (dd, $J = 10.1, 7.6$ Hz, 1H, 4-CH), $4.44 - 4.31$ (m, 2H, 5-CH₂), 4.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.79 (s, 3H, CH_3), 3.74 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, CH_2N_3) мд.

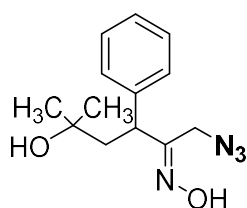
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 159.51$ (C-3), 156.91 (=C-O), 129.44 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.72 (m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.82 (o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 77.40 (C-5), 55.38 и 53.74 (OCH_3 и C-4), 45.76 (CH_2N_3) мд.

Фурье-ИКС: 2104 (N_3) cm^{-1} .

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 233.1034; Найдено 233.1033.

Общая методика синтеза 3-азидометил-1,2-оксимов 9a-h

Азид натрия (130 мг, 2.0 ммоль), $Mg(ClO_4)_2 \cdot 7H_2O$ (446 мг, 2.0 ммоль) и ДМФА (4 мл) были смешаны в пробирке со шлифом. Смесь была выдержана при перемешивании два часа, после чего к ней был добавлен 0.5М раствор бис(окси)енамина **4** в хлористом метиле. После перемешивания в течение 20 часов раствор был вылит в смесь ${}^1Bu-OCH_3$ (50 мл) и 0.25 М р-ра $NaHSO_4$ (50 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции ${}^1Bu-OCH_3$ (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором $NaCl$ (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе. Полученный **9** был очищен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($EtOAc/гексан$ 1:10 > 1:5 > 1:3)



9a
Z/E = 8.5 : 1.0

1-Азидо-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексан-2-он оксим 9a.

Выход: 233 мг (89% из **4a**). Бесцветное масло. $R_f = 0.2$ ($EtOAc/гексан = 1:3$). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 8.5 : 1.0).

Z-Изомер:

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 11.3$ (br s, 1H, NOH), 7.50 – 7.12 (m, 5H, C_6H_5), 6.2 (s, 1H, C-OH), 4.50 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.98 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H, CH-Ph), 3.51 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.47 (dd, $J = 15.2, 10.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.85 (dd, $J = 15.3, 3.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.36 и 1.30 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

${}^{13}C$ NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 156.98$ (C=N), 141.54 (i- C_6H_5), 129.18, 128.08 и 127.4 (p-, m- и o- C_6H_5), 70.65 (C), 47.58 и 46.08 (CH_2N_3 и CH_2), 46.52 (CH-Ph), 31.82 и 27.64 (2 CH_3) мд.

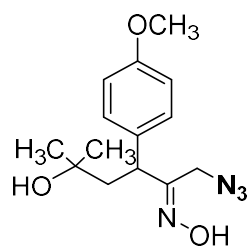
E- Изомер:

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 9.67$ (br s, 1H, NOH), 7.50 – 7.12 (m, 5H, C_6H_5), 6.2 (s, 1H, C-OH), 4.98 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 1H, CH-Ph), 3.75 (m, 2H, CH_2N_3), 2.29 (dd, $J = 14.2, 8.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.16 (dd, $J = 14.2, 5.3$ Hz, 1H, CH_2), 1.36 и 1.30 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

${}^{13}C$ NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 158.39$ (C=N), 140.14 (i- C_6H_5), 128.91, 128.29 и 127.26 (p-, m- и o- C_6H_5), 71.22 (C), 50.47 и 43.83 (CH_2N_3 и CH_2), 37.81 (CH-Ph), 30.68 и 29.02 (2 CH_3) мд.

Фурье-ИКС: 3252 (br, OH), 2106 (s, N_3) cm^{-1} .

HRMS: Вычислено для $[C_{13}H_{19}N_4O_2]^+$ 263.1508; Найдено 263.1503.



9b

Z/E = 6.7 : 1.0

1-Азидо-5-гидрокси-5-метил-3-[4-метоксифенилгексан]-2-он оксим 9b.

Выход: 204 мг (70% из **4b**). Бесцветное масло. $R_f = 0.34$ (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 6.7 : 1.0).

Z-Изомер: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 11.09$ (br s, 1H, NOH), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, m- $C_6H_4OCH_3$), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, o- $C_6H_4OCH_3$), 6.05 (s, 1H, C-OH), 4.47 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.91 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H, CH-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.46 (dd, $J = 15.2, 11.0$ Hz, 1H, CH_2), 1.84 (dd, $J = 15.2, 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.33 и 1.28 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

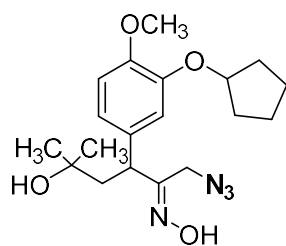
^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 158.85$ и 157.20 (C=N и C-O), 133.41 (p- $C_6H_4OCH_3$), 129.12 (m- $C_6H_4OCH_3$), 114.52 (o- $C_6H_4OCH_3$), 70.60 (C), 55.37 (OCH_3), 47.56 и 45.97 (CH_2N_3 и CH_2), 45.60 (CH-Ar), 31.75 и 27.68 (2 CH_3) мд.

E- Изомер: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 9.20$ (br s, 1H, NOH), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, m- $C_6H_4OCH_3$), 6.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, o- $C_6H_4OCH_3$), 5.23 (s, 1H, C-OH), 4.90 (dd, $J = 8.3, 5.6$ Hz, 1H, CH-Ar), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 2H, CH_2N_3), 2.23 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1H, CH_2), 2.10 (dd, $J = 14.3, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.33 и 1.28 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 158.85$ и 157.20 (C=N и =C-O), 131.91 (p- $C_6H_4OCH_3$), 129.29 (m- $C_6H_4OCH_3$), 114.27 (o- $C_6H_4OCH_3$), 71.23 (C), 55.37 (OCH_3), 50.43 и 44.01 (CH_2N_3 и CH_2), 37.00 (CH-Ar), 30.64 и 29.05 (2 CH_3) мд.

Фурье-ИКС: 3252 (br, OH), 2106 (s, N_3) cm^{-1}

HRMS: Вычислено для $[C_{14}H_{20}N_4NaO_3]^+$ 315.1428; Найдено 315.1431.



9c
Z/E = 4.3 : 1.0

1-Азидо-5-гидрокси-5-метил-3-[3--(циклопентилокси)-4-метоксифенилгексан]-2-он оксим 9c.

Выход: 320 мг (85% из **4c**). Бесцветное масло. $R_f = 0.44$ (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 4.3 : 1.0).

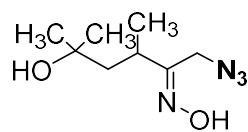
Z-Изомер: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 10.91$ (br s, 1H, NOH), 6.97 – 6.61 (m, 3H, 3 CH_{Ar}), 5.61 (s, 1H, COH), 4.83 – 4.69 (m, 1H, CH-O), 4.42 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.90 – 3.83 (dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1H, CH-Ar), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.43 (dd, $J = 15.1, 10.5$ Hz, 1H, CH_2), 1.97 – 1.76 (m, 6H, CH_2 и CH_2 циклоп.), 1.83 (dd, $J = 15.1, 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.60 (s, 2H, CH_2 циклоп.), 1.29 и 1.25 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 157.19$ (C=N), 149.37 и 148.09 (2 =C-O), 133.75 (C_{Ar}), 120.20, 114.86 и 112.40 (3 CH_{Ar}), 80.59 (CHO), 70.57 (C), 56.16 (OCH₃), 47.44 и 45.88 (CH_2N_3 и CH_2), 46.02 (CH-Ar), 32.87 и 24.15 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 31.76 и 27.71 (2 CH_3) мд.

E-Изомер: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 9.66$ (s, 1H, NOH), 6.97 – 6.61 (m, 3H, 3 CH_{Ar}), 5.61 (s, 1H, COH), 4.84 (dd, $J = 7.9, 5.9$ Hz, 1H, CH-Ar), 4.83 – 4.69 (m, 1H, CH-O), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 2H, CH_2N_3), 2.22 (dd, $J = 14.3, 7.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.12 (dd, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.97 – 1.76 (m, 6H, CH_2 циклоп.), 1.60 (s, 2H, CH_2 циклоп.), 1.28 и 1.25 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 157.19$ (C=N), 149.37 и 148.09 (2 =C-O), 133.75 (C_{Ar}), 120.20, 115.20 и 112.08 (CH_{Ar}), 80.59 (CH-O), 71.18 (C), 56.16 (OCH₃), 50.5 и 44.04 (CH_2N_3 и CH_2), 37.42 (CH-Ar), 32.87 и 24.15 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 30.62 и 29.09 (2 CH_3) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}]^+$ 399.2008; Найдено 399.2001.



9d
Z/E = 1.1 : 1.0

1-Азидо-5-гидрокси-3,5-диметилгексан-2-он оксим 9d.

Выход: 126 мг (63% из **4d**). Бесцветное масло. $R_f = 0.50$ (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 1.1 : 1.0).

Z-Изомер: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 10.17$ (s, 1H, NOH), 4.21 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.92 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.70 (br s, 1H, OH), 2.76 (m, 1H, CH), 1.84 (dd, $J = 14.4, 9.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.49 (dd, $J = 14.4, 3.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H, CH_3CH), 1.18 (s, 6 H, 2 CH_3) мд.

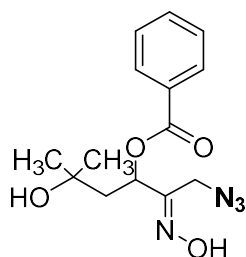
$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 159.85$ (C=N), 71.12 (C), 47.23 и 46.74 (CH_2N_3 и CH_2), 33.91 (CH), 30.86 и 28.49 (2 CH_3), 20.2 (CH_3CH) мд.

E- Изомер:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) $\delta = 10.17$ (br s, 1H, NOH), 3.88 (s, 2H, CH_2N_3), 3.50 (m, 1H, CH), 2.95 (br s, 1H, OH), 1.84 (dd, $J = 14.4, 10.9$ Hz, 1H, CH_2), 1.30 (dd, $J = 14.4, 5.6$ Hz, 1H, CH_2), 1.18 (s, 6H, 2 CH_3), 1.12 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3CH) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 160.65$ (C=N), 71.12 (C), 50.45 и 44.79 (CH_2N_3 и CH_2), 27.13 (CH), 30.10 и 29.01 (2 CH_3), 18.73 (CH_3CH) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 201.1350; Найдено 201.1347.



9e

Z/E = 1.0 : 1.1

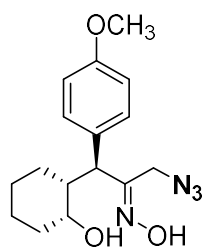
1-[2-Азидо-N-гидроксиэтанамидо]-3-гидрокси-3-метилбутил бензоат 9e.

Выход: 254 мг (83% из **4e**). Бесцветное масло. $R_f = 0.50$ (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 1.0 : 1.1).

Z-Изомер: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 9.85$ и 9.33 (2 br s, 1H, NOH, оба изомера), 8.07 (m, 2H, o- C_6H_5 , оба изомера), 7.60 (m, 1H, p- C_6H_5 , оба изомера), 7.49 (m, 2H, m- C_6H_5 , оба изомера), 6.52 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, CH-O, E-изомер) и 5.98 (t, $J = 6.5$ Hz, CH-O, Z-изомер) (1H), 4.26 (d, $J = 14.2$ Hz, CH_2N_3 , Z-изомер), 4.17 (d, $J = 14.2$ Hz, CH_2N_3 , Z-изомер) и 3.92 (s, CH_2N_3 , E-изомер) (2H), 3.42 и 2.45 (2 br s, 1H, C-OH, оба изомера), 2.27 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, CH_2 , E-изомер), 2.21 (t, $J = 6.5$ Hz, CH_2 , Z-изомер), 2.10 (dd, $J = 15.0, 2.9$ Hz, CH_2 , E-изомер) (2H), 1.35, 1.36 и 1.34 (3 s, 6H, 2 CH_3 , оба изомера) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ = 166.02 и 165.87 (C=O, оба изомера), 155.34 и 154.13 (C=N, оба изомера), 133.72 и 133.56 (i-C₆H₅), 129.88, 129.25, 128.73 и 128.62 (o-,m-,p-C₆H₅, оба изомера), 71.40 (CH-O, Z- изомер), 67.42 (CH-O, E- изомер), 70.87 и 70.24 (C, оба изомера), 49.88, 44.72, 44.60 и 44.16 (CH₂N₃ и CH₂), 30.77, 30.20, 28.96 и 28.86 (2 CH₃, оба изомера) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₄H₁₉N₄O₄]⁺ 307.1401; Найдено 307.1405.



(1S*)-3-Азидо-1-[(1R*,2R*)-2-гидроксициклогексил]-1-(4-метоксифенил)ацетон оксим 9f

Выход: 254 мг (81% из 4f). Бесцветное масло. R_f = 0.44 (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 1.4 : 1.0).

9f

Z/E = 1.0 : 1.1

Z-Изомер: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10.58 (br s, 1H, NOH), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 4.80 (br s, 1H, C-OH), 4.28 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH₂N₃), 4.01 (m, 1H, CH-O), 3.81 (s и m, 4H, OCH₃ и CH-Ar), 3.78 (d, J = 14.2 Hz, 1H, CH₂N₃), 2.03, 1.89 и 1.8 – 1.15 (3 m, 1H, 1H и 7H, CH и CH₂ циклогекс.) мд.

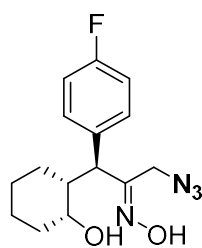
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ = 158.83 (C=N), 155.83 (C-O), 129.94 (m-C₆H₄OCH₃), 129.54 (p-C₆H₄OCH₃), 114.24 (o-C₆H₄OCH₃), 66.31 (CH-O), 55.34 (OCH₃), 51.62 (CH-Ar), 45.83 (CH₂N₃), 42.90 (CH), 33.21, 26.12, 25.27 и 19.97 (4 CH₂ циклогекс.) мд.

E- Изомер: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 10.81 (br s, 1H, NOH), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 4.54 (d, J = 11.9 Hz, 1H, CH-Ar), 4.05 (br s, 1H, COH), 4.01 (m, 1H, CH-O), 3.83 (d, J = 14.0 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (d, J = 14.0 Hz, 1H, CH₂N₃), 2.22, 2.03 и 1.8 – 1.15 (3 m, 1H, 1H и 7H, CH и CH₂ циклогекс.) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ = 157.34 (C=N), 155.83 (=C-O), 130.23 (m-C₆H₄OCH₃), 129.54 (p-C₆H₄OCH₃), 114.37 (o-C₆H₄OCH₃), 68.22 (CH-O), 55.34 (OCH₃), 51.08 (CH₂N₃), 45.69 и 45.14 (2 CH), 32.54, 26.41, 24.66 и 19.85 (4 CH₂ циклогекс.) мд.

Фурье-ИКС: 3247 (br, OH), 2104 (s, N₃) cm^{-1} .

HRMS: Вычислено для $[C_{16}H_{23}N_4O_3]^+$ 319.1765; Найдено 319.1777.



9g

Z/E = 1.3 : 1.0

**(1S*)-3-азидо-1-(4-фторфенил)-1-[(1R*,2R*)-2-
гидроксициклогексил]ацетон оксим 9g.**

Выход: 233 мг (76% из **4g**). Бесцветное масло. $R_f = 0.58$
(EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (Соотношение Z/E = 1.3 :
1.0).

Z-Изомер: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 10.41$ (br s, 1H, NOH), 7.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, m- C_6H_4F), 7.04 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, o- C_6H_4F), 4.60 (br s, 1H, C-OH), 4.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.99 (m, 1H, CH-O), 3.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH-Ar), 3.79 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.03, 1.88 и 1.8 – 1.14 (3 m, 1H, 1H и 7H, CH и CH_2 циклогекс.) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 162.09$ (d, J (C-F) = 246.1 Hz, C-F), 155.70 (C=N), 134.02 (d, J (C-F) = 3.2 Hz, p- C_6H_4F), 130.39 (d, J (C-F) = 8.0 Hz, m- C_6H_4F), 115.72 (d, J (C-F) = 21.0 Hz, o- C_6H_4F), 66.30 (CH-O), 51.45 (CH-Ar), 45.93 (CH_2N_3), 42.95 (CH), 33.18, 26.28, 25.18 и 19.87 (4 CH_2 циклогекс.) мд.

E- Изомер: 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 10.67$ (br s, 1H, NOH), 7.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, m- C_6H_4F), 7.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, o- C_6H_4F), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CH-Ar), 3.99 (m, 1H, CH-O), 3.78 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.61 (br s, 1H, C-OH), 2.23, 2.03 и 1.8 – 1.15 (3 m, 1H, 1H и 7H, CH и CH_2 циклогекс.) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 162.01$ (d, J (C-F) = 246.4 Hz, C-F), 156.76 (C=N), 133.34 (d, J (C-F) = 3.3 Hz, p- C_6H_4F), 130.73 (d, J (C-F) = 7.8 Hz, m- C_6H_4F), 115.87 (d, J (C-F) = 21.2 Hz, o- C_6H_4F), 68.16 (6-C), 51.13 (CH_2N_3), 45.53 и 45.42 (2 CH), 32.52, 26.02, 24.62 и 19.76 (4 CH_2 циклогекс.) мд.

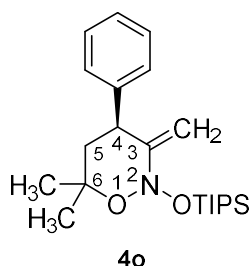
Оба изомера: ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) $\delta -115.62$, -116.00 мд.

HRMS: Вычислено для $[C_{15}H_{20}FN_4O_2]^+$ 307.1565; Найдено 307.1560.

Эксперимент к главе 3.1.3

К раствору нитроната **3a** (0,5ммоль) в бензоле (1 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавили AgOTf (141 мг, 0.55 ммоль) и триэтиламин (84 мкл, 0.55 ммоль) и охладили смесь до 0°C. Затем был добавлен iPr_3SiCl (120 мкл, 0.55 ммоль) и реакционную

смесь выдержали при 0 °С в течении 24 часов. После чего она была вылита в смесь пентана (25 мл) и 0,25М раствора NaHSO₄ (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был удалён упариванием на ротационном испарителе и продукт сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.) до постоянной массы. Полученный **4о** при хроматографии на силикагеле полностью трансформируется в **10о**.



6,6-диметил-3-метилен-4-фенил-2-[(триизопропил]окси)-1,2-оксазинан 4о

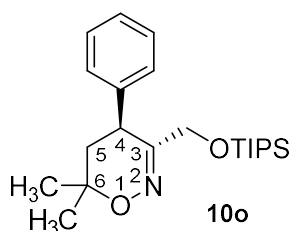
Выход: 181 мг (96% из **3а**). Бесцветное масло нестабильное при комнатной температуре. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.38 – 7.19 (m, 5H, C₆H₅), 5.18 (s, 1H, =CH₂), 3.99 (s, 1H, =CH₂), 3.79 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H, CH-C₆H₅), 2.07 (dd, J = 13.0, 12.8 Hz, 1H, CH₂), 1.75 (dd, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H, CH₂), 1.53 и 1.31 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃), 1.25 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 9H, CH(CH₃)₂), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 9H, CH(CH₃)₂) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, JMOD) δ = 158.79 (C=C-N), 140.31 (i-C₆H₅), 128.85, 128.45 и 126.97 (p-, m- и o-C₆H₅), 97.58 (br, C=C-N), 76.79 (C-O), 43.83 (br, CH₂), 43.32 (CH-C₆H₅), 28.89 и 17.73 (2 CH₃), 18.03 и 17.99 (3 CH(CH₃)₂), 11.91 (3 CH(CH₃)₂) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 22.2 мд.

HRMS: вычислено для [C₂₂H₃₈NO₂Si]⁺ 376.2666; Найдено 376.2662.



6,6-Диметил-4-фенил-3-[[триизопропил]окси]метил}-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазинан 10о

Бесцветное масло

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ = 7.35 – 7.26 (m, 3H, m- и p-C₆H₅), 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H, o-C₆H₅), 4.13 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂-O), 4.06 (d, J = 11.0 Hz, 1H, CH₂O), 3.73 (dd, J = 12.1, 8.1

Hz, 1H, CH-C₆H₅), 2.10 (dd, J = 13.3, 8.1 Hz, 1H, CH₂), 1.93 (dd, J = 13.3, 12.1 Hz, 1H, CH₂), 1.37 и 1.33 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃), 1.05 (m, 3H, CH(CH₃)₂), 0.98 (d, J = 5.7 Hz, 18H, CH(CH₃)₂) мд.

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, DEPT) δ = 158.53 (C=N), 140.48 (i-C₆H₅), 128.81, 128.61 и 127.08 (p-, m- и o-C₆H₅), 74.51 (C-O), 64.0 (CH₂-O), 40.65 (CH₂), 36.80 (CH-C₆H₅), 28.61 и 22.51 (2 CH₃), 17.92 (3 CH(CH₃)₂), 11.92 (3 CH(CH₃)₂) мд.

²⁹Si NMR (40 MHz, CDCl₃, INEPT) δ = 14.9

HRMS: вычислено для [C₂₂H₃₈NO₂Si]⁺ 376.2666; Найдено 376.2657.

Взаимодействие 6,6-диметил-3-метилен-4-фенил-2-[(триизопропил)окси-]-1,2-оксазинан 4о и смеси трифлат цинка/азид натрия.

Азид натрия (130 мг, 2.0 ммоль), Zn(OTf)₂ (363 мг, 1.0 ммоль) и ДМФА (4 мл) были смешаны в стеклянной пробирке. Смесь была выдержана при перемешивании два часа, после чего к ней был добавлен 0.5М раствор бис(окси)енамина **4о** в хлористом метиле (1 мл). После перемешивания в течение 20 часов раствор был вылит в смесь ¹Bu-OCH₃ (50 мл) и 0.25 М р-ра NaHSO₄ (50 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции ¹Bu-OCH₃ (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе. Состав смеси был определён по спектру ¹H-ЯМР.

Эксперимент к главе 3.1.4

Методика присоединения бромид-аниона к бис(окси)енамину 4а

К раствору бис(окси)енамина **4а** в CH₂Cl₂ (0.5М р-р) в атмосфере аргона при перемешивании добавили раствор соли металла (растворитель и концентрация указана в таблице 3) и реакция была выдержана при +25°C в течение 16 часов, затем была вылита в смесь гексана (25 мл) и 0,25М раствора NaHSO₄ (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.).

Состав смеси определяли по спектру ^1H -ЯМР с внутренним стандартом (C_2HCl_3). Для сравнения были использованы литературные спектральные данные **3a'** [13], **11a** [11] и **10a** [8].

Общая методика синтеза 3-галогенометил-1,2-оксазинов 11a-h из бис(окси)енаминов 4a-h

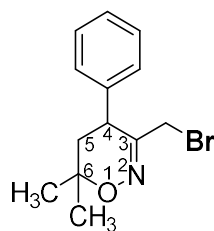
К растворителю в атмосфере аргона добавили бромид металла (растворитель, реагенты и их соотношение указаны в таблице 3) и перемешивали в течение 30 минут до полного растворения. Затем добавили раствор бис(окси)енамина **4** в CH_2Cl_2 (0.5M p-p) и реакция была выдержана при $+25^\circ\text{C}$ в течение 16 часов, затем была вылита в смесь гексана (25 мл) и 0,25M раствора NaHSO_4 (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.).

Полученные 3-галогенометил-1,2-оксазины **11** были очищены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан } 1:10 > 1:5$)

Общая методика синтеза 3-галогенометил-1,2-оксазинов 11a-h из нитронатов 3a-h

К раствору нитроната **3** в CH_2Cl_2 (0,5M p-p) в атмосфере аргона при перемешивании добавили триэтиламин (1,2 экв) и охладили смесь до 0°C . Затем через септу был добавлен триметилсилилбромид (1,1 экв) и реакцию выдержали при 0°C в течение 5 часов. После чего к ней был добавлен раствор бромида кобальта (1 эквивалент) и реакция была выдержана при $+25^\circ\text{C}$ в течение 16 часов, затем была вылита в смесь гексана (25 мл) и 0,25M раствора NaHSO_4 (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.).

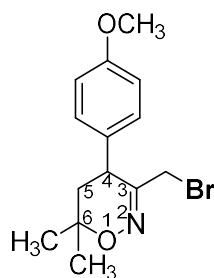
Полученные 3-галогенометил-1,2-оксазины **11** были очищены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле ($\text{EtOAc/гексан } 1:10 > 1:5$)



11a

3-(Бромометил)-4-фенил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11а.

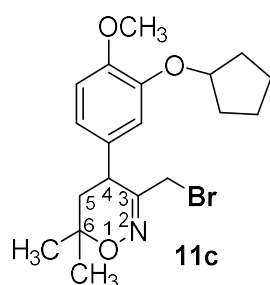
Выход: 86% из **3а**. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [161]



11b

3-(Бромометил)-4-фенил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11b.

Выход: 77% из **3b**. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [161]



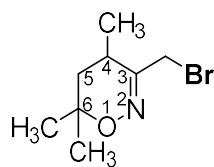
11c

3-(Бромометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11с.

Выход: 80% из **3с**. Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/Гексан= 1:3).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 6.83$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H) и 6.76 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H) ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.75 (m, 1H, CH-O), 3.97 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, CH_2Br), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (dd, $J = 12.0, 7.9$ Hz, 1H, 4-CH_{ax}), 3.66 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 2.09 (dd, $J = 13.6, 7.9$ Hz, 1H, 5-CH_{eq}), $1.99 - 1.75$ (m, 7H, 5-CH_{ax} , CH_2 циклоп.), $1.66 - 1.52$ (m, 2H, CH_2 циклоп.), 1.37 и 1.31 (2 s, 3 H и 3 H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) $\delta = 155.79$ ($\text{C}=\text{N}$), 149.59 и 148.15 (2 $=\text{CO}$), 131.17 (C_{Ar}), 120.53 , 114.99 и 112.58 (3 CH_{Ar}), 80.46 (CH-O), 77.69 (6-C), 56.08 (OCH_3), 39.86 (CH_2Br), 31.78 (5-C), 37.31 (4-C), 32.74 и 23.99 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 28.34 и 23.03 (2 CH_3) мд.

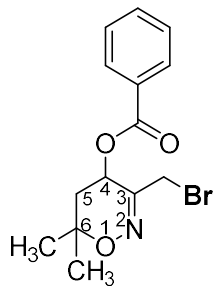


11d

3-(Бромометил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин

11d.

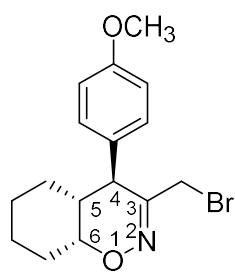
Выход: 70% из **3d**. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [160]



11e 86%

3-(Азидометил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-4-ил бензоат 2e.

Выход: 86% из **3e**. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [161]

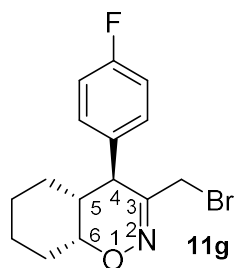


11f

(4S*,4aR*,8aR*)-3-(Бромометил)-4-(4-метоксифенил)-

4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4Н-1,2-бензоксазин 2f.

Выход: 72%. Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [161]



11g

(4S*,4aR*,8aR*)-3-(Бромометил)-4-(4-фторфенил)-

4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4Н-1,2-бензоксазин 2g.

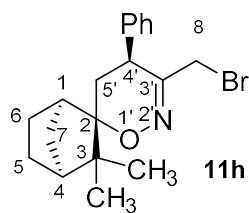
Выход: 75% из **3g**.

$R_f = 0.75$ (EtOAc/гексан = 1:3)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 7.18 - 6.97$ (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.03 - 3.98 (m, 1H, 6-CH), 3.77 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Br), 3.59 (s, 1H, 4-CH), 2.08 (br d, $J = 13.9$ Hz, 1H, 5-CH), 1.84 - 1.54 и 1.53 - 1.19 (2 m, 8H, CH_2 циклогекс.) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 162.03$ (d, $J_{\text{C-F}} = 246.7$ Hz, C-F), 152.05 (3-C), 136.35 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 129.70 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 115.95 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 69.33 (6-C), 42.34 (4-C), 38.31 (5-C), 31.76 (CH_2Br), 28.99, 27.23, 24.74 и 19.95 (CH_2 циклогекс.) мд.

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) $\delta = -115.65$ (s) мд.



(1R,2S,4S,4'S)-3'-(Бромометил)-3,3-диметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро-[бицикло-[2.2.1]-гептан-2,6'-[1,2]оксазин] 11h.

Выход: 90% из **3h**. Белые кристаллы (т.п. = 117 - 121°C, перекр. из гексана). $R_f = 0.80$ (EtOAc/гексан = 1:1)

$[\alpha]_D = -6.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 27°C).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300.13 MHz, COSY, HMQC, NOESY): $\delta = 7.39$ (dd, $J = 7.4, 6.7$ Hz, 2 H, m- C_6H_5), 7.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H, p- C_6H_5), 7.26 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, o- C_6H_5), 3.98 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 8-H), 3.73 (dd, $J = 12.6, 7.2$ Hz, 1H, 4'- H_{ax}), 3.65 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H, 8-H), 2.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 1 H, 1-H), 2.33 (dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz, 1 H, 5'- H'_{eq}), 2.19 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 7-H), 1.85 (s, 1 H, 4-H), 1.84 (dd, $J = 13.9, 12.6$ Hz, 1 H, 5'- H'_{ax}), 1.53–1.64 (m, 2 H, 5-H), 1.28–1.43 (m, 2 H, 6-H), 1.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H, 7-H), 1.16 (s, 3 H, CH_3), 0.91 (s, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.47 MHz, HMQC, DEPT): $\delta = 156.0$ (C-3') 139.3 (i- C_6H_5), 129.2 (o-, m-, p- C_6H_5), 128.2, 127.6, 87.8 (C-2), 49.3 (C-4), 44.6 (C-3), 43.2 (C-1), 39.1 (C-4'), 34.6 (C-7), 31.8 (C-8), 31.3 (C-5'), 23.8 и 22.4 (C-5 и C-6), 24.2 и 22.3 (2 CH_3) мд.

Характеристичные 2D NOESY корреляции: o- C_6H_5 /5'- H'_{ax} , 5'- H'_{eq} /6-H, 4'- H_{ax} /1-H, 5-H/ CH_3 .

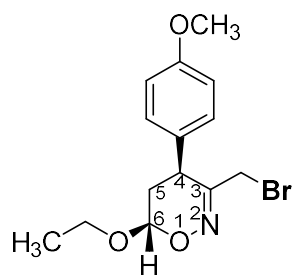
HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrNO}]^+$ 362.1114 и 364.1094; Найдено 362.1110 и 364.1095.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}$: C 62.99, H 6.68, N 3.87; Найдено 63.09, H 6.57, N 4.07.

Синтез (4,6)-Транс-6-алкокси-3-галогенометил-1,2-оксазина **11n**

Взаимодействие **4n**, полученного *in situ* из нитроната **3n**, с бромиды кобальта, цинка и магния проводили согласно общей методике. Состав смеси определяли по спектру ^1H -ЯМР с внутренним стандартом (C_2HCl_3). Для сравнения были использованы литературные спектральные данные (4,6-транс)-**11n** и (4,6-цис)-**11n** [11].

Реакция **3n** с избытком триметилсилилбромида проводили согласно литературной методике [11]. (4,6)-Транс-**11n** был выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан 1:20 >1:10 >1:5).



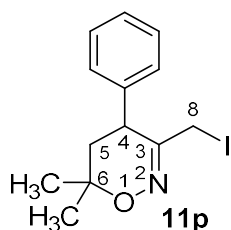
4,6-транс-11n

(4,6)-Транс-3-(бромометил)-6-этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11n.

Выход: 61% из **3n**. $R_f=0.66$ (EtOAc/гексан 1:1).

Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [161]

Эксперимент к главе 3.1.5



(3-(Иодометил)-4-фенил-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11p.

Получен по описанной выше методике из бис(окси)енамина **4a** с использованием CoI_2

Выход: 146 мг (90% из **4a**). Белые кристаллы (т.п. = 100 - 103°C, перекр. из смеси гексан/ Et_2O). $R_f = 0.80$ (EtOAc/гексан = 1:1)

1H NMR ($CDCl_3$, 300.13 MHz): $\delta = 7.41-7.24$ (m, 5 H, o-, m-, p- C_6H_5), 4.06 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 8-H), 3.98 (dd, $J = 11.9, 8.0$ Hz, 1 H, 4- H_{ax}), 3.50 (d, $J = 9.3$ Hz, 1 H, 8-H), 2.12 (dd, $J = 13.6, 8.0$ Hz, 1 H, 5- H_{eq}), 2.00 (dd, $J = 13.6, 11.9$ Hz, 1 H, 5- H_{ax}), 1.38 и 1.35 (2 s, 3 H и 3 H, 2 CH_3) мд.

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.47 MHz, DEPT): $\delta = 156.3$ (C-3), 139.4 (i- C_6H_5), 129.4, 128.3 и 127.7 (o-, m-, p- C_6H_5), 75.6 (C-6), 40.6 (C-5), 37.7 (C-4), 24.0 и 28.4 (2 CH_3), 3.9 (C-8) мд.

Вычислено для $C_{13}H_{16}INO$, C 47.43, H 4.90, N 4.26; Найдено C 47.43, H 4.77, N 4.21.

Сравнение относительных скоростей реакции бис(окси)енамина **4a** с тремя галогенидами

В атмосфере аргона смешали бромид кобальта (109 мг, 0.5 ммоль), хлорид кобальта (65 мг, 0.5 ммоль) и иодид кобальта (156 мг, 0.5 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут до полного растворения солей. Затем добавили 0.5M раствор бис(окси)енамина **4a** в CH_2Cl_2 (1мл, 0,5 ммоль) и реакция была выдержана при +25°C в течение 16 часов, затем была вылита в смесь гексана (25 мл) и 0,25M раствора $NaHSO_4$ (25 мл). Водный слой был подвергнут обратной экстракции пентаном (2×25 мл). Объединённый органический слой

промыли водой (25 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.).

Состав смеси определяли по спектру ¹H-ЯМР с внутренним стандартом (C₂HCl₃). Для сравнения были использованы литературные спектральные данные **11o** и **11a** [11].

Эксперимент к главе 3.1.6

Методика синтеза эфиров α-азидооксимов замещением галогена на азид в 3-галогенометилоксазинах 11.

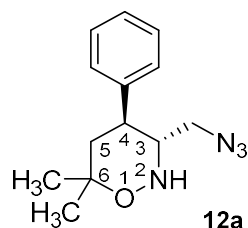
К бромиду **11** (1 ммоль), растворённому в ацетоне (12 мл), прилили раствор азид натрия (250 мг, 3.8 ммоль) и иодида натрия (35 мг, 0.23 ммоль) в воде (2.5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 2.5 часов. Затем реакцию вылили в смесь ^tBuOCH₃ (50 мл) и H₂O (25 мл). Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl (25 мл). Растворитель из органического слоя упарили и остаток сушили на вакууме (1 мм рт.ст.) до постоянной массы. Азиды **2** были очищены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан 1:10 >1:5). Результаты представлены на схеме 27.

Эксперимент к главе 3.2.1

Общая методика восстановления двойной связи C=N шестичленных циклических 3-азидоометил-1,2-оксазинов 2, синтез 12a-h

К раствору 3-азидометил-1,2-оксазина (1 ммоль) **2** в безводной уксусной кислоте (5 мл) при интенсивном перемешивании добавили NaBH₃CN (189 мг, 3.0 ммоль) и реакционную смесь выдержали в течение 1.5 часов и она затем была вылита в 100 мл стакан со смесью EtOAc (25 мл) и воды (50 мл). К полученной двухфазной системе при интенсивном перемешивании медленно прикапывали насыщенный раствор Na₂CO₃ до прекращения выделения газа. Водный слой был подвергнут обратной экстракции EtOAc (25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na₂SO₄. После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.). Последующая колоночная хроматография

на силикагеле (EtOAc/гексан 1:10 > 1:5 > 1:3 > 1:1) позволила получить тетрагидрооксазин **12**.



(3,4-транс)-3-(Азидометил)-4-фенил-6,6-диметил-4Н-1,2-оксазинан 12а.

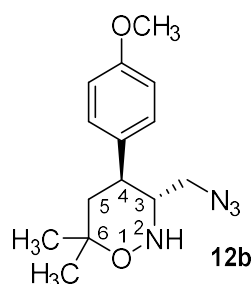
Выход: 189 мг (77% из **2а**). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/Гексан= 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 7.51 - 7.06$ (m, 5H, C_6H_5), 5.38 (br s, 1H, NH), 3.32 (dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.23 (ddd, $J = 10.0, 6.9, 2.6$ Hz, 1H, 3- C_{Hax}), 3.13 (dd, $J = 12.0, 6.9$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.88 (ddd, $J = 10.6, 10.0, 6.4$ Hz, 1H, 4- C_{Hax}), 1.81 (dd, $J = 13.5, 10.6$ Hz, 1H, 5- C_{Hax}), 1.78 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 1H, 5- C_{Heq}), 1.44 и 1.26 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) $\delta = 141.54$ (i- C_6H_5), 128.91, 127.62 и 127.12 (p- C_6H_5 , m- C_6H_5 и o- C_6H_5), 74.71 (6-C), 61.35 (3-C), 51.34 (CH_2N_3), 43.75 (5-C), 41.04 (4 C), 29.19 (CH_3), 21.99 (CH_3) мд.

Фурье-ИКС: 3280 (NH), 2103 (N_3) cm^{-1} .

HRMS: Вычислено [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$] $^+$ 247.1554; Найдено 247.1553.



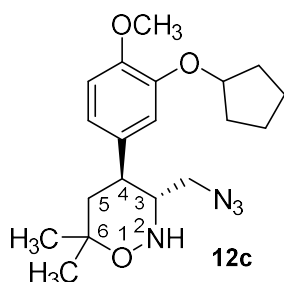
(3,4-транс)-3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-4Н-1,2-оксазинан 12b.

Выход: 207 мг (75% из **2b**). Бесцветное масло. $R_f = 0.46$ (EtOAc/Гексан= 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 7.12$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5.35 (m, 1H, NH, broad), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (dd, $J = 12.0, 2.1$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.17 (ddd, $J = 10.0, 7.3, 2.1$ Hz, 1H, 3- C_{Hax}), 3.10 (dd, $J = 12.0, 7.3$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.81 (ddd, $J = 10.0, 10.0, 7.3$ Hz, 1H, 4- C_{Hax}), 1.76 (dd, $J = 13.4, 10.0$ Hz, 1H, 5- C_{Hax}), 1.75 (dd, $J = 13.5, 7.3$ Hz, 1H, 5- C_{Heq}), 1.41 и 1.23 (2 s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) $\delta = 158.59$ ($=\text{C}-\text{O}$), 133.50 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.51 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.25 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 74.74 (6-C), 61.62 (3-C), 55.22 (OCH_3), 51.34 (CH_2N_3), 43.87 (5-C), 40.10 (4-C), 29.17 и 21.95 (2 CH_3) мд.

HRMS: Вычислено $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 277.1660; Найдено 277.1659.



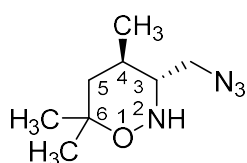
(3,4-транс)-3-(Азидометил)-4-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-6,6-диметил-4Н-1,2-оксазинан (12с).

Выход: 230 мг (64% из **2с**). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/Гексан= 1:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY) $\delta = 6.82$ (d, $J = 8.7$ Hz, 1H) и 6.73 (dd, $J = 8.7, 1.9$ Hz, 1H) ($\text{CH}=\text{CH}_{\text{Ar}}$), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.33 (s, 1H, NH), 4.79 (m, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (dd, $J = 12.5, 1.4$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.17 (ddd, $J = 9.2, 7.4, 1.4$ Hz, 1H, 3- CH_{ax}), 3.12 (dd, $J = 12.5, 7.0$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.78 (ddd, $J = 9.2, 8.8, 7.4$ Hz, 1H, 4- CH_{ax}), $1.96 - 1.80$ (m, 6H, CH_2 циклоп.), $1.78-1.72$ (m, 2H, 5- CH_2), $1.66 - 1.54$ (m, 2H, CH_2 циклоп.), 1.42 и 1.25 (2 s, 3H и 3H, 7-H) мд.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 149.13$ и 147.83 (2 $=\text{C}-\text{O}$), 133.92 (C_{Ar}), 119.64 , 114.56 и 112.41 (3 CH_{Ar}), 80.47 ($\text{CH}-\text{O}$), 74.73 (6-C), 61.66 (3-C), 56.06 (OCH_3), 51.31 (CH_2N_3), 43.73 (5-C), 40.38 (4-C), 32.77 и 23.98 (2 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 29.18 и 21.93 (2 CH_3) мд.

HRMS: Вычислено $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 361.2235; Найдено 361.2234.



12d

(3,4-транс)-3-(Азидометил)-4,6,6-триметил-4Н-1,2-оксазинан (12d).

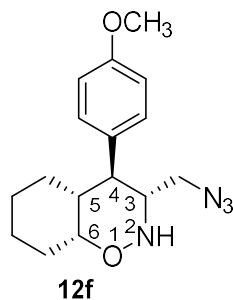
Выход: 121 мг (66% из **2d**). Бесцветное масло. $R_f = 0.71$ (EtOAc/Гексан= 1:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HSQC) $\delta = 5.16$ (s, 1H, broad, NH), 3.60 (dd, $J = 12.6, 2.9$ Hz, 1H, CH_2N_3), 3.33 (dd, $J = 12.6, 7.5$ Hz, 1H, CH_2N_3), 2.67 (ddd, $J = 10.2, 7.5, 2.9$ Hz, 1H, 3-

CH_{ax}), 1.75 (m, 1H, 4-CH_{ax}), 1.57 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H, 5-CH_{eq}), 1.22 (dd, J = 13.2, 12.8 Hz, 1H, 5-CH_{ax}), 1.16 и 1.30 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT, COSY, HSQC) δ = 74.74 (6-C), 62.85 (3-C), 51.23 (CH₂N₃), 44.16 (5-C), 29.10 (CH₃), 28.16 (4-C), 22.20 (CH₃), 17.90 (CH₃) мд.

HRMS: Вычислено для [C₈H₁₇N₄O]⁺ 185.1397; Найдено 185.1397.



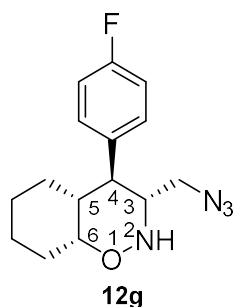
(3R*,4S*,4aR*,8aR*)-3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-октагидро-2H-1,2-бензоксазин (12 f).

Выход: 121 мг (66% из **2d**). Бесцветное масло. R_f = 0.71 (Выход: 251 мг (83% из **2 f**). Бесцветное масло. R_f = 0.42 (EtOAc/Гексан= 1:3).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, COSY, HSQC) δ = 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 5.32 (s, 1H, NH, broad), 3.96 (ddd, J = 12.0, 4.9, 4.9 Hz, 1H, 6-CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (ddd, J = 10.0 Hz, 7.2, 2.7 Hz, 1H, 3-CH_{ax}), 3.25 (dd, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H, CH₂N₃), 3.08 (dd, J = 12.6, 7.2 Hz, 1H, CH₂N₃), 2.89 (dd, J = 11.9, 10.5 Hz, 1H, 4-CH_{ax}), 2.35 – 2.19 (m, 2H, 5-CH и CH₂ циклогекс.), 1.90, 1.71, 1.42 – 1.09 (3 m, 1H, 1H и 5H, CH₂ циклогекс.) мд.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, DEPT, HMQC) δ = 158.60 (=C-O), 131.68 (p-C₆H₄OCH₃), 128.8 (br, m-C₆H₄OCH₃), 114.28 (o-C₆H₄OCH₃), 77.61 (6-C), 62.18 (3-C), 55.20 (OCH₃), 51.76 (CH₂N₃), 40.99 (4-C), 40.23 (5-C), 24.66, 26.77, 25.10 и 19.90 (CH₂ циклогекс.) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₆H₂₃N₄O₂]⁺ 303.1816; Найдено 303.1816.



(3R*,4S*,4aR*,8aR*)-3-(Азидометил)-4-(4-фторфенил)-октагидро-2H-1,2-бензоксазин (12 g).

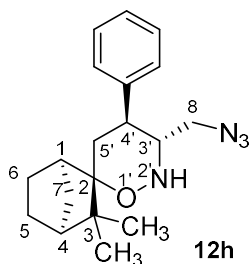
Выход: 174 мг (60% из **2 g**). Бесцветное масло. R_f = 0.62 (EtOAc/Гексан= 1:1).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, HSQC) δ = 7.15 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 7.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 4.85 (s, 1H, NH, broad), 3.97 (ddd, J = 12.1, 4.9, 4.9 Hz, 1H, 6-CH), 3.28 (ddd, J = 10.0 Hz, 6.9, 2.7 Hz, 1H, 3- CH_{ax}), 3.24 (dd, J = 12.7, 2.7 Hz, 1H, CH_2N_3), 3.08 (dd, J = 12.7, 7.0 Hz, 1H, CH_2N_3), 2.95 (dd, J = 11.6, 10.9 Hz, 1H, 4-CH), 2.35 – 2.16 (m, 2H, 5-CH и CH_2 циклогекс.), 1.90, 1.71 и 1.49 – 1.15 (3 m, 1H, 1H и 5H, CH_2 циклогекс.) мд.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) δ = 161.80 (d, $J(\text{C-F})$ = 245.3 Hz, C-F), 135.49 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 129.8 (br, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 115.79 (d, $J(\text{C-F})$ = 21.0 Hz, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 77.48 (6-C), 62.03 (3-C), 51.61 (CH_2N_3), 41.10 (4-C), 40.24 (5-C), 24.61, 26.70, 25.05 и 19.85 (CH_2 циклогекс.) мд.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ = – 116.10 (s) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}]^+$ 291.1616; Найдено 291.1627.



(1R,2S, 3'R, 4S,4'S)-3'-(Азидометил)-3,3-диметил-4'-фенил-спиро-[бицикло-[2.2.1]-гептан-2,6'-[1,2]оксазинан] 12h.

Выход: 90% из **2h**. Бесцветное масло. R_f = 0.70 (EtOAc/гексан = 1:3) $[\alpha]_D = +32.0$ (c = 1.0, CHCl_3 , 24°C).

^1H NMR (CDCl_3 , 300.13 MHz, COSY, NOESY) δ = 7.46 – 7.18 (m, 5H, C_6H_4), 5.44 (s, 1H, NH, broad), 3.36 – 3.19 (m, 2H, 3'-H, 8-H), 3.18 – 3.09 (m, 1H, 8-H), 3.04 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 1-H), 2.71 (ddd, J = 13.2, 10.1, 3.6 Hz, 1H, 4-H), 2.08 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 2H, 4'- H_{ax}), 1.82 – 1.70 (m, 1H, 5'-H), 1.57 (td, J = 9.0, 3.6 Hz, 2H, 5-H, 7-H), 1.40 – 1.22 (m, 3H, 5-H, 6-H), 1.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H, 7-H), 1.02 (s, 3H, CH_3) 0.87, (s, 3H, CH_3) мд.

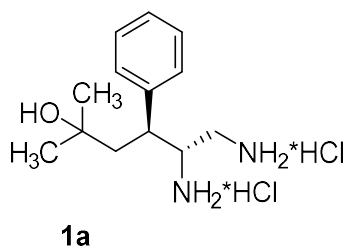
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , DEPT, HMQC) δ = 142.10 (*i*- C_6H_5), 128.90, 127.52 and 127.07 (*p*- C_6H_5 , *m*- C_6H_5 and *o*- C_6H_5), 86.22 (2-C), 61.27 (3-C), 51.49 (8-C), 49.58 (4'-C), 42.04 и 40.94 (1-C и 4-C), 34.51 (7-C), 34.11 (5'-C), 24.23 (5-C), 23.65 and 22.96 (2 CH_3), 22.69 (6-C) мд.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$: C 69.91, H 8.03, N 17.16; Найдено 70.23, H 7.40, N 17.33.

Общая методика гидрирования 3-метилазидооксазинов

Взвесь никеля Ренея (50 мг трижды промытый метанолом) в метаноле (1 мл) добавили к раствору **12** (0,5 ммоль) в метаноле, находящемуся в небольшой стеклянной пробирке, снабженной магнитной мешалкой. Реакционный сосуд поместили в автоклав и провели

восстановление (20 атм., 75 °С, постоянное перемешивание в течение 2 часов). После удаления водорода реакционную смесь отфильтровали через диатомит и растворитель был упарен в вакууме. После того как твёрдый остаток был перерастворён в хлористом метиле, к нему добавили 4М р-р HCl в диоксане (0.35 мл, 1.4 ммоль) и полученную смесь взболтали. Дигидрохлорид диамина **2** был выделен при упаривании растворителей и избытка соляной кислоты и очищен перекристаллизацией.



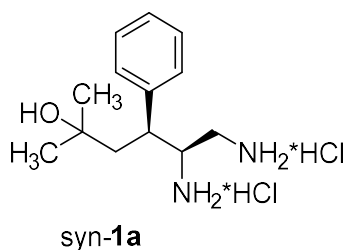
**(2,3-анти)-5,6-диамино-2-метил-4-фенилгексан-2-ол
дигидрохлорид (1а•2HCl).**

Выход: 130 мг (88% из **12 а**). Белые кристаллы (т.п. = 207 – 210°С), перекристаллизован из смеси CH₂Cl₂/CH₃OH

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, COSY, HMQC) δ = 8.90-8.45 (br s, 6H, 2 NH₃⁺), 7.41 – 7.18 (m, 5H, C₆H₅), 4.5 – 5.1 (br s, 1H, OH), 3.72 (br dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H, CH-N), 3.37 (ddd, J = 7.3, 6.4, 4.8 Hz, 1H, CH-C₆H₅), 2.97 (d, J = 13.9 Hz, 1H, CH₂N), 2.80 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, CH₂N), 2.09 (dd, J = 14.6, 4.8 Hz, 1H, CH₂), 1.81 (dd, J = 14.5, 6.4 Hz, 1H, CH₂), 1.05 и 0.93 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, DEPT, HMQC) δ = 140.69 (i-C₆H₅), 128.81, 128.75 и 127.20 (p-C₆H₅, m-C₆H₅ и o-C₆H₅), 69.39 (C-O), 53.82 (CH-N), 45.09 (CH₂), 41.87 (CH-C₆H₅), 39.52 (CH₂N), 31.32 и 27.96 (2 CH₃) мд.

Вычислено для C₁₃H₂₄Cl₂N₂O: C, 52.89; H, 8.19; N, 9.49. Найдено C, 53.11; H, 8.05; N, 9.18.

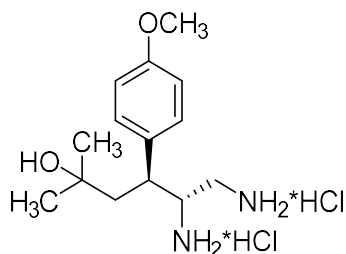


**(2,3-син)-5,6-диамино-2-метил-4-фенилгексан-2-ол
дигидрохлорид (син-1а•2HCl).**

Получен при гидрировании **2а** по методике, аналогичной описанной выше.

Была получена смесь с анти-изомером (соотношение син/анти 1:3.6), которая после фильтрации от никеля без выделения была перерастворена в DMSO-d₆. Соотношение диастереомеров определяли с помощью 1H-ЯМР спектроскопии. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, COSY) δ = 8.88 – 8.33 (br s, 6H, 2 NH₃⁺), 7.48 – 7.18 (m, 5H, C₆H₅), 4.97 (s, 1H, OH, broad), 3.63 (m, 1H, CH-N), 3.43 (m, 1H, CH-C₆H₅), 3.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂N), 2.80 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 1H, CH₂N), 2.10 (ddd, J = 14.3, 6.6, 1H, CH₂), 1.83 (dd, J = 14.3, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 1.12 и 0.95 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃) мд.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , DEPT, HSQC) δ = 140.85 (i-C₆H₅), 128.78 и 127.21 (p-C₆H₅, m-C₆H₅ и o-C₆H₅), 69.37 (C-O), 53.93 (CH-N), 42.41 (CH₂), 41.03 (CHC₆H₅), 38.74 (CH₂N), 31.62 и 27.65 (2 CH₃) мд.



1b

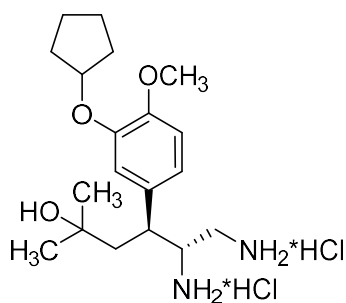
(2,3-анти)-5,6-диамино-2-метил-4-[4-метоксифенил]-гексан-2-ол дигидрохлорид **1b •2HCl).**

Выход: 127 мг (78% из **12 b**). Белые кристаллы (т.п. = 205 – 209°C), перекристаллизован из смеси гексан/ⁱPrOH.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.55 (s, 6H, 2 NH₃⁺), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.91 (d, J = 6.7 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 5.2 – 4.3 (s, 1H, OH, broad), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.95 – 3.54 (m, 1H, CH-N), 3.30 (m, 1H, CH-Ar), 3.01 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CH₂N), 2.79 (br m, 1H, CH₂N), 2.03 (dd, J = 14.7, 4.9 Hz, 1H, CH₂), 1.81 (dd, J = 14.7, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.06 и 0.94 (2 s, 3H и 3H, 2 CH₃) мд.

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , DEPT) δ = 158.65 (=C-O), 132.73 (p-C₆H₄OCH₃), 130.23 (m-C₆H₄OCH₃), 114.56 (o-C₆H₄OCH₃), 69.78 (C-O), 55.57 (OCH₃), 54.36 (CH-N), 45.66 (CH₂), 41.45 (CH-Ar), 39.98 (CH₂N), 31.79 и 28.39 (2 CH₃) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₄H₂₅N₂O₂]⁺ 253.1916; Найдено 253.1904 ([M -HCl -Cl]⁺)



1c

(2,3-анти)-5,6-диамино-2-метил-4-[3-циклопентилокси-4-метоксифенил]-гексан-2-ол дигидрохлорид **1c •2HCl).**

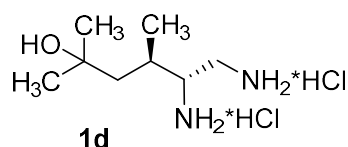
Выход: 155 мг (76% из **12 c**). Белые кристаллы (т.п. = 224 – 227°C), перекристаллизован из смеси гексан/ⁱPrOH.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , COSY, HMQC) δ = 8.63 (s, 6H, 2 NH₃⁺), 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H) и 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H) (CH=CHAr), 6.86 (s, 1H, CH_{Ar}), 4.84 (s, 1H, CH-O), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.7 – 3.3 (br, 1H, OH) 3.67 (br m, 1H, CH-N), 3.28 (br m, 1H, CH-Ar), 3.10 (d, J = 14.4

Hz, 1H, CH₂N), 2.78 (dd, J = 14.4, 12.0 Hz, 1H, CH₂N), 1.99 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H, CH₂), 1.94 – 1.80, 1.78 – 1.63 и 1.62 – 1.52 (3 m, 9H, CH₂ и CH₂ циклогекс.), 1.06 и 0.95 (2 s, 6H, 2 CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, HMQC, DEPT) δ = 148.04 и 146.44 (2 =C-O), 131.73 (C_{Ar}), 120.08, 114.80 и 111.78 (3 CH_{Ar}), 78.70 (CH-O), 68.76 (C-O), 54.93 (CH-N), 53.27 (OCH₃), 44.26 (CH₂), 40.69 (CH-Ar), 38.76 (CH₂-N), 31.60 и 22.98 (2 CH₂-CH₂), 30.76 и 27.31 (2 CH₃).

HRMS: Вычислено для [C₁₉H₃₃N₂O₃]⁺ 337.2486; Найдено 337.2499 ([M-HCl-Cl]⁺).



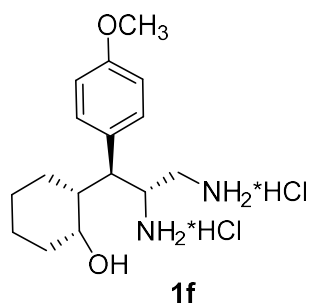
(2,3-анти)-5,6-диамино-2,3-диметил-гексан-2-ол дигидрохлорид **1d • 2HCl).**

Выход: 76 мг (65% из **12 d**). Белые кристаллы (т.п. = 201 – 207°C), перекристаллизован из смеси Et₂O/ⁱPrOH.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, COSY, HMQC) δ = 8.64 (s, 6H, 2 NH₃⁺, broad), 4.04 – 3.75 (br, 1H, OH), 3.57 (br m, 1H, CH-N), 3.15 – 2.93 (m, 2H, CH₂N), 2.15 (br m, 1H, CH-CH₃), 1.58 (d, J = 14.8 Hz, 1H, CH₂), 1.18 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H, CH₂), 1.10 и 1.09 (2 s, 6H, 2 CH₃), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH-CH₃) мд.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, HMQC, DEPT) δ = 68.98 (C-O), 53.12 (CH-N), 44.86 (CH₂), 37.85 (CH₂N), 30.11 (CH-CH₃), 29.86 и 28.33 (2 CH₃), 15.83 (9-C) мд.

HRMS: Вычислено для [C₈H₂₁N₂O]⁺ 161.1649; Найдено 161.1648 ([M-HCl-Cl]⁺).



(1R*,2R*)-2-[(1S*,2R*)-2,3-диамино-1-(4-метоксифенил)пропил]-циклогексанол дигидрохлорид **1f • 2HCl**

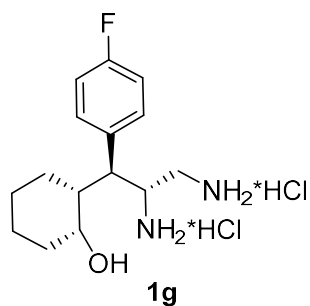
Выход: 123 мг (70% из **12 f**). Белые кристаллы (т.п. = 265 – 275°C), перекристаллизован из смеси Et₂O/метанол

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, COSY, HMQC) δ = 8.70 и 8.50 (2 s, 3H и 3H, 2 NH₃⁺), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H, m-C₆H₄OCH₃), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, o-C₆H₄OCH₃), 4.80 – 4.45 (br s, 1H, OH),

4.17 (m, 1H, CH-O), 3.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H, CH-N), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (dd, J = 13.5 Hz, 1H, CH₂N), 3.04 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H, CH-Ar), 2.65 (dd, J = 13.5, 10.4 Hz, 1H, CH₂N), 1.92 (m, 1H, CH), 1.77 (br d, J = 11.1 Hz, 1H, CH₂-CH-O), 1.56 – 1.38 (m, 3H, CH₂-CH-O и CH₂-CH₂), 1.28 (m, 1H, CH₂-CH₂), 1.03 (m, 2H, CH₂-CH и CH₂-CH₂), 0.86 (m, 1H, CH₂-CH) мд.

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, DEPT, HMQC) δ = 158.35 (=C-O), 130.68 (m-C₆H₄OCH₃), 128.00 (p-C₆H₄OCH₃), 113.99 (o-C₆H₄OCH₃), 63.52 (CH-O), 54.93 (OCH₃), 49.31 (CH-N), 47.25 (CH-Ar), 40.81 (CH), 38.43 (CH₂-N), 32.80 (CH₂-CH-O), 25.20 и 19.49 (CH₂-CH₂), 24.99 (CH₂-CH) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₆H₂₇N₂O₂]⁺ 279.2068; Найдено 279.2067 ([M - HCl - Cl]⁺).



**(1R*,2R*)-2-[(1S*,2R*)-2,3-дифторфенил)пропил]-циклогексанол дигидрохлорид
1g•2HCl**

Выход: 137 мг (81% из **12 f**). Белые кристаллы (т.п. = 257 – 261°C), перекристаллизован из AcOEt

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, COSY, HMQC) δ = 8.63 (s, 6H, 2 NH₃⁺), 7.30 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 2H, m-C₆H₄F), 7.11 (dd, J = 8.7, 8.4 Hz, 2H, o-C₆H₄F), 4.4 – 3.9 (br, 1H, OH), 4.19 (m, 1H, CH-O), 4.01 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H, CH-N), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H, CH₂N), 3.21 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H, CH-Ar), 2.75 (dd, J = 14.0, 10.1 Hz, 1H, CH₂N), 1.95 (m, 1H, CH), 1.78 (br d, J = 11.3 Hz, 1H, CH₂-CH-O), 1.57 – 1.38 (m, 3H, CH₂-CH-O и CH₂-CH₂), 1.29 (m, 1H, CH₂-CH₂), 1.09 (m, 2H, CH₂-CH и CH₂-CH₂), 0.86 (m, 1H, CH₂-CH) мд.

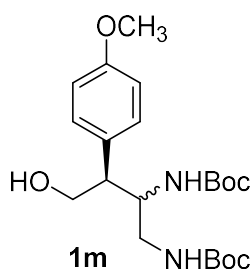
¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, DEPT, HMQC) δ = 161.26 (d, J (C-F) = 242.9 Hz, (C-F), 132.31 (p-C₆H₄F), 131.37 (d, J (C-F) = 7.3 Hz, m-C₆H₄F), 115.04 (d, J (C-F) = 21.4 Hz, o-C₆H₄F), 63.42 (CH-O), 49.10 (CH-N), 47.13 (CH-Ar), 40.63 (CH), 38.22 (CH₂-N), 32.51 (CH₂-CH-O), 24.86 (CH₂-CH), 24.78 и 19.28 (CH₂-CH₂) мд.

¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 282 MHz) δ = – 116.42 (s) мд.

HRMS: Вычислено для [C₁₅H₂₄FN₂O]⁺ 267.1868; Найдено 267.1867 ([M - HCl - Cl]⁺).

Синтез ди-трет-бутил-[4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-бутан-1,2-диамино]-бискарбамата **1m. Восстановление 3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазола **2m**.**

Оксид платины (10 мг) был помещён в небольшую стеклянную пробирку, снабжённую магнитной мешалкой. К нему был добавлен раствор **2m** (115 мг 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл) и ди-трет-бутил-дикарбонат (0.4 мл, 1.75 ммоль). Реакционный сосуд поместили в автоклав и провели гидрирование (55 атм., 75 °С, постоянное перемешивание в течение 15 часов). После удаления водорода, фильтрации смеси от катализатора через диатомит и упаривания растворителя продукт был выделен из полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан 1:10 > 1:5 > 1:3). Диамин **1m** был получен с выходом 40%



Ди-трет-бутил-[4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)бутан-1,2-диамино]бискарбамат **1m.**

Выход: 82 мг (40% из **2m**). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$
(EtOAc/гексан = 1:3)

Смесь диастереомеров (6.1 : 1.0).

Основной изомер:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC, NOESY, 331K) $\delta = 7.06$ (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.89 и 4.77 (2 br m, 2H, 2 NHBOC), 4.32 (br m, 1H, OH), 4.11 (ddd, $J = 9.9, 6.2, 3.8$ Hz, 1H, CH-N), 3.84 (dd, $J = 13.6, 8.6$ Hz, 1H, CH_2O), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (ddd, $J = 13.6, 8.4, 6.0$ Hz, 1H, CH_2O), 3.01 (br m, 2H, CH_2N), 2.89 (ddd, $J = 9.3, 5.3, 3.6$ Hz, 1H, CH-Ar), 1.47 и 1.42 (2 s, 9H и 9H, 2 ^tBu) мд.

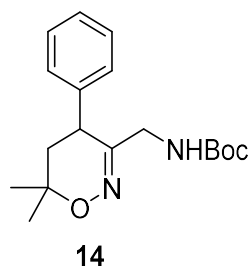
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, 331K) $\delta = 159.00, 157.60, 156.60$ ($=\text{C}-\text{O}$ и 2 $\text{C}=\text{O}$), 129.71 (m- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.63 (p- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.30 (o- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 80.02 и 79.57 (2 C-O), 63.28 (CH_2O), 55.16 (OCH_3), 52.06 (CHN), 49.93 (CH-Ar), 43.56 (CH_2N), 28.30 (2 ^tBu) мд.

Второй изомер:

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC, NOESY, 331K) δ = 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5.48 и 4.67 (2 br m, 2H, 2 NH₂), 4.00 (m, 1H, CH-N), 3.95 (m, 1H, CH_2O), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (m, 1H, CH_2O), 3.26 (br m, 1H, OH), 3.01 (br m, 2H, CH_2N), 2.56 (ddd, J = 10.1, 4.7, 3.2 Hz, 1H, CH-Ar), 1.47 и 1.44 (2 s, 9H и 9H, 2 ^tBu) мд.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , HSQC, 331K, характеристичные сигналы) δ = 64.14 (CH_2O), 53.50 (CHN), 50.86 (CH-Ar), 27.71 (^tBu) мд.

HRMS: Вычислено для $[\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}]^+$ 433.2309; Найдено 433.2324



Трет-бутил-[(6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил]карбамат (14).

Выход: 418 мг (76% из **2a**). Бесцветное масло. R_f = 0.22 (EtOAc/гексан = 1:3)

Взвесь никеля Ренея (50 мг трижды промыт метанолом) в метаноле (1 мл) добавили к раствору **2a** (0,5 ммоль) в метаноле, находящемуся в небольшой стеклянной пробирке, снабженной магнитной мешалкой. Реакционный сосуд поместили в автоклав и провели восстановление (5 атм., 25 °С, постоянное перемешивание в течение 2 часов). После удаления водорода реакционную смесь отфильтровали через диатомит и растворитель был упарен в вакууме. **14** был выделен из полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан 1:10 > 1:5 > 1:3).

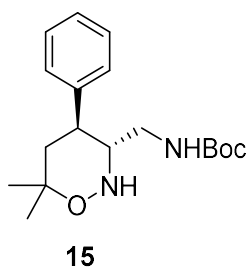
^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ = 7.40 – 6.94 (m, 5H, C_6H_5), 5.25 (br s, 1H, NH₂), 3.66 (dd, J = 16.1, 5.8 Hz, 1H, CH_2N), 3.52 (dd, J = 16.1, 4.2 Hz, 1H, CH_2N), 3.40 (dd, J = 11.9, 8.0 Hz, 1H, 4-CH), 2.05 (dd, J = 13.4, 7.8 Hz, 1H, CH_2), 1.89 (dd, J = 13.4, 12.1 Hz, 1H, CH_2), 1.37 (s, 9H, ^tBu), 1.33 и 1.25 (s, 3H и 3H, 2 CH_3) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3 , DEPT) δ = 155.63 и 154.56 (C=N и C=O), 139.51 (*i*- C_6H_5), 129.26, 128.29 и 127.61 (*o*- C_6H_5 , *m*- C_6H_5 и *p*- C_6H_5), 79.36 и 74.63 (C-O и 6-C), 42.96 и 40.82 (CH_2N и 5-C), 39.09 (4-C), 28.51 и 22.78 (2 CH_3), 28.39 (^tBu) мд.

HRMS: Вычислено для $[C_{18}H_{27}N_2O_3]^+$ 319.2008; Найдено 319.2016.

Синтез трет-бутил-[[[(3,4-транс)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан-3-ил]метил]карбамата 15

К раствору оксазина **14** (418 мг, 1.31 ммоль) в безводной уксусной кислоте (5 мл) при интенсивном перемешивании добавили $NaBH_3CN$ (266 мг, 4.22 ммоль) и реакционную смесь выдержали в течение 1.5 часов и она затем была вылита в 100 мл стакан со смесью EtOAc (25 мл) и воды (50 мл). К полученной двухфазной системе при интенсивном перемешивании медленно прикапывали насыщенный раствор Na_2CO_3 до прекращения выделения газа. Водный слой был подвергнут обратной экстракции EtOAc (25 мл). Объединённый органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным раствором NaCl (25 мл) и высушен над Na_2SO_4 . После этого растворитель был упарен на ротационном испарителе и остаток сушили при пониженном давлении (1 мм рт. ст.). Последующая колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гексан 1:10 > 1:5 > 1:3 > 1:1) позволила получить тетрагидрооксазин **15**.



Трет-бутил-[[[(3,4-транс)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан-3-ил]метил]карбамат 15

Выход: 346 мг (83% из **14**). Бесцветное масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/гексан = 1:3) $R_f = 0.53$ (EtOAc/гексан = 1:1).

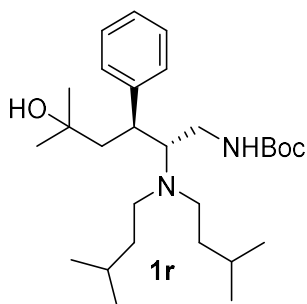
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 7.30$ (dd, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 2H, m- C_6H_5), 7.25 – 7.14 (m, 3H, m- C_6H_5), 5.34 (br s, 1H, 2-NH), 4.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NHBoc), 3.26 (ddd, $J = 10.9, 9.2, 3.1$ Hz, 1H, 3- CH_{ax}), 3.08 (ddd, $J = 14.2, 5.8, 3.1$ Hz, 1H, CH_2N), 2.92 – 2.75 (br m, 1H, CH_2N), 2.71 (ddd, $J = 10.9, 10.7, 5.9$ Hz, 1H, 4- CH_{ax}), 1.78 (dd, $J = 13.5, 10.7$ Hz, 1H, 5- CH_{ax}), 1.76 (dd, $J = 13.5, 5.9$ Hz, 1H, 5- CH_{eq}), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 9H, tBu), 1.23 (s, 3H, CH_3) мд.

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$, DEPT) $\delta = 156.04$ (C=O), 142.02 (i- C_6H_5), 128.88, 127.70 и 126.99 (o- C_6H_5 , m- C_6H_5 и p- C_6H_5), 79.23 и 74.77 (C-O и 6-C), 62.13 (3-C), 44.27 и 41.06 (CH_2N и 5-C), 42.28 (4-C), 29.31 и 22.16 (2 CH_3), 28.45 (tBu) мд.

HRMS: Вычислено для $[C_{18}H_{29}N_2O_3]^+$ 321.2178; Найдено 321.2173.

Синтез трет-бутил-{(2,3-анти)-2-[бис(3-метилбутил)амино]-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексил}карбамата **1r**

Взвесь никеля Ренея (50 мг трижды промыт метанолом) в метаноле (1 мл) добавили к раствору **15** (0,5 ммоль) в метаноле, находящемуся в небольшой стеклянной пробирке, снабженной магнитной мешалкой. Реакционный сосуд поместили в автоклав и провели восстановление (25 атм., 75 °С, постоянное перемешивание в течение 5 часов). После удаления водорода реакционную смесь отфильтровали через диатомит и растворитель был упарен в вакууме. Остаток перерастворили в C₂H₄Cl₂, затем добавили 3-метилбутаналь (0.066 мл, 0.6 ммоль), а затем NaBH(OAc)₃ (212 мг, 1.0 ммоль). Реакционную смесь выдержали при перемешивании 16 часов, затем продукт **1r** был выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан 1:5 > 1:3 > 1:1).



Трет-бутил-{(2,3-анти)-2-[бис(3-метилбутил)амино]-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексил}карбамат **1r**

Выход: 94 мг (88% из **15**). Бесцветное масло. R_f = 0.53 (EtOAc/гексан= 1:1).

¹H NMR (CDCl₃, 300.13 MHz, COSY, HSQC) δ = 7.52–6.97 (m, 5H, C₆H₅), 4.96 (s, 1H, NHBOc, broad), 3.77 (s, 1H, OH, broad), 3.14 (br m, 1H, CH₂NHBOc), 2.94 (br s, 1H, CH-C₆H₅), 2.82 (m, 2H, CH₂NHBOc и CHN), 2.67 (ddd, J = 12.6, 10.0, 6.2 Hz, 2H, CH₂CH₂N), 2.54 (td, J = 12.6, 11.4, 6.5 Hz, 2H, 2 CH₂CH₂N), 2.24 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H, CH₂), 1.94 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 1.58 (m, 2H, 2 CH(CH₃)₂), 1.47–1.41 (m, 4H, CH₂CH₂N), 1.36 (s, 9H, ^tBu), 1.15 (2 s, 6H, 2 CH₃), 0.94 и 0.92 (2 d, J = 6.5 Hz, 12H, 2 CH(CH₃)₂) мд.

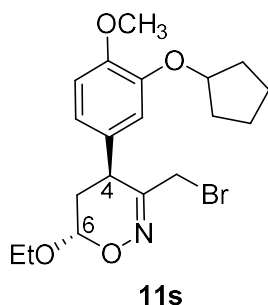
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃, HSQC, DEPT) δ = 155.36 (C=O), 144.52 (i-C₆H₅), 129.06, 128.38 и 126.90 (o-C₆H₅, m-C₆H₅ и p-C₆H₅), 78.99 и 69.49 (2 C-O), 67.00 (CHN), 50.44 (CH₂), 49.58 (2 CH₂CH₂N), 43.46 (CH-C₆H₅), 39.38 (CH₂NHBOc), 37.12 (2 CH₂CH₂N), 31.52 и 28.64 (2 CH₃), 28.39 (^tBu), 26.75 (2 CH(CH₃)₂), 22.80 и 22.54 (2 CH(CH₃)₂) мд.

HRMS: Вычислено для [C₂₈H₅₁N₂O₃]⁺ 463.3894; Найдено 463.3899.

Эксперимент к разделу 3.3

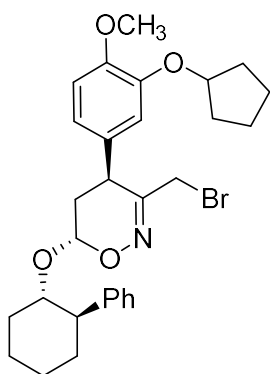
Синтез 3-(Бромометил)-6-этокси-1,2-оксазина 11s. Взаимодействие бис(окси)енамина 4s с бромидом магния.

К раствору нитроната **3s** (175 мг, 0.5 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) при интенсивном перемешивании в атмосфере аргона при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавили триэтиламин (0.8 мл, 0.575 ммоль) и триметилсилилбромид (0.73 мл, 0.55 ммоль). После реакция смесь была отогрета до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и была выдержана при продолжающемся перемешивании ещё пять часов. После этого к ней добавили раствор бромида магния (0.184 мг, 1 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и реакция была выдержана при $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 16 часов, затем была вылита на фильтр. И была промыта 150 мл CH_2Cl_2 . Таким образом была выделена смесь двух диастереомеров **11s** (155 мг, 72%) в соотношении 4,6-транс/4,6-цис 2.8:1 (определено на основе спектра ^1H -ЯМР. Спектр был соотнесён с полученными ранее данными [180]).



(4S*,6S*)-3-(Бромометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-этокси-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11s.

Синтезирован по литературной методике из **3s**. Выход: 330 мг (54% из **3s** (0.345 г, 0.989 ммоль)). Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [180].

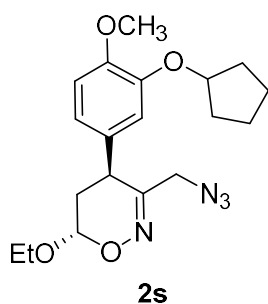


(+)-(4S,6S, 7S, 8R) - 11t
 (-)-(4R,6R, 7R, 8S) - 11t

(4S,6S)-3-(Бромометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-[[1(1S,2R)-2-фенилциклогексил]окси]-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 11t.

Синтезирован по литературной методике из **(4S,6S)-3t**. Выход: 425 мг (38% из **3t** (1г, 2 ммоль)). Спектральные и физические данные соответствуют описанным в литературе [176].

(4R,6R)-11t получен аналогично из **(4R,6R)-3t**



2s

(4S*,6S*)-3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-этокси-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2s.

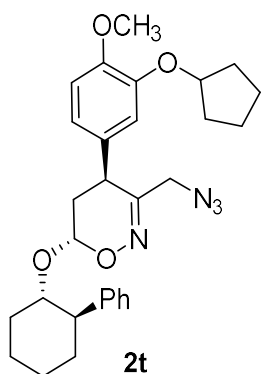
Синтезирован по методике из раздела 3.1.6 из **11s** (410 мг). Выход: 330 мг (88% из **11s**). Бесцветное масло, кристаллизующееся при охлаждении. (т.п. = 38-41 °С). $R_f = 0.68$ (EtOAc/гексан = 1:1)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 6.85$ (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 14-CH), 6.75 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 15-CH), 6.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H, 11-CH), 5.20 (dd, $J = 2.2$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 6-CH), 4.76 (m, 1 H, 17-CH), 3.91 (m, 1 H, 8-CH), 3.93 (s, 3 H, 16-CH₃), 3.82 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 7-CH), 3.7 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 4-CH), 3.65 (m, 1 H, 8-CH), 3.48 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, 7-CH), 2.31 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 5-CH_{eq}), 2.14 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 12.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 5-CH_{ax}), 1.97—1.81 (m, 6 H, 18-CH₂ и 19-CH₂), 1.66—1.57 (m, 2 H, 19-CH), 1.27 (t, 3 H, H₃C(9), $J = 7.0$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , HSQC) $\delta = 157.2$ (3-C), 149.6 и 148.2, (12-C, 13-C), 131.1 (10-C); 120.5, 114.9, 112.6 (11-C, 14-C, 15-C); 95.9 (6-C); 80.5 (17-C); 63.8 (8-C); 56.1 (16-C), 52.5 (7-C), 34.4 (4-C); 32.8 (5-C, 18-C); 24.0 (19-C); 15.0 (9-C) ppm.

HRMS: $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ 375.2030; Найдено 375.2027.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 60.76; H, 7.27; N, 14.86. Найдено C, 60.95; H, 7.00; N, 14.96.



(+)-(4S,6S, 7S, 8R) - 2t
 (-)-(4R,6R, 7R, 8S) - 2t

(4S,6S)-3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-[(1S,2R)-2-фенилциклогексил]окси}-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 2t.

Синтезирован по методике из раздела 3.1.6 из **11t**. Выход: 330 мг (88% из **11t** (367 мг, 0.68 ммоль)). Бесцветное масло. $R_f = 0.68$ (EtOAc/гексан = 1:1)

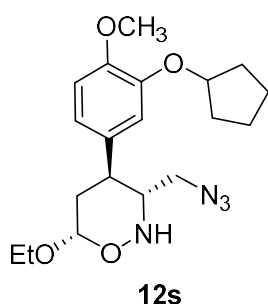
(4R,6R)-2t получен аналогично из **(4R,6R)-11t**

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HMQC) $\delta = 7.18\text{--}7.35$ (m, 5 H, C_6H_5), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 18-CH), 6.52 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1 H, 19-CH), 6.48 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H, 15-CH), 5.39 (dd, $J = 2.3, 1.8$ Hz, 1 H, 6- CH_{eq}), 4.70 (m, 1 H, 21-CH), 3.94 (ddd, $J = 11.0, 10.2, 4.0$ Hz, 1 H, 7- CH_{ax}), 3.81 (s, 3 H, 20- CH_3), 3.20 (s, 2 H, 13- CH_2), 2.80 (dd, $J = 11.9, 7.7$ Hz, 1 H, 4- CH_{ax}), 2.59 (ddd, $J = 11.9, 11.0, 3.2$ Hz, 1 H, 8- CH_{ax}), 2.34–2.45 (m, 1 H, 12-CH), 1.97–2.05 (m, 2 H, 5- CH_2), 1.74–1.96 (m, 10 H, 9-CH, 10- CH_2 , 11-CH, 22- CH_2 и 23-CH), 1.58–1.69 (m, 2 H, 23-CH), 1.51–1.57 (m, 1 H, 9-CH (9)), 1.34–1.49 (m, 1 H, 11-CH (11)), 1.20–1.32 (m, 1 H, 12-CH (12)) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, HSQC, DEPT): 155.8 (3-C) 149.6 и 148.0 (16-C и 17-C), 144.6 (i-Ph), 130.7 (14-C), 128.0 и 127.9 (o- и m-Ph), 125.8 (p-Ph), 120.7 (19-C), 114.8 (15-C), 112.3 (18-C), 90.7 (6-C), 80.5 (21-C), 76.1 (7-C), 56.1 (20-C), 51.4 (13-C), 50.8 (8-C), 34.2 (4-C), 33.8 (11-C), 32.7 (22-C), 32.1 (13-C), 30.4 (12-C), 26.1 (10-C), 24.6 (23-C), 24.0 (9-C) мд.

HRMS: $[\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ 505.2809; Найдено 505.2809.

Вычислено С, 69.01; Н, 7.54; N, 11.12. Найдено С, С, 69.02; Н, 7.19; N, 11.10.



12s

4,6-Транс-3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-этилокси-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин 12s.

Синтезирован по методике из раздела 3.2.1 из **2s**.

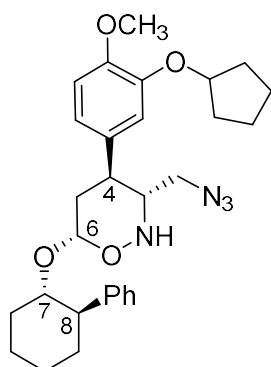
Выход: 207 мг (82% из **2s** (250 мг)). Бесцветное масло. $R_f = 0.71$
(EtOAc/Гексан= 1:1).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , COSY, HSQC) $\delta = 6.83$ (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz 14-CH), 6.69—6.75 (m, 2 H, 11-CH, 15-CH), 5.39 (br.s, 1 H, 2-NH), 4.89 (dd, $J = 2.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz 1 H, 6-CH), 4.75 (m, 1 H, 17-CH), 3.85 (dq, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz 1 H, 8-CH), 3.83 (s, 3 H, 16- CH_3), 3.58 (dq, $J = 9.5$ Hz, $J = 7.3$ Hz 1 H, 8-CH), 3.33 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz 1 H, 7-CH), 3.27 (ddd, $J = 11.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 2.2$ Hz 1 H, 3- CH_{ax}), 3.16 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz 1 H, 7-CH), 3.02 (ddd, $J = 11.0$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz 1 H, 4- CH_{ax}), 2.04 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 2.9$ Hz 1 H, 5- CH_{ax}), 1.94 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.78—1.97 (m, 6 H, $\text{H}_2\text{C}(18)$, $\text{HC}(19)$), 1.55—1.67 (s, 2 H, 19-CH), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H, 9- CH_3) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , HSQC), $\delta = 149.1$ и 147.9 (12-С и 13-С). 133.7 (10-С), 119.3, 114.5 и 112.5 (11-С, 14-С и 15-С), 98.0 (6-С), 80.4 (17-С), 63.6 (8-С), 61.5 (3-С), 56.1 (16-С), 51.0 (7-С), 37.3 (4-С), 36.3 (5-С), 32.8 (18-С), 24.0 (19-С), 15.2 (9-С) мд.

HRMS: $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ 377.2169; Найдено 377.2183.

Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$: С 60.62; Н, 7.50; N, 14.88. Найдено С 60.74; Н, 7.56; N, 14.18.



(+)-(3R, 4S, 6S, 7S, 8R) - 12t
(-)-(3S, 4R, 6R, 7R, 8S) - 12t

(3R,4S,6S)-3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-{{1S,2R}-2-фенилциклогексил}окси}-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазинан **12t.**

Выход: 286 мг (94% из (4S,6S)-**2t** (300 мг, 0.59 ммоль) по методике из раздела 3.2.1). Бесцветное масло. $R_f = 0.56$
(EtOAc/Гексан= 1:1)

(3S,4R,6R)-12t получен аналогично из **(3S,4R,6R)-2t**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, COSY, HSQC) $\delta = 7.29$ —7.47 (m, 5 H, C_6H_5), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 18-CH), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H, 19-CH), 6.57 (s, 1 H, 15-CH), 4.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 6- CH_{eq}), 4.74 (m, 1 H, 21-CH), 4.12 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H, 2-NH), 3.75—3.82 (s и m, 4 H, 7-CH и 20- CH_3), 3.00 (dddd, $J = 12.5, 11.0, 7.3, 2.0$ Hz, 1 H, 3- CH_{ax}), 2.79 (dd, $J = 12.5, 2.0$ Hz, 1 H, 13-CH), 2.68 (ddd, $J = 11.8, 11.8, 3.6$ Hz, 1 H, 8- CH_{ax}), 2.45 (dd, $J = 12.5, 7.3$ Hz, 1 H, 13-CH), 2.36 (ddd, $J = 11.7, 11.0, 4.3$ Hz, 1 H, 4- CH_{ax}), 2.18—2.26 (m, 1 H, 12-CH), 1.77—2.02 (m, 12 H, 5- CH_2 , 9- CH_2 ,

10-CH, 11-CH₂, 22-CH₂ и 23-CH), 1.56–1.73 (m, 3 H, 9-CH и 23-CH), 1.25–1.49 (m, 2 H, 10-CH и 12-CH) мд.

¹³C NMR (75.47 MHz, HSQC, DEPT) δ = 147.8 и 149.0 (16-C и 17-C), 144.5 (i-Ph), 133.8 (14-C), 128.0 и 128.8 (o- и m-Ph), 126.7 (p-Ph), 119.4 (19-C), 114.3 (15-C), 112.3 (18-C), 93.4 (6-C), 80.5 (21-C), 77.5 (7-C), 61.4 (3-C), 56.1 (20-C), 50.9 (8-C), 50.2 (13-C), 37.3(4-C), 36.6 (11-C), 33.4 (5-C), 32.8 и 32.7 (22-C), 31.2 (12-C), 26.0 (10-C), 24.7 (23-C), 24.0 (9-C) мд.

(+)-(3R,4S,6S,7S,8R)-10 [α]²⁴_D = +174.8 (с 0.87 в MeOH).

(-)-(3S,4R,6R,7R,8S)-10 [α]²⁷_D = -172.8 (с 0.87 в MeOH).

HRMS: [C₂₉H₃₉N₄O₄]⁺ 507.2962; Найдено 507.2966.

Вычислено для C₂₉H₃₈N₄O₄: C, 68.80; H, 7.63; N 14.88. Найдено C C, 68.75; H, 7.56; N, 11.06.

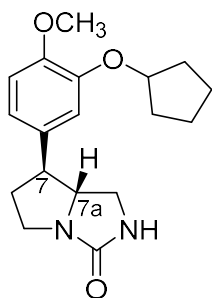
Циклизация 2-аминометил-пирролидинов **12s** и **2t** в пирролоимидазолон **16**

1s без дополнительной очистки после гидрирования (методика гидрирования **12s** и **12t** в **1s** идентична описанной выше для **12a-f** в **1a-f**) был растворён в ДМСО (5.4 мл) и раствор кипятили в течение 30 минут в атмосфере аргона. Затем ДМСО был отогнан в вакууме (100 °C/1 мм рт.ст.) и пирролоимидазолон **16** был выделен с помощью колоночной хроматографии (EtOAc/гексан 1:10 > 1:5 > 1:3 > 1:1, затем MeOH/EtOAc 0:1 > 1:10).

В случае трансформации **12t** в **16** были выделены две фракции:

В первой (выделена при использовании системы EtOAc/гексан) содержала транс-2-фенилциклогексанол (81%). Спектр ¹H-ЯМР, значения углов вращения плоскополяризованного света и температура плавления выделенного транс-2-фенилциклогексанола соответствуют литературным данным.

Вторая фракция содержала энантиомерно чистый (+)-**16** или (-)-**16**.



(-)-(7R,7aS)- [3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]гексагидро-3Нpyrrolo[1,2-с] пирролоимидазолон 16

Выход: 286 мг (56% из **12t**). Белые кристаллы (Т. Пл. (+/-)-**16** 134–139 °С (лит. 139–141 °С). $R_f = 0.71$ (MeOH – EtOAc = 1 : 3)

(-)-(7S, 7aR) - 16

(+)-(7R, 7aS) - 16

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, COSY, HSQC) $\delta = 6.83$ (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 12-CH), 6.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, 13-CH), 6.72 (s, 1 H, 9-CH), 5.55 (br, 1 H, 2-NH), 4.76 (m, 1 H, 15-CH), 3.82 (s, 3 H, 14-CH₃), 3.64–3.75 (m, 2 H, 7a-CH и 5-CH'), 3.51 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 1 H, 1-CH'), 3.33 (dd, $J = 9.9, 9.9$ Hz, 1 H, 1-CH''), 3.26–3.31 (m, 1 H, 5-CH'), 2.74 (ddd, $J = 11.0, 10.1, 9.2$ Hz, 1 H, 7-CH), 2.38 (dddd, $J = 12.8, 10.1, 8.2, 4.6$ Hz, 1 H, 6-CH''), 2.05 (dddd, $J = 12.8, 11.9, 10.1, 9.2$ Hz, 1 H, 6-CH'), 1.79–1.94 (m, 6 H, 16-CH₂ и 17-CH), 1.56–1.71 (m, 2 H, 17-CH) мд.

$^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, HSQC, DEPT) $\delta = 165.8$ (3-C), 149.3 и 147.9 (10-C и 11-C), 131.7 (8-C), 119.6 (13-C), 114.7 (9-C), 112.4 (12-C), 80.6 (15-C), 66.1 (7a-C), 56.2 (14-C), 48.5 (7-C), 45.2 (5-C), 41.3 (1-C), 34.4 (6-C), 32.7 (16-C), 24.0 (17-C) мд.

Данные ЯМР-спектроскопии полностью соответствуют литературным [165] значениям.

Характеристичные 2D NOESY корреляции:

7a-CH/ 9-CH и 13-C, 14-CH₃/ 12-CH, 7-CH/ 6-CH'', 6-CH''/ 5-CH'', 7a-CH/ 1-CH'

(-)-(7S,7aR)-**16** (получен из (+)-**12**): Бесцветное масло; $[\alpha]_D -33.6$ (с 1.0 в MeOH, 26 °С).

(+)-(7R,7aS)-**16** (получен из (-)-**12**): Бесцветное масло; $[\alpha]_D +32.3$ (с 1.0 в MeOH, 27 °С).

Список литературы

1. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 353. – №. 13. – С. 1363-1373.
2. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses //Nature reviews Drug discovery. – 2006. – Т. 5. – №. 12. – С. 1015-1025.
3. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study //The British Journal of Psychiatry. – 1997. – Т. 171. – №. 6. – С. 569-573.
4. Lai E.C., Chang C.H., Kao Yang Y.H., Lin S.J., Lin C.Y. Effectiveness of sulpiride in adult patients with schizophrenia //Schizophrenia bulletin. – 2012. – Т. 39. – №. 3. – С. 673-683.
5. Gill J.S., Mehta D., Ward D.E., Camm A.J. Efficacy of flecainide, sotalol, and verapamil in the treatment of right ventricular tachycardia in patients without overt cardiac abnormality //British heart journal. – 1992. – Т. 68. – №. 10. – С. 392-397.
6. Ferlini M, Colli AM, Bonanomi C, Salvini L, Galli MA, Salice P, Ravaglia R, Centola M, Danzi GB. Flecainide as first-line treatment for supraventricular tachycardia in newborns //Journal of Cardiovascular Medicine. – 2009. – Т. 10. – №. 5. – С. 372-375.
7. Michalson E.T., Szmuszkowicz J. Medicinal agents incorporating the 1,2-diamine functionality //Progress in drug research. – Birkhäuser Basel, 1989. – С. 135-149.
8. Saibabu Kotti S. R. S., Timmons C., Li G. Vicinal diamino functionalities as privileged structural elements in biologically active compounds and exploitation of their synthetic chemistry //Chemical biology & drug design. – 2006. – Т. 67. – №. 2. – С. 101-114
9. Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. The chemistry of vicinal diamines //Angewandte Chemie International Edition. – 1998. – Т. 37. – №. 19. – С. 2580-2627.
10. Karpf M., Trussardi R. New azide-free transformation of epoxides into 1, 2-diamino compounds: synthesis of the anti-influenza neuraminidase inhibitor oseltamivir phosphate (Tamiflu) //The Journal of organic chemistry. – 2001. – Т. 66. – №. 6. – С. 2044-2051.
11. Farina V., Brown J. D. Tamiflu: the supply problem //Angewandte Chemie International Edition. – 2006. – Т. 45. – №. 44. – С. 7330-7334.

12. Westermann B. Asymmetric Catalytic Aza-Henry Reactions Leading to 1, 2-Diamines and 1, 2-Diaminocarboxylic Acids // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – Т. 42. – №. 2. – С. 151-153.
13. Knudsen K. R. et al. The first catalytic asymmetric aza-Henry reaction of nitronates with imines: A novel approach to optically active β -nitro- α -amino acid-and α , β -diamino acid derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. – 2001. – Т. 123. – №. 24. – С. 5843-5844.
14. Spoors P. G., Kallander L. S., Claremon D. A. Process for the preparation of renin inhibitors : пат. 8242290 США. – 2012.
15. J. J. Baldwin, D. A. Claremon, C. Tice, S. Cacatian, L. W. Dillard, A. V. Ishchenko, J. Yuan, Z. Xu, G. Mcgeehan, R. D. Simpson, Vitae Pharmaceuticals, Inc., WO Patent WO2007070201 A1, Jun. 21, 2007
16. Q. Zeng, J. Allen, M. Bourbeau, C. Dominguez, C. Fotsch, N. Han, F. T. Hong, X. Huang, M. Lee, A. Li, Amgen Inc., US Patent 0173506 A1, Jul. 26, 2007
17. G. Unoki, T. Hayamizu, H. Eguchi, Y. Muroga, T. Kaneko, N. Yajima, Teijin Pharma Limited, US Patent 0291945 A1, Nov. 26, 2009
18. Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Chemistry of six-membered cyclic oxime ethers. application in the synthesis of bioactive compounds // *Chemical reviews*. – 2011. – Т. 111. – №. 8. – С. 5004-5041.
19. Burke S. D., Danheiser R. L. (ed.). *Oxidizing and reducing agents*. – Chichester: : Wiley, 1999.
20. Сухоруков А. Ю., Дильман А. Д., Иоффе С. Л. Шестичленные циклические нитронаты в стереоселективном синтезе природных и биоактивных соединений // *Химия гетероциклических соединений*. – 2012. – №. 1. – С. 54-59.
21. Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – Т. 44. – №. 33. – С. 5188-5240.
22. Bräse S., Banert K. *Organic Azides: Syntheses and Applications*. – John Wiley & Sons, 2010.
23. Scriven E. F. V., Turnbull K. Azides: their preparation and synthetic uses // *Chemical Reviews*. – 1988. – Т. 88. – №. 2. – С. 297-368.
24. Curtius T., Darapsky A. III. Ueber Benzylazid // *Journal für Praktische Chemie*. – 1901. – Т. 63. – №. 1. – С. 428-444.

25. Patonay T., Konya K., Juhász-Tóth É. Syntheses and transformations of α -azido ketones and related derivatives //Chemical Society Reviews. – 2011. – T. 40. – №. 5. – С. 2797-2847
26. Enders D., Wang C., Liebich J. X. Organocatalytic Asymmetric Aza-Michael Additions //Chemistry—A European Journal. – 2009. – T. 15. – №. 42. – С. 11058-11076.
27. Krishna P. R., Sreeshailam A., Srinivas R. Recent advances and applications in asymmetric aza-Michael addition chemistry //Tetrahedron. – 2009. – T. 65. – №. 47. – С. 9657-9672.
28. Vicario J.L., Badía D., Carrillo L., Etxebarria J., Reyes E., Ruiz N. The asymmetric aza-Michael reaction. A review //Organic preparations and procedures international. – 2005. – T. 37. – №. 6. – С. 513-538.
29. Xu L. W., Xia C. G. A Catalytic Enantioselective Aza-Michael Reaction: Novel Protocols for Asymmetric Synthesis of β -Amino Carbonyl Compounds //European journal of organic chemistry. – 2005. – T. 2005. – №. 4. – С. 633-639.
30. Oliveri-Mandala E., Gazzetta Chimica Italiana. – 1915. – T. 45 №. 2 - C. 123
31. Fieser L. F., Hartwell J. L. The reaction of hydrazoic acid with the naphthoquinones //Journal of the American Chemical Society. – 1935. – T. 57. – №. 8. – С. 1482-1484.
32. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. - Т.1: А-Е. - М., 1970. - С. 25-28
33. Korczynski A. St. Namylsloniski //Bull. Soc. Chim. – 1924. – T. 35. – С. 1186.
34. Boyer J. H., Canter F. C. Alkyl and Aryl Azides //Chemical Reviews. – 1954. – T. 54. – №. 1. – С. 1-57.
35. Boyer J. H. Addition of hydrazoic acid to conjugated systems1 //Journal of the American Chemical Society. – 1951. – T. 73. – №. 11. – С. 5248-5252.
36. Hüttel R. Über einige Aldehyde der Pyrazol-und der 1.2. 3-Triazol-Reihe //Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – 1941. – T. 74. – №. 10. – С. 1680-1687.
37. Chung B.Y. Park, Y.S.; Cho, I.S.; Hyun, B.C. Conjugate Addition of Hydrogen Azide to the alpha, beta-Unsaturated Carbonyl Compounds: New Azidoalumination Reaction with Diethylaluminum Azide //Bulletin of the Korean Chemical Society. – 1988. – T. 9. – №. 4. – С. 269-270.
38. Lakshmi pathi P., Rao A. V. R. Efficient conjugate addition of hydrogen azide to enoates //Tetrahedron letters. – 1997. – T. 38. – №. 14. – С. 2551-2552.
39. Xu L.W., Xia C.G., Li J.W., Zhou S.L. Efficient Lewis base-catalyzed conjugate addition of azide ion to cyclic enones in water //Synlett. – 2003. – T. 2003. – №. 14. – С. 2246-2248.

40. Xu L.W., Li L., Xia C. G., Zhou S.L., Li J.W. The first ionic liquids promoted conjugate addition of azide ion to α , β -unsaturated carbonyl compounds //Tetrahedron letters. – 2004. – T. 45. – №. 6. – C. 1219-1221.
41. Kim S. G., Park T. H. Organocatalytic Conjugate Addition of Azide Ion to α , β -Unsaturated Aldehydes //Synthetic communications. – 2007. – T. 37. – №. 6. – C. 1027-1035.
42. Guerin D. J., Horstmann T. E., Miller S. J. Amine-catalyzed addition of azide ion to α , β -unsaturated carbonyl compounds //Organic letters. – 1999. – T. 1. – №. 7. – C. 1107-1109.
43. Gawronski J., Wascinska N., Gajewy J. Recent progress in Lewis base activation and control of stereoselectivity in the additions of trimethylsilyl nucleophiles //Chemical reviews. – 2008. – T. 108. – №. 12. – C. 5227-5252.
44. Neelamkavil, S. F.; Walji, A.; Marco, C., Ng D.; Coleman, P.; Wai, J.; Raeheem, I.T.; Hu, L.; Peng, X. Tetracyclic heterocycle compounds useful as hiv integrase inhibitors: пат. WO2013-CN83998 CIIIA. – 2013
45. Amantini D., Beleggia R., Fringuelli F., Pizzo F., Vaccaro L. TBAF-catalyzed synthesis of 5-substituted 1 H-tetrazoles under solventless conditions //The Journal of organic chemistry. – 2004. – T. 69. – №. 8. – C. 2896-2898.
46. Amantini D., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., Zunino E., Vaccaro L. Synthesis of 4-aryl-1 H-1, 2, 3-triazoles through TBAF-catalyzed [3+ 2] cycloaddition of 2-aryl-1-nitroethenes with TMSN₃ under solvent-free conditions //The Journal of organic chemistry. – 2005. – T. 70. – №. 16. – C. 6526-6529.
47. D'Ambrosio G., Fringuelli F., Pizzo F., Vaccaro L. TBAF-catalyzed [3+ 2] cycloaddition of TMSN₃ to 3-nitrocoumarins under SFC: an effective green route to chromeno [3, 4-d][1, 2, 3] triazol-4 (3 H)-ones //Green Chemistry. – 2005. – T. 7. – №. 12. – C. 874-877.
48. Dondoni A., Boscarato A., Marra A. Synthesis of a sialic acid analog with the acetamido group at C-4 //Tetrahedron: Asymmetry. – 1994. – T. 5. – №. 11. – C. 2209-2212.
49. Castrica L., Fringuelli F., Gregoli L., Pizzo F., Vaccaro L. Amberlite IRA900N3 as a new catalyst for the azidation of α , β -unsaturated ketones under solvent-free conditions //The Journal of organic chemistry. – 2006. – T. 71. – №. 25. – C. 9536-9539.
50. Fringuelli F., Lanari D., Pizzo F., Vaccaro L. Amberlite IRA900F as a Solid Fluoride Source for a Variety of Organic Transformations under Solvent-Free Conditions //European Journal of Organic Chemistry. – 2008. – T. 2008. – №. 23. – C. 3928-3932.
51. Angelini T. et al. Preparation and Use of Polystyryl-DABCOF2: An Efficient Recoverable and Reusable Catalyst for β -Azidation of α , β -Unsaturated Ketones in Water //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2012. – T. 354. – №. 5. – C. 908-916.

52. Angelini, T., Lanari, D., Maggi, R., Pizzo, F., Sartori, G., & Vaccaro, L. A protocol for accessing the β -azidation of α , β -unsaturated carboxylic acids //Organic letters. – 2012. – T. 14. – №. 17. – C. 4610-4613
53. Ballerini, E., Maggi, R., Pizzo, F., Piermatti, O., Gelman, D., & Vaccaro, L. An Efficient and Waste-Minimized One-Pot Procedure for the Preparation of N-Boc- γ -amino Alcohols Starting from α , β -Unsaturated Ketones in Flow //Organic Process Research & Development. – 2015. – T. 20. – №. 2. – C. 474-479.
54. Ballerini E., Curini M., Gelman D., Lanari D., Piermatti O., Pizzo F., Santoro S., Vaccaro L. Waste Minimized Multistep Preparation in Flow of β -Amino Acids Starting from α , β -Unsaturated Carboxylic Acids //ACS Sustainable Chemistry & Engineering. – 2015. – T. 3. – №. 6. – C. 1221-1226.
55. Andraos J., Ballerini E., Vaccaro L. A comparative approach to the most sustainable protocol for the β -azidation of α , β -unsaturated ketones and acids //Green Chemistry. – 2015. – T. 17. – №. 2. – C. 913-925. Recent Applications of Solid-Supported Ammonium Fluorides in Organic Synthesis //Synthesis. – 2017. – T. 49. – №. 05. – C. 973-980.
56. Tinarelli A., Paolucci C. Stereoselective Michael Addition of Carbon-, Nitrogen-, Oxygen-, and Sulfur-Centered Nucleophiles on Enantiopure Hydroxylated 6, 7-Dehydro-5-oxoindolizidine. Synthesis of Carbon-or Hetero-7-Substituted Swainsonine Analogues //The Journal of organic chemistry. – 2006. – T. 71. – №. 17. – C. 6630-6633.
57. Horstmann T. E., Guerin D. J., Miller S. J. Asymmetric Conjugate Addition of Azide to α , β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Simple Peptides //Angewandte Chemie. – 2000. – T. 112. – №. 20. – C. 3781-3784.
58. Guerin D. J., Miller S. J. Asymmetric azidation-cycloaddition with open-chain peptide-based catalysts. A sequential enantioselective route to triazoles //Journal of the American Chemical Society. – 2002. – T. 124. – №. 10. – C. 2134-2136.
59. Shyam P. K., Jang H. Y. Metal–Organocatalytic Tandem Azide Addition/Oxyamination of Aldehydes for the Enantioselective Synthesis of β -Amino α -Hydroxy Esters //European Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 2014. – №. 9. – C. 1817-1822.
60. Nielsen M., Zhuang W., Jørgensen K. A. Asymmetric conjugate addition of azide to α , β -unsaturated nitro compounds catalyzed by cinchona alkaloids //Tetrahedron. – 2007. – T. 63. – №. 26. – C. 5849-5854.
61. Bellavista, T., Meninno, S., Lattanzi, A., & Della Sala, G. Asymmetric Hydroazidation of Nitroalkenes Promoted by a Secondary Amine-Thiourea Catalyst //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2015. – T. 357. – №. 14-15. – C. 3365-3373.

62. Myers J. K., Jacobsen E. N. Asymmetric synthesis of β -amino acid derivatives via catalytic conjugate addition of hydrazoic acid to unsaturated imides //Journal of the American Chemical Society. – 1999. – T. 121. – №. 38. – C. 8959-8960.
63. Jacobsen E. N., Sigman M. S. Main-group metal based asymmetric catalysts and applications thereof : пат. 6521561 CIIIA. – 2003.
64. Jimeno C., Renaud P. Radical Chemistry with Azides //Organic Azides: Syntheses and Applications. – 2010. – C. 239-267.
65. Matcha K., Narayan R., Antonchick A. P. Metal-Free Radical Azidoarylation of Alkenes: Rapid Access to Oxindoles by Cascade C-N and C-C Bond-Forming Reactions //Angewandte Chemie International Edition. – 2013. – T. 52. – №. 31. – C. 7985-7989.
66. Wei, X. H., Li, Y. M., Zhou, A. X., Yang, T. T., & Yang, S. D. Silver-catalyzed carboazidation of arylacrylamides //Organic letters. – 2013. – T. 15. – №. 16. – C. 4158-4161.
67. Yuan Y. et al. Ag-Promoted Azido-Carbocyclization of Activated Alkenes via C-H Bond Cleavage //Chemistry–An Asian Journal. – 2013. – T. 8. – №. 12. – C. 2932-2935
68. Qiu J., Zhang R. Transition-metal-free oxidative carboazidation of acrylamides via cascade C–N and C–C bond-forming reactions //Organic & biomolecular chemistry. – 2014. – T. 12. – №. 25. – C. 4329-4334.
69. Kong W., Merino E., Nevado C. Arylphosphonylation and arylazidation of activated alkenes //Angewandte Chemie. – 2014. – T. 126. – №. 20. – C. 5178-5182.
70. Dvořák D., Arnold Z. Reaction of arylmethylenemalonalddehydes with some nucleophiles //Collection of Czechoslovak chemical communications. – 1987. – T. 52. – №. 11. – C. 2699-2709.
71. Christy, M. R., Barkley, R. M., Koch, T. H., Van Buskirk, J. J., Kirsch, W. M. The new amino acid. beta-carboxyaspartic acid (asa). Laboratory synthesis and identification in the ribosomal proteins of E. coli //Journal of the American Chemical Society. – 1981. – T. 103. – №. 13. – C. 3935-3937.
72. Pang, W., Zhu, S., Zhu, S. Transition metal-catalyzed formation of CF 3-substituted α , β -unsaturated alkene and the synthesis of α -trifluoromethyl substituted β -amino ester //Tetrahedron. – 2006. – T. 62. – №. 50. – C. 11760-11765.
73. Orvieto, F., Botta, M., Corelli, F., Harper, S. An Expedient Synthesis of 14, 14-Dimethyl-3, 7-diazatricyclo [8.3. 11, 10.03. 8] tetradec-7-en-4-one-12 α -yl Cinnamate, an Unusual Heterocyclic Compound Resembling the A/B/C Core of Taxanes //Synthetic communication. – 1999. – T. 29. – №. 20. – C. 3635-3649.

74. Declerck, V., Toupet, L., Martinez, J., Lamaty, F. Selective [3+ 2]-Huisgen cycloaddition. synthesis of trans-disubstituted triazolodiazepines from aza-Baylis– Hillman adducts //The Journal of organic chemistry. – 2009. – T. 74. – №. 5. – C. 2004-2007.
75. Zhao, M. X., Chen, M. X., Tang, W. H., Wei, D. K., Dai, T. L., Shi, M. Cinchona Alkaloid Catalyzed Regio-and Enantioselective Allylic Amination of Morita–Baylis–Hillman Carbonates with Isatins //European Journal of Organic Chemistry. – 2012. – T. 2012. – №. 19. – C. 3598-3606
76. Gasking D. I., Whitham G. H. Some bifunctional acylsilanes and their photochemical reactions //Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1985. – C. 409-413.
77. Ricci, A., Degl'Innocenti, A., Borselli, G., Reginato, G. Synthesis of polyfunctionalized acylsilanes via propenoyltrimethylsilane //Tetrahedron letters. – 1987. – T. 28. – №. 35. – C. 4093-4096.
78. Rajagopalan R. Phosphorous containing steroid mimics : пат. 7294738 США. – 2007.
79. Thiergardt, R., Rihs, G., Hug, P., Peter, H. H. Cladospirone bisepoxide: definite structure assignment including absolute configuration and selective chemical transformations //Tetrahedron. – 1995. – T. 51. – №. 3. – C. 733-742.
80. Adekenov S. Synthesis of new derivatives of natural guaianolides //Chemistry of Natural Compounds. – 2013. – T. 48. – №. 6.
81. Mangelinckx S., De Kimpe N. Michael-Induced Ring Closure to 2-Azidocyclopropane-1, 1-dicarboxylates and their Staudinger Reduction to 5-Alkoxy-3-(alkoxycarbonyl) pyrrolidin-2-ones //Synlett. – 2006. – T. 2006. – №. 03. – C. 0369-0374.
82. von Nussbaum, F., Hanke, R., Fahrig, T., Benet-Buchholz, J. The High-Intrinsic Diels– Alder Reactivity of (–)-Galiellalactone; Generating Four Quaternary Carbon Centers under Mild Conditions //European Journal of Organic Chemistry. – 2004. – T. 2004. – №. 13. – C. 2783-2790.
83. Still I. W. J., Thomas M. T., Clish A. M. The behavior of thiochromanone and isothiochromanone sulfoxides in the Schmidt reaction: isolation of a novel azide product from thiochromone sulfone //Canadian Journal of Chemistry. – 1975. – T. 53. – №. 2. – C. 276-282.
84. Still I. W. J., Leong T. S. Photochemical rearrangements of 2-azido-4-thiochromanone 1-oxide and 1, 1-dioxide: formation of 2 H-benzo [f]-1, 2-thiazepine derivatives //Canadian Journal of Chemistry. – 1980. – T. 58. – №. 4. – C. 369-375.
85. Liese T., Teichmann S., de Meijere A. A convenient general access to methyl 2-chloro-2-cyclopropylidenacetates, reactive Michael acceptors and cycloaddends //Synthesis. – 1988. – T. 1988. – №. 01. – C. 25-32.

86. White, J. D., Blakemore, P. R., Korf, E. A., Yokochi, A. F. Transannular Nitrene Cycloaddition. A Stereocontrolled Entry to the Spirocyclic Core of Pinnaic Acid //Organic letters. – 2001. – T. 3. – №. 3. – C. 413-415
87. Tsuboike, K., Guerin, D. J., Mennen, S. M., Miller, S. J. Synthesis of aziridinomitosenes through base-catalyzed conjugate addition //Tetrahedron. – 2004. – T. 60. – №. 34. – C. 7367-7374.
88. Zhang, Q., Lu, Y., Ding, Y., Zhai, J., Ji, Q., Ma, W., Shi, Y. Guaianolide sesquiterpene lactones, a source to discover agents that selectively inhibit acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells //Journal of medicinal chemistry. – 2012. – T. 55. – №. 20. – C. 8757-8769.
89. Zaki, M., Allouchi, H., El Bouakher, A., Duverger, E., El Hakmaoui, A., Daniellou, R., Akssira, M. Synthesis and anticancer evaluation of novel 9 α -substituted-13-(1, 2, 3-triazolo)-parthenolides //Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57. – №. 24. – C. 2591-2594.
90. Kádár, Z., Baji, Á., Zupkó, I., Bartók, T., Wölfling, J., Frank, É. Efficient approach to novel 1 α -triazolyl-5 α -androstane derivatives as potent antiproliferative agents //Organic & biomolecular chemistry. – 2011. – T. 9. – №. 23. – C. 8051-8057.
91. Yamashita, S., Iso, K., Kitajima, K., Himuro, M., Hirama, M. Total synthesis of cortistatins A and J //The Journal of organic chemistry. – 2011. – T. 76. – №. 8. – C. 2408-2425.
92. Yousuf, S. K., Majeed, R., Ahmad, M., Ial Sangwan, P., Purnima, B., Saxsena, A. K., Taneja, S. C. Ring A structural modified derivatives of withaferin A and the evaluation of their cytotoxic potential //Steroids. – 2011. – T. 76. – №. 10. – C. 1213-1222.
93. Khazir, J., Hyder, I., Gayatri, J. L., Yandrati, L. P., Nalla, N., Chasoo, G., Kumar, H. M. S. Design and synthesis of novel 1, 2, 3-triazole derivatives of coronopilin as anti-cancer compounds //European journal of medicinal chemistry. – 2014. – T. 82. – C. 255-262.
94. Goess, B. C., Hannoush, R. N., Chan, L. K., Kirchhausen, T., Shair, M. D. Synthesis of a 10,000-membered library of molecules resembling carpanone and discovery of vesicular traffic inhibitors //Journal of the American Chemical Society. – 2006. – T. 128. – №. 16. – C. 5391-5403.
95. Hu, H., Wang, S., Zhang, C., Wang, L., Ding, L., Zhang, J., Wu, Q. Synthesis and in vitro inhibitory activity of matrine derivatives towards pro-inflammatory cytokines //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2010. – T. 20. – №. 24. – C. 7537-7539.
96. Zhao, L., Mao, L., Hong, G., Yang, X., & Liu, T. Design, synthesis and anticancer activity of matrine–1H-1, 2, 3-triazole–chalcone conjugates //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2015. – T. 25. – №. 12. – C. 2540-2544.

97. Zhao, H., Kolluri, R., Valdez, C., Tso, K., Singh, R., Ramphal, J. Protein kinase C inhibitors and uses thereof : пат. 9095593 США. – 2015.
98. Enomoto M., Kuwahara S. Total synthesis of bacilosarcins A and B //Angewandte Chemie International Edition. – 2009. – Т. 48. – №. 6. – С. 1144-1148.
99. Wang, X., Sun, M., New, C., Nam, S., Blackaby, W. P., Hodges, A. J., Tay, S Probing Mechanisms of CYP3A Time-Dependent Inhibition Using a Truncated Model System //ACS medicinal chemistry letters. – 2015. – Т. 6. – №. 8. – С. 925-929.
100. Burch J., Chen H., Wang X. Oxepan-2-yl-pyrazol-4-yl-heterocyclyl-carboxamide compounds and methods of use : заяв. пат. 15/266,243 США. – 2016.
101. Cheng L., Lightner D. A. A new photoisomerization of bilirubin //Photochemistry and photobiology. – 1999. – Т. 70. – №. 6. – С. 941-948.
102. Herczegh, P., Zsély, M., Kovács, I., Batta, G., Sztaricskai, F. J. Tartraldehydes I. Synthesis of N-acetyl-D-and L-daunosamine and their xylo isomers //Tetrahedron letters. – 1990. – Т. 31. – №. 8. – С. 1195-1198.
103. Kovács I., Herczegh P., Sztaricskai F. J. Tartraldehydes III. Synthesis of N-benzoyl-L-ristosamine and-L-acosamine //Tetrahedron. – 1991. – Т. 47. – №. 37. – С. 7837-7844.
104. Lehmann J., Ziser L. Photolabile, spacer-modified oligosaccharides for probing malto-oligosaccharide binding sites in proteins //Carbohydrate research. – 1990. – Т. 205. – С. 93-103.
105. Georgiadis M. P., Couladouros E. A. Products from furans. VII. A General Route for the Synthesis of α -(1, 2-cis) and β -(1, 2-trans) Glycoconjugates via 1-O-Acyl and 1-O-Ethoxycarbonyl-2-azido-2, 3-dideoxyglycopyranosides //Journal of heterocyclic chemistry. – 1991. – Т. 28. – №. 5. – С. 1325-1337.
106. Jegou, E., Cleophax, J., Leboul, J., Gero, S. D. A facile synthesis of derivatives of lividosamine, a component of lividomycin B //Carbohydrate research. – 1975. – Т. 45. – №. 1. – С. 323-326.
107. Leboul, J., Cleophax, J., Gero, S. D., Rolland, A., Forchioni, A. Synthèse de derives de la tobrosamine par addition d'acide hydrazoïque sur un système énonique dans la série hydrate de carbone //Tetrahedron. – 1977. – Т. 33. – №. 9. – С. 965-968.
108. Horton D., Roski J. P., Norris P. Cycloaddition of Cyclopentadiene to 3-Deoxy-1, 2: 5, 6-di-O-isopropylidene- α -D-erythro-hex-3-enofuranose. Synthesis and Representative Chemistry of 1, 6-Anhydro-2, 3-dideoxy- β -D-glycero-hex-2-enopyran-4-ulose (“Isolevogluconone”) //The Journal of organic chemistry. – 1996. – Т. 61. – №. 11. – С. 3783-3793

109. Pierdet A. et al. Synthèse totale de la (\pm) negamycine //Tetrahedron. – 1980. – T. 36. – №. 12. – C. 1763-1772.
110. Florent J. C., Monneret C. Stereocontrolled route to 3-amino-2, 3, 6-trideoxyhexopyranoses. K-10 Montmorillonite as a glycosidation reagent for acosaminide synthesis //Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1987. – №. 15. – C. 1171-1172
111. Brimble M. A., Davey R. M., McLeod M. D. Synthesis of azido analogues of medermycin //Synlett. – 2002. – T. 2002. – №. 08. – C. 1318-1322.
112. Brimble, M. A., Davey, R. M., McLeod, M. D., & Murphy, M. C-glycosylation of oxygenated naphthols with 3-dimethylamino-2, 3, 6-trideoxy-L-arabino-hexopyranose and 3-azido-2, 3, 6-trideoxy-D-arabino-hexopyranose //Australian journal of chemistry. – 2003. – T. 56. – №. 8. – C. 787-794.
113. Xuereb, H., Maletic, M., Gildersleeve, J., Pelczer, I., Kahne, D. Design of an oligosaccharide scaffold that binds in the minor groove of DNA //Journal of the American Chemical Society. – 2000. – T. 122. – №. 9. – C. 1883-1890.
114. Sakurai K., Kahne D. Design and synthesis of functionalized trisaccharides as p53-peptide mimics //Tetrahedron letters. – 2010. – T. 51. – №. 29. – C. 3724-3727
115. Abbaci B., Florent J. C., Monneret C. Synthèse de disaccharides polydésoxygénés et iodés //Carbohydrate research. – 1992. – T. 228. – №. 1. – C. 171-190
116. Ohlin, M., Manner, S., Löfgren, J., Persson, A., Ellervik, U. Short and efficient synthesis of a daunosamine donor from L-fucal //Rsc Advances. – 2014. – T. 4. – №. 24. – C. 12486-12489.
117. Tachimori Y., Sakakibara T., Sudoh R. Preparation of methyl 4, 6-O-benzylidene-2, 3-dideoxy-2, 3-dinitro- α -D-glucopyranoside and its selective conversion into the corresponding 2-nitro-2-enopyranoside //Carbohydrate Research. – 1980. – T. 82. – №. 1. – C. 51-58.
118. Sakakibara T., Nomura Y., Sudoh R. Stereochemistry of Nucleophilic Addition Reactions. VIII. Preparation of 1, 5-Anhydro-4, 6-O-benzylidene-2, 3-dideoxy-3-nitro-D-erythro-hex-2-enitol and Its Reactions with Some Nucleophiles //Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1980. – T. 53. – №. 6. – C. 1642-1646.
119. Seta, A., Ito, S., Tokuda, K., Tamura, T., Konda, Y., Sakakibara, T. Nucleophilic addition reactions of 1, 5-anhydro-4, 6-O-benzylidene-2, 3-dideoxy-3-C-nitro-d-erythro-hex-2-enitol and its 5a-carba derivative //Carbohydrate research. – 1995. – T. 267. – №. 2. – C. 217-226.

120. Baumberger, F., Beer, D., Christen, M., Prewo, R., & Vasella, A. Desoxy-nitrozucker 14. Mitteilung 1-C-Nitroglycale. Herstellung und Umsetzung mit einigen Stickstoff-Nucleophilen // *Helvetica chimica acta*. – 1986. – T. 69. – №. 5. – C. 1191-1204.
121. Turconi, J., Lebeau, L., Paris, J. M., Mioskowski, C. Stereoselective conjugate addition of nitrogen nucleophiles to 3, 3, 3-trifluoro-1-nitropropene // *Tetrahedron letters*. – 2006. – T. 47. – №. 1. – C. 121-123.
122. Quiclet-Sire B., Zard S. Z. The synthesis of 1, 2, 3-triazoles from nitroalkenes- Revisited // *Synthesis*. – 2005. – T. 2005. – №. 19. – C. 3319-3326.
123. Robiette, R., Tran, T. V., Cordi, A., Tinant, B., & Marchand-Brynaert, J. A practical synthesis of 1, 2-nitroamines by Michael addition of N-nucleophiles to nitroalkenes // *Synthesis*. – 2010. – T. 2010. – №. 18. – C. 3138-3142.
124. Pereira, V. L. P., da Silva Moura, A. L., Vieira, D. P. P., de Carvalho, L. L., Torres, E. R. B., & da Silva Costa, J. A versatile and efficient approach for the synthesis of chiral 1, 3-nitroamines and 1, 3-diamines via conjugate addition to new (S, E)- γ -aminated nitroalkenes derived from L- α -amino acids // *Beilstein journal of organic chemistry*. – 2013. – T. 9. – №. 1. – C. 832-837.
125. Sukhorokov, A. Y., Bliznets, I. V., Lesiv, A. V., Khomutova, Y. A., Strelenko, Y. A., & Ioffe, S. L. The Chemistry of N, N-Bis (siloxy) enamines. Part 8. A General Method for the Preparation of α -Azido Oximes from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2005. – T. 2005. – №. 07. – C. 1077-1082.
126. Adams R., Moje W. Quinone Imides. XX. Additions to 1, 4-Naphthoquinonedibenzesulfonimide // *Journal of the American Chemical Society*. – 1952. – T. 74. – №. 22. – C. 5560-5562.
127. Adams R., Blomstrom D. C. Quinone Imides. XXIX. Addition of Hydrazoic Acid and Phenols to p-Quinonedibenzesulfonimide and its Derivatives // *Journal of the American Chemical Society*. – 1953. – T. 75. – №. 14. – C. 3405-3408.
128. Adams R., Way J. W. Quinone Imides. XXXV. o-Quinonedibenzimides // *Journal of the American Chemical Society*. – 1954. – T. 76. – №. 10. – C. 2763-2769.
129. Adams R., Whitaker L. Quinone imides. XXXIX. Adducts of quinone monoimides and conversion of active methylene adducts to benzofurans // *Journal of the American Chemical Society*. – 1956. – T. 78. – №. 3. – C. 658-663.
130. Rajappa S., Shenoy S. J. Quinone-imides: regiospecificity of nucleophilic attack on n-alkanesulphonyl-n'-alkanoyl 14-benzoquinone-imines // *Tetrahedron*. – 1986. – T. 42. – №. 20. – C. 5739-5746.

131. Baxter I., Cameron D. W., Thoseby M. R. Preparation and some reactions of 6-arylsulphonimidobenzoxazol-2 (3 H)-ones //Journal of the Chemical Society C: Organic. – 1970. – №. 6. – C. 850-853.
132. Cassis, R., Andrews, S. M., Fernández, M., & Valderrama, R. T. Y. J. A. Studies on Quinones XVIII. The Reaction of Acylbenzo-Quinones with Hydrazoic Acid: A Route to the Preparation of 2, 1-Benzisoxazol-4, 7-Quinones //Synthetic Communications. – 1987. – T. 17. – №. 9. – C. 1077-1088.
133. Fernández, M., López, F., Tapia, R., Valderrama, J. A. Studies on the Synthesis of Fused Heterocycles from O-Aminocarbonyl Compounds //Synthetic Communications. – 1989. – T. 19. – №. 17. – C. 3087-3095.
134. Matsumoto K., Kozmin S. A. Eight-Step Synthesis of Routiennocin //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2008. – T. 350. – №. 4. – C. 557-560.
135. Couladouros, E. A., Plyta, Z. F., Haroutounian, S. A., & Papageorgiou, V. P. Efficient synthesis of aminonaphthoquinones and azidobenzohydroquinones: mechanistic considerations of the reaction of hydrazoic acid with quinones. An overview //The Journal of organic chemistry. – 1997. – T. 62. – №. 1. – C. 6-10.
136. Harvey G. R., Ratts K. W. Synthesis of azirenes from allenic esters //The Journal of Organic Chemistry. – 1966. – T. 31. – №. 12. – C. 3907-3910.
137. Huang X., Shen R., Zhang T. Reaction of allenyl esters with sodium azide: an efficient synthesis of E-vinyl azides and polysubstituted pyrroles //The Journal of organic chemistry. – 2007. – T. 72. – №. 4. – C. 1534-1537.
138. Fischl, M. A., Richman, D. D., Grieco, M. H., Gottlieb, M. S., Volberding, P. A., Laskin, O. L., Jackson, G. G.. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex //New England Journal of Medicine. – 1987. – T. 317. – №. 4. – C. 185-191.
139. Trial P. C. The Safety and Efficacy of Zidovudine (AZT) in the Treatment of Subjects with Mildly Symptomatic Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV) InfectionA Double-Blind, Placebo-Controlled Trial //Annals of Internal Medicine. – 1990. – T. 112. – №. 10. – C. 727-737.
140. Pathak T. Azidonucleosides: Synthesis, reactions, and biological properties //Chemical reviews. – 2002. – T. 102. – №. 5. – C. 1623-1668.
141. Jeong L. S., Beach J. W., Chu C. K. Stereoselective synthesis of 3-azido-2, 3-dideoxy-D-ribose derivatives and its utilization for the synthesis of anti-HIV nucleosides //Journal of heterocyclic chemistry. – 1993. – T. 30. – №. 5. – C. 1445-1452.

142. Jeong L. S. et al. Synthesis and antiviral activity of apio dideoxy nucleosides with azido or amino substituent //Nucleosides & nucleotides. – 1998. – T. 17. – №. 8. – C. 1473-1487.
143. Hansen, P., Lau, J., Pedersen, E. B., Nielsen, C. M. Synthesis of 3'-azido-2', 3'-dideoxy- β -D-arabino-hexopyranosyl nucleosides //Liebig's Annalen der Chemie. – 1990. – T. 1990. – №. 11. – C. 1079-1082.
144. Wengel, J., Lau, J., Pedersen, E. B., & Nielsen, C. M. Synthesis of L-3'-azido-3'-deoxythymidine (L-AZT) and its stereoisomers //The Journal of Organic Chemistry. – 1991. – T. 56. – №. 11. – C. 3591-3594.
145. Wengel J., Pedersen E. B. Selective Deformylation of an α , β -Unsaturated Sugar Aldehyde in a Very Short Synthesis of 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) and its Stereoisomers //Synthesis. – 1991. – T. 1991. – №. 06. – C. 451-454.
146. Jung, M. E., Dwight, T. A., Vigant, F., Østergaard, M. E., Swayze, E. E., & Seth, P. P. Synthesis and Duplex-Stabilizing Properties of Fluorinated N-Methanocarbothymidine Analogues Locked in the C3'-endo Conformation //Angewandte Chemie. – 2014. – T. 126. – №. 37. – C. 10051-10055.
147. Kim, H. O., Baek, H. W., Moon, H. R., Kim, D. K., Chun, M. W., & Jeong, L. S. Synthesis and biological evaluation of novel tert-azido or tert-amino substituted penciclovir analogs //Organic & biomolecular chemistry. – 2004. – T. 2. – №. 8. – C. 1164-1168.
148. Gauthier C., Ramondenc Y., Plé G. A novel synthesis of AZT //Tetrahedron. – 2001. – T. 57. – №. 35. – C. 7513-7517.
149. Tishkov A. A. et al. 2-Silyloxy-1, 2-oxazines, a new type of acetals of conjugated nitroso alkenes //The Journal of organic chemistry. – 2003. – T. 68. – №. 24. – C. 9477-9480.
150. Ioffe S. L. Nitronates //Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis: Novel Strategies in Synthesis, Second Edition. – 2007. – C. 435-747.
151. Chen, J. R., Hu, X. Q., Lu, L. Q., Xiao, W. J. Formal [4+ 1] Annulation Reactions in the Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems //Chemical reviews. – 2015. – T. 115. – №. 11. – C. 5301-5365.
152. Barrett A. G. M., Graboski G. G. Conjugated nitroalkenes: versatile intermediates in organic synthesis //Chemical Reviews. – 1986. – T. 86. – №. 5. – C. 751-762.
153. Buono, F. G., Eriksson, M. C., Yang, B. S., Kapadia, S. R., Lee, H., Brazzillo, J., Lorenz J. C., Nummy L., C. A. Busacca, N. Y., Senanayake, C. Development of Multikilogram Continuous Flow Cyclopropanation of N-Benzylmaleimide through Kinetic

- Analysis //Organic Process Research & Development. – 2014. – T. 18. – №. 11. – C. 1527-1534.
154. Mikhaylov, A. A., Dilman, A. D., Struchkova, M. I., Khomutova, Y. A., Korlyukov, A. A., Ioffe, S. L., Tartakovsky, V. A. 3-Halomethylated cyclic nitronates: synthesis and nucleophilic substitution //Tetrahedron. – 2011. – T. 67. – №. 25. – C. 4584-4594.
155. Aduiev, B. P., Aluker, E. D., Belokurov, G. M., Zakharov, Y. A., Krechetov, A. G. Explosive decomposition of heavy-metal azides //Journal of Experimental and Theoretical Physics. – 1999. – T. 89. – №. 5. – C. 906-915.
156. Infrared spectra of organic azides. Infrared spectra of organic azides //Analytical Chemistry. – 1957. – T. 29. – №. 6. – C. 916-918.
157. Dutta, S., Ren, Z., Brinzer, T., Garrett-Roe, S. Two-dimensional ultrafast vibrational spectroscopy of azides in ionic liquids reveals solute-specific solvation //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2015. – T. 17. – №. 40. – C. 26575-26579.
158. Agrell I. The crystal structure of $[Zn(N_3)_2(C_5H_5N)_2]$ //Acta Chem. Scand. – 1970. – T. 24. – №. 4.
159. Sukhorukov, A. Y., Klenov, M. S., Ivashkin, P. E., Lesiv, A. V., Khomutova, Y. A., & Ioffe, S. L. A convenient procedure for the synthesis of 3-substituted 5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines from nitroethane //Synthesis. – 2007. – T. 2007. – №. 01. – C. 97-107.
160. Klenov, M. S., Lesiv, A. V., Khomutova, Y. A., Nesterov, I. D., Ioffe, S. L. Convenient Procedure for the Synthesis of Substituted 3- α -Haloalkyl-5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines //Synthesis. – 2004. – T. 2004. – №. 08. – C. 1159-1170.
161. Sukhorukov, A. Y., Lesiv, A. V., Eliseev, O. L., Khomutova, Y. A., Ioffe, S. L., Borissova, A. O. Catalytic Hydrogenation of 5, 6-Dihydro-4H-1, 2-oxazines Bearing a Functionalized Methylene Group at C-3 //European Journal of Organic Chemistry. – 2008. – T. 2008. – №. 23. – C. 4025-4034.
162. R. Zimmer, T. Arnold, K. Homann, H.-U. Reissig, “An Efficient and Simple Synthesis of 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1,2-Oxazines by Sodium Cyanoborohydride Reduction of 5,6 Dihydro-4H-1,2-oxazines”, Synthesis, 1994, 1050-1056.
163. E. Schmidt, H.-U. Reissig, R. Zimmer, “Regio- and Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions to 6H-1,2-Oxazines Leading to New Heterocyclic Compounds”, Synthesis, 2006, 2074-2084.
164. Brackeen, M. F., Stafford, J. A., Cowan, D. J., Brown, P. J., Domanico, P. L., Feldman, P. L., Verghese, M. Design and Synthesis of Conformationally Constrained Analogs of 4-(3-Butoxy-4-methoxybenzyl) imidazolidin-2-one (Ro 20-1724) as Potent

- Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase //Journal of medicinal chemistry. – 1995. – T. 38. – №. 24. – C. 4848-4854.
165. Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents //Pharmacology & therapeutics. – 2006. – T. 109. – №. 3. – C. 366-398.
166. Zhu J., Mix E., Winblad B. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system //CNS drug reviews. – 2001. – T. 7. – №. 4. – C. 387-398.
167. Reneerkens, O. A., Rutten, K., Steinbusch, H. W., Blokland, A., Prickaerts, J. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement //Psychopharmacology. – 2009. – T. 202. – №. 1-3. – C. 419-443.
168. Blokland A., Schreiber R., Prickaerts J. Improving memory: a role for phosphodiesterases //Current pharmaceutical design. – 2006. – T. 12. – №. 20. – C. 2511-2523.
169. Wang, H., Peng, M. S., Chen, Y., Geng, J., Robinson, H., Houslay, M. D., Ke, H. Structures of the four subfamilies of phosphodiesterase-4 provide insight into the selectivity of their inhibitors //Biochemical Journal. – 2007. – T. 408. – №. 2. – C. 193-201.
170. Beeh, K. M., Beier, J., Lerch, C., Schulz, A. K., Buhl, R Effects of piclamilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor, on oxidative burst of sputum cells from mild asthmatics and stable COPD patients //Lung. – 2004. – T. 182. – №. 6. – C. 369-377.
171. Huang Z., Mancini J. A. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of asthma and COPD //Current medicinal chemistry. – 2006. – T. 13. – №. 27. – C. 3253-3262.
172. Hatzelmann A. et al. The preclinical pharmacology of roflumilast—a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease //Pulmonary pharmacology & therapeutics. – 2010. – T. 23. – №. 4. – C. 235-256.
173. Denmark S. E., Thorarensen A. Tandem [4+ 2]/[3+ 2] Cycloadditions of Nitroalkenes //Chemical reviews. – 1996. – T. 96. – №. 1. – C. 137-166.
174. Denmark S. E., Schnute M. E., Senanayake C. B. W. Tandem inter [4+ 2]/intra [3+ 2] nitroalkene cycloadditions. 5. Origin of the Lewis acid dependent reversal of stereoselectivity //The Journal of Organic Chemistry. – 1993. – T. 58. – №. 7. – C. 1859-1874.
175. Sukhorukov, A. Y., Boyko, Y. D., Ioffe, S. L., Khomutova, Y. A., Nelyubina, Y. V., Tartakovsky, V. A. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 1. Asymmetric Synthesis and Stereochemical Assignment of (+)-and (-)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]

- hexahydro-3 H-pyrrolizin-3-one //The Journal of organic chemistry. – 2011. – T. 76. – №. 19. – C. 7893-7900.
176. G.R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw and K. I. Goldberg. «NMR chemical shifts of trace impurities: common laboratory solvents, organics, and gases in deuterated solvents relevant to the organometallic chemist», *Organometallics*. – 2010. – T. 29. – №. 9. – C. 2176-2179
177. V.M. Danilenko, A.A. Tishkov, S.L. Ioffe, I.M. Lyapkalo, Y.A. Strelenko, V.A. Tartakovsky. «Synthesis of β -functionalized, α,β -unsaturated oximes via silylation of nitro compounds», *Synthesis*. – 2002. – T. 2002. – №. 05. – C. 0635-0647
178. D.M. Barnes, J. Ji, M.G. Fickes, M.A. Fitzgerald, S.A. King, H.E. Morton, A.M. Plagge, F. Preskill, S.H. Wagaw, S.J. Wittenberger, J. Zhang. «Development of a catalytic enantioselective conjugate addition of 1, 3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes for the synthesis of endothelin-A antagonist ABT-546. Scope, mechanism, and further application to the synthesis of the antidepressant rolipram», *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – T. 124. – №. 44. – C. 13097-13105.
179. A. Yu. Sukhorukov, A. V. Lesiv, Y. A. Khomutova, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky. Synthesis of Substituted 5-(3-Hydroxypropyl) pyrrolidin-2-ones and Pyrrolizidinones from Nitroethane via C3 Functionalized 5, 6-Dihydro-4H-1, 2-oxazines: A Novel Approach to Some Analogues of the Antidepressant Rolipram», *Synthesis*. – 2009. – T. 2009. – №. 12. – C. 1999-2008.
180. A. A. Tabolin, A. V. Lesiv, S. L. Ioffe. «Reaction of N, N-Dioxyenamides with Anhydrides of Carboxylic and Sulfonic Acids; A New Method for the Synthesis of α -Hydroxyoxime Derivatives», *Synthesis*. – 2009. – T. 2009. – №. 18. – C. 3099-3105.
181. A.A. Tabolin, Yu. A. Khomutova, Yu. V. Nelyubina, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky. «New rearrangement of conjugated cyclic ene nitroso O-trimethylsilyl acetals: convenient synthesis of dihydro-2H-pyran-3-one and dihydrofuran-3-one oximes //Synthesis. – 2011. – T. 2011. – №. 15. – C. 2415-2422.
182. A.A. Mikhaylov, A. D. Dilman, R. A. Kunetsky, Yu. A. Khomutova, M. I. Struchkova, A. A. Korlyukov, S. L. Ioffe, V. A. Tartakovsky «Synthesis and reactions of 3-halomethyl-substituted oxazine N-oxides», *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51. – №. 7. – C. 1038-1040.