

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Лесников Владислав Константинович

**N-ГИДРОКСИЛИРОВАННЫЕ (МАКРО)ЦИКЛИЧЕСКИЕ
ПОЛИАМИНЫ: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА**

(1.4.3 – органическая химия)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
Проф., д.х.н. Сухоруков А.Ю.

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
1 ВВЕДЕНИЕ	5
2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
Методы синтеза гидроксилламинов: общее рассмотрение	9
2.1 Окислительные методы синтеза органических гидроксилламинов	12
2.1.1 Окисление вторичных аминов пероксидом водорода	12
2.1.2 Окисление вторичных аминов Оксоном	17
2.1.3 Окисление аминов диметилдиоксираном и родственными циклическими пероксидами	20
2.1.4 Окисление аминов <i>m</i> CPBA и другими ацил-пероксидами	25
2.1.5 Окисление вторичных аминов сульфонил- и фосфинил- пероксидами	36
2.1.6 Другие окислители	38
2.1.7 Тандем окисление/фрагментация по Коупу третичных аминов.....	39
2.2 Сравнение различных методов	44
2.3 Заключение.....	46
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
3.1 Синтез соединений	48
3.1.1 Синтез исходных соединений	49
3.1.2 Синтез монозамещённых макроциклических полиаминов.....	52
3.1.3 Синтез поли- <i>N</i> -гидроксилламинов циклического и макроциклического рядов.....	53
3.1.3.1 Синтез 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантана.....	53
3.1.3.2 Прямое окисление в синтезе циклических полигидроксилламинов.....	55
3.1.3.3 Синтез бензоилокси- и других ацилокси-производных циклических и макроциклических полиаминов.....	56
3.1.3.4 Синтез <i>N</i> -гидрокси производных циклических и макроциклических полиаминов: снятие защитных групп	62
3.2 Строение циклических и макроциклических поли- <i>N</i> -гидроксилламинов	65
3.2.1 Строение и стереодинамика пиперазин-1,4-диола.....	65
3.2.2 Строение 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана	69
3.2.3 Структура макроциклических поли-гидроксилламинов. Таутомеризация гидроксиламиновой группы в поли- <i>N</i> -гидроксилaminaх макроциклического ряда.....	71
3.3 Получение со-кристаллов циклических и макроциклических поли- <i>N</i> -гидроксиламинов с органическими кислотами и изучение их структуры	75
3.3.1 Получение и изучение строения солей <i>N</i> , <i>N</i> -дигидроксипиперазина с органическими кислотами	76
3.3.2 Получение и изучение строения солей тетра- <i>N</i> -гидроксициклама с органическими кислотами.....	82
3.4 Комплексообразующие свойства циклических и макроциклических поли- <i>N</i> -гидроксиламинов	87

3.4.1 Синтез и структурная характеристика комплексов	
1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана и	
4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантана.....	88
3.4.1.1. Исследование структуры комплексов $taad(OH)_3$ и $tan(OH)_3$..	91
3.4.1.2. Окислительно-восстановительные свойства комплексов	
$Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ 66 , $Fe[(taad(O^-)_3)(tacn)]Cl$ 68 и	
$Ni[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl \cdot MeOH$ 67	98
3.4.2 Синтез и структурная характеристика комплексов d-металлов	
1,4,7-тригидрокси-1,4,7-триазациклононана	100
3.4.3 Синтез и структурная характеристика комплексов d-металлов	
1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана	103
3.4.3.1 Вольт-амперометрические исследования комплексов	
$cyclam(OH)_4$	107
3.4.3.2 Исследования pH-зависимого поведения макроциклических	
гидроксиламиновых комплексов и расчеты DFT.....	110
3.5 Каталитические свойства комплексов переходных металлов циклических	
и макроциклических поли-N-гидроксиламинов.....	114
3.5.1 Каталитическая активность в аэробном окислении тиолов	
комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана ($tan(OH)_3$) и	
4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантана ($taad(OH)_3$)	115
3.5.2 Каталитическая активность макроциклических	
гидроксиламиновых комплексов в реакциях аэробного окисления	119
4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	124
4.1. Экспериментальная часть к главе 3.1	129
4.1.1 Синтез исходных соединений	129
4.1.2 Синтез монозамещенных макроциклических полиаминов.....	137
4.1.3 Синтез поли-N-гидроксиламинов циклического и	
макроциклического рядов.....	141
4.1.3.1 Синтез 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана и его аналогов ..	141
4.1.3.2 Синтез бензоилокси- и других ацилокси-производных	
циклических и макроциклических полиаминов.....	142
4.1.3.3 Синтез N-гидрокси производных циклических и	
макроциклических полиаминов: снятие защитных групп	153
4.2 Получение солей циклических и макроциклических	
поли-N-гидроксиламинов с неорганическими кислотами	156
4.3 Получение со-кристаллов циклических и макроциклических	
поли-N-гидроксиламинов с органическими кислотами	157
4.4 Синтез металло-комплексных соединений циклических и	
макроциклических поли-N-гидроксиламинов	160
4.5 Каталитические свойства комплексов переходных металлов циклических	
и макроциклических поли-N-гидроксиламинов: <i>процедуры и описание</i>	
<i>соединений</i>	169
4.6 Рентгеноструктурные данные полученных соединений	173
5 ВЫВОДЫ	180
6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	182
7 СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ	197

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Вос - трет-бутоксикарбонильная группа
Bz₂O₂ – дибензоилпероксид
cyclam – 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан
cyclen – 1,4,7,10-тетраазациклододекан
DFT – теория функционала плотности
DPV – дифференциально-импульсная вольтамперометрия
ESI-HRMS – масс-спектры высокого разрешения с электрон-спрей ионизацией
GSH – глутатион
HOF – водородно-связанные органические каркасы
HOTO – высшая заселенная орбиталь перехода
LUTO – низшая свободная орбиталь перехода
mCPBA – мета-хлорнадбензойная кислота
NBO – естественные связывающие орбитали
NPA – естественные орбитальные заселенности
Охоне, Оксон - тройная соль 2KHSO₅•KHSO₄•K₂SO₄
pipz – пиперазин
pipz(OH)₂ – 1,4-дигидроксипиперазин
taad(OH)₃ - 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантан
tacd – 1,5,9-триазациклододекан
tacn – 1,4,7-триазациклонона
TBAF₆ – тетрабутиламмоний гексафторфосфат
TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
tan(OH)₃ – тример формальдоксима, 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан
ГХ-МС - газовая хроматография/масс-спектрометрия
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамид
ИК – инфра-красная область
НЛО – нелинейно-оптические материалы
ПАБК – пара-аминобензойная кислота
ПЗЛМ – перенос заряда лиганд-металл
РСА – рентгеноструктурный анализ
УФ – ультрафиолетовая область
ЦВА – циклическая вольтамперометрия
ЭПР – электронный парамагнитный резонанс
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

1 ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Циклические и макроциклические полиамины (такие как азакрауны *tacn*, *cyclen*, *cyclam*) играют важную роль в различных сферах человеческой деятельности [1–6]. Способность макроциклических полиаминов образовывать прочные комплексы с ионами d-металлов позволяет им находить применение в аналитической химии (хемосенсорный анализ и селективное извлечение металлов), координационной химии, медицине (контрастные агенты и радиофармпрепараты), инженерии кристаллов и катализе [7–10]. За счет введения заместителей к атомам азота можно целенаправленно варьировать свойства циклических полиаминов. Несмотря на обширное изучение их различных *N*-замещенных производных, *N*-гидрокси-производные оставались практически не исследованными. До настоящего времени в литературе имелись лишь две работы по синтезу частично *N*-гидроксилированных макроциклических аминов с не более чем двумя *N*-OH группами в макроцикле [11,12]. Полностью *N*-гидроксилированные макроциклические полиамины и их производные не были описаны.

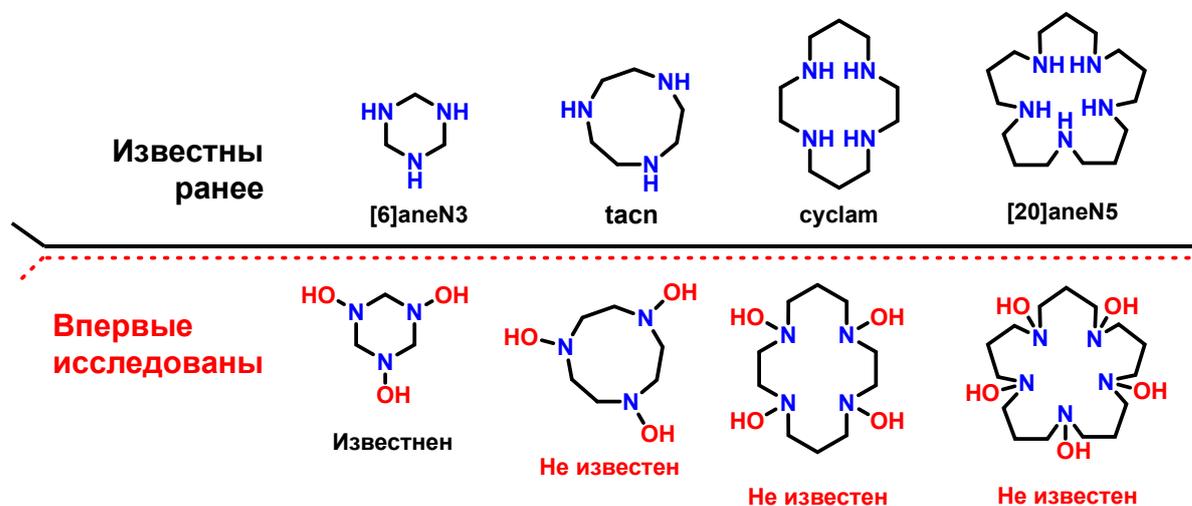


Рисунок 1.1. Циклические и макроциклические полиамины и их *N*-гидроксилированные производные

Введение гидроксильных групп к атомам азота циклических и макроциклических полиаминов позволяет ожидать проявления фундаментально новых свойств. Так, координационная химия гидросиламинов принципиальным образом отличается от аминов. Гидросиламиновый фрагмент может координировать ион металла как атомом азота, так и кислорода, или ими обоими,

причем тип координации может меняться при депротонировании ОН-группы. Гидроксиламиновые лиганды могут также стабилизировать металлы в высоких степенях окисления, при этом будучи редокс-активной, НОН группа может участвовать в каталитических процессах окисления органических субстратов. Наличие нескольких гидроксиламиновых групп в молекуле позволяет ожидать образование систем внутри- и межмолекулярных водородных связей. Это может приводить к формированию сложных водородно-связанных супрамолекулярных систем, представляющих интерес в области инженерии кристаллов, молекулярного распознавания, медицины и нелинейной оптике. Образование сильных водородных связей также может способствовать стабилизации координационных соединений (макро)циклических полигидроксиламинов.

Цель работы. Целью работы стало создание общих методов синтеза поли-*N*-гидроксиаминов циклического и макроциклического ряда, исследование их структуры, комплексообразования с органическими кислотами и ионами переходных металлов, а также оценка возможности использования этих комплексов в катализе. При ее реализации решались следующие задачи:

- Разработка универсальных методов синтеза циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиаминов.
- Исследование структурных и физико-химических особенностей циклических поли-*N*-гидроксиаминов, а также их сокристаллизации с органическими кислотами в сравнении с соответствующими полиаминами.
- Изучение комплексообразования полигидроксиаминов с ионами переходными металлов (Cu, Zn, Mn, Ni, Fe), их структурная характеристика и изучение каталитической активности в реакциях аэробного окисления органических субстратов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Несмотря на многочисленные методы синтеза органических гидроксиламинов, до настоящего времени не существовало методов получения полностью *N*-гидроксилированных циклических и макроциклических полиаминов или их производных. Иллюстрацией этого может служить 1,4-дигидроксипиперазин (*pipz*(ОН)₂) — простейший шестичленный циклический бис-гидроксиламин, синтез которого не был осуществлен до настоящей работы.

В рамках исследования был предложен двухстадийный универсальный метод синтеза *N*-гидроксипроизводных циклических и макроциклических полиаминов, заключающийся в многократном *N*-ацилоксилировании вторичных аминов дибензоилпероксидом, с последующим удалением сложноэфирной группы. Получен и охарактеризован ряд циклических и макроциклических полигидроксиламинов и их *N*-бензоилокси производных, включая соединения с размером кольца от 6 до 20 атомов и количеством атомов азота от 2 до 5.

С помощью методов ЯМР, РСА и квантово-химических расчетов изучены структуры *N*-бензоилокси и *N*-гидроксипроизводных циклических и макроциклических полиаминов, включая три-бензоилокси-*tacn*, тетра-бензоилокси-*cyclam*, 1,4-дигидроксипиперазин (*pipz*(ОН)₂), 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан (*tan*(ОН)₃) и *cyclam*(ОН)₄ в растворе и в кристаллическом состоянии. Обнаружено, что в растворе динамическое поведение связано с медленными процессами инверсии цикла и азота. В кристалле *cyclam*(ОН)₄•HCl, была обнаружена таутомеризация гидроксиламиновой группы, ранее не наблюдавшаяся в органических гидроксиламинах. Получены со-кристаллы *pipz*(ОН)₂ и *cyclam*(ОН)₄ с органическими кислотами, и показано, что введение гидрокси-группы к азоту в циклических и макроциклических полиаминах имеет значительное влияние на характер возникающих водородно-связанных структурных мотивов.

Получены и структурно охарактеризованы комплексы переходных металлов (железо, никель) с 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазианом (*tan*(ОН)₃). Показано, что в этих комплексах депротонированный лиганд координирует металл тремя атомами кислорода, при этом металл имеет степень окисления +4, нетипичную для комплексов железа и никеля с органическими лигандами. Примечательно, что образование этих устойчивых комплексов высоковалентных металлов из соответствующих солей Fe(III) и Ni(II) протекает при окислении воздухом.

Получены комплексы переходных металлов (Cu, Ni, Mn, Zn) с макроциклическими полигидроксиламинами — *tacn*(ОН)₃ и *cyclam*(ОН)₄. Никелевые комплексы проявили способность к депротонированию, с образованием устойчивой хелатной структуры, напоминающей диоксимат никеля (II). При депротонировании лиганда ион металла сохраняет координацию с атомами азота, а комплекс не разрушается даже в сильнощелочной среде.

Обнаружена высокая каталитическая активность комплексов переходных металлов с циклическими и макроциклическими полигидроксиламинами в реакциях аэробного окисления тиолов (промышленный процесс Mercox) и гидразидов.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в журналах, цитируемых Scopus и Web of Science и 4 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения» (Сочи, 2021), IX Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2021), The Sixth International Scientific Conference «Advances In Synthesis And Complexing» (Москва, 2022) и Best in Catalysis: Representative OrgSyn Achievements (Москва, 2023).

Личный вклад автора состоял в поиске, анализе и обобщении научной информации по теме исследования, выполнении описанных в диссертации химических экспериментов, выделении, очистке образующихся соединений, проведении физико-химических и спектральных методов анализа, доказательства строения и описания с их помощью полученных соединений. Соискатель осуществлял апробацию работ на конференциях и участвовал в подготовке к публикации научных статей по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 197 страницах, содержит 40 рисунков, 67 схем, 7 таблиц и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Поскольку значительная часть диссертационной работы связана с получением циклических и макроциклических вторичных полигидроксиламинов из соответствующих аминов, литературный обзор посвящен известным окислительным методам синтеза органических гидроксиламинов из аминов. Библиографический список содержит 199 наименований.

2 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Методы синтеза гидросиламинов: общее рассмотрение

Ввиду широкого использования органических гидросиламинов в различных сферах, подходы к их синтезу хорошо отработаны. Существует большое количество методов получения производных гидросиламина и *N*-оксидов. Наиболее часто встречающиеся из них приведены на Схеме 2.1.

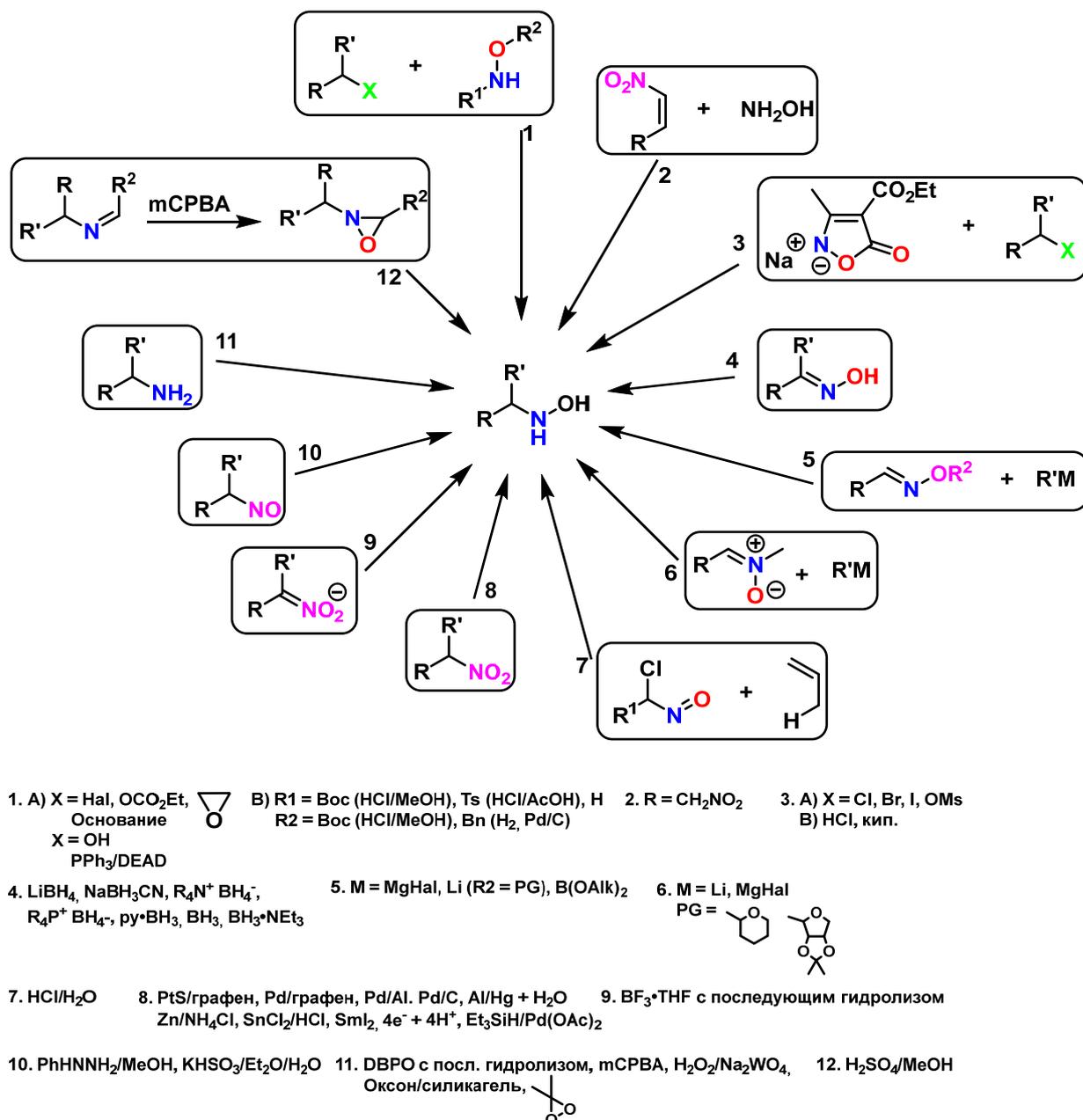


Схема 2.1. Общие подходы к синтезу первичных гидросиламинов

Наиболее простым методом синтеза монозамещенных гидросиламинов является алкилирование свободного или защищенного гидросиламина.

Реализациями данного превращения могут быть как замещение галогена гидроксиламином, так и присоединение его к акцепторам Михаэля (1, 2, 3). Вторым по популярности подходом к синтезу гидроксиламинов является восстановление оксимов (4). Для селективного восстановления C=N связи в оксимах используются гидридные восстановители, такие как боргидрид лития, циан-боргидрид натрия и др. Для получения гидроксиламинов с разветвленной алкильной цепью удобно использовать реакцию нитронов или оксимов с металлорганическими соединениями (5, 6). Также существует группа методов, предполагающая восстановление субстратов, содержащих кратную N=O связь (8, 9, 10). Соответственно, такими субстратами выступают нитро-, нитрозо-соединения и нитронаты.

Интересным методом синтеза гидроксиламинов является еновая реакция с участием α -хлорнитрозо соединений (7). При этом, в зависимости от строения алкена можно получить как гидроксиламины в которых азот соединен с первичным атомом углерода, так и в которых азот связан со вторичным.

Особенного внимания заслуживает прямое окисление первичных аминов различными окислителями (11) в виду простоты и универсальности. Данный метод подробнее будет рассмотрен ниже. Значительно реже встречается в литературе окисление иминов в оксазиридины с последующим их гидролизом (12).

В синтезе вторичных гидроксиламинов используются похожие методы, как можно видеть на Схеме 2.2. Алкилирование гидроксиламинов, присоединение их к двойной связи, а также окисление аминов используются как для получения первичных, так и вторичных гидроксиламинов (1, 2, 11). По аналогии с восстановлением оксимов для первичных аминов, для вторичных аминов используется восстановление нитронов (3).

В синтезе вторичных гидроксиламинов применяют также реакцию Тсуджи-Троста (4) при использовании эфиров аллиловых спиртов. Восстановление гидроксамовых кислот или N-гидрокси иминов циклической либо линейной структуры LiAlH₄ также дает вторичные гидроксиламины (5). Восстановительное алкилирование оксимов карбоновыми кислотами, представленный на Схеме 2.2 (6) – также удобный и практичный метод получения вторичных гидроксиламинов. Следует также упомянуть реакции диметилгидроксиламинов с легко уходящими группами в альфа положении, нитросоединений и нитронов с металлорганическими

соединениями (7, 8, 9). Фрагментация *N*-оксидов третичных аминов по Коупу также позволяет просто получить различные вторичные гидросиламины (10).

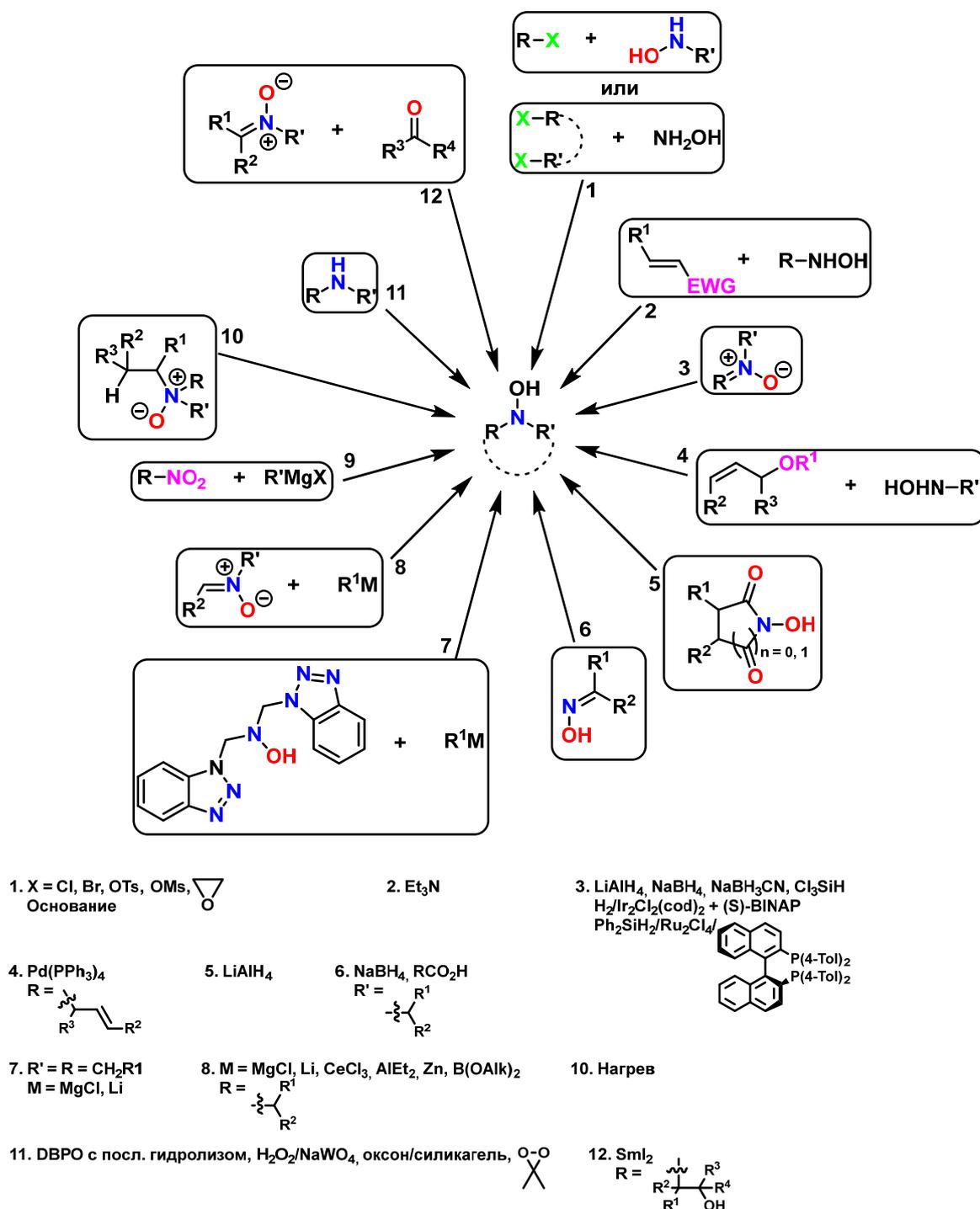


Схема 2.2. Общие подходы к синтезу вторичных гидросиламинов

Довольно редко используется синтез гидросиламинов через алкилирование нитронов кетонами (12) под действием йодида самария, ввиду дороговизны, однако данный подход позволяет удлинять цепь одного из заместителей.

Так, среди перечисленных выше методов именно прямое оксигенирование вторичных аминов различными окислителями представляется наиболее перспективным для решения главной задачи диссертационного исследования – синтеза (макро)циклических полигидроксиламинов, поскольку соответствующие амины легко доступны.

2.1 Окислительные методы синтеза органических гидроксиламинов

2.1.1 Окисление вторичных аминов пероксидом водорода

Первым методику окисления вторичных аминов **2*** в гидроксиламины **1** перекисью водорода применил Вульфенштейн [13]. С помощью данного метода были получены диметил-, диэтил- и дипропилгидроксиламин [14,15], а также диизопропилгидроксиламин [16] (Схема 2.3). Уже тогда было понятно, что метод заслуживает внимания ввиду простоты его реализации и дешевизны. С его помощью, но при использовании уже более концентрированного раствора перекиси водорода (30% вместо 2,5%) был также получен ряд циклических гидроксиламинов [17–20] (Схема 2.3):

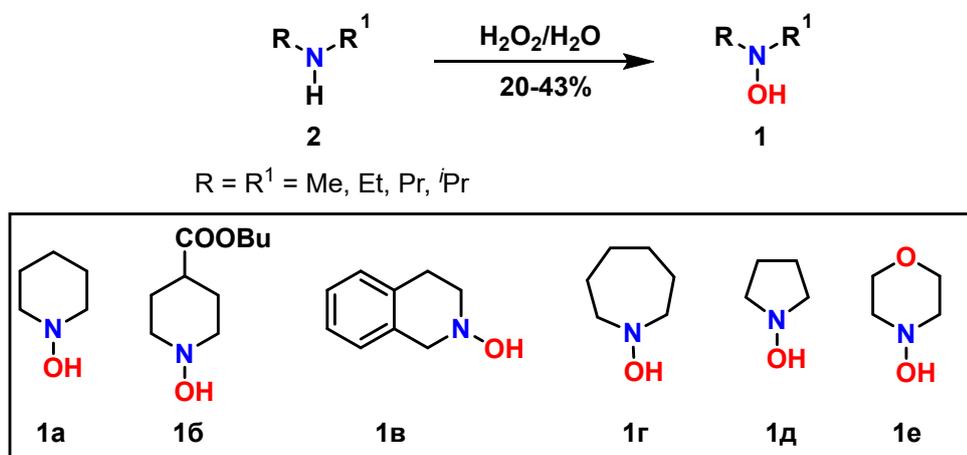


Схема 2.3. Окисление аминов в гидроксиламины с помощью перекиси водорода

В этой реакции процессы дальнейшего окисления образующегося гидроксиламина не происходят. Как можно видеть на Схеме 2.4 даже при использовании катализатора SeO_2 окисление вторичного амина **26** происходит

* В Литературном обзоре и Обсуждении результатов принята независимая нумерация соединений

только до гидроксилamina **16**, а для получения нитрона **16'** необходимо применение более сильного окислителя, такого как оксид ртути.

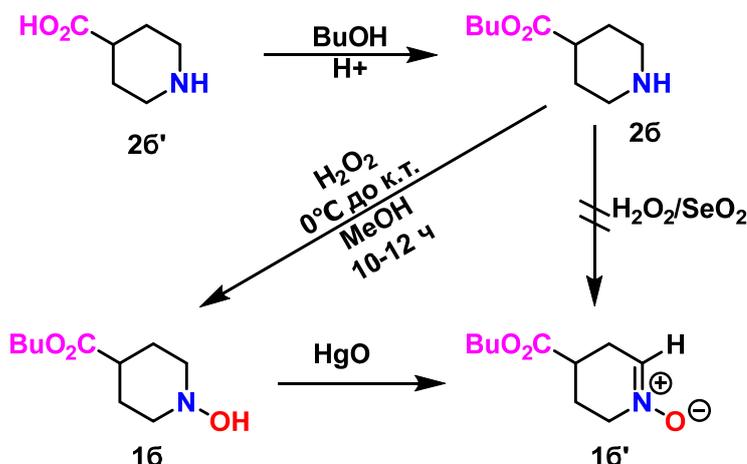


Схема 2.4. Селективность окисления перекисью водорода некоторых вторичных аминов

Этот метод имел успех в синтезе малодоступных длинноцепочечных гидроксиламинов из соответствующих аминов [21]. При этом в ходе оптимизации условий реакции было обнаружено, что наиболее подходящими растворителями для проведения окисления являются спирты, из которых метанол – наиболее эффективный. Особого упоминания заслуживает этот метод в связи с его применением для получения нового класса макролидных антибиотиков – азалидов [22], а также антидепрессантов и противотревожных препаратов [19] (Схема 2.5).

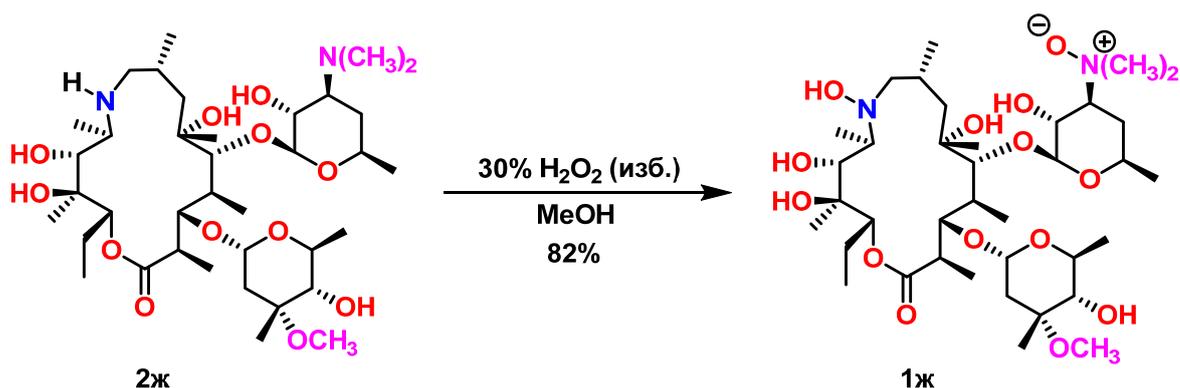


Схема 2.5. Синтез азалидов с применением перекиси водорода

Из примера на Схеме 2.5 видно, что окисление пероксидом водорода не обладает селективностью по отношению к третичным аминам и при наличии в молекуле, как третичного амина, так и вторичного окисление происходит по обеим группам [22]. Однако при таком окислении не затрагиваются спиртовые фрагменты, что значительно расширяет область его применения.

Вазир показал возможность использования данного метода для синтеза моногидроксилированных вторичных аминов при наличии нескольких аминогрупп в исходном амине на примере пиперазина **3'** (Схема 2.6) [23]. Интересно, что продукт бис-гидроксилирования пиперазина авторами не был получен.

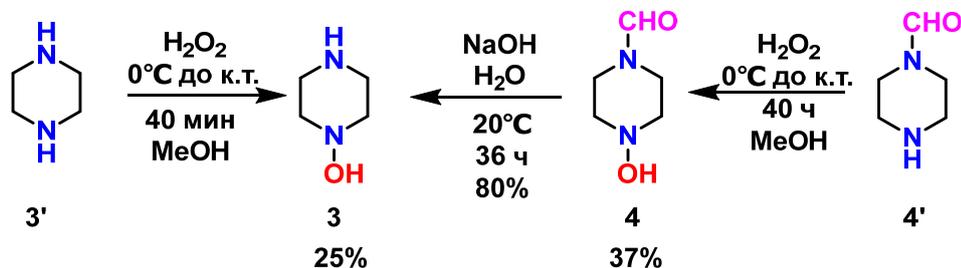


Схема 2.6. Использование перекиси водорода в синтезе *N*-гидроксипроизводных пиперазина

Группе австралийских ученых [12] удалось получить и разделить смесь моно- и поли-*N*-гидроксилированных кобальтовых комплексов криптанов **5а–в**, полученных по реакции соответствующих amino-аналогов с избытком перекиси водорода и гидроксидом натрия (Схема 2.7). Было обнаружено, что образующаяся гидроксиламиновая группа обладает довольно сильными кислотными свойствами ($pK_a = 2.8\text{--}4$), при этом введение каждой последующей такой группы увеличивает pK_a оставшихся вторичных amino-групп примерно на 1. Это, как утверждают авторы, приводит к снижению реакционной способности amino-группы в соединении **5'** (в результате снижения способности к депротонированию) в реакции окисления. Такая зависимость определяет сколько amino-групп может быть прогидроксилировано, как и то, почему в результате данной реакции, даже при использовании избытка окислителя, образуется в качестве практически единственного продукта моно-гидроксилированный комплекс криптанда **5а**. Как можно видеть на Схеме 2.7, по данной реакции удастся ввести только две *N*-гидрокси группы в макроциклическое кольцо, а образование соответствующих полигидроксиламинов **5б** и **5в** характеризуется низкими выходами.

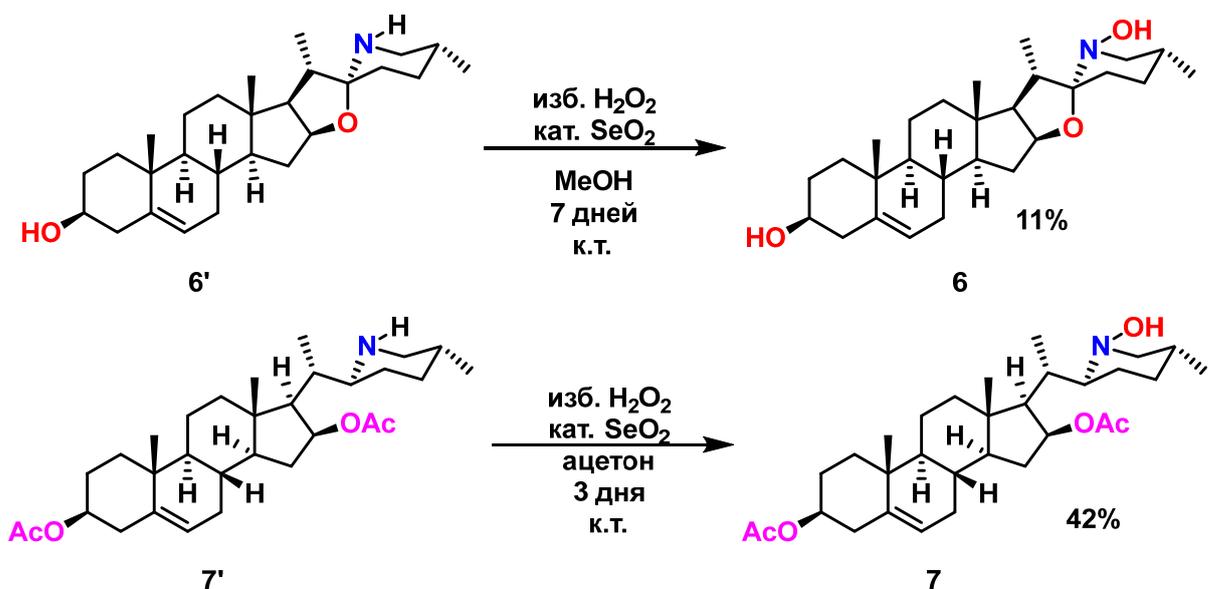


Схема 2.8. Получение вторичных гидроксиламинов с использованием перекиси водорода и каталитической системы на основе оксида селена (IV)

Спустя несколько лет Мюррей и его коллеги [28] сообщили о применении в качестве катализатора *N*-гидроксилирования аминов метил-триоксорения (Схема 2.9). Данный катализатор показал хорошие результаты в окислении дибензиламина **8'**, приводя к более глубокому окислению вторичного амина в нитрон **8a** лишь в незначительной степени. Выход гидроксилamina **8** при этом достигал 80% (при содержании нитрона **8a** 10%). К сожалению, исследования по окислению других вторичных аминов данным методом проведены не были.

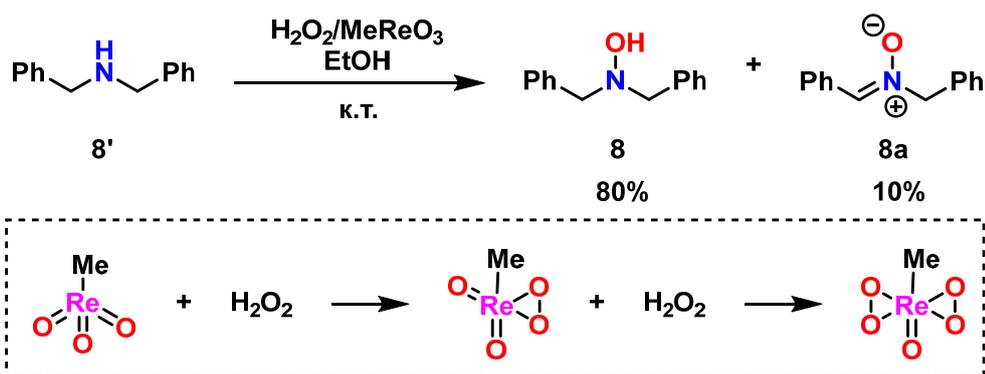


Схема 2.9. Получение вторичных гидроксиламинов с использованием перекиси водорода и каталитической системы на основе метил триоксорения

Чуть позже Ямазаки [29], оптимизируя условия получения нитронов из вторичных аминов данным методом показал, что на селективность образования того или иного продукта при окислении влияет два фактора — растворитель и мольное соотношение пероксида водорода и амина. Наилучшими условиями для получения

гидроксиламинов оказались использование 1 эквивалента пероксида водорода, 0.02 эквивалентов метил-триоксорения и метанола в качестве растворителя. При этом была достигнута селективность образования нитрон/гидроксиламин 1 : 11 и выход гидроксиламина в 66%. Данная модификация широкого применения не нашла ввиду дороговизны катализатора и ограниченности круга субстратов, подвергающихся управляемому окислению.

Недавно, группой ученых из Китая [30] было показано, что при использовании в качестве катализатора соединений титана удастся кинетически разделять рацемические смеси вторичных аминов **9'**, подвергая окислению в гидроксиламин только один изомер (Схема 2.10). Несмотря на то, что синтез хиральных гидроксиламинов не являлся главной целью авторов, данный пример показывает возможность использования разработанной каталитической системы для синтеза энантиомерно чистых гидроксиламинов из рацемических смесей вторичных аминов.

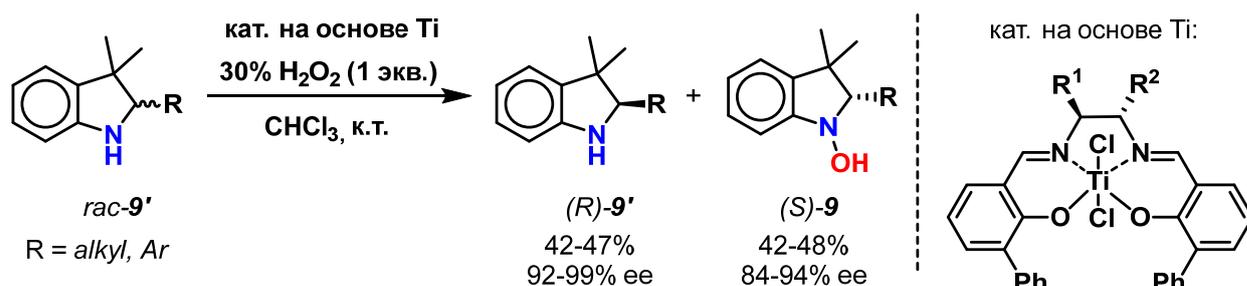


Схема 2.10. Селективное окисление хиральных вторичных аминов при использовании перекиси водорода и катализаторов на основе титана

Можно заключить, что синтез гидроксиламинов может быть осуществлен через прямое окисление вторичных аминов пероксидом водорода с или без использования катализаторов. Однако ввиду сильных окислительных свойств пероксида водорода, которые не позволяют в достаточной степени контролировать процесс окисления, данный метод не отличается практичностью. Ввиду низких выходов и конверсии, а также дальнейшего окисления гидроксиламинов до нитронов этот метод не нашел широкого применения в синтезе гидроксиламинов сложной структуры.

2.1.2 Окисление вторичных аминов Оксоном

Окисление вторичных аминов в гидроксиламин посредством Оксона (Oxone™) – сравнительно молодой и не широко изученный метод синтеза. К его

недостаткам относится также, как и в случае с пероксидом водорода более глубокое окисление образующихся гидросиламинов в нитроны и нитроксильные радикалы. Только в некоторых случаях дальнейшего окисления удастся избежать, за счет тщательного подбора условий процесса (рН среды, растворитель, температура реакции, время реакции, дополнительные реагенты) [31]. Примером применения стандартной методики окисления Оксоном к вторичным аминам может служить синтез дибензил-гидросиламина **8** [32], которое, однако, дает продукт с выходом лишь 30% (Схема 2.11).

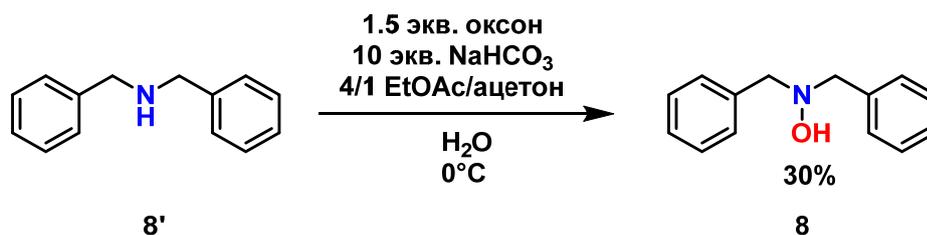


Схема 2.11. Получение вторичных гидросиламинов с использованием Оксона в качестве окислителя

Окисление amino-группы Оксоном было успешно использовано в синтезе противоопухолевых препаратов на основе ингибиторов тиразинкиназы [33] (Схема 2.12). Интересно отметить, что даже при использовании избытка Оксона окисление происходило только по азоту, не входящим в сопряжение, а также не затрагивало фурановый цикл.

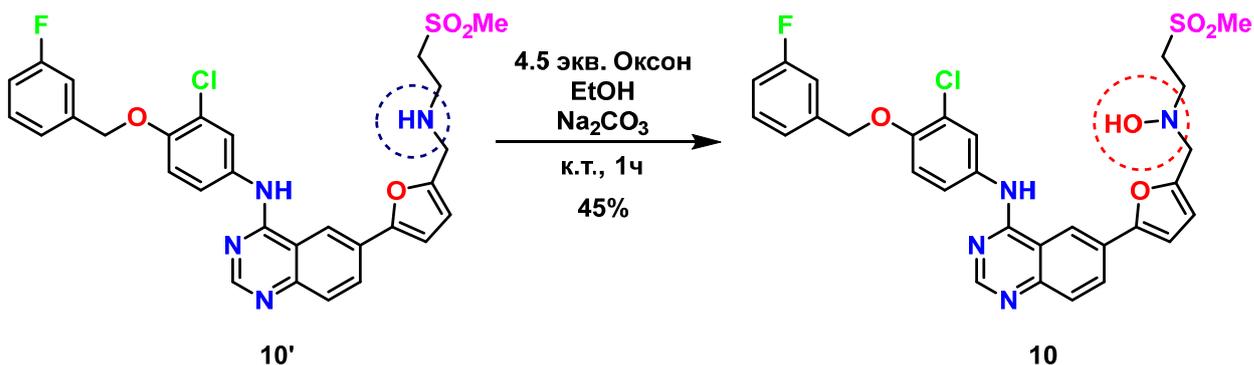


Схема 2.12. Получение вторичных гидросиламинов в синтезе противоопухолевых препаратов с использованием Оксона

Филд и Кропп [34] предложили модификацию метода, заключающуюся в добавлении в качестве вспомогательного реагента силикагеля или оксида алюминия. Использование этой методики позволило получать гидросиламины из вторичных аминов без дальнейшего окисления в нитроны или нитроксильные радикалы с

хорошими выходами даже при использовании двойного избытка окислителя (Схема 2.13, 1 и 2).

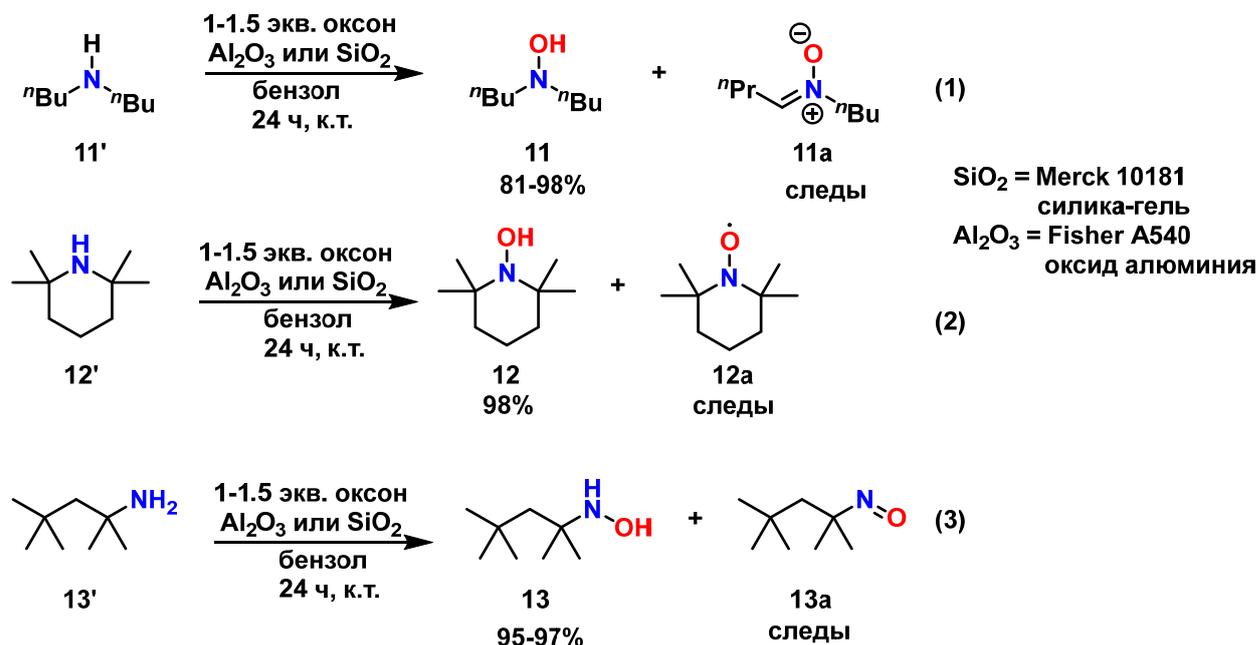


Схема 2.13. Синтез вторичных гидросиламинов с использованием Оксона на вспомогательной подложке SiO_2 или Al_2O_3

Стоит отметить, что данный подход позволяет также получить первичные гидросиламины практически без дальнейшего окисления в нитрозо-соединения (в случае третичных аминов) или оксимы (в случае первичных аминов) (Схема 2.13, 3) [34]. Реакцию окисления Оксоном на силикагеле можно проводить двумя способами – с использованием растворителя при 80°C и без растворителя в условиях микроволнового излучения, что еще больше расширяет возможности данного метода.

Высокая селективность процесса окисления алифатических аминов Оксоном на силикагеле объясняется эффективной адсорбцией гидросиламинов на поверхности, что защищает их от дальнейшего окисления. Поверхность силикагеля состоит из двух видов гидроксигрупп: изолированные (А) и ассоциированные (В).

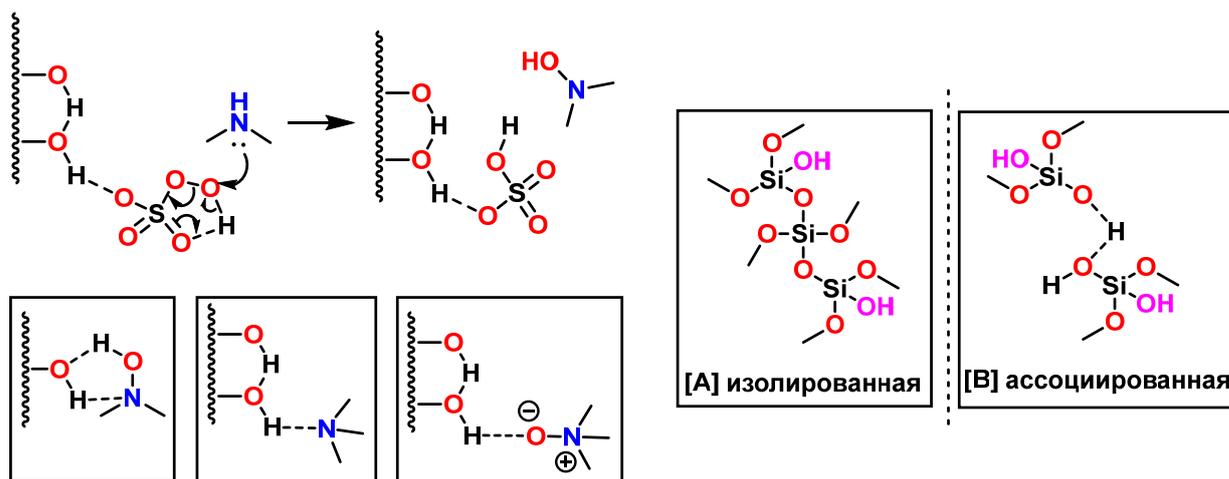


Рисунок 2.1. Окисление вторичных аминов Оксоном на силикагеле и взаимодействия реагентов и продуктов реакции с поверхностью адсорбента

Последние – более кислые, чем их изолированный аналог. Оксон предпочтительнее связывается с ассоциированными сайтами на силикагеле (Рисунок 2.1). Таким образом, Оксон может конкурировать при адсорбции на силикагеле с третичными аминами или их *N*-оксидами, но не с первичными или вторичными гидроксиламинами. Последние, в свою очередь, предпочтительнее адсорбируются на изолированных сайтах, и таким образом становятся недоступными для дальнейшего окисления.

Таким образом, система Оксон/силикагель является эффективной комбинацией для селективного окисления первичных и вторичных аминов в гидроксиламины. Оксон/алюмоксид обычно проявляет аналогичное поведение.

2.1.3 Окисление аминов диметилдиоксираном и родственными циклическими пероксидами

В 1989 году Роберт Мюррей опубликовал работу [35,36] о синтезе гидроксиламинов из вторичных аминов с использованием диметилдиоксирана (DMD) в качестве окислителя. Этот метод обеспечивал простой, одностадийный подход к синтезу гидроксиламинов с высокими выходами (Схема 2.14). В то же время, при окислении им первичных аминов получают нитро-соединения [37].

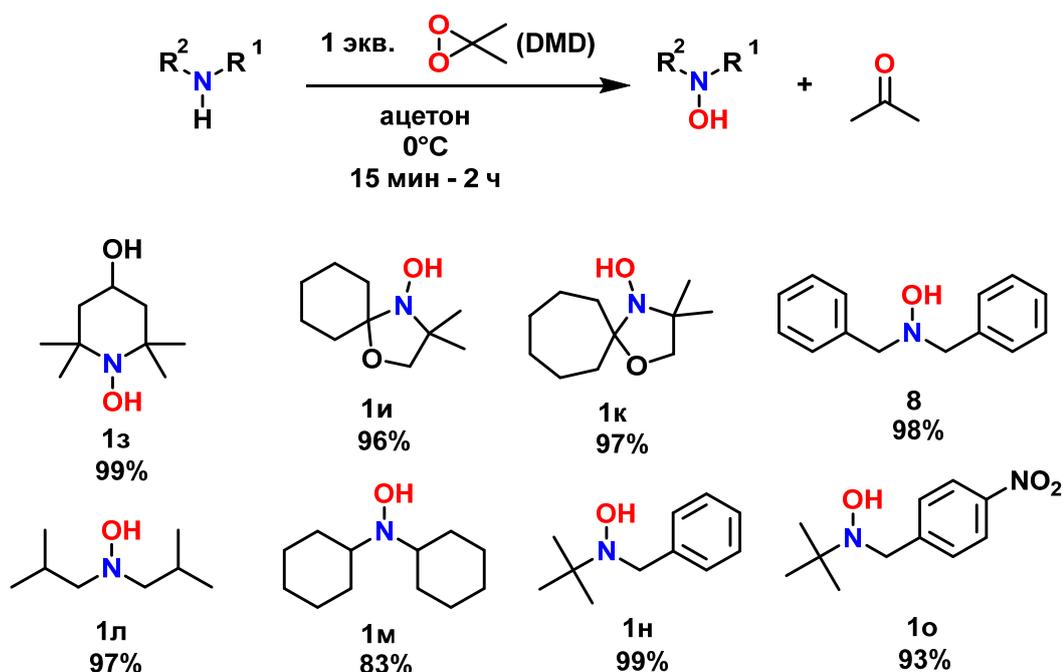


Схема 2.14. Синтез гидросиламинов из вторичных аминов с участием DMD в роли окислителя

Метод является удобным и селективным, он может быть использован на большом разнообразии вторичных аминов, включая алифатические, ароматические, циклические и гетероциклические вторичные амины. Так, 1,4-дигидрокси-2,2,6,6-тетрамethyl пиперидин **1j** был получен с почти количественным выходом из соответствующего амина без окисления вторичной спиртовой группы. При этом вторичные спирты можно окислить DMD до соответствующих кетонов [38], однако в данном примере разница в скорости окисления благоприятствует именно окислению амина.

Однако, прямое гидросилирование вторичных аминов с помощью DMD не лишено недостатков. В реакциях с *N*-замещенными производными бензиламина **14'** (Схема 2.15), содержащими атом водорода в α -положении может происходить окисление образующегося гидросиламина **14** до нитрона **14a**. При использовании стандартной методики с одним эквивалентом DMD это приводит к загрязнению целевого гидросиламина образующимся в ходе глубокого окисления нитроном и исходным непрореагировавшим амином. Очевидно, что наличие примесей в продукте реакции зависит от скорости окисления всех содержащихся в реакционной смеси веществ.

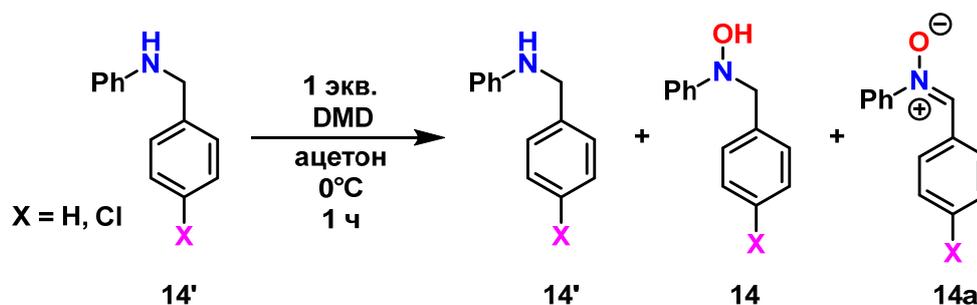
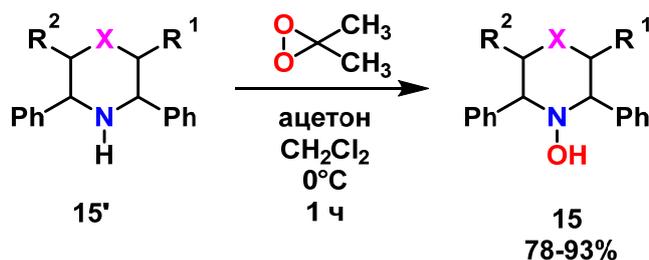


Схема 2.15. Окисление бензильных аминов с помощью DMD

Группа индийских ученых [39] показала, что DMD может быть использован для синтеза гидросиламинов из стерически загруженных вторичных аминов **15'** без реакции дальнейшего окисления в нитроны (Схема 2.16). Гидросиламины **15** были получены с хорошими выходами (80–95%), и было показано, что более глубокого окисления не происходит ни при использовании изначального избытка диметилдиоксирана, ни при пост-обработке выделенных гидросиламинов с помощью DMD. Предполагается также, что предотвращению более глубокого окисления способствует стерическая загруженность исходного амина.



где X = CO: R¹ = R² = H; R¹ = Me, R² = H; R¹ = Et, R² = H; R¹ = *i*Pr, R² = H; R¹ = R² = Me
 где X = CH₂: R¹ = R² = H

Схема 2.16. Синтез стерически загруженных вторичных гидросиламинов с использованием DMD

Прямое *N*-гидроксилирование вторичных аминов под действием DMD нашло применение в синтезе инсектицидов бициклической структуры **16** (Схема 2.17) [40]. Стоит отметить, что в этом субстрате окисления атома азота пиридинового остатка с образованием *N*-оксида также не наблюдалось.

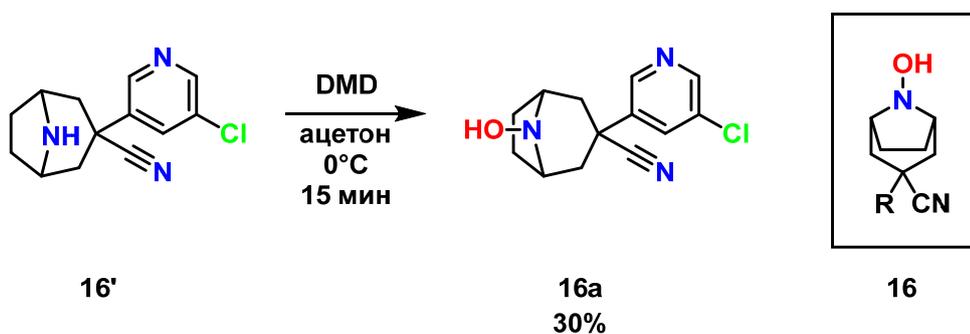


Схема 2.17. Применение DMD в синтезе инсектицидов с *N*-гидрокси группой

Бокхарт [11] использовал DMD в синтезе *N*-гидроксилированных макроциклических лигандов на основе циклена **17–18** (Схема 2.18). При использовании полуторного избытка DMD по отношению к исходному защищенному амину **17'–18'** авторам удалось получить моно- и дигидроксилированный полиамины **17–18**. Здесь, как и в примере, приведенном на Схеме 2.7, увеличение количества вводимых *N*-гидрокси групп приводило к значительному снижению выхода целевого продукта (81% для моно- (**17**) и 46% для дигидроксилированного продукта (**18**)). Несмотря на принципиально отличающийся подход синтеза, в данной работе, как и в проведенных ранее исследованиях [12], удалось получить только дважды гидроксилированный макроциклический полиамин **18**.

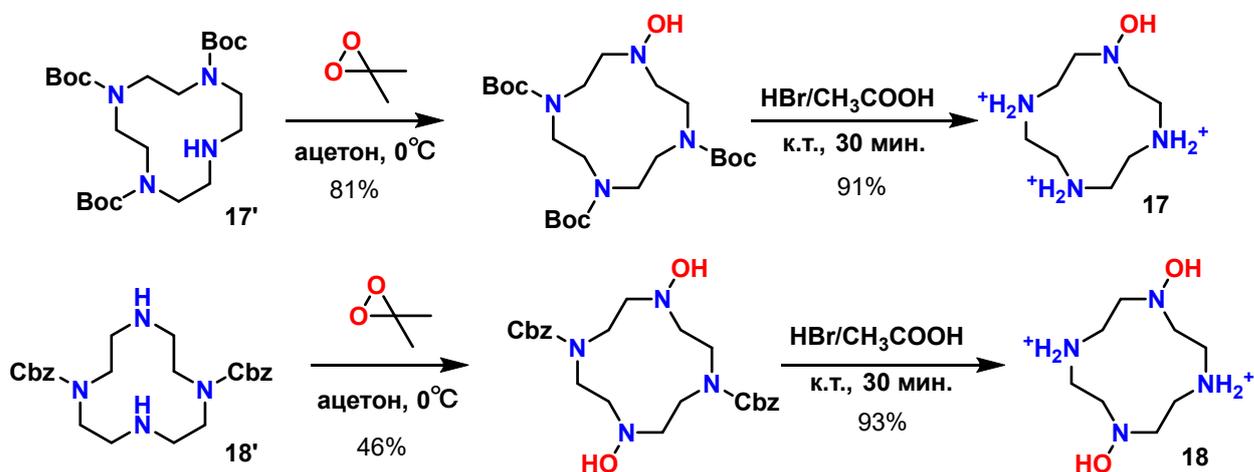


Схема 2.18. Окисление макроциклических полиаминов в *N*-гидрокси-производные с использованием DMD

Робертом Мюрреем было показано [38], что диоксираны, как окислители амино-группы, являются мягкими и легко контролируемыми реагентами, позволяющими направлять окисление в необходимую сторону. Примером этого

могут служить реакции дибензиламина **8'** с DMD и диоксираном циклогексанона, показанные на Схеме 2.19. При окислении диметилдиоксираном образуется исключительно гидросиламин **8**, без дальнейшего окисления, даже при использовании избытка окислителя, а при окислении двукратным избытком диоксирана циклогексанона – нитрон **8a**. Был проведен ряд исследований по сравнению реакционной способности этих двух диоксиранов и было показано, что диоксиран циклогексанона является в 6 раз более реакционноспособным [41].

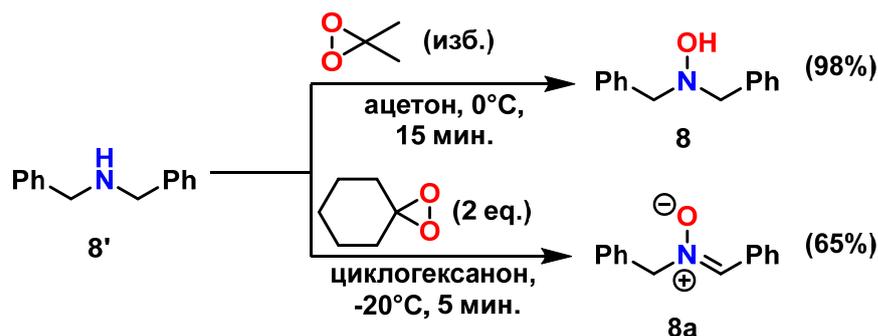
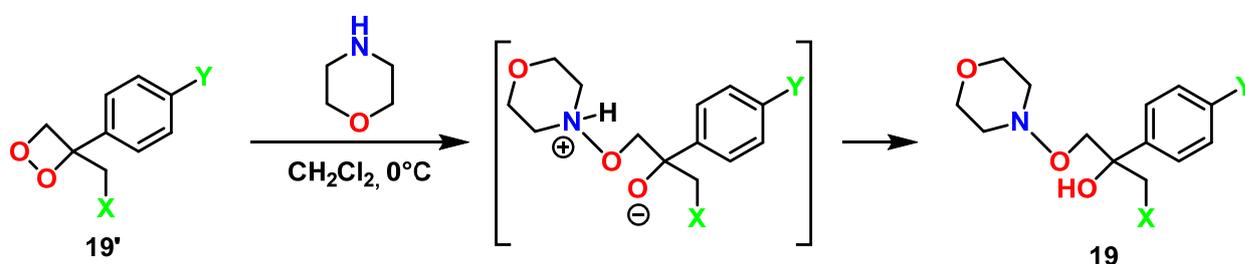


Схема 2.19. Окисление дибензиламина с помощью диметилдиоксирана и диоксирана циклогексанона

Как можно видеть, синтез гидросиламинов через окисление вторичных аминов различного типа диоксиранами является надежным, удобным и недорогим методом. Возможность контроля процесса окисления за счет строения диоксирана делает этот метод пригодным для различного вида субстратов.

Ряд авторов исследовали окисление вторичных аминов другими циклическими пероксидами. Так, например, Валдемар [42] проводил реакцию морфолина с диоксетанами **19'** получая соответствующие эфиры гидросиламинов **19** с хорошими выходами (Схема 2.20).



X = H, Y = OMe (70%); X = H, Y = NO₂ (33%); X = Cl, Y = H (95%); X = H, Y = H (46%);
 X = OMe, Y = H (95%); X = Br, Y = H (95%)

Схема 2.20. Реакция диоксетанов с морфолином

При этом активность диоксетанов **19'** по отношению к морфолину, или к подобным *N*-нуклеофилам, в основном зависит от электронных свойств заместителя в третьем положении (X). Образованию гидросиламинового эфира способствует увеличение основности алкоксида образующегося на промежуточной стадии, которая увеличивается с увеличением донорной способности заместителя в пара-положении 3-арил-замещенного диоксетана. Трансформация полученных продуктов **19** в свободные гидросиламины, однако, не была продемонстрирована авторами.

Чуть позже Келли и соавторы [43] изучали реакции бициклических пероксидов **20'a–в** с аминами (Схема 2.21). Однако при этом было необходимо депротонирование амина сильным основанием – *n*-бутиллитием или LDA – и выходы продуктов были средними. При этом авторы также не проводили гидролиз и целевых гидросиламинов выделено не было.

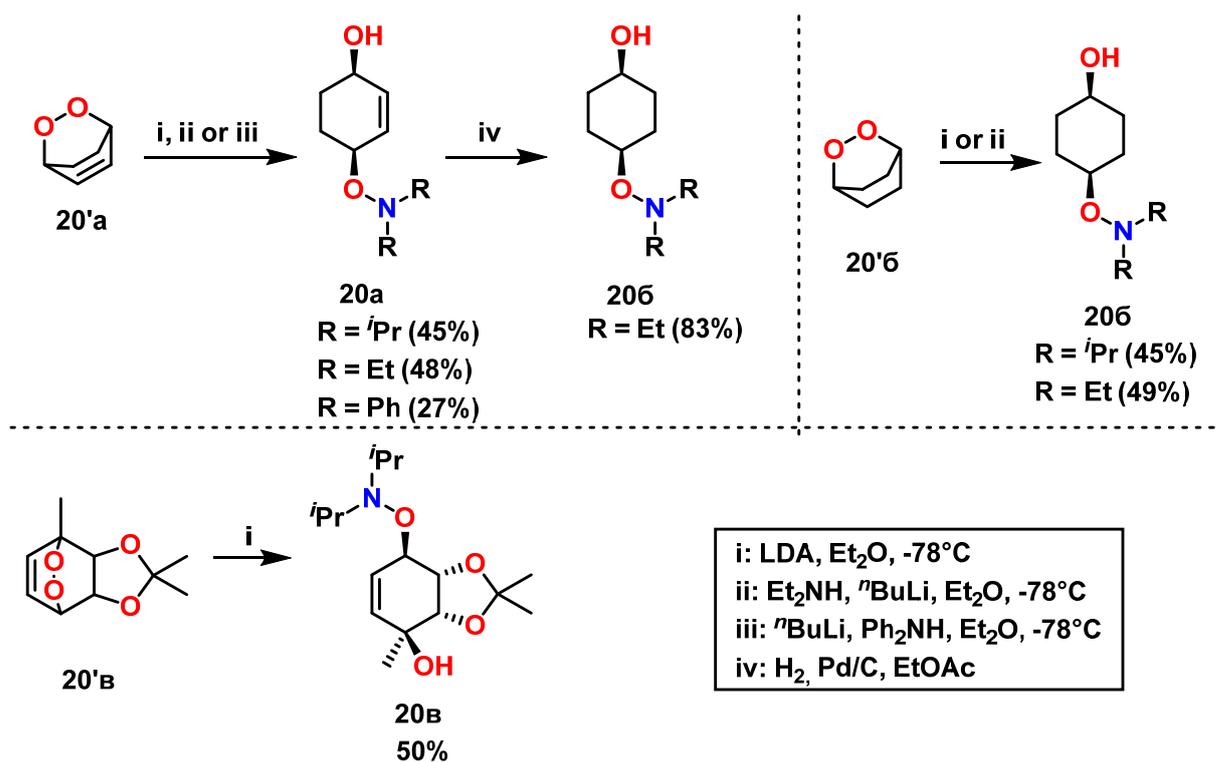


Схема 2.21. Получение *O*-эфиров гидросиламинов по реакции при использовании диоксетанов с депротонированными аминами

2.1.4 Окисление аминов *m*CPBA и другими ацил-пероксидами

Одним из наиболее часто используемых и популярных окислителей в органической химии является *m*CPBA. Неудивительно, что, начиная с 70-х годов

прошлого века проводились исследования по окислению вторичных аминов в соответствующие гидроксиламины этим реагентом. Первые попытки на ранних этапах исследований либо не приводили к желаемому результату, либо не имели достаточной эффективности и селективности. Так, при окислении *N*-алкилфениламинов **2п** [44] основными продуктами были *O*-ацил-*N*-алкил-*N*-гидроксифениламины, которые подвергались дальнейшему окислению в реакционной смеси в соответствующие нитроны **1п'** (Схема 2.22). Добавление восстановителей в реакционную смесь после реакции давало желаемый гидроксиламин **1п** с низким выходом, но продукт был загрязнен оксимами или нитронами.

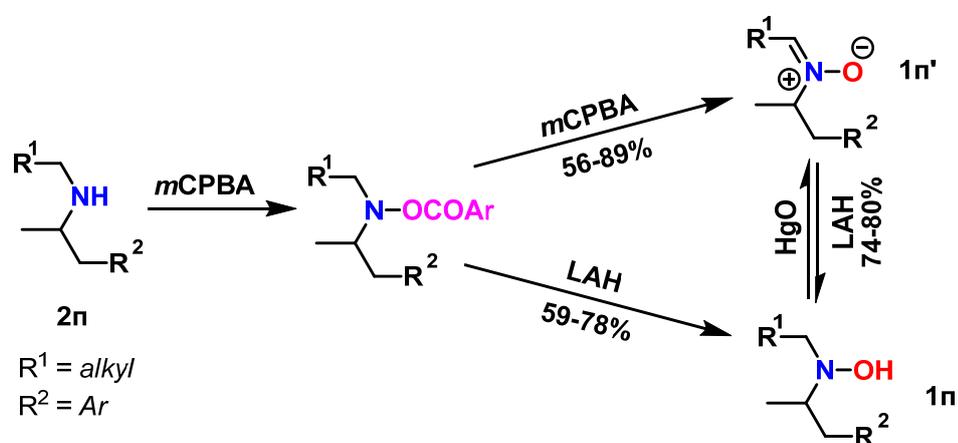


Схема 2.22. Использование *mCPBA* в синтезе гидроксиламинов из вторичных аминов

Однако спустя некоторое время эффективность этого метода была продемонстрирована на примере синтеза токсичных метаболитов *Aspergillus clavatus* **21** [45,46] и алкалоидов, выделенных из корней *Sophora exigua* (Схема 2.23) [47].

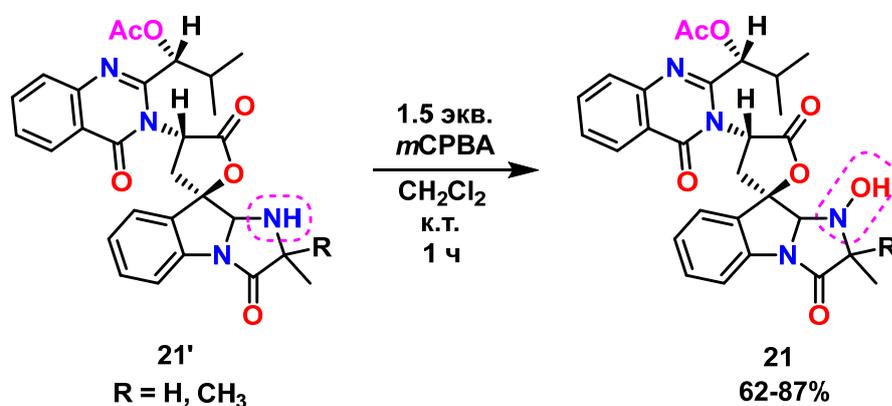


Схема 2.23. Использование *mCPBA* в синтезе гидроксиламинов природного происхождения

Юлин Ву с соавторами показали [48], что на селективность окисления вторичных аминов *m*CPBA влияет пространственное окружение амино-группы. Так, стерически загруженные амины, или амины, входящие в состав цикла, как в соединениях **22'** и **23'**, не подвергаются окислению в нитроны, и только в редких случаях в нитроксил-радикалы (Схема 2.24). С другой стороны, если в молекуле имеется две амино-группы, одна из которых более стерически доступна, как в молекуле **22'**, окисление происходит именно по ней. Если же эта группа имеет соседние α -протоны, не исключено дальнейшее окисление гидроксиламина в нитрон, что может сказаться на выходе целевого продукта.

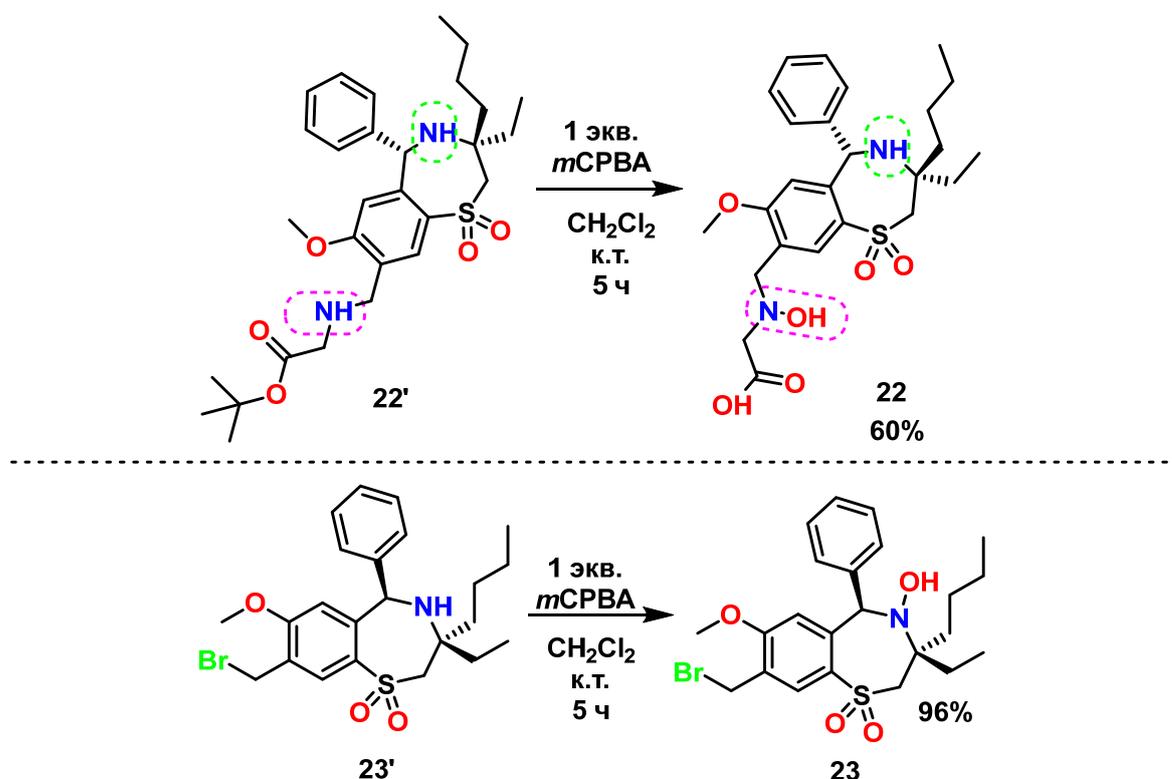


Схема 2.24. Селективность окисления в синтезе гидроксиламинов при использовании *m*CPBA в зависимости от стерической доступности вторичного амина

Группой израильских ученых [49,50] было показано, что на стабильность образующихся в результате окисления гидроксиламинов влияет пространственное окружение гидроксиламиновой группы. Стерическая затрудненность подхода к водороду в α -положении позволяет провести окисление вторичного амина до гидроксиламина без образования нитрона, если используется лишь небольшой избыток окислителя. В отдельных случаях, таких как окисление аминов **25'**, образующийся гидроксиламин **25** был более стабилен и для превращения его в

соответствующий нитроксил-радикал **25a** требовался более сильный окислитель (как, например, Ag_2O , Схема 2.25). Однако, при использовании большого избытка *m*CPBA происходит разложение образующегося гидроксилamina.

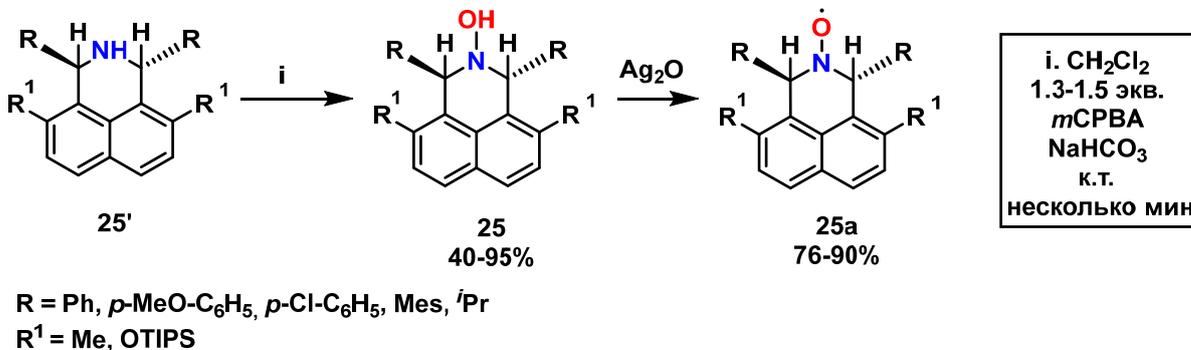
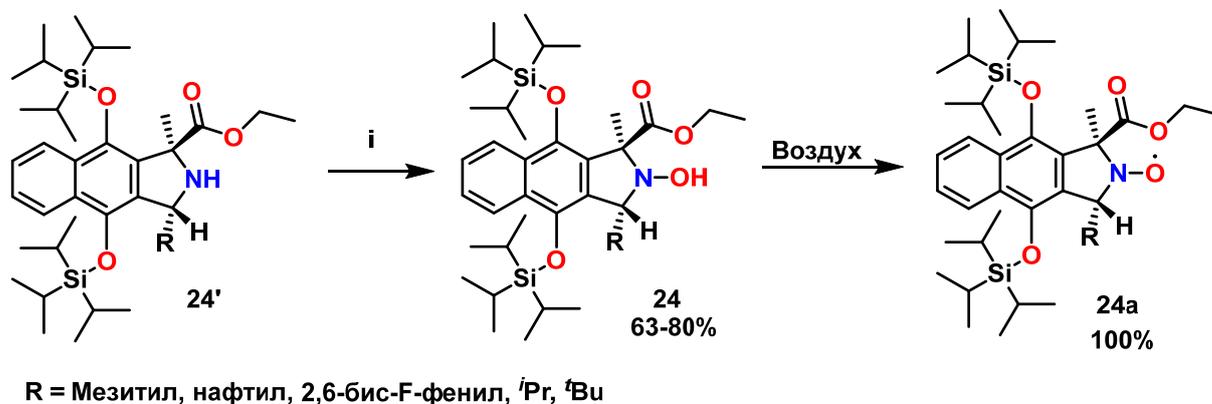


Схема 2.25. Синтез вторичных гидроксиламинов со стерически труднодоступным *α*-H с использованием *m*CPBA

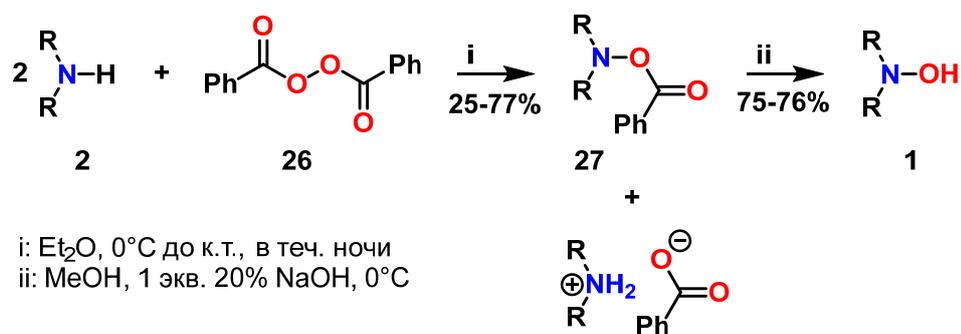
Метод окисления с помощью *m*CPBA оказался настолько удобным и мягким, что нашел применение в синтезе большого числа биоактивных соединений от средств для лечения диабета [48] и воспалительных процессов [51] до антибактериальных средств [52] (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. Биоактивные соединения гидросиламиновой природы, полученные окислением соответствующих аминов *mCPBA*

Как можно видеть *mCPBA* является универсальным и удобным окислителем, в том числе и для окисления вторичных аминов в гидросиламины. Однако метод с его использованием не лишен недостатков, типичных для реакций окисления. Образование нитронов неизбежно сопровождает реакции окисления вторичных аминов и лишь в некоторых случаях его удастся избежать ввиду специфики строения исходного амина.

Другие производные надкислот также активно используются в синтезе гидросиламинов. Так, окисление вторичных и первичных аминов **2** под действием дибензоилпероксида **26** приводит к образованию *N*-бензоилокси производных, последующим гидролизом которых могут быть получены соответствующие гидросиламины **1**. Эта реакция была изначально открыта Гамбарьяном и опубликована в 1925 году [53]. В оригинальном варианте выходы продуктов **27** варьировались в широких пределах (25–77%), но и первые исследования [53,54] не предполагали сделать данную реакцию препаративной, а были направлены на изучение взаимодействия дибензоилпероксида **26** со вторичными аминами. При этом был использован двойной избыток амина **2** [55,56], что как было показано позже, обусловлено необходимостью связывать выделяющуюся бензойную кислоту. При гидролизе некоторых из полученных соединений действием метанольной щелочи были получены соответствующие гидросиламины **1** (Схема 2.26).



Примеры продуктов:

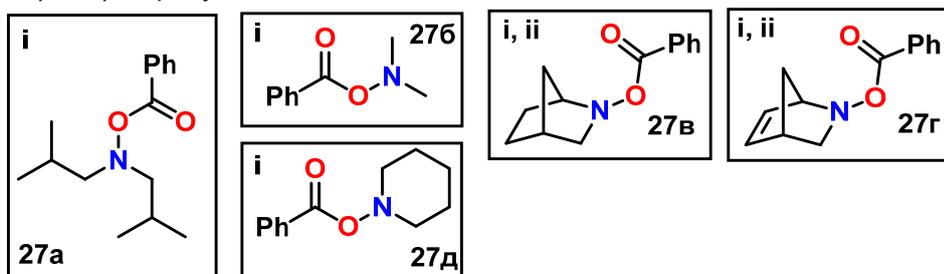


Схема 2.26. Получение вторичных гидроксиламинов при использовании дибензоилпероксида

Клиоз с соавторами [57] успешно использовали оригинальный метод Гамбаряна в синтезе лекарственных веществ **28** (оказывающих влияние на центральную нервную систему) с хорошими выходами, а также эта последовательность была использована для синтеза обесцвечивающих агентов [58] (Схема 2.27).

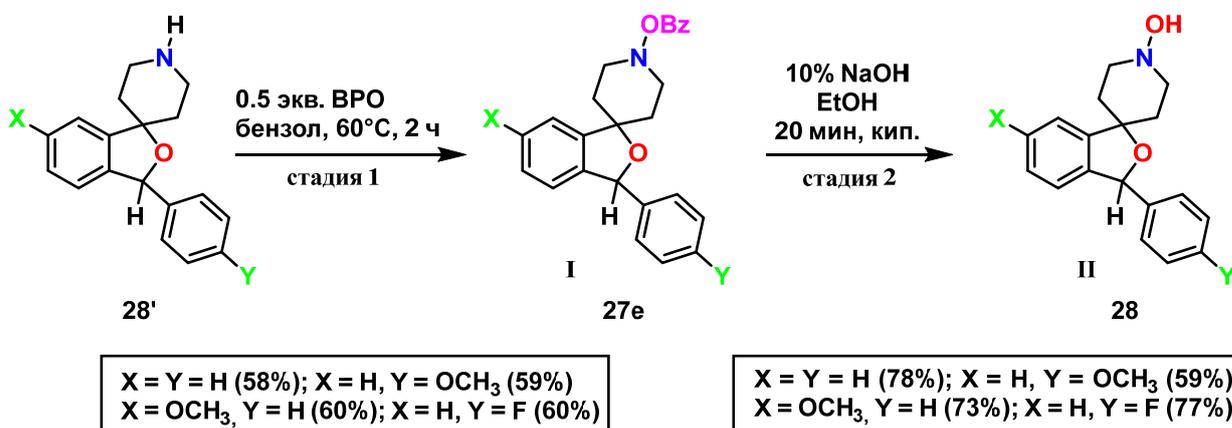


Схема 2.27. Применение дибензоилпероксида в синтезе практически важных соединений гидроксиламиновой природы

Первая модификация метода Гамбаряна была предложена Билоски и Ганем [59]. Они предложили использовать в качестве «перехватчика» образующейся бензойной кислоты не исходный амин, а дополнительное основание, в качестве которого были выбраны поли-4-винилпиридин и Na₂HPO₄. Для гидролиза получающихся бензоатов также были выбраны другие условия – метилат натрия в

метаноле. Как можно видеть на Схеме 2.28, это позволило использовать амин в количестве одного эквивалента и повысить выход продукта.

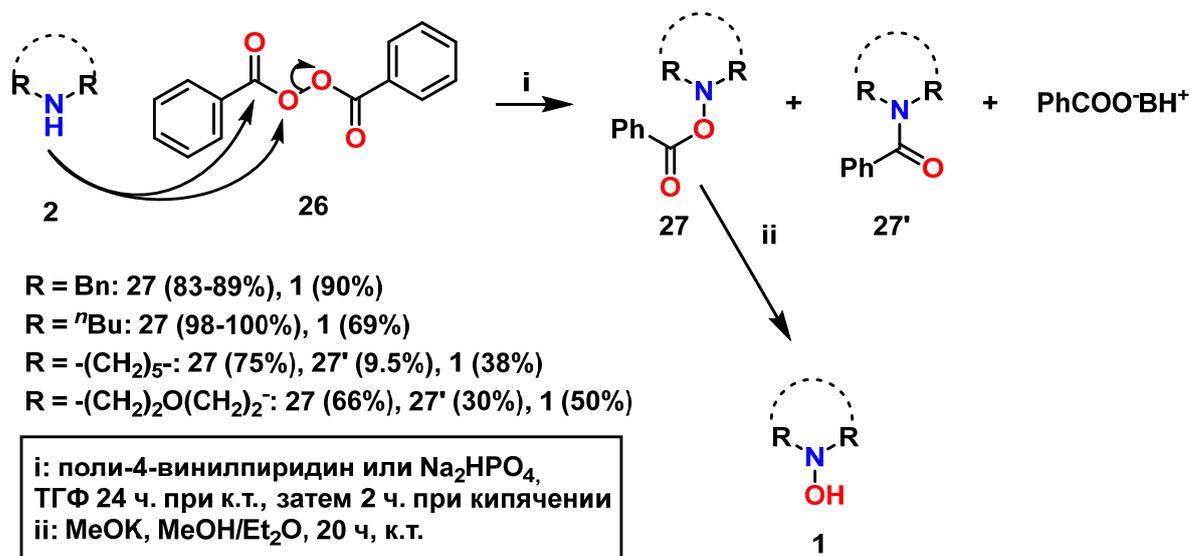


Схема 2.28. Синтез вторичных гидроксиламинов при участии дибензоилпероксида и основания

Также авторы [59] обнаружили, что при бензоилокислении циклических аминов (таких как пиперидин и морфолин) образуется побочный продукт в виде амида бензойной кислоты. При этом для бензиламина был получен только бензамид (90%). Было выдвинуто предположение, что амид образуется при атаке нуклеофильным азотом амина по карбонильному углероду дибензоилпероксида, вместо атаки по кислороду. Однако авторами не было изучено влияние условий проведения реакции и строения исходного амина на селективность образования продуктов.

Так как дибензоилпероксид является мягким реагентом, а метод универсальным по отношению к субстратам, неудивительно, что он был использован в синтезе различных биологически активных соединений. Надежность данного метода позволила использовать его в многостадийном синтезе таких соединений как: инсектициды [40,60], примером синтеза которых может выступать последовательность превращений показанная на Схеме 2.29, аналоги циклопана [61,61,62], гипополидемические препараты [63], препараты для лечения нейродегенеративных расстройств [64] и аутоиммунных заболеваний [65].

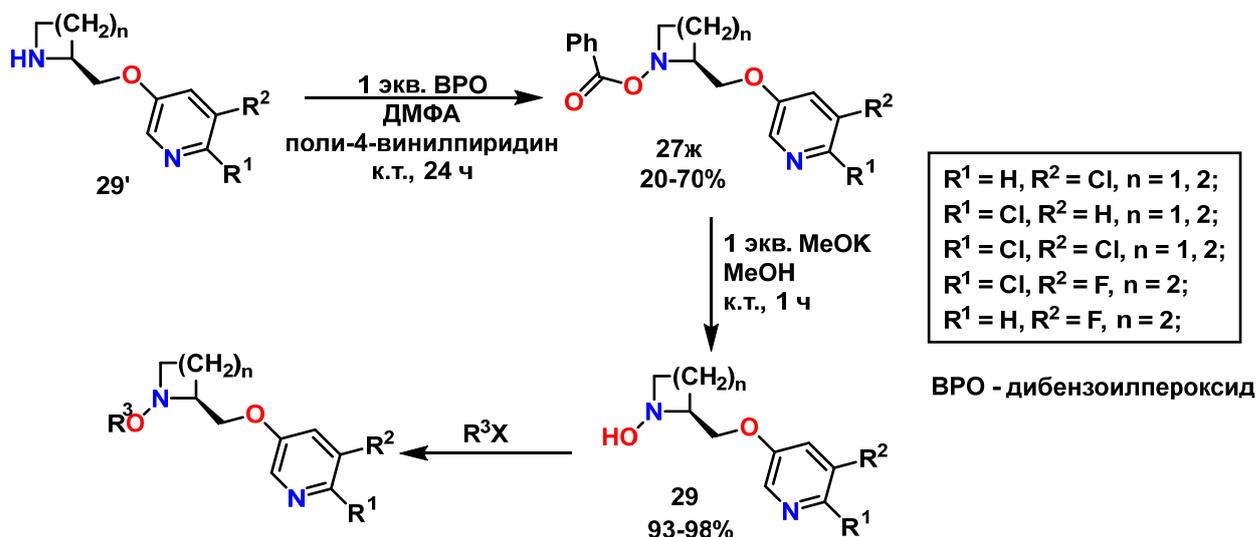


Схема 2.29. Синтез биологически активных вторичных гидросиламинов с использованием дибензоилпероксида

Рассматриваемая двухстадийная процедура получения образования гидросиламинов позволяет легче контролировать условия проведения реакций, а также избежать более глубокого окисления вторичных аминов в нитроны, что является типичной проблемой других методов окисления. На стадии гидролиза чаще всего наблюдаются почти, а зачастую и вовсе количественные выходы. Это упрощает улучшение метода, так как оптимизации подлежит только первая стадия.

Другая модификация метода, с использованием в качестве основания водного буферного раствора с различными рН предложена в 1990 году Милевской и соавторами [66] и изображена на Схеме 2.30.

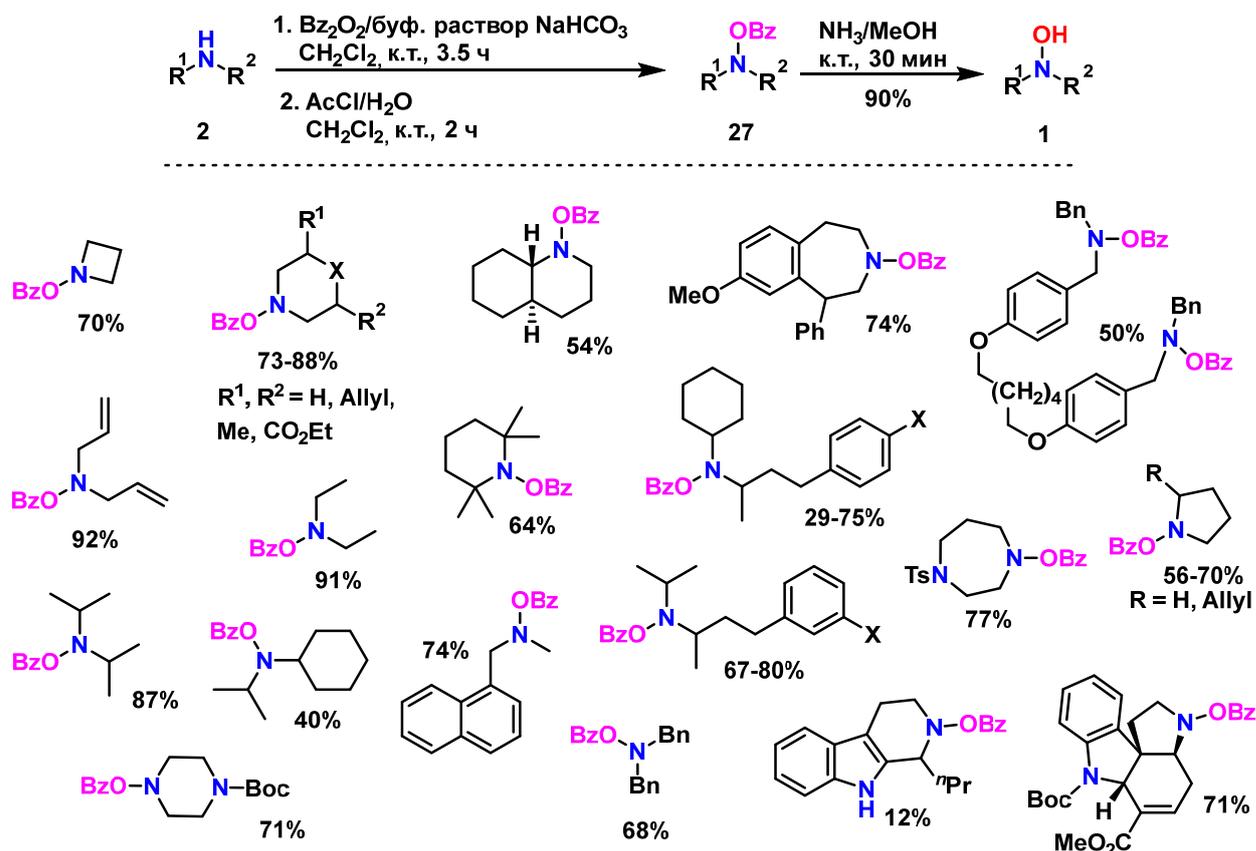


Схема 2.30. Синтез вторичных гидроксиламинов с помощью дибензоилпероксида и водных буферов в качестве основания

На примере этой модификации метода (Схема 2.31) было показано [67], что на соотношение продуктов *N*-бензоилокислирования **30** и бензоилирования **30a** влияет *pH* буферного раствора (а следовательно и сила основания при проведении реакции гетерогенно), с которым проводится реакция. Для селективного проведения *N*-бензоилокислирования, *pH* буферного раствора 10.5 является оптимальным с точки зрения селективности образования продукта **30**. Можно видеть, что бензоилокислированию успешно подвергаются также и первичные алкилзамещенные амины.

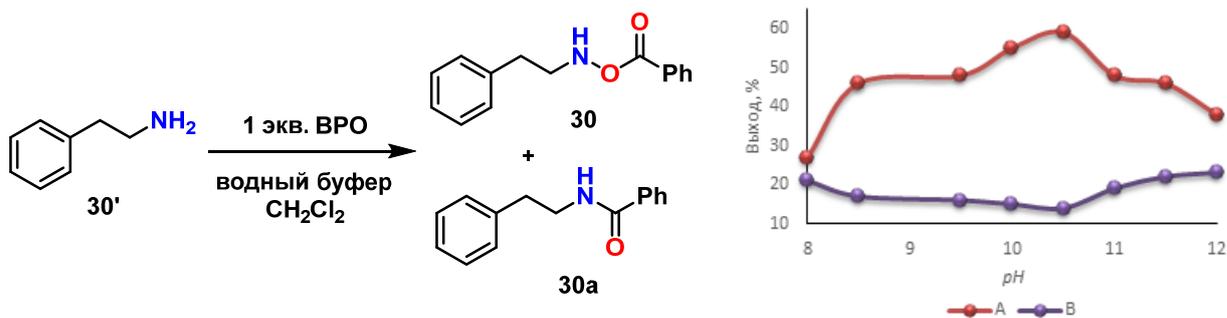


Схема 2.31. Зависимость выходов продуктов бензоилоксилирования вторичных аминов от pH используемого буферного раствора

Также, авторами было показано, что оптимальным соотношением ВРО к амину является 2:1 эквивалента соответственно. При этом при увеличении этого соотношения доля продукта ацилирования росла, а суммарный выход **30** и **30a** уменьшался [67]. При уменьшении этого соотношения до 1:1 увеличивалась доля бензамида **30a**. Авторы показали [67], что присутствие воды, и как следствие проведение реакции двухфазно, приводит к повышению выхода продуктов бензоилоксилирования.

Келли и соавторами было показано [68], что при наличии в молекуле одновременно третичной и вторичной амино-группы окисление может происходить по обеим из них, с образованием *N*-бензоилокси-*N'*-оксидов. Также, было проведено исследование влияния β-заместителей в исходном амине на селективность образования продуктов. Оказалось, что при проведении реакции с аминами, содержащими полифторированные, начиная с β-положения, алкильные заместители, как в соединении **31'**, наблюдаются только продукты ацилирования. При этом, как можно видеть из Схемы 2.32, необходимы более высокие температуры проведения реакции и более длительное время.

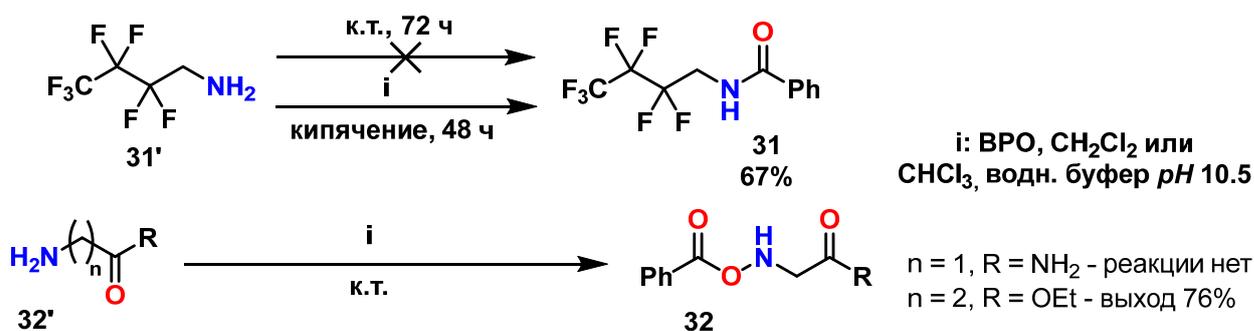


Схема 2.32. Влияние β-заместителей на селективность и конверсию в реакции бензоилоксилирования вторичных аминов

Похожие результаты наблюдались и при проведении реакции с различными α -аминокислотами и их эфирами. При этом при комнатной температуре и стандартных условиях, указанных на Схеме 2.32, по прошествии 48 часов не наблюдалось образование ни продуктов окисления, ни продуктов ацилирования. Однако для β -аминокислот процессы окисления протекали с хорошими выходами. Данные наблюдения позволили сделать вывод о том, что на активность амина в реакции бензоилоксилирования, а также на селективность образования продуктов этой реакции влияет электронная плотность на атоме азота и его нуклеофильность. В случае с α -аминокислотами, карбонильная группа в α -положении является индуктивным акцептором электронной плотности атома азота, что делает нуклеофильную атаку по пероксидному кислороду дибензоилпероксида менее вероятной.

Данная модификация была использована для получения *in situ* гидроксамовых кислот различного строения [67] (Схема 2.33).

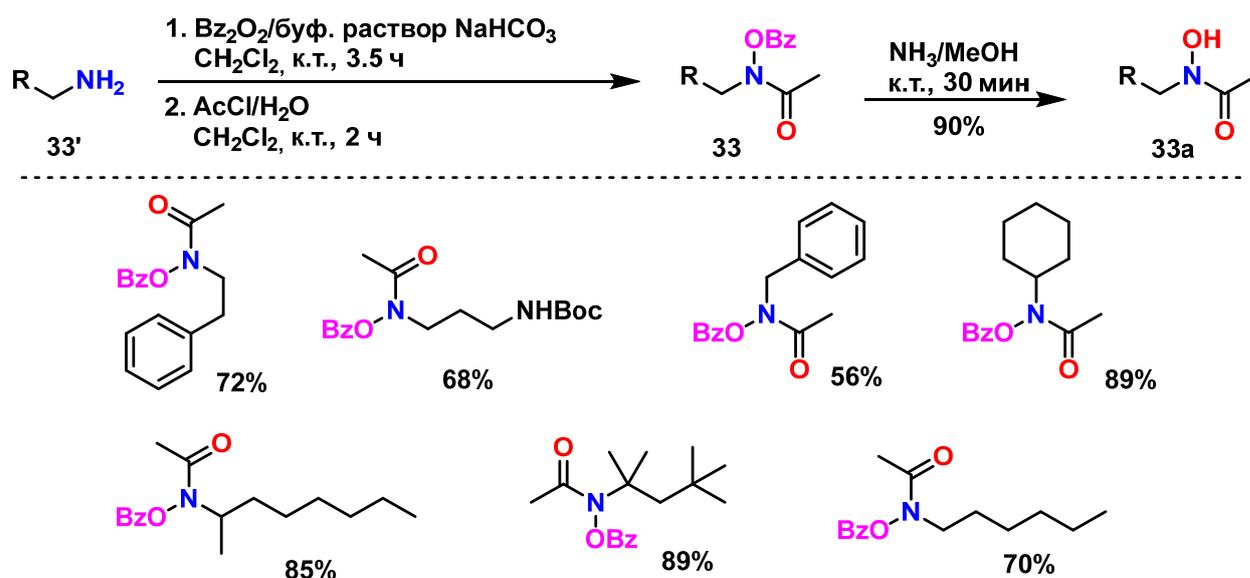
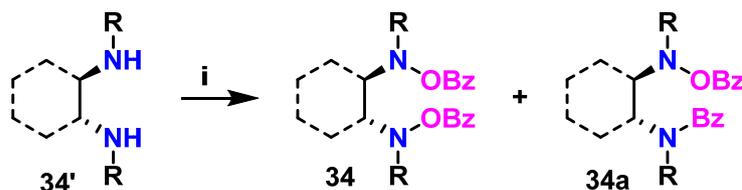


Схема 2.33. Синтез производных гидроксамовых кислот при использовании дибензоилпероксида

Недавно Банержи и Ямомото опубликовали исследования по дальнейшей оптимизации реакции бензоилоксилирования, но уже в условиях гетерогенного проведения синтеза [69]. Было продемонстрировано, что присутствие небольшого количества воды очень важно для улучшения выхода и селективности (Схема 2.34). Также авторы [69] протестировали различные карбонаты металлов

(4.0 эквивалента), но только Cs₂CO₃ обеспечил лучшие результаты с многообещающей селективностью (34 : 34a = 5 : 1) и выходом (90%).



i: Cs₂CO₃ (6 экв.), CH₂Cl₂, к.т., 16 ч, 75% ВРО (4 экв.)

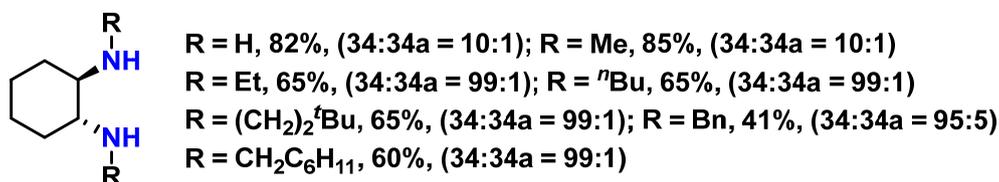
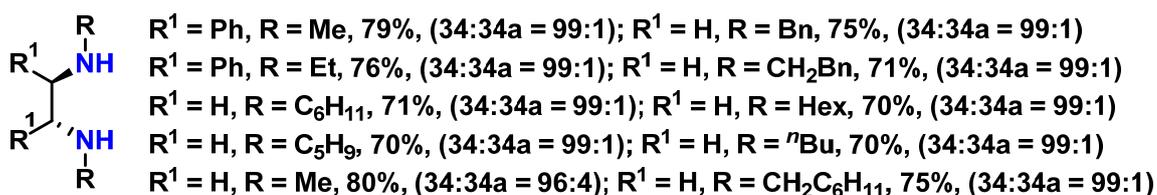


Схема 2.34. Бензоилоксилирование различных вторичных диаминов при использовании воды и карбоната цезия в качестве основания

Можно видеть, что с ростом стерической загруженности амино-группы растет и селективность реакции в сторону образования *N*-бензоилокси продукта. Однако нередко, это сопровождается уменьшением выхода реакции.

Таким образом, в отличие от других методов окисления вторичных аминов, бензоилоксилированием с последующим гидролизом могут быть получены гидросиламины самой разнообразной структуры. Процессов более глубокого окисления с образованием нитронов при этом удастся избежать. К недостаткам метода можно отнести только протекание побочной реакции ацилирования на стадии бензоилоксилирования, которое, однако, можно контролировать.

2.1.5 Окисление вторичных аминов сульфонил- и фосфинил-пероксидами

Существует ряд работ, в которых связь *N*-*O* образовывалась в результате взаимодействия вторичных аминов с пероксо-производными сульфо- и фосфиновых кислот. Так, Хоффман и Белфор [70,71] показали, что действие сульфонилпероксидов на первичные и вторичные амины дает соответствующие

O-арилсульфонилгидроксиламины с хорошими выходами, с возможностью простого выделения, чего не было достигнуто ранее (Схема 2.35).

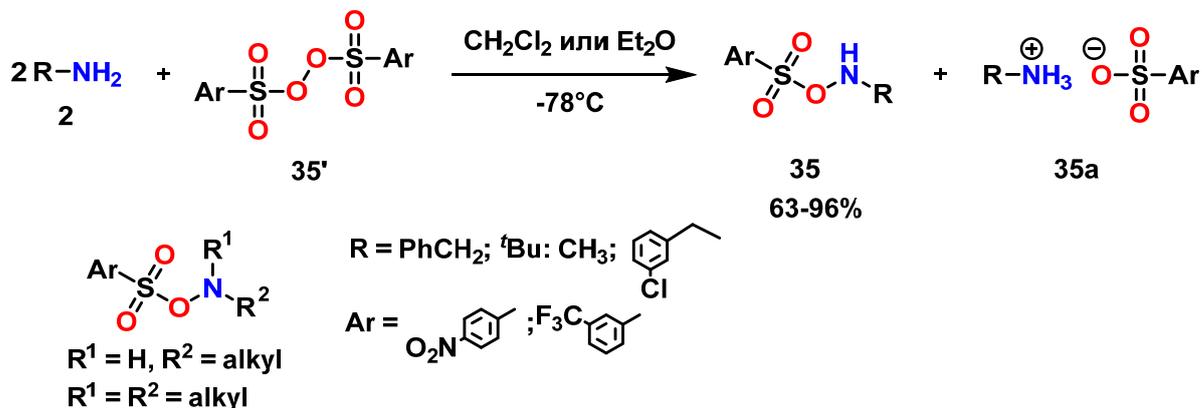
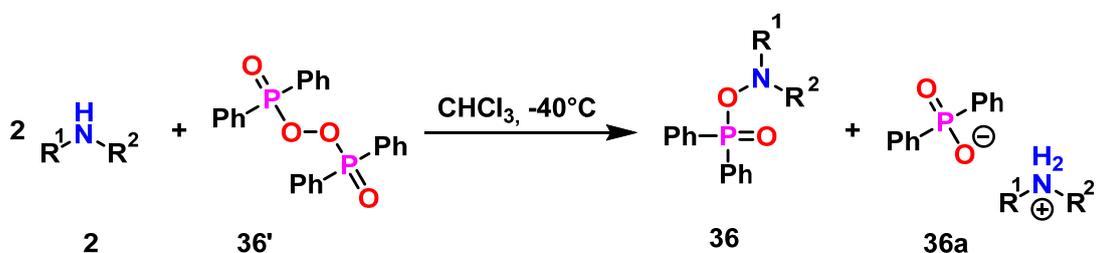


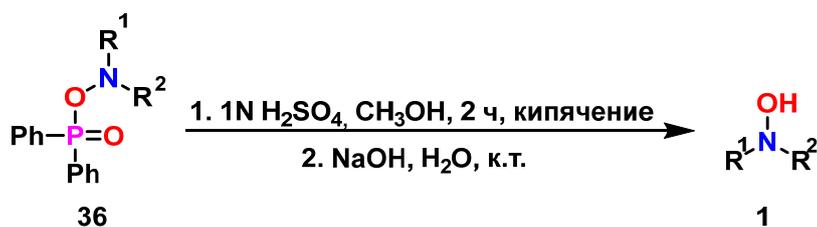
Схема 2.35. Использование сульфонилпероксидов в синтезе защищенных производных гидроксиламинов

К недостаткам этого метода образования *N-O* связи следует отнести обязательное использование двойного избытка исходного амина для связывания выделяющейся сульфокислоты **35a**. Кроме того, авторами не было показано удаление сульфо-группы из продуктов **35** с образованием свободных гидроксиламинов.

По аналогии с дибензоилпероксидом, были получены *O*-дифенилфосфинилгидроксиламины **36a** (Схема 2.36) двумя независимыми группами Яонк (1985) и Боше (1986), практически в одно и то же время [72,73]. Так как фосфорный пероксид легко получить из дифенилфосфинил хлорида и пероксида натрия, синтез *N, N*-дизамещенных и *N*-монозамещенных *O*-дифенилфосфинилгидроксиламинов может быть легко осуществлен по этой реакции. Авторам также удалось провести гидролиз полученных производных до соответствующих гидроксиламинов с хорошими выходами.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (98%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Pr}$ (80%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Bu}$ (88%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Bn}$ (70%);
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$ (63%); $\text{R}^1 = n\text{Bu}, \text{R}^2 = \text{Et}$ (93%); $\text{R}^1 = i\text{Pr}, \text{R}^2 = \text{H}$ (89%); $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{H}$ (96%);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (92%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$ (77%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (81%); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{R}^2 = i\text{Pr}$ (84%);
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_5-$ (97%); $\text{R}^1, \text{R}^2 = -\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (73%); $\text{R}^1 = n\text{Bu}, \text{R}^2 = \text{H}$ (90%);
 $\text{R}^1 = \text{Allyl}, \text{R}^2 = \text{H}$ (82%)



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Et}$ (41%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Pr}$ (83%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = n\text{Bu}$ (96%);
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{Bu}$ (92%); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (81%)

Схема 2.36. Использование фосфинилпероксидов в синтезе защищенных производных гидросиламинов

Как можно видеть, метод не ограничивается одним типом субстратов и позволяет получать гидросиламины из вторичных аминов в 2 стадии с хорошими выходами. Однако, к недостаткам можно отнести неудобное обращение с бис(дифенилфосфинил)пероксидом, нестабильным уже при комнатной температуре, и использование двойного избытка вторичного амина. Последнее обстоятельство особенно существенно в случаях многостадийного синтеза или при использовании ценного/труднодоступного амина. Вероятно, это и стало причиной редкого использования этого окислителя для получения гидросиламинов.

2.1.6 Другие окислители

Вальтер Зайац в 1987 году показал, что вторичные амины могут быть окислены реагентом Девиса (2-(бензолсульфонил)-3-фенилоксазиридин) до соответствующих гидросиламинов [74] (Схема 2.37). Реагент Дэвиса может быть использован для получения гидросиламинов, если берется в эквимолярном количестве по отношению к амину. При избытке окислителя в смеси в количестве уже два эквивалента происходят процессы более глубокого окисления вторичного амина в соответствующий нитрон, если имеется α -атом водорода.

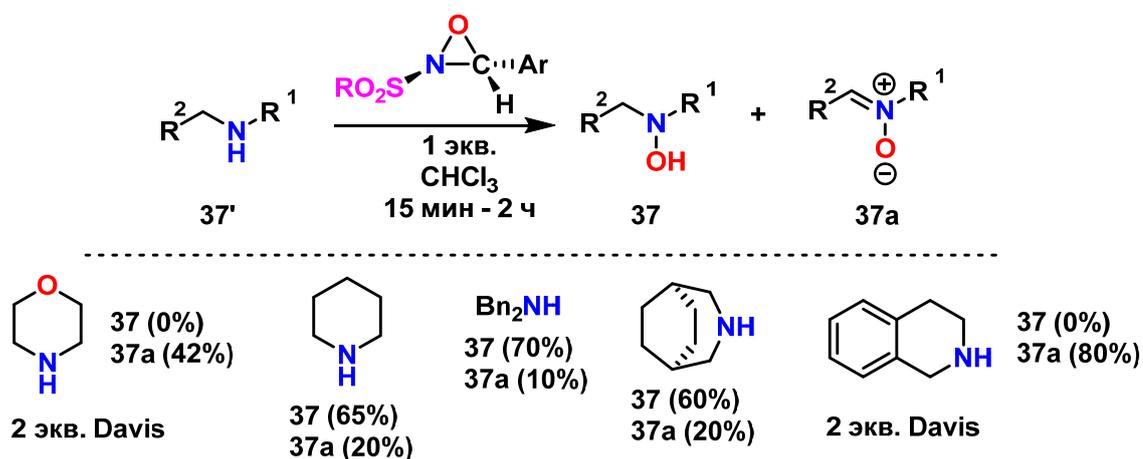


Схема 2.37. Окисление вторичных аминов реагентом Дэвиса

Этот метод был использован для синтеза токсинов пауков AGEL 452, 458, 489 и 505, наряду с окислением с помощью *m*CPBA [75] (Схема 2.38). Однако авторы использовали двукратный избыток реагента Дэвиса, что приводило к образованию нитрона, который, для получения целевого гидроксиламина необходимо было восстанавливать цианборгидридом натрия.

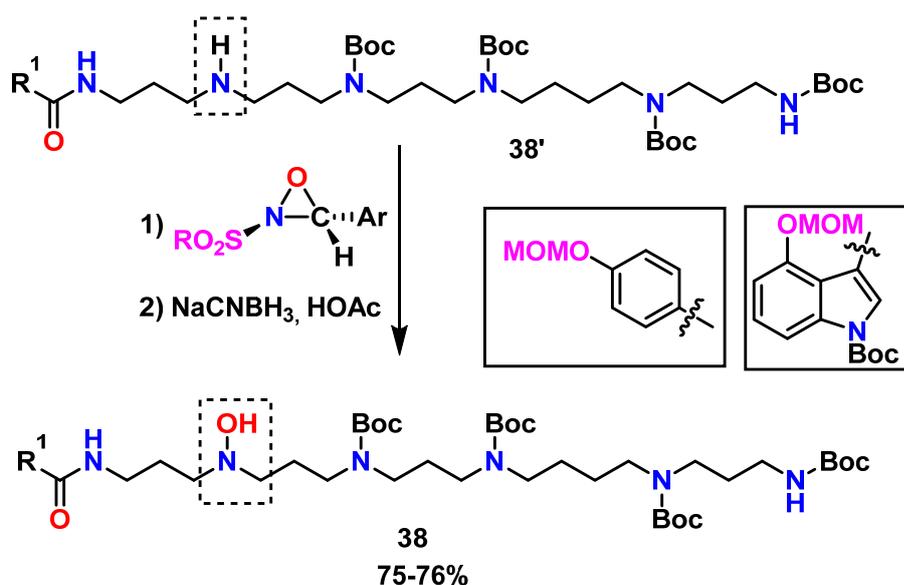


Схема 2.38. Использование реагента Дэвиса в синтезе токсинов пауков гидроксиламиновой природы

2.1.7 Тандем окисление/фрагментация по Коупу третичных аминов

Реакция Коупа, заключающаяся в термической фрагментации *N*-оксидов третичных аминов, является удобным методом получения вторичных гидроксиламинов. Реакция протекает в относительно мягких условиях и высокими выходами. Однако, для субстратов в которых есть несколько заместителей с

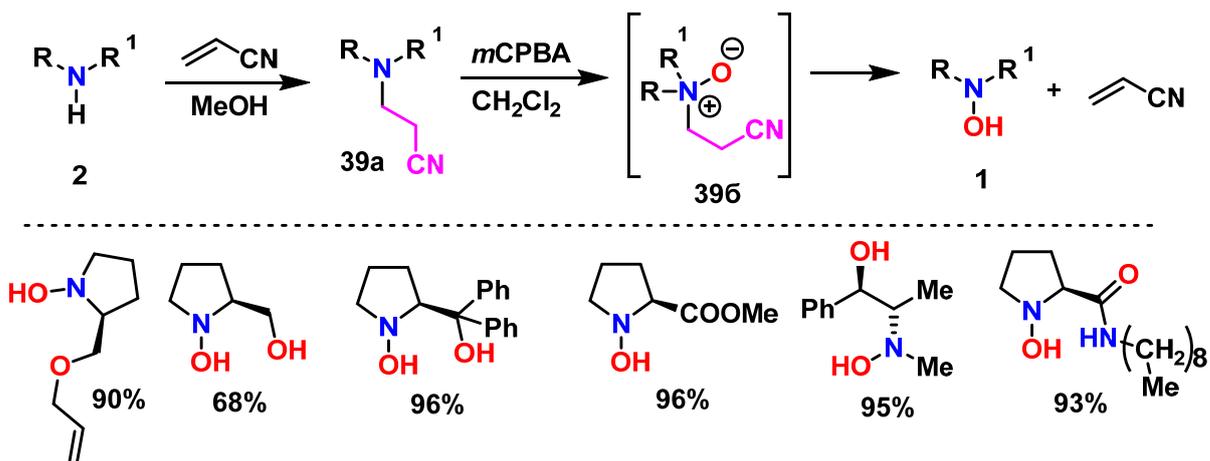


Схема 2.40. Использование последовательного присоединения по Михаэлю/окислительной фрагментации по Коупу в синтезе хиральных гидроксиламинов

Можно видеть, что метод позволяет получать гидроксиламины, содержащие довольно лабильные группы, такие как аллильная и гидроксильная. В 2001 году на волне популярности и развития твердофазного синтеза Самелсон и Курт [79] использовали полимерную подложку **40'** для модификации данного метода (Схема 2.41). Они использовали полимер REM вместо акрилонитрила для генерации третичного амина. В остальном метод аналогичен описанному Нагасавой. Им также удалось получить гидроксиламины, содержащие ароматическое кольцо и гидроксильную группу, наряду с бензильными гидроксилaminaми, что говорит о применимости данного метода к субстратам, содержащим лабильные группы. Важно отметить, что при окислении амина на полимерной подложке элиминирование происходит *in situ*, без необходимости проводить дополнительные манипуляции.

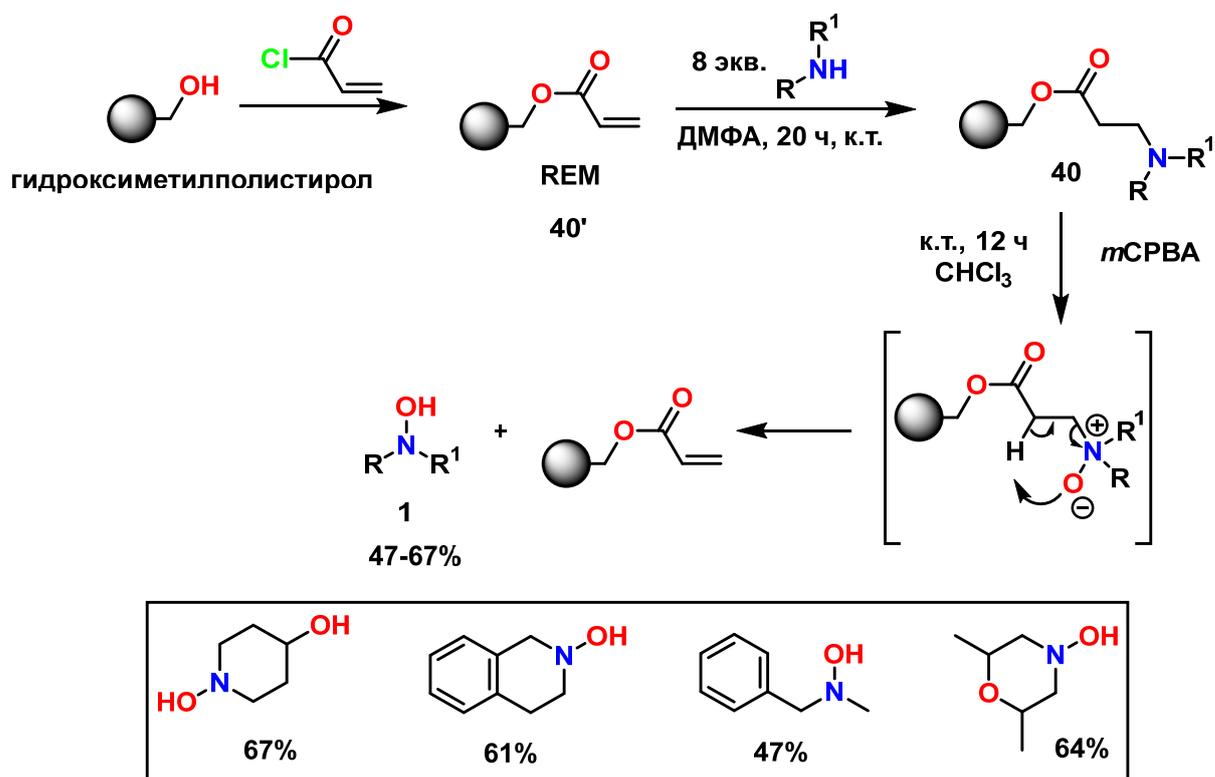


Схема 2.41. Синтез гидроксиламинов через тандем окисление/фрагментацию по Коупу на полимерной подложке

Однако метод, разработанный Самелсоном, имеет некоторые недостатки. При использовании REM-resin β -элиминирование протекает быстро, не позволяя выделить *N*-оксид. Это, в свою очередь, приводит к загрязнению конечной смеси избытком *m*CPBA и *m*CBA, что осложняет выделение и очистку продукта.

В 2005 году Джин-су Сео с коллегами [80] предложили модификацию метода Самелсона с решением этой проблемы. Они заменили REM-resin на другую подложку **41'**, на основе смолы Меррифилда, с которой стадия отщепления протекает значительно медленнее (Схема 2.42). Таким образом, авторам удалось выделить ключевой интермедиат *N*-оксид и провести его термоллиз в толуоле при 90°C, облегчая выделение конечного продукта, без снижения его выхода.

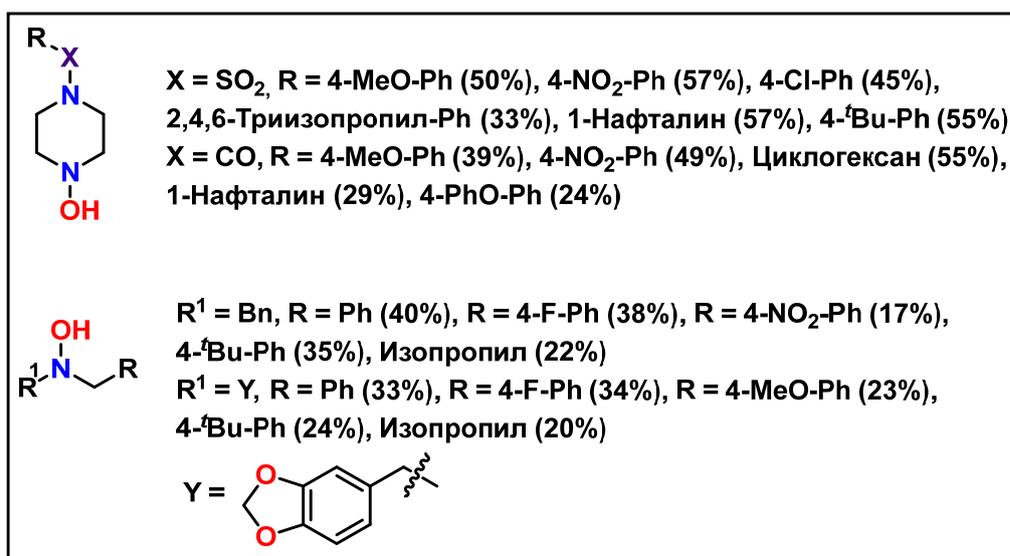
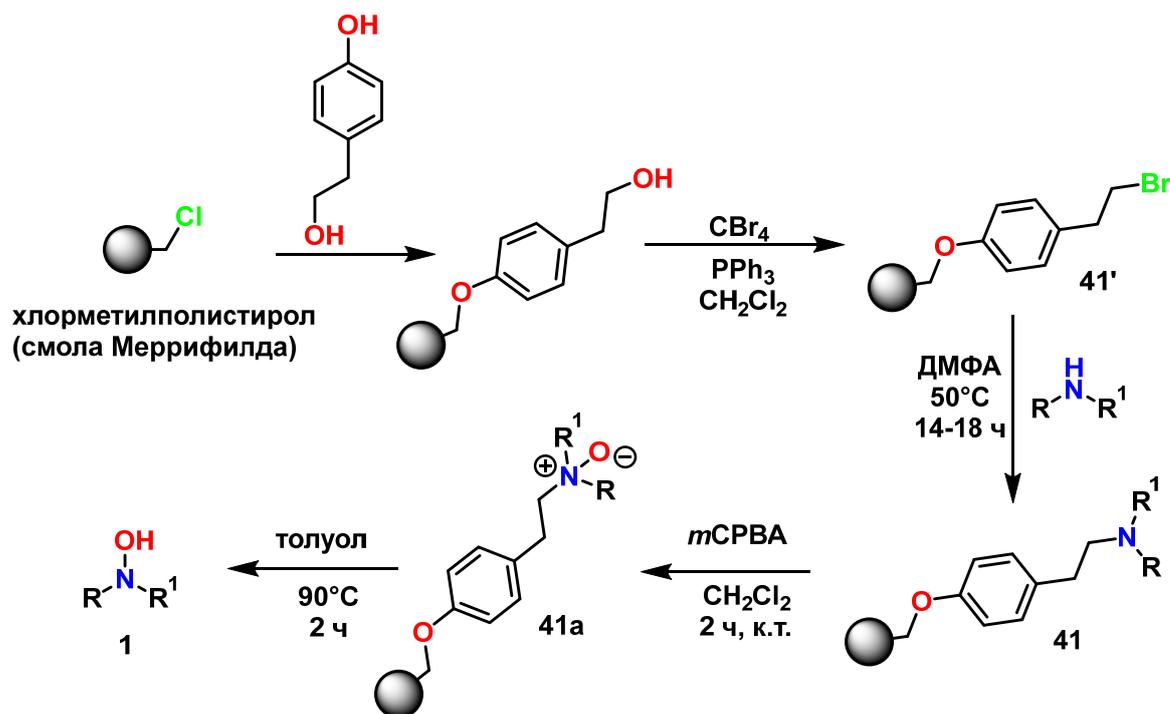


Схема 2.42. Тандем окисление/фрагментация по Коупу при использовании плохо-элиминирующей подложки на основе смолы Меррифилда

Недавно, метод синтеза *N,N*-дизамещенных гидроксиламинов из вторичных аминов тандем окислением/фрагментацией по Коупу третичных аминов с использованием твердой подложки нашел применение в синтезе токсинов пауков AG395a и AG432g, представленный на Схеме 2.43 [81].

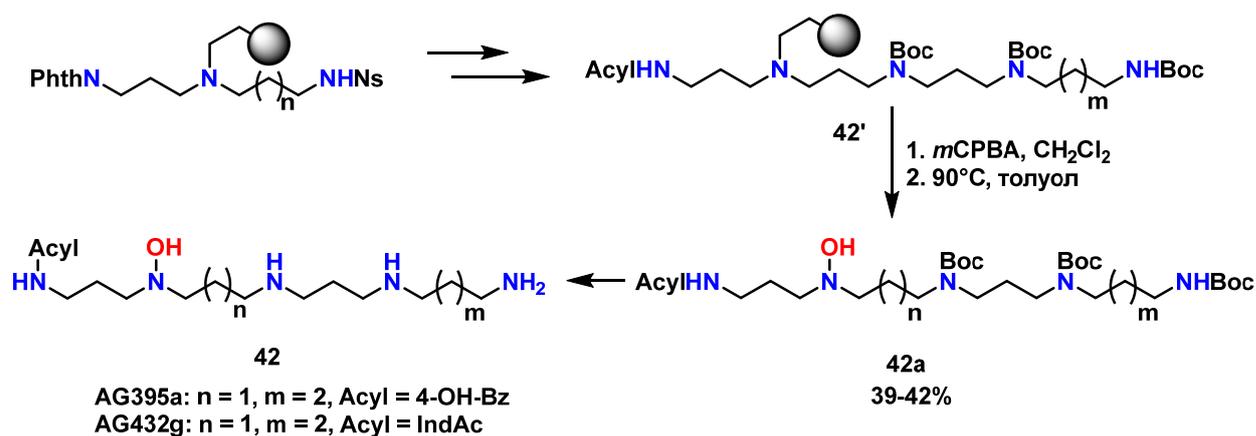


Схема 2.43. Синтез токсинов науков с использованием элиминирования по Коупу на полимерной подложке

Как можно видеть, тандемное окисление/фрагментация по Коупу имеет ряд преимуществ перед другими методами получения гидроксиламинов из вторичных аминов. Так, использование этого метода позволяет избежать более глубокого окисления до нитронов, что является распространенной проблемой других методов окисления. Возможность проведения реакции двумя способами, на и без твердой подложки, сделала этот метод удобным для осуществления экономичного многостадийного синтеза. Так как данный тип окисления чаще всего не затрагивает лабильные группы, метод — универсален для получения гидроксиламинов, содержащих группы, легко подвергающиеся окислению.

2.2 Сравнение различных методов

В литературе имеется несколько работ, в которых авторы приводят прямое сравнение эффективности различных методов *N*-окисления вторичных аминов на модельных субстратах.

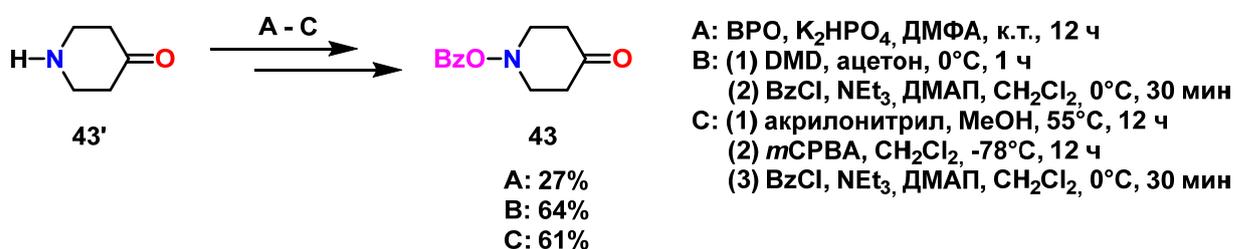


Схема 2.44. Сравнение эффективности методов синтеза гидроксиламинов из вторичных аминов

Авторы [82], проводили сравнение методов окисления 4-пиперидона **43'**, представленное на Схеме 2.44. Самый простой и очевидный подход к синтезу

представляет собой бензоилоксилирование вторичных аминов дибензоилпероксидом (ВРО). Однако масштаб получения таких бензоатов *N*-гидроксиламинов этим методом весьма ограничен, что значительно уменьшает синтетический потенциал процессов электрофильного аминирования. Авторы [82] пытались провести таким образом бензоилоксилирование типичного функционализированного амина – 1,4-пиперидона. При этом был получен соответствующий бензоилоксиамин **43**, но только с 27% выходом.

Альтернативным методом является окисление с использованием диметилдиоксирана (DMD) с последующим бензоилированием с помощью PhCOCl (VzCl). Данным методом уже был достигнут выход бензоата **43** в 64%. К сожалению, данная реакция не может быть масштабирована на большие количества веществ из-за низких выходов при приготовлении DMD. Одним из недостатков данного подхода также является сложность хранения окислителя ввиду его нестабильности, что также ограничивает масштабирование метода.

Наилучшим же методом оказался метод последовательного присоединения с последующим тандем окислением/фрагментации по Коупу третичных аминов, разработанный О'Нэйлом [77]. Метод оказался удобным и наиболее общим, среди опробованных авторами. Подробности осуществления этих превращений обсуждались в предыдущем разделе (2.1.7). Здесь же стоит отметить, что бензоилирование полученного данной реакцией гидроксиламина позволило авторам получить желаемый бензоат **43** с общим выходом в 61%, что сопоставимо с окислением с помощью DMD и намного превосходит результаты, полученные при прямом бензоилоксилировании ВРО.

Другим примером сравнения методов, представленным в литературе, является окисление вторичных аминогрупп для синтеза токсинов пауков [75]. Авторами было опробовано 3 метода, которые представлены на Схеме 2.45.

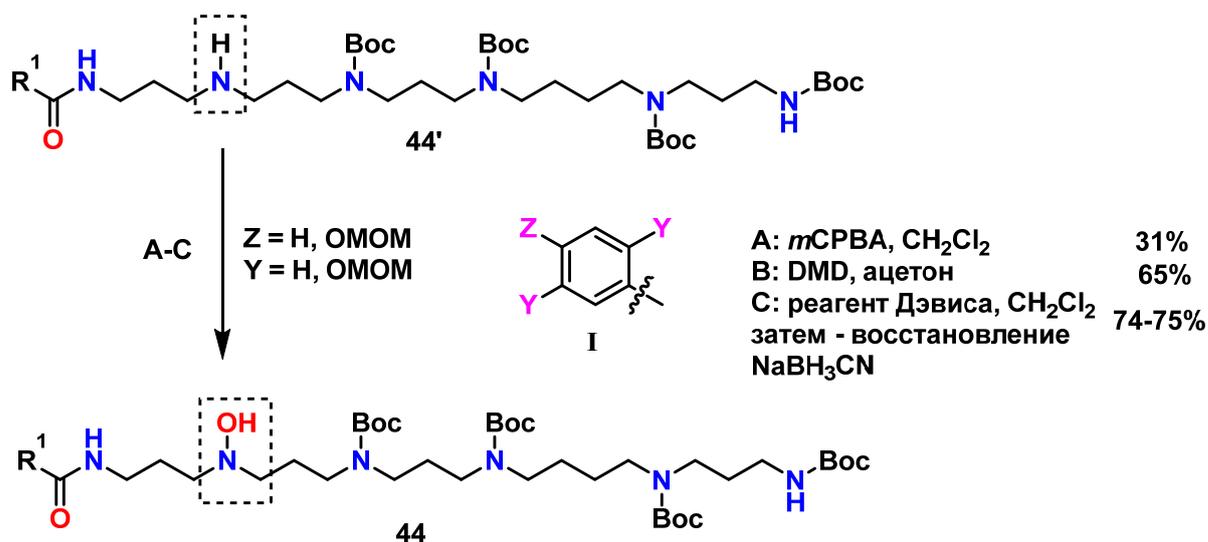


Схема 2.45. Сравнение методов окисления вторичных аминов в гидросиламины в синтезе токсинов пауков

В случае использования в качестве окислителя *m*CPBA в дихлорметане наблюдалось образование сложной смеси продуктов. При этом использование одного эквивалента *m*CPBA не обеспечивало полной конверсии исходного амина, поэтому был использован избыток окислителя. В противовес имеющимся в литературе данным [44], в результате реакции наблюдалось [75] образование значительного количества побочного продукта окисления – нитрона, который, для получения целевого гидросиламина, восстанавливали цианборгидридом натрия. Суммарный выход продукта **44** при этом был невелик (31%, $Z = \text{H}$).

Окисление DMD также дало желаемый гидросиламин с умеренным выходом (65%) и все также требовало восстановления образующегося в ходе более глубокого окисления нитрона.

Лучшим методом для получения соединений данного типа, оказалась последовательность, включающая окисление реагентом Дэвиса. Несмотря на образование побочного нитрона наряду с гидросиламином, обработка реакционной смеси восстанавливающим агентом обеспечила наилучший выход, среди всех опробованных методов (74–75%).

2.3 Заключение

Существует множество методов прямого окисления вторичных аминов в гидросиламины и их *O*-защищенные производные. Однако, большинство из этих методов не лишено недостатков, к наиболее часто встречающимся из которых

можно отнести протекание процессов более глубокого окисления образующихся гидроксиламинов в нитроны, неселективность окисления вторичной амино-группы в присутствии других лабильных к окислению групп, неудобство работы с окислителем ввиду его нестабильности или взрывоопасности, протекание побочных процессов, связанных с атакой нуклеофильным азотом вторичного амина электрофильного углерода органического окислителя, а также сложность получения окислителя. Большинство методов не позволяет получить стерически загруженные гидроксиламины, и ни один из методов не является применимым для получения гидроксиламинов, в которых азот находится в сопряжении с π -системой. Немаловажным является фактор устойчивости образующегося гидроксиламина к дальнейшему окислению в реакционной смеси. Также, как было отмечено, окислению в гидроксиламины с трудом подвергаются амины, содержащие сильные акцепторы электронной плотности в α - и β -положении. Лишь некоторые из методов лишены данных недостатков, однако чаще всего и область их применения ограничена субстратной специфичностью данного типа реакции. Исходя из литературных данных, наиболее перспективным кажется использование V_2O_5 и тандем окисления/фрагментации по Коупу для синтеза вторичных гидроксиламинов. Несмотря на активное использование этих реакций в окислении аминов, субстраты, подвергающиеся окислению, зачастую просты и содержат лишь одну аминогруппу. Субстраты более сложной природы, такие как циклические и макроциклические полиамины, в подобные реакции ранее не вводились, или результат окисления был неочевиден/ неудовлетворительным. Ввиду этого представляется актуальным изучение и развитие методов окисления вторичных аминов в гидроксиламины.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1 Синтез соединений

Несмотря на широкое разнообразие методов синтеза органических гидроксиламинов [83], их получение зачастую остается нетривиальной задачей. Анализ литературных данных, посвященных синтезу гидроксиламинов различного строения (Схемы 2.1 и 2.2 в лит. обзоре, гл. 2) показал, что для синтеза полигидроксиламинов, содержащих более двух гидроксиламиновых фрагментов наиболее перспективным и общим подходом является окисление соответствующих полиаминов. Особенно это относится к соединениям циклической и макроциклической природы, для синтеза которых применение методов, включающих реакции оксимов и нитронов, ограничено. Ввиду того, что для проведения окисления вторичных аминов существует множество методов (см. лит. обзор, гл. 2), а исходными соединениями являются в большей мере коммерчески доступные циклические и макроциклические полиамины, нами была выбрана именно стратегия окисления (Схема 3.1, ур-ние 1). Для синтеза полиаминов, которые не доступны коммерчески, наиболее простым и эффективным методом синтеза является макроциклизация тозил-защищенных линейных предшественников, хорошо описанный в литературе. Для более простых полигидроксиламиновых соединений, в которых линкеры между азотами представлены только одним атомом углерода, наиболее релевантным методом синтеза является тримеризация соответствующих оксимов (Схема 3.1, ур-ние 2).

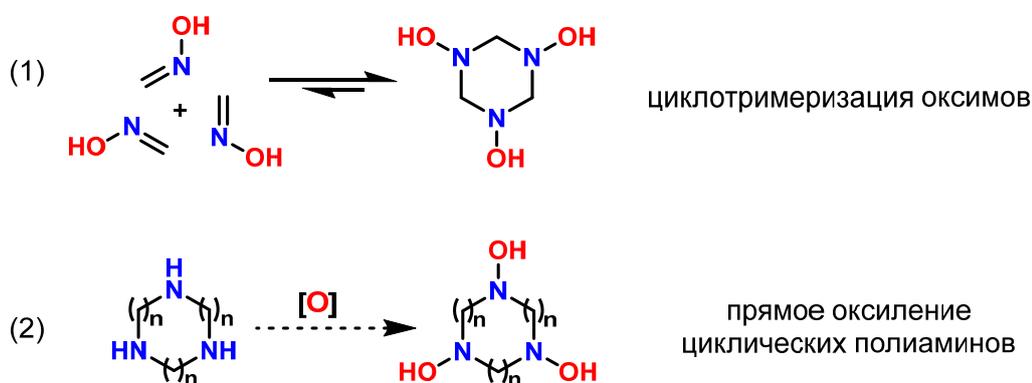


Схема 3.1. Подходы к синтезу (макро)циклических полигидроксиламинов, использованные в работе: циклотримеризация оксимов (1) и прямое окисление циклических полиаминов (2)

3.1.1 Синтез исходных соединений

Исходными соединениями, использованными для реализации выбранного метода (Схема 3.1, ур-ние 2) являются циклические и макроциклические полиамины **1–9** и их моно-*N*-замещенные производные (Рисунок 3.1).

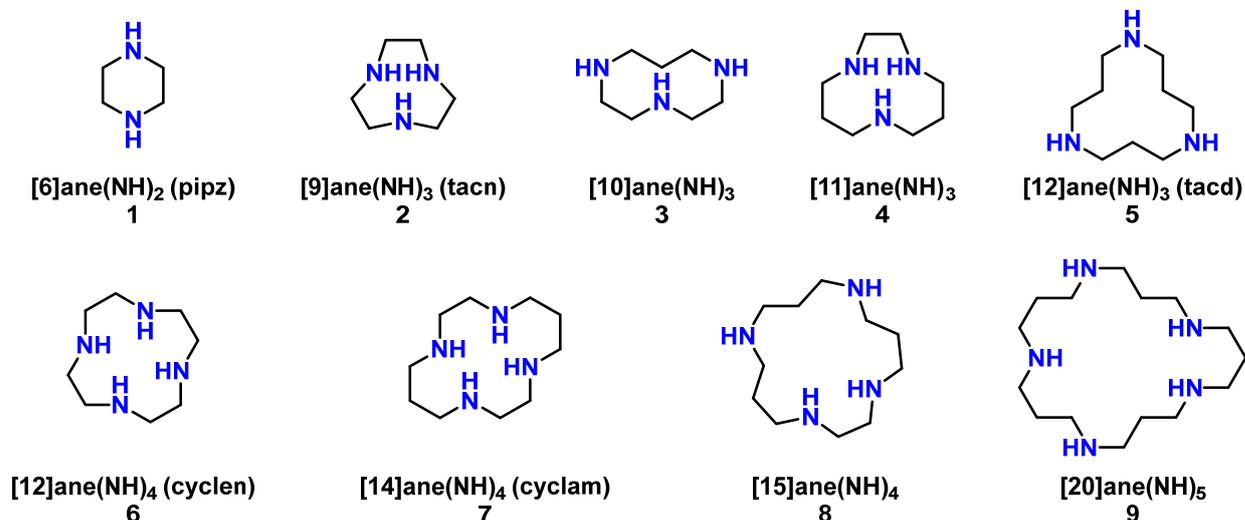


Рисунок 3.1. Исходные циклические и макроциклические полиамины, используемые в диссертации

Все использованные соединения, за исключением моно-*N*-замещенных полиаминов, ранее были описаны в литературе. Из них, коммерчески доступными аминами являются пиперазин **1**, *tacn* **2**, *cyclen* **5**, *cyclam* **7** и [15]ane(NH)₄ **8**. Для синтеза использованных в работе, но не доступных коммерчески аминов [n]ane(NH)_m, где n < 20, был использован классический метод макроциклизации с небольшими модификациями [84]. Несмотря на то, что большая часть исходных макроциклических полиаминов описана в литературе достаточно хорошо, их синтез потребовал некоторой оптимизации и оказался достаточно трудоёмким.

Исходными линейными предшественниками для их синтеза служили тозилаты линейных триаминов (**10** (n=2) и **11** (n=3)) и тозилаты гликолей (**12** (m=2) и **13** (m=3)) с варьируемыми длинами линкеров, соединяющих атомы азота или кислорода соответственно. Они были получены исчерпывающим тозилированием соответствующих аминов и гликолей (Схема 3.2).

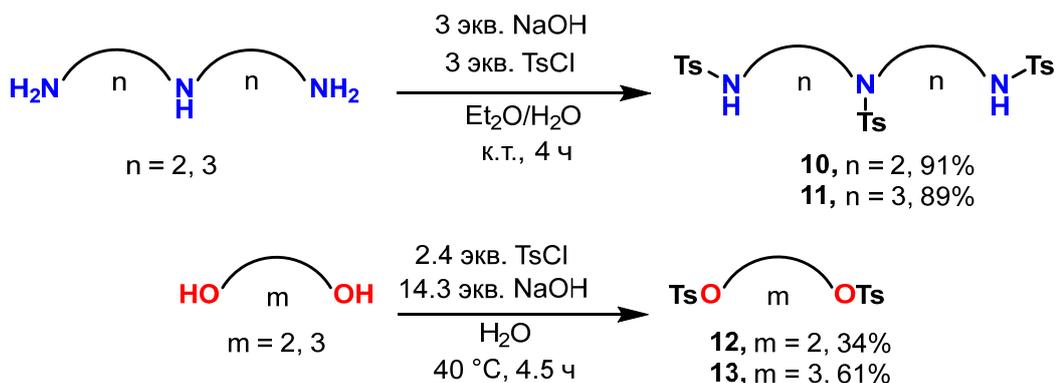


Схема 3.2. Синтез исходных тозилатов

Полученные таким образом тозилаты вводились в реакцию макроциклизации в условиях, описанных в литературе [85–87]. Получение целевых *N*-Ts макроциклических аминов с хорошими выходами (64–72%) оказалось возможным как в мягких условиях (K_2CO_3 , к.т., условия А), так и в более жестких ($EtONa$, 100°C, условия Б). Выбор условий проведения реакции зависел от строения конечного соединения (Схема 3.3). Мягкие условия оказались предпочтительнее при одинаковой длине линкеров тозилатов амина и гликоля ($m=n$), в то время как жесткие – при разной ($m \neq n$) для достижения соразмерных выходов.

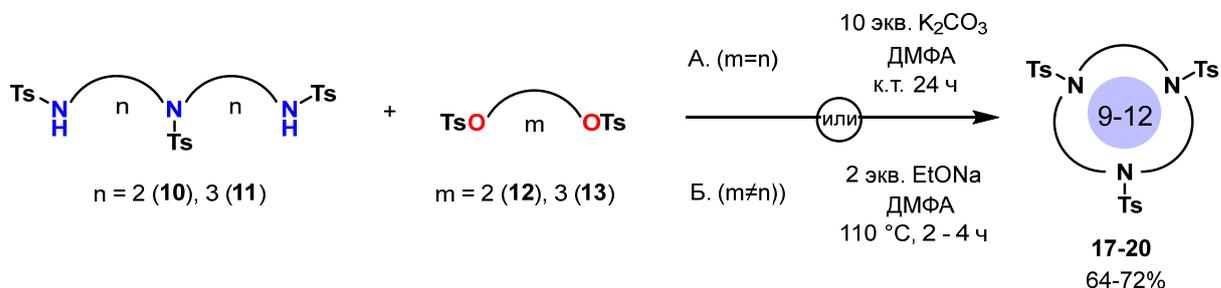


Схема 3.3. Синтез циклических тозилатов триаминов 17–20

Для синтеза циклического тозилированного пентамина $[20]ane(NTs)_5$ **21** использовалась стратегия наращивания цепи к ранее полученному тозилату линейного полиамина ($n=3$, **11**) [86]. Селективным алкилированием фталимида 1,3-дибромпропаном был получен удобный реагент для симметричного наращивания цепи – *N*-(3-бромпропил)фталимид **14**. Избыточное алкилирование данным реагентом соединения **11** с последующим снятием защитной фталимидной группы позволило получить частично защищенный линейный пентамин, который вводился в реакцию исчерпывающего тозилирования без выделения. Полученный

пентатозиламин **16** вводили в реакцию циклизации с дитозилатом пропандиола **13**, получая циклический продукт **21**. (Схема 3.4).

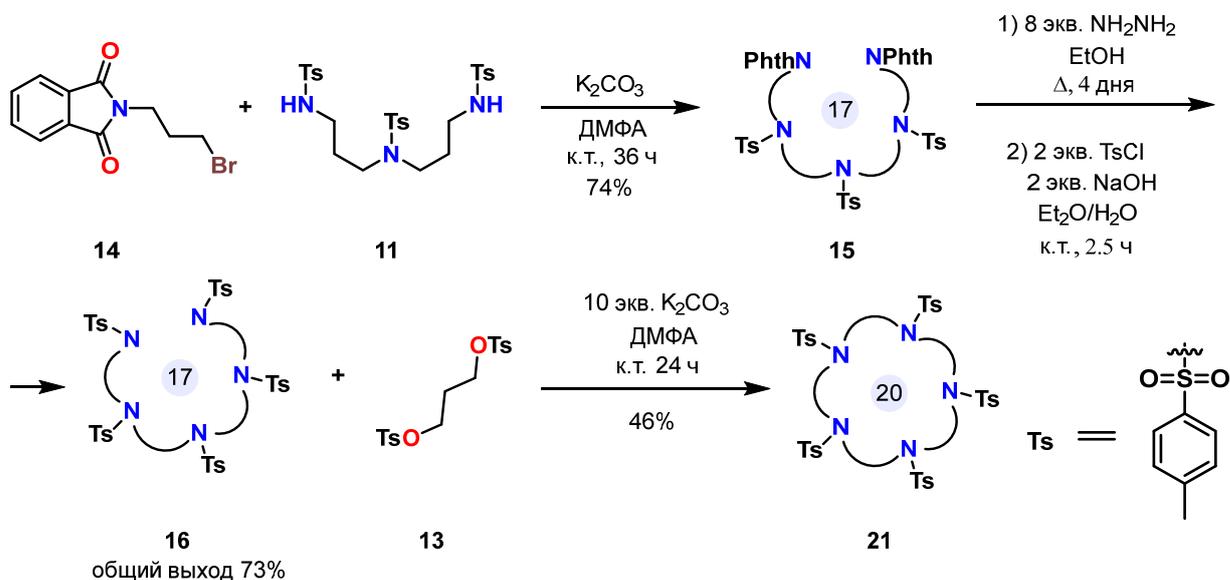


Схема 3.3. Синтез тозилированного пентамина **21**

Снятие защитной тозильной группы для всех защищенных полиаминов осуществлялось с использованием системы фенол/НВr (48% водная) при кипячении в течение 3–4 суток (Схема 3.5). Модифицированный метод выделения продукта, заключающийся в осаждении продукта реакции напрямую из реакционной смеси позволил получать более удобные в обращении и хранении гидробромидные соли полиаминов **22–26** с хорошими выходами (51–72%).

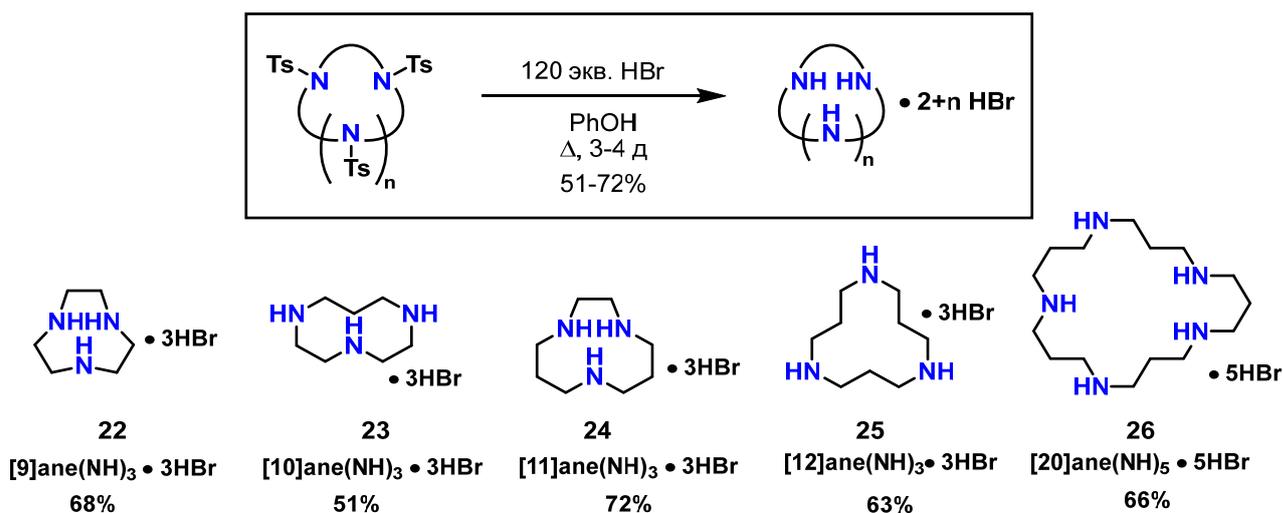


Схема 3.5. Снятие защитных групп и получение гидробромидов макроциклических полиаминов **22–26**

3.1.2 Синтез монозамещённых макроциклических полиаминов

Известно, что в четырех-азотистых макроциклических полиаминах *cyclam* **7** и *cyclen* **6** один из атомов азота обладает пониженной активностью [88], что было успешно использовано нами для синтеза монозамещённых макроциклических полиаминов **32–34**. Стратегия синтеза включала селективную защиту нескольких атомов азота (Схема 3.6), модификацию незамененного азота до амидной группы и наконец снятие защитных групп (Схема 3.7).

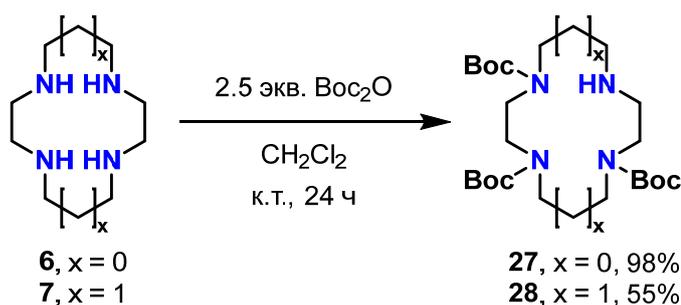


Схема 3.6. Синтез три-защищенных макроциклических тетраминов **27** и **28**

Оказалось, что при использовании *Boc*-защиты удается провести селективную защиту трех атомов азота макроциклического четырех-азотистого полиамина с почти количественным выходом для *cyclen*-производного **27** и хорошим выходом для *cyclam*-производного **28** (Схема 3.6). Несимметричные тетра-замещенные амины **29–31** получали ацилированием соединений **27** и **28**. В качестве ацилирующих агентов выступали хлорангидрид метансульфоновой кислоты и ангидрид пропионовой кислоты. Снятие защитных *Boc*-групп осуществлялось действием избытка соляной кислоты (Схема 3.7), которое приводило к образованию тригидрохлоридов монозамещенных тетраминов **32–34**.

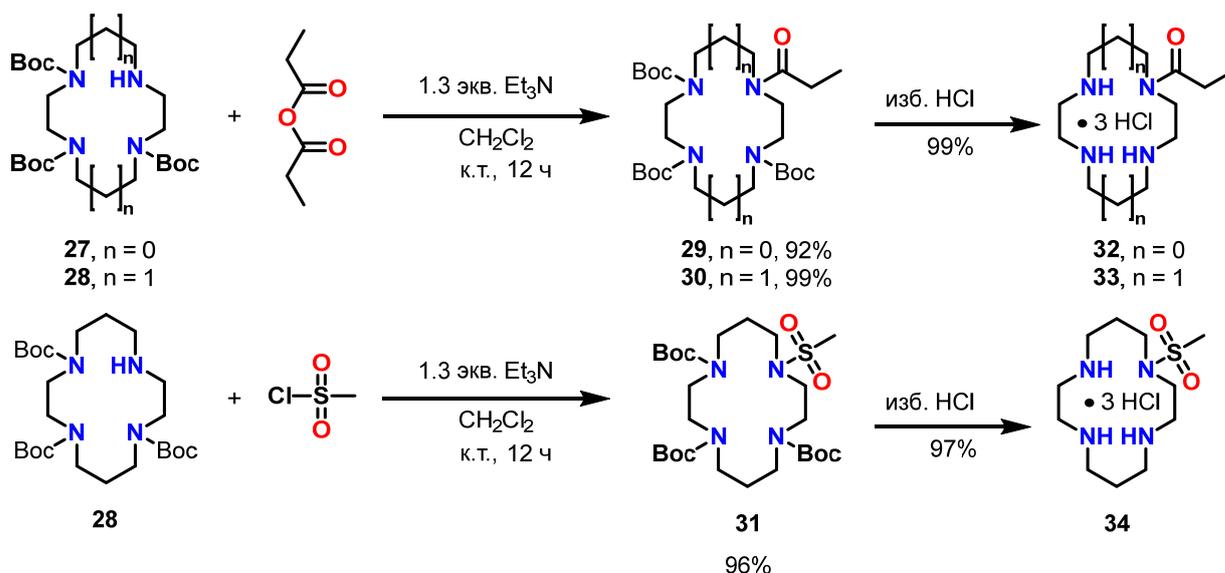


Схема 3.7. Получение тригидрохлоридов монозамещенных макроциклических полиаминов 32–34

3.1.3 Синтез поли-*N*-гидроксиламинов циклического и макроциклического рядов

3.1.3.1 Синтез 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантана

Одним из простейших примеров циклических полигидроксиламинов является 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан (тример формальдоксима, $\text{tan}(\text{OH})_3$) **35**. Очевидным путем получения 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** является конденсация формальдоксима, генерируемого в реакции формальдегида (или формалина) с гидроксиламином. Ранее уже сообщалось о синтезе соединения **35** с хорошими выходами, однако данные методы не позволяли выделить это соединение в достаточно чистом виде [14]. Большая часть описанных методов предполагает использование водного раствора формальдегида, концентрация которого часто точно неизвестна, что нецелесообразно. Чаще всего процедура получения к тому же ограничивалась непостоянными выходами [89]. Насколько нам известно, для 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** также не была установлена структура методом рентгеноструктурного анализа.

Нами была предложена модификация метода, описанного в литературе. Мы обнаружили, что более эффективным является использование параформальдегида и гидрохлорида гидроксиламина в качестве исходных реагентов. Это обусловлено не

только удобством работы с твердыми веществами известного состава, но и возможностью использовать доступные изотопно-меченые соединения (Схема 3.8).

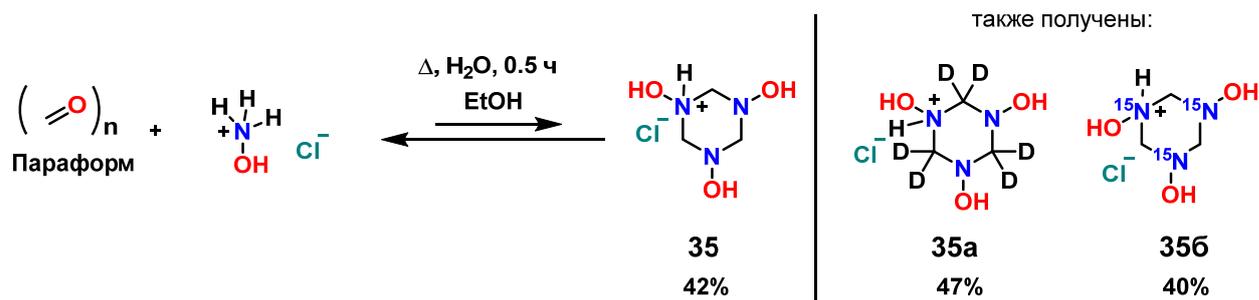


Схема 3.8. Модифицированный синтез моногидрохлорида 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана

Так, нагреванием параформа в концентрированном водном растворе гидрохлорида гидросиламина с быстрым упариваем остаточной воды нам удалось получить не только моногидрохлорид тримера формальдоксима, но и его 6-D-[†] **35a** и 3-¹⁵N-[‡] **35b** производные с хорошими выходами. Пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристалльные образцы были получены нами кристаллизацией образованной стеклообразной массы в этаноле (обсуждение структуры приведено в разделе 2.2.2). Стоит отметить, что получить кристаллический образец 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** удается исключительно данным методом.

Ранее в нашей лаборатории был получен 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантан (*taad(OH)*₃, **36**, Схема 3.9) [90], также использованный для изучения координационных свойств поли-N-гидросиламинов в данной работе. Он представляет собой более стабильный аналог 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35**, имеющий адамантановую структуру. 4,6,10-Тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантан **36** образуется при циклизации соответствующего трис-оксима, полученного из хлорацетона и гидрохлорида гидросиламина.

[†] Исходным реагентом служил полностью дейтерированный параформ и гидрохлорид гидросиламина.

[‡] Исходным реагентом служил параформ и ¹⁵N-меченый гидрохлорид гидросиламина.

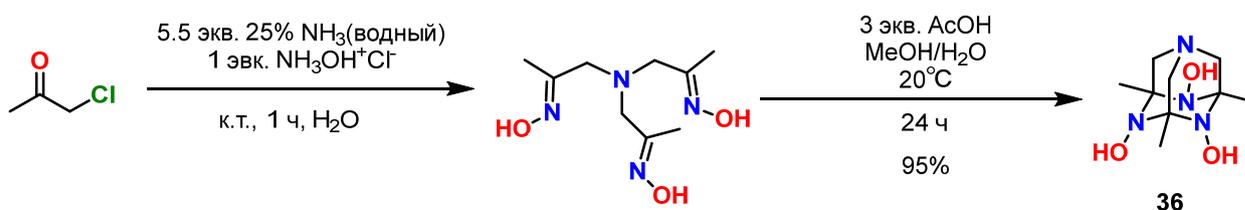


Схема 3.9. Синтез 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантана **36**

3.1.3.2 Прямое окисление в синтезе циклических полигидроксиламинов

Как обсуждалось выше, *N*-гидроксилирование вторичных полиаминов представляет наиболее очевидный и универсальный способ синтеза поли-*N*-гидроксиламинов. Поэтому нами было изучено *N*-гидроксилирование модельного соединения – пиперазина, в различных условиях, описанных в литературе. Однако, наши попытки провести селективное *N*-гидроксилирование пиперазина **1** с 30% H₂O₂ [23], 30% H₂O₂/MeReO₃ [28], *m*CPBA [49], *t*BuOOH/SiO₂ [34], Oxone/SiO₂ [34] и пероксидисульфатом холина [91] были безуспешными. В результате данных превращений нами были получены сложные смеси продуктов, содержащие следовые количества моно- и бис-гидроксилированных пиперазинов (Таблица 3.1). Также нам не удалось получить *pipz*(OH)₂ **52** электрохимическими методами окисления пиперазина.

Таблица 3.1. Окисление пиперазина пероксидом водорода и подобными реагентами.

№	[O]	Выход, %
1	<i>t</i> BuOOH на SiO ₂	Следы (52)
2	Пероксидисульфат холина, гидрат	–
3	Oxone на SiO ₂	Следы (52)
4	H ₂ O ₂ (30%)	12 % (52a)
5	H ₂ O ₂ (30%) / MeO ₃ Re	–
6	<i>m</i> CPBA (55%)	Следы (52)

Аналогичные попытки провести *N*-гидроксилирование модельного макроциклического тетрамина 1,4,8,11-тетраазаадамантана (*cyclam*, **7**) с использованием этих методик так и не увенчались успехом и привели к сложным

смесям продуктов. Мы предполагаем, что этот результат может быть связан с нестабильностью соответствующих частично *N*-гидроксилированных продуктов или их дальнейшим окислением в условиях реакций.

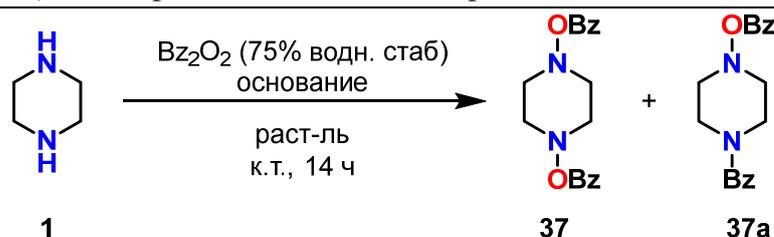
3.1.3.3 Синтез бензоилокси- и других ацилокси-производных циклических и макроциклических полиаминов

Так как прямым окислением пиперазина **1** и *cyclam* **7** получить их *N*-гидрокси-производные не удалось, нами была выбрана стратегия синтеза, где гидрокси-группа вводилась к атому азота в неявном виде. Для этой цели была использована реакция *N*-бензоилоксилирования аминов (см. гл. 2.1.4, стр. 29) [53]. Ранее данный метод не применялся для многократной модификации вторичных полиаминов, содержащих более одной амино-группы.

Мы обнаружили, что целевой *N, N*-ди(бензоилокси)пиперазин **37** действительно образуется в данной реакции пиперазина **1** с дибензоилпероксидом, хотя в бензоле конверсия была низкой и образовывался нежелательный моно-бензамидный продукт **37a** (Таблица 3.2, опыт 1). Более высокой конверсии удалось достичь при использовании дихлорметана в качестве растворителя, однако соотношение продуктов **37/37a** все еще было близко к эквимолярному (Таблица 3.2, опыт 2).

Предыдущие исследования показали, что добавление основания оказывает ярко-выраженный эффект на селективность бензоилоксилирования [69]. После добавления K_2CO_3 и увеличения используемого дибензоилпероксида действительно наблюдалось небольшое увеличение выхода желаемого дибензоата **37**, при этом общий выход реакции практически не изменялся (Таблица 3.2, опыт 3).

Таблица 3.2. Реакция пиперазина с дибензоилпероксидом: оптимизация.



№	Р-ль	Экв. Bz_2O_2	Основание (экв.)	Добавка (экв)	Выход, %	
					37	37a
1	PhH	2.2	—	—	10	14
2	CH_2Cl_2	2	—	—	38	36
3	CH_2Cl_2	4	K_2CO_3 (6)	—	41	29
4	CH_2Cl_2	4	Cs_2CO_3 (6)	—	61	10
5	CH_2Cl_2	6	Cs_2CO_3 (6)	—	35	60
6	CH_2Cl_2	4	Cs_2CO_3 (2)	—	46	31
7	CH_2Cl_2	4	K_2CO_3 (5)	Cs_2CO_3 (1) H_2O (40)	67	12

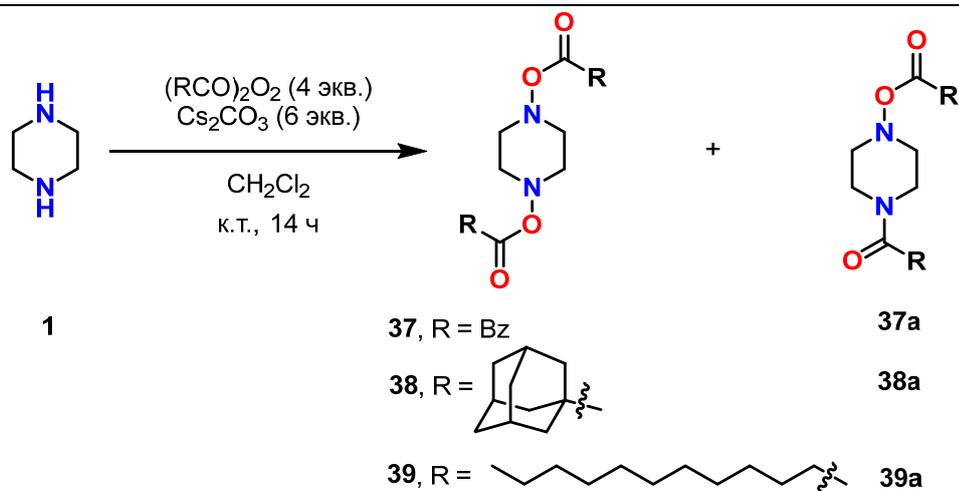
При использовании Cs_2CO_3 эффект был куда более ярко-выраженным и селективность достигала 6 : 1 с преобладанием продукта **37** (Таблица 3.2, опыт 4). Впечатляющий «цезиевый эффект» в этой реакции соответствует предыдущим наблюдениям, сделанным Ямомото и соавторами в их экспериментах на первичных аминах [92]. Суммарный выход обоих продуктов составлял ~70%. Для повышения конверсии была предпринята попытка проведения реакции бензоилоксилирования пиперазина с большим избытком дибензоилпероксида. Несмотря на увеличение суммарного выхода реакции (прибл. 95%), увеличение используемого количества Bz_2O_2 приводит к смещению селективности в сторону побочного продукта **37a** (Таблица 3.2, опыт 5). Образование побочного продукта **37a** вероятно происходит посредством *N*-бензоилирования амино-группы через нуклеофильную атаку на карбонильную группу дибензоилпероксида атомом азота. Было замечено также, что примерно 30% исходного пероксида может быть регенерировано при выделении продукта методом колоночной хроматографии. Однако, проведение реакции с уменьшенным количеством Bz_2O_2 приводило к снижению выхода целевого продукта.

При попытке уменьшить количество используемого в реакции Cs_2CO_3 было обнаружено, что селективность образования бензоилокси-производного уменьшается (Таблица 3.2, опыт 6). В результате попыток заменить Cs_2CO_3 на K_2CO_3

мы обнаружили, что ранее упомянутый «цезиевый эффект» способен проявляться даже при использовании малых количеств Cs_2CO_3 в смеси $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$. В связи с существенно меньшей растворимостью K_2CO_3 в CH_2Cl_2 необходимо было добавление небольшого количества воды в реакционную смесь. Добавление достаточных для растворения всего основания количеств воды позволяет использовать 1 экв. Cs_2CO_3 и 5 экв. K_2CO_3 . Такие условия позволили достичь наилучшего выхода продукта (Таблица 3.2, опыт 7), а также масштабировать синтез до 2.3 г *N,N*-дibenзоилоксипиперазина **37**.

В целях увеличения селективности образования целевого бис-ацилокси продукта мы изучили влияние природы ацил-пероксида в реакции ацилоксилирования. Для этого мы сравнивали результаты, полученные при реакции дибензоил, диадамантоил и дилауроил пероксидов с пиперазином в ранее оптимизированных условиях (Таблица 3.3). Объем заместителя при этом мог сыграть решающую роль в селективности образования желаемого продукта.

Таблица 3.3. Ацилоксилирование пиперазина различными ацил-пероксидами.



№	Пероксид	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1	Bz_2O_2 (75% водн. стаб.)	37	61 (61)	37a	10 (9)
2	Бис-адамантоилпероксид	38	58	38a	7
3	Бис-лауроилпероксид	39	34	39a	13

Как и в случае дибензоилпероксида наблюдалось образование смеси продуктов – диацилоксилированного и *N*-ацилированного пиперазина. В реакции с

диадамантоил-пероксидом выход целевого продукта **38** и селективность реакции были сопоставимы (Таблица 3.3, опыт 2). Для реакции с дилауроил-пероксидом наблюдались значительно меньшие значения как выхода продукта **39**, так и селективности (Таблица 3.3, опыт 3). Кроме того, была осуществлена попытка проведения реакции с фталоил-пероксидом, однако в данном случае желаемый бис-ацилоксилированный продукт получить таким образом не удалось.

Таким образом, использование избытка Vz_2O_2 и Cs_2CO_3 в CH_2Cl_2 оказалось наиболее оптимальным с точки зрения доступности реагентов и выхода желаемого продукта. Метод оказался пригодным и для получения *N*-бензоилоксипроизводных макроциклических полиаминов. В зависимости от строения исходного полиамина в некоторых случаях более предпочтительными с точки зрения выхода продукта оказались условия 4 (Таблица 3.2), в иных – 7 (Таблица 3.2). Оптимизированные методы были успешно применены для получения *N*-бензоилокси производных макроциклических полиаминов с количеством атомов азота от 3 до 5 и размером цикла от 9 до 20 атомов (Рисунок 3.2).

Для 1,4,7,10-тетраазациклододекана (*cyclen*) **6** получить тетра-*N*-бензоилоксилированный продукт $cyclen(OBz)_4$ **45** не удалось. Объяснением этому могут служить конформационные эффекты, приводящие к снижению реакционной способности одного из атомов азота в *cyclen* **6** [93]. Действительно, монозащищённое производное – *N*-пропионил-*cyclen* (EtC(O)-*cyclen*) **32** даёт соответствующий трис-бензоилоксилированный продукт EtC(O)-*cyclen*(OBz)₃ **50**. *N*-бензоилоксилирование монозащищённых производных *cyclam* (*N*-пропионил- **33** и *N*-метил-производные **34**) также может быть осуществлен с помощью оптимизированной реакции (Рисунок 3.2). Успешный синтез продуктов, содержащих одну защищённую вторичную аминогруппу, показывает, что макроциклические *N*-гидроксиламины, несущие функциональную группу, также могут быть получены с помощью разработанной стратегии.

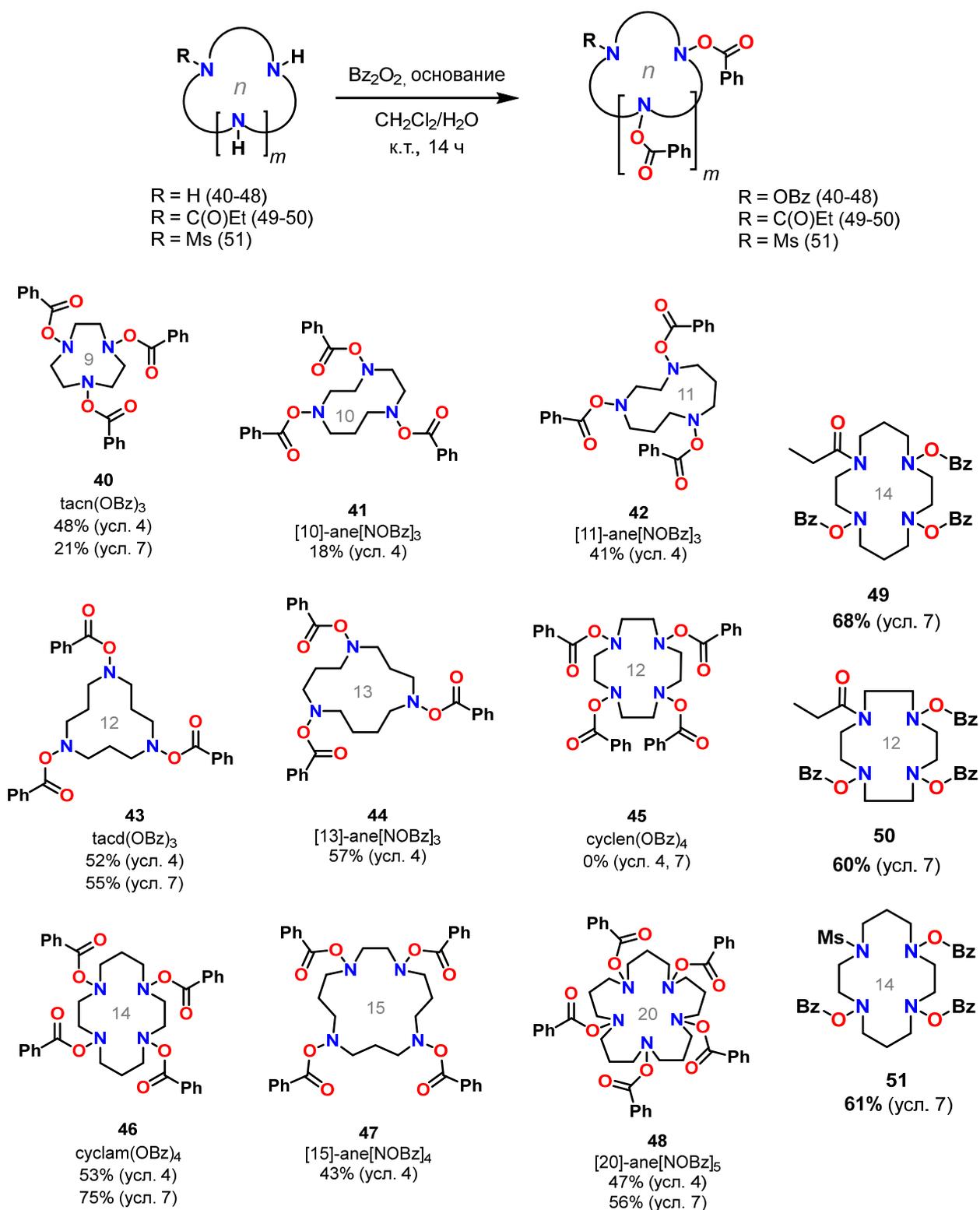


Рисунок 3.2. Бензоилокси-производные макроциклических полиаминов 40–48 и их моно-защищённых производных 49–51

Хотя выходы во многих случаях были умеренными, можно отметить, что процесс включает несколько независимых реакций *N*-ацилоксилирования, а отдельные выходы в расчете на одну NH-группу достаточно высоки. Следует отметить также, что успех поли-*N*-бензоилоксилирования в этих реакциях в

значительной степени зависел и от макроциклической природы субстрата. Так, при проведении реакции с линейным тетрамином удалось получить только сложные смеси продуктов, содержащие лишь следовые количества целевого продукта (Схема 3.10).

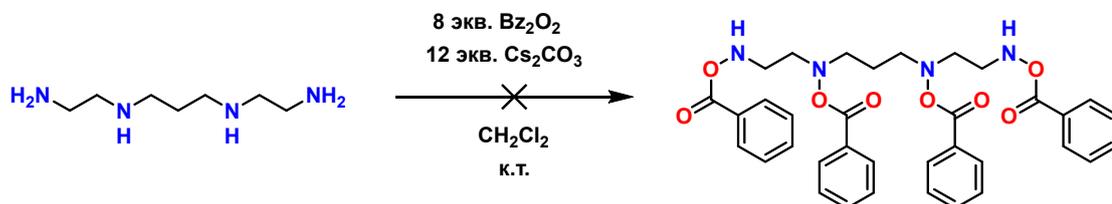


Схема 3.10. Получение линейного поли-*N*-бензоилокси производного тетрамина из соответствующего полиамина

Все полученные таким образом *N*-бензоилокси производные макроциклических полиаминов представляют собой стабильные вещества и были полностью охарактеризованы методами ^1H , ^{13}C и двумерной ЯМР-спектроскопии, температурой плавления и масс-спектрометрии высокого разрешения. Для производных *cyclam* **46** и *tacn* **40** удалось получить монокристаллические образцы и подтвердить структуру соединений с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.3). Конформация макроцикла *tacn*(OBz)₃ **40** в кристаллическом состоянии аналогична конформации исходного *tacn* **2**. 14-Членный макроцикл в *cyclam*(OBz)₄ **46** принимает экзо-дентантную конформацию с *транс-IV* конфигурацией, что не характерно для нейтральных производных *cyclam* [94,95], а также большинства его тетра-*N*-замещенных аналогов. Все *N*-бензоилокси группы занимают аксиальные положения.

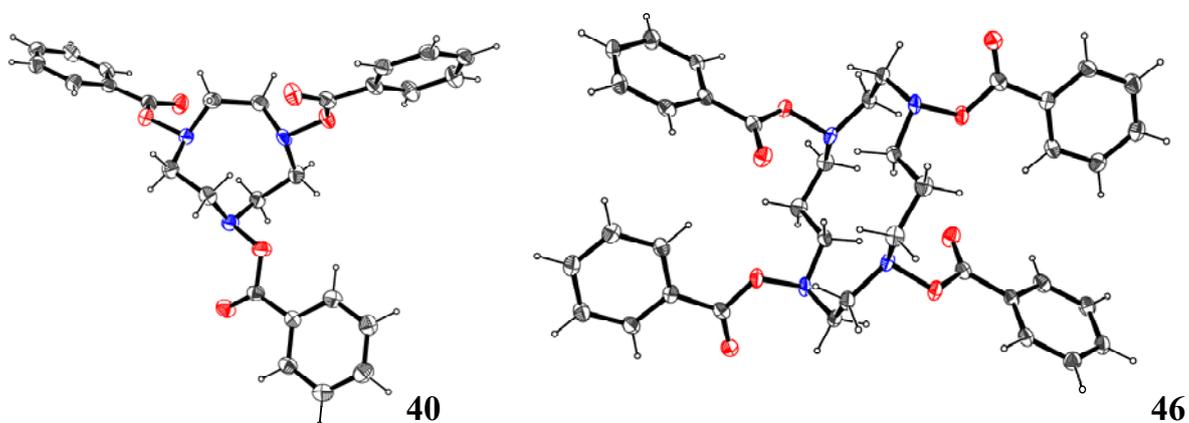


Рисунок 3.3. ORTEP представление структур соединений **40** и **46**.

3.1.3.4 Синтез *N*-гидрокси производных циклических и макроциклических полиаминов: снятие защитных групп

Для снятия бензоильных защитных групп были опробованы классические методы омыления эфиров бензойной кислоты с использованием в качестве субстрата бис-*N*-бензоилокси пиперазина **37** и тетра-*N*-бензоилокси-*suclam* **46** (Таблица 3.4).

Таблица 3.4. Снятие защитных групп с бензоилокси-производных полиаминов **37** и **46**: оптимизация

$\text{37, } n = 6, m = 0$
 $\text{46, } n = 14, m = 2$

$\text{52, } n = 6, m = 0$
 $\text{54, } n = 14, m = 2$

№	Основание (экв. на NOBz)	Растворитель	Условия	Выход 52 , %	Выход 54 , %
1	LiOH·H ₂ O (1)	MeOH	30 мин., Δ	— ^a	20 ^d
2	K ₂ CO ₃ (2)	MeOH	3 ч., Δ	56 ^b	18 ^d
3	NH ₃ (60)	MeOH	~12 ч., к.т.	34 ^b	— ^a
4	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O (5)	MeOH	~12 ч., к.т.	80 ^b	— ^a
5	NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O (5)	CHCl ₃	4 ч., Δ	84 ^c	58 ^c

^a Продукт выделить не удалось. ^b Выход продукта, выделенного методом колоночной хроматографии. ^c Выход продукта, выделенного кристаллизацией из реакционной смеси. ^d Выход определен с помощью ¹H ЯМР спектроскопии со стандартом (трихлорэтилен).

После апробации нескольких основных реагентов для удаления бензоильной группы (LiOH, K₂CO₃, NH₃, N₂H₄) мы обнаружили, что обработка NOBz производных пиперазина **37** и *suclam* **46** избытком гидразин-гидрата в кипящем хлороформе дает желаемые NOH производные с хорошими выходами и является оптимальными условиями (Таблица 3.4, условия 5). Во всех остальных опробованных случаях было замечено, что выделяемый продукт нестабилен в условиях реакции, либо может быть выделен лишь с низким выходом (Таблица 3.4, условия 1–4). Несмотря на то, что проведение реакции с избытком гидразин-гидрата в метаноле позволяет выделить дигидроксипиперазин (*pipz*(OH)₂) **52** с хорошим выходом после колоночной хроматографии на силикагеле, тщательный подбор

растворителя (хлороформ) позволил упростить процедуру выделения продукта, которые кристаллизуются из реакционной смеси. Более того, благодаря кипячению реакционной смеси время реакции было уменьшено до 4 часов, а выход продукта был увеличен (Таблица 3.4, условия 5). Такие условия оказались наиболее оптимальными и для получения тетра-*N*-гидроксициклама (*cyclam*(OH)₄) **54**. Стоит также отметить, что в кислых условиях (HBr, MeOH/H₂O) достигается лишь частичное снятие защиты с *cyclam*(OBz)₄ **46** (удаляются две группы по данным HRMS).

Полученный таким образом тетра-*N*-гидроксициклам представляет собой кристаллическое соединение ($T_{пл} = 210\text{--}213^\circ\text{C}$), которое можно получить по разработанной методике в количестве по меньшей мере 150 мг и хранить при 0–5°C в течение не менее 6 месяцев без заметного разложения. Пиперазин-1,4-диол **52** также представляет собой тугоплавкое кристаллическое соединение белого цвета (205–207°C), которое в твердом состоянии довольно стабильно при комнатной температуре на воздухе.[§] Твердотельный ИК-Фурье спектр этих соединений подтверждает наличие основных групп: гидроксильных групп (3434 см⁻¹ и 3244 см⁻¹), связей C–H (2863 см⁻¹), связей C–N (1463, 1106, 1062 см⁻¹) и связи N–O (953 см⁻¹). Низкочастотный сдвиг широкой полосы OH указывает на ее участие в образовании прочной водородной связи. Оба этих соединения хорошо растворимы в воде, мало растворимы в метаноле и ДМСО, нерастворимы в апротонных органических растворителях (хлороформе, диэтиловом эфире, этилацетате).

Следует упомянуть, что проведение реакции для *cyclam*(OBz)₄ **46** возможно также при использовании хлористого метилена в качестве растворителя. При этом, в качестве продукта реакции де-бензоилоксилирования тетра-*N*-бензоилоксициклама **46** образуется моно-гидрохлорид тетра-*N*-гидроксициклама [*cyclamH*(OH)₄]⁺Cl⁻ **60** (Схема 3.11).

[§] Примерно через 1 месяц он становится слегка серым (по данным ¹H ЯМР после 1 года хранения при 5°C значимого разложения не обнаружено).

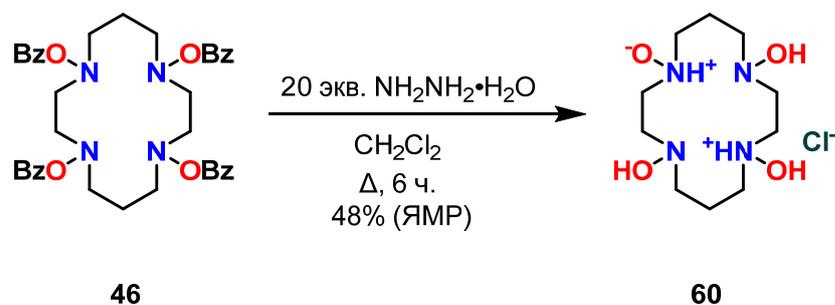


Схема 3.11. Де-бензоилоксилирование *cyclam(OBz)*₄ в среде *CH*₂*Cl*₂

20-Членный пентагидроксиламин [20]-ane[NOH]₅ **55** был получен по той же методике с еще более высоким выходом (71%) в виде белого твердого вещества, выпавшего в осадок из реакционной смеси (*T*_{пл} = 141–143°C).

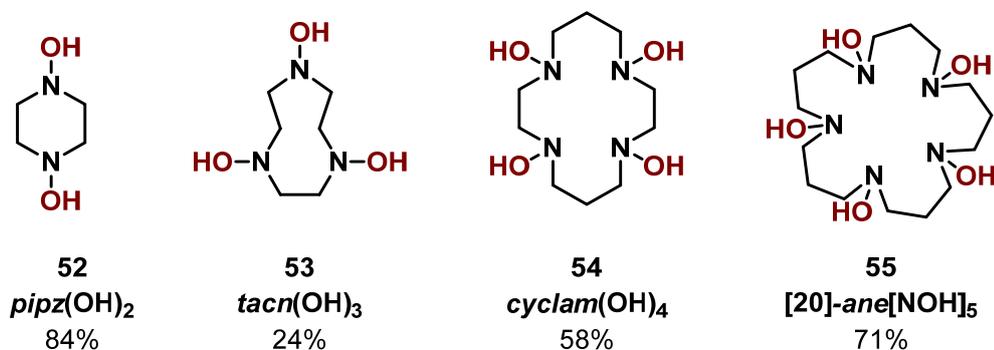
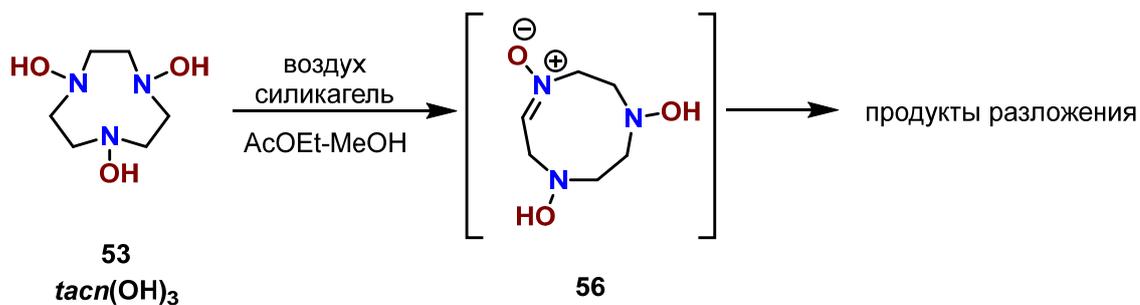


Рисунок 3.4. Поли-*N*-гидрокси производные циклических и макроциклических полиаминов

К сожалению, 9-членный циклический трис-гидроксиламин *tacn(OH)*₃ **53** был более растворим в органических растворителях, и его отделение от побочного продукта – бензгидразида не могло быть осуществлено кристаллизацией. Кроме того, *tacn(OH)*₃ **53** оказался нестабильным при попытке хроматографического выделения (колоночная хроматография на силикагеле), подвергаясь окислительной деструкции, вероятно через образование нитрона **56** (подтверждено данными масс-спектрометрии высокого разрешения (Схема 3.12)). Несмотря на это, трис-гидроксиламин *tacn(OH)*₃ **53** полностью охарактеризован методами ¹H, ¹³C и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения в смеси с бензгидразидом.



HRMS: расч. для $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$
 $([\text{M}+\text{H}]^+)$: 176.1035, найдено: 176.1030.

Схема 3.12. Предполагаемый путь разложения tacn(OH)_3 на силикагеле

Аналогичное поведение наблюдалось для трис-гидроксиламина [12]-ane[NOH]₃, полученного из 12-членного лиганда *tacd* 5. Из-за проблемы нестабильности выделение некоторых незащищенных трис-гидроксиламинов [n]-ane[NOH]₃ оказалось нецелесообразно. Однако соответствующие стабильные бензоаты [n]-ane[NOBz]₃ можно использовать в качестве предшественников для получения этих лигандов *in situ*, что будет показано ниже.

Таким образом, благодаря разработанному универсальному двухстадийному методу получен и охарактеризован ряд циклических и макроциклических полигидроксиламинов и их *N*-бензоил производных с размером кольца от 6 до 20 атомов и количеством атомов азота от 2 до 5.

3.2 Строение циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиламинов

Поскольку циклические полигидроксиламины ранее не были известны, изучение их строения стало отдельной задачей данной работы. В качестве объектов исследования были выбраны три из полученных полигидроксиламинов – 1,4-дигидроксипиперазин 52, 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазианан 35 и тетра-*N*-гидроксициклам 54. Исследования проводились методами рентгеноструктурного анализа, ¹H, ¹³C и двумерной ЯМР-спектроскопии, а также с помощью квантово-химических расчетов.

3.2.1 Строение и стереодинамика пиперазин-1,4-диола

В то время как спектр ЯМР ¹H при комнатной температуре незамещенного пиперазина состоит из четкого синглета [96], спектр пиперазин-1,4-диола 52 в D₂O

представляет собой набор из четырех независимых мультиплетов при 2.5–3 м.д. Эти сигналы соответствуют двум изолированным спиновым системам согласно 2D COSY (Рисунок 3.5). Первая спиновая система проявляется в виде двух относительно резких дублетов с $J = 7.4$ Гц, а вторая состоит из двух широких мультиплетов на частоте около 3 м.д. Спектр ^{13}C ЯМР (D_2O) пиперазин-1,4-диола **52** содержит узкий сигнал при 55.7 м.д., соответствующий первой спиновой системе, и более широкий сигнал при 52.4 м.д., соответствующий второй спиновой системе, согласно HSQC (Рисунок 3.5). Наблюдаемая картина согласуется с предположением о смеси 2 : 1 *транс*- и *цис*-изомеров (инвертомеры, Рисунок 3.7). Основным изомером был отнесен к *транс*-*pipz*(OH)₂, поскольку он показывает ожидаемую спиновую систему AA'BB' [97].

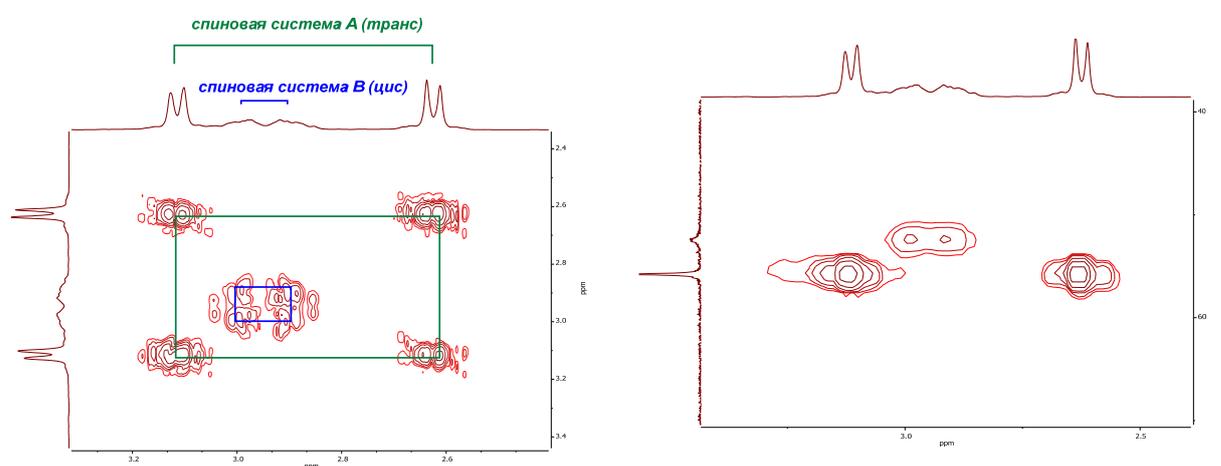


Рисунок 3.5. 2D COSY и 2D HSQC спектры пиперазин-1,4-диола **52**

Все сигналы ЯМР ^1H дают обменные кросс-пики в 2D NOESY, демонстрирующие динамические процессы внутри каждой спиновой системы и взаимопревращения между изомерами (Рисунок 3.6). При нагреве мультиплеты уширяются (Рисунок 3.6). Эти спектральные изменения обратимы, и после охлаждения до комнатной температуры спектр возвращается к своему первоначальному виду. Процесс, соответствующий нижнему барьеру (слияние сигналов внутри каждой спиновой системы), скорее всего, соответствует инверсии цикла. Используя полный анализ формы линии, значения ΔG_{298}^\ddagger были оценены как 16.0 ккал/моль для *транс*-*pipz*(OH)₂ (основной изомер) и 15.4 ккал/моль для *цис*-*pipz*(OH)₂ (минорный изомер) в D_2O . В DMCO-d_6 эти барьеры снижаются приблизительно на 1.0 ккал/моль ($\Delta G_{298}^\ddagger = 15.0$ и 14.6 ккал/моль соответственно).

При 80°C спектр в D₂O содержит только два очень широких сигнала, которые начинают сливаться. Это может быть связано с инверсией азота, приводящей к взаимопревращению между *транс*- и *цис*-формами *pipz*(OH)₂ **52**. Спектр ЯМР ¹H *pipz*(OH)₂ **52** в ДМСО-d₆ при 65°C представляет собой один широкий сигнал.

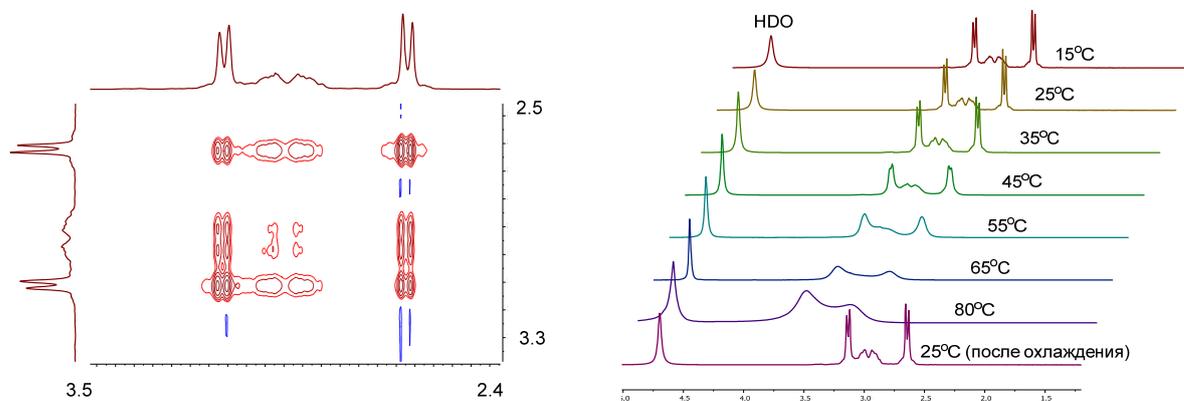


Рисунок 3.6. Обменные пики в 2D NOESY спектре (D₂O, к.т.) и температурно-зависимый ¹H ЯМР спектр (D₂O, 15–80°C) пиперазин-1,4-диола **52**

Наблюдаемые в спектрах ЯМР процессы согласуются с тем, что в пиперазин-1,4-диоле (*pipz*(OH)₂) **52** могут протекать два динамических процесса, а именно инверсия азота и инверсия цикла. В этих процессах изменяется расположение гидроксильных групп, что приводит к образованию стереоизомеров, которые могут претерпевать взаимопревращения (Рисунок 3.7).

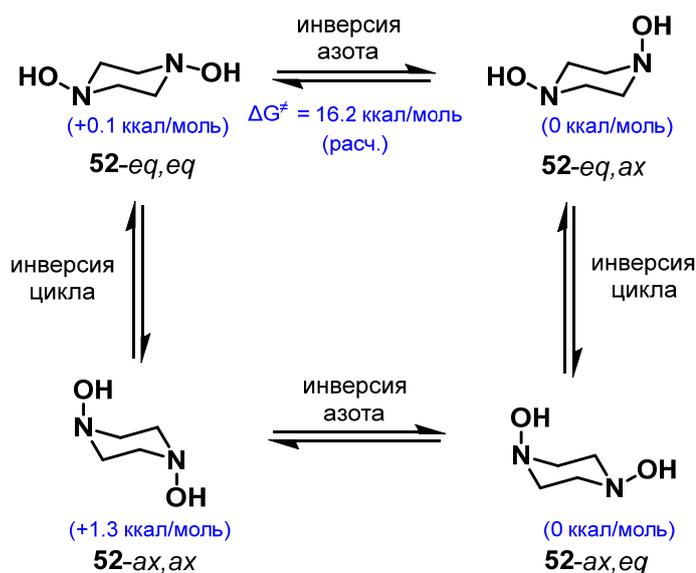


Рисунок 3.7. Стереодинамические процессы пиперазин-1,4-диола **52** и результаты расчетов DFT. Относительные значения ΔG даны в скобках для каждого конформера/инвертомера (M11/Def2TZVP, std, H₂O)

По литературным данным энергия активации инверсии цикла в *N, N'*-дизамещённых пиперазинах составляет около 13 ккал/моль [96,98]. Инверсия атома азота в ациклических гидросиламинах имеет барьер около 12 ккал/моль [99], в то время как вращение вокруг связи N–O происходит еще быстрее (около 10 ккал/моль [100]). Таким образом, динамические процессы, наблюдаемые в *pipz(OH)₂* **52**, протекают медленнее по сравнению с другими пиперазинами и гидросиламинами.

Чтобы получить более полное представление о стереодинамике *pipz(OH)₂* **52** также были выполнены расчеты DFT.** Автоматический поиск конформации с последующим расчетом энергии DFT показал, что некресловидные конформации имеют гораздо более высокую энергию, чем конформации *eq, eq-52*, *ax, eq-52* и *ax, ax-52*, показанные на Рисунке 3.7. Расчеты DFT методом M11/Def2TZVP (*smd*, H₂O) показывают, что *транс-52 (eq, eq-52)* и *цис-52 (ax, eq-52)* почти одинаково стабильны (Рисунок 3.7). Интересно, что диаксиальная конформация *транс-52 (ax, ax-52)* отличается от диэкваториальной (*eq, eq-52*) всего на 1 ккал/моль. Расчеты показывают, что все три формы, показанные на Рисунке 3.7, могут сосуществовать, хотя их наблюдаемое соотношение будет отличаться от теоретически предсказанного из-за специфической стабилизации растворителем за счет образования водородных связей. Расчетный барьер активации взаимопревращения *цис-52* и *транс-52* за счет инверсии азота составляет 16.2 ккал/моль. В реальном эксперименте барьер этого процесса может быть несколько выше из-за образования водородных связей между гидросиламиновой группой и водой [101].

К сожалению, *pipz(OH)₂* **52** не дает пригодные для рентгеноструктурного анализа образцы. В тоже время, удалось получить кристаллографические данные для сульфата *pipz(OH)₂* **57**. В кристалле, дважды протонированный цикл *pipz(OH)₂* принимает конформацию кресла с гидросильными группами, расположенными в аксиальных положениях (Рисунок 3.8, а). Наблюдаемые структурные параметры – длин связей C–N, C–C, валентные и диэдрические углы близки к таковым у незамещенного дикатиона пиперазиния [102]. В нейтральном состоянии

** Расчеты DFT выполнены с.н.с. лаб.№9, к.х.н. Головановым И.С.

1,4-дигидроксипиперазин **52** был получен в со-кристалле с пара-аминобензойной кислотой (ПАБК), строение которого будет обсуждаться в главе 2.3.1.

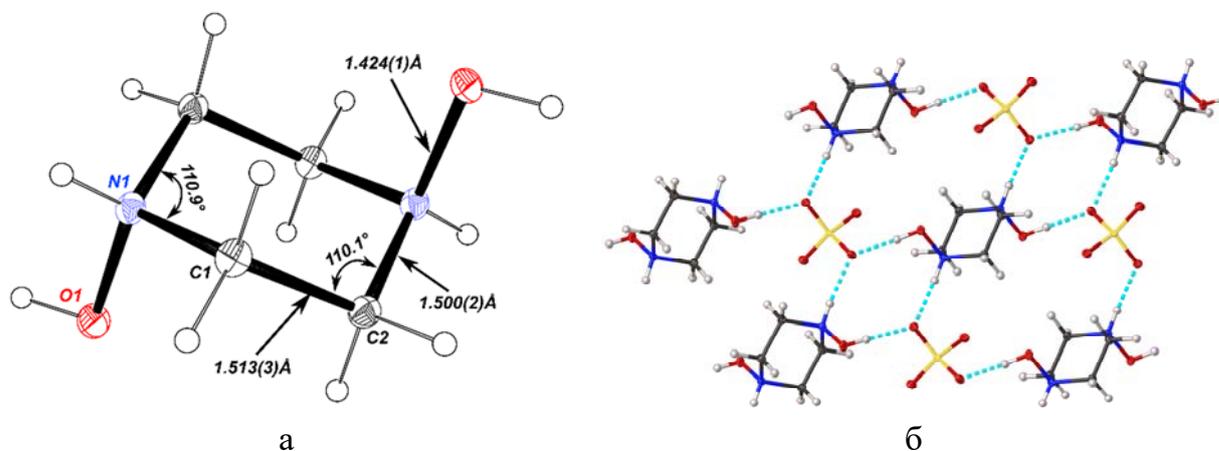


Рисунок 3.8. ORTEP представление дигидроксипиперазиний дикатиона **57** (а) и некоторые его структурные особенности (б)

$Pipz(OH)_2$ в кристалле $pipz(OH)_2 \cdot 2H_2SO_4$ **57** образует прочные водородные связи с четырьмя молекулами сульфат анионов (Рисунок 3.8, б). Два сульфат аниона связаны через водородные связи $N^+H \cdots OSO_3^{2-}$ (d $NH \cdots O$ 2.7217(17) Å, 174.29(9)°), а два других через связи $HN^+OH \cdots OSO_3^{2-}$ (d $OH \cdots O$ 2.5861(16) Å, 175.73(8)°). Наличие этих водородных связей и образование водородно-связанного циклического мотива из двух дважды протонированных ионов $pipz(OH)_2$ и двух сульфат анионов стабилизирует диаксиальное расположение гидрокси-групп NOH-фрагмента. Примечательно, что согласно квантово-химическим расчетам (Рисунок 3.7) такое расположение заместителей в нейтральной молекуле $pipz(OH)_2$ **52** наименее выгодно энергетически. Водородные связи обеспечивают образование слоистой структуры состоящей из $pipz(OH)_2 \cdot 2H_2SO_4$ **57**, транслирующихся согласно симметрии $P\bar{1}$. Между собой слои связаны слабыми взаимодействиями $CH \cdots OSO_3^{2-}$ (d 3.3269(11) Å, 158.87(9)°), обеспечивающих общую связность структуры.

3.2.2 Строение 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазирана

Спектры гидрохлорида 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазирана **35** в D_2O значительно проще спектров $pipz(OH)_2$ **52**. 1H ЯМР спектр представляет собой синглет на 4.53 м.д., ^{13}C ЯМР – синглет на 74.3 м.д. Оба спектра содержат следовые количества продукта разложения 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазирана **35** – оксима

формальдегида, что неудивительно, учитывая невысокую стабильность данного соединения в воде [103,104].

Нам удалось впервые получить пригодные для рентгеноструктурного анализа монокристалльные образцы гидрохлорида 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35**, ORTEP представление структуры которого изображено на Рисунке 3.9. Согласно рентгеноструктурным данным шестичленное кольцо $\text{tan}(\text{OH})_3$ находится в несколько искаженной конформации креста, при этом OH группы занимают экваториальное и два аксиальных положения. Стоит отметить, что в известном трис-*O*-ацетил-производном [105] все три *O*Ac-фрагмента занимают аксиальное положение. Интересно также, что для циклического шестичленного бис-гидроксиламина $\text{pipz}(\text{OH})_2$ **52** (глава 3.2.1) в протонированном состоянии гидроксиламина гидрокси-группа занимает аксиальное положение.

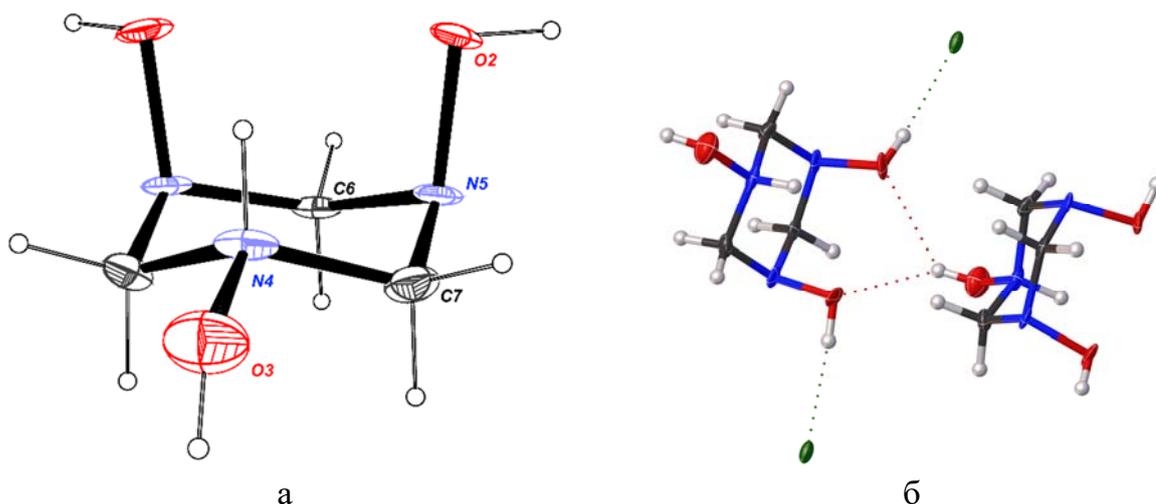


Рисунок 3.9. ORTEP представление структуры катиона гидрохлорида 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** (а) и межмолекулярные взаимодействия в его кристаллической структуре (б)

Искривленная антиперипланарная конформация присуща непротонированным NOH группам с торсионными углами HCNO $166.9(5) - 171.1(4)^\circ$ и HCNC $170.3(5) - 172.6(5)^\circ$. Протонированная же NOH группа имеет близкую к идеальной антиперипланарную конформацию с торсионными углами NCNO $- 178.8(5)^\circ$ и HCNC $- 178.3(7)^\circ$. При этом длина связи N–OH протонированного гидроксиламинового фрагмента значительно короче ($1.401(9) \text{ \AA}$), чем непротонированного ($1.455(5) \text{ \AA}$).

Несмотря на наличие трёх гидроксигрупп, внутримолекулярных водородных связей в пределах шестичленного кольца не образуются. Однако, в структуре кристалла гидрохлорида 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** присутствует множество межмолекулярных взаимодействий. Так, водородные связи между хлорид анионами и гидроксильными группами $\text{Cl} \cdots \text{HO}$ (3.085(4) Å, 164.6(3)°) и хлорид анионами и протонированным гидроксиламиновым фрагментом $\text{Cl} \cdots \text{HN}^+$ (3.114(6) Å, 162.3(3)°) позволяют образовывать двумерные слои водородно-связанных молекул. Между собой слои связаны более слабыми бифуркатными водородными связями между гидроксигруппой протонированного гидроксилamina и двумя другими гидроксигруппами соседней молекулы $\text{N}^+\text{OH} \cdots \text{O}'\text{H}$ (2.936(7), 132.4(3)) (Рисунок 3.9). Данные взаимодействия обеспечивают не только общую связность структуры, но и способствуют расположению гидроксигрупп в аксиальном положении, как бы «стягивая» их, и образуя мотив $\text{R}_1^2(6)^{\dagger\dagger}$, что соответствует водородно-связанному мотиву с размером замкнутого цикла из 6 атомов, 2 акцепторами (O) и 1 донорным водородом [106].

3.2.3 Структура макроциклических поли-гидроксиламинов. Таутомеризация гидроксиламиновой группы в поли-*N*-гидроксилaminaх макроциклического ряда

В спектрах ЯМР (D_2O) макроциклических гидроксиламинов *tacn*(OH)₃ **53**, *cyclam*(OH)₄ **54** и [20]-ane[NH]₅ **55** наблюдается уширение сигналов. Это можно объяснить динамическими процессами, связанными либо с упомянутыми выше изменениями конформации макроцикла, инверсией атомов азота, либо таутомеризацией гидроксиламиновых групп. Поскольку соответствующие макроциклические амины (*tacn* **2**, *cyclam* **7**, [20]-ane[NH]₅ **9**) дают узкие сигналы, мы полагаем, что инверсия цикла происходит быстро при температуре окружающей среды.

В спектрах ЯМР ¹H *cyclam* **7** наблюдаются только два набора сигналов, что свидетельствует о неразличимости аксиального и экваториального атомов водорода (Рисунок 3.10). В *cyclam*(OH)₄ **54** атомы водорода в пределах эквивалентных звеньев

^{††} $\text{R}_n^m(k)$ Соответствует водородно-связанному мотиву с размером замкнутого цикла в *k*-атомов, включающим *m*-акцепторов и *n*-доноров водородной связи.

CH₂ разделены, что свидетельствует о более фиксированной конформации макроцикла (Рисунок 3.10). По-видимому, это может быть следствием сильных внутримолекулярных водородных связей и заторможенной инверсии азота, о котором упоминалось ранее на примере *pipz*(OH)₂ **52** (см. гл. 3.2.1). Нельзя исключить и взаимодействия *cyclam*(OH)₄ **54** с молекулами растворителя (воды) с образованием сильных межмолекулярных водородных связей, препятствующим инверсии цикла.

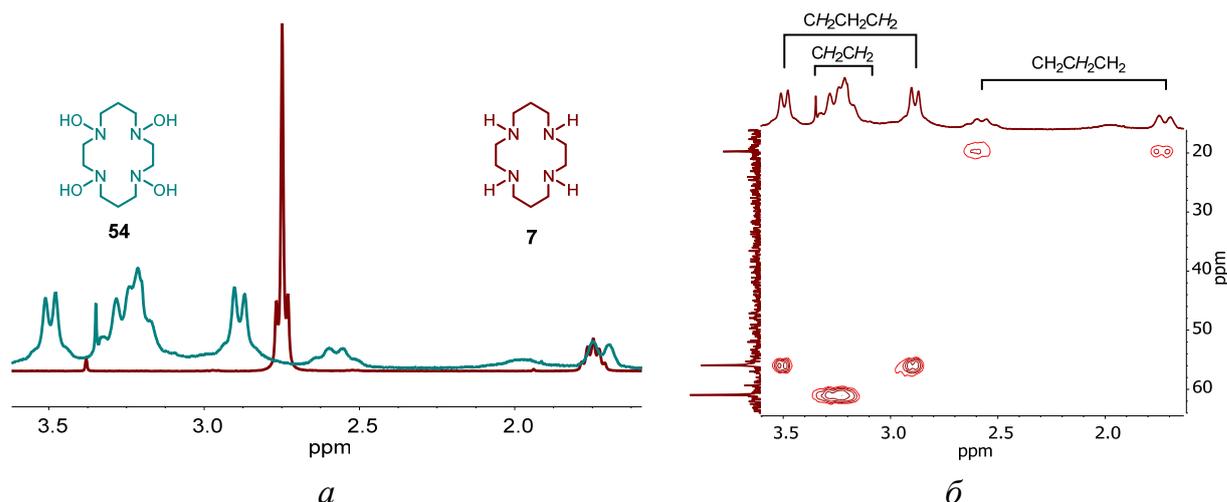


Рисунок 3.10. Суперпозиция спектров ¹H ЯМР *cyclam* **7** и *cyclam*(OH)₄ **54** (а) и фрагмент спектра ¹H–¹³C HSQC *cyclam*(OH)₄ **54** (б)

Полученные макроциклические полигидроксиламины *tacn*(OH)₃ **53**, *cyclam*(OH)₄ **54** и [20]-ane[NOH]₅ **55** не образовывали пригодных для рентгеноструктурного анализа кристаллов. Тем не менее нам удалось получить монокристаллы моно- и ди-протонированных солей тетра-*N*-гидроксициклама *cyclam*(OH)₄ (гидрохлорид **60** и дигидробромид **61**). Структура дикатиона [*cyclam*H₂(OH)₄]²⁺•2Br⁻ **61** (Рисунок 3.11) напоминает дважды протонированный тетрамин *cyclam* **7** с эндо-дентантной конформацией макроцикла* и двумя

* Циклам и его *N*-замещенные аналоги в протонированном состоянии ([*cyclam*H₂]²⁺2L⁻) или при комплексобразовании (M(*cyclam*)L₂) могут находиться в 5 возможных *транс*-конформациях (L – противоион, располагается по разные стороны макроциклического кольца). Наиболее распространенная из них – *транс-III* конформация, присущая большей части протонированных производных и металлокомплексных соединений с *cyclam* **7** и его *N*-замещенными аналогами, а также являющаяся наиболее стабильной и согласно квантово-химическим расчетам [107].

внутримолекулярными водородными связями ($d\text{ N1-H}\cdots\text{N1}$ 2.833(8) Å, 137.3°). Все гидроксильные группы расположены в аксиальных положениях и образуют водородные связи с анионами брома ($d\text{ O1-H}\cdots\text{Br1}$ 3.182 Å, 156.6°).

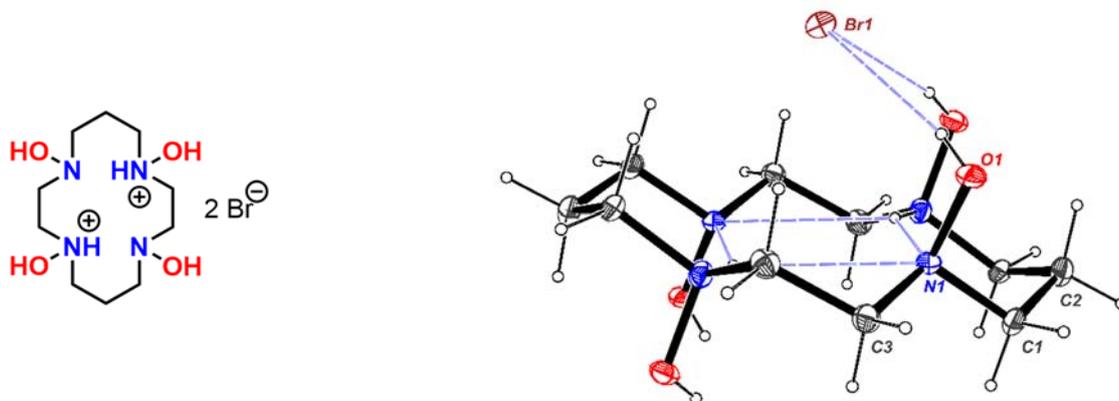
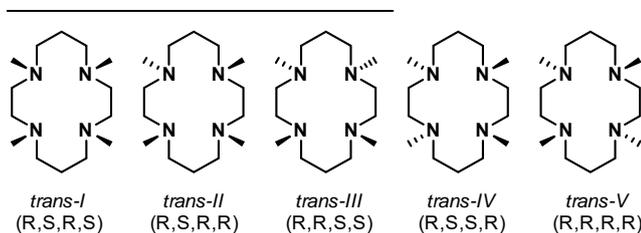


Рисунок 3.11. ORTEP представление кристаллической структуры $[\text{cyclamH}_2(\text{OH})_4]^{2+} \cdot 2\text{Br}^-$ **61**

В кристаллическом состоянии макроцикл моно-гидрохлорида тетра-*N*-гидроксициклама $[\text{cyclamH}(\text{OH})_4]^+\text{Cl}^-$ **60** (Рисунок 3.12) находится в нехарактерной *транс-IV* конформации [6,107]. Интересно, что одна из гидроксиламиновых групп находится в таутомерной форме *N*-оксида. О таутомеризации гидроксилamina (оксид аммония, $\text{H}_3\text{N}^+-\text{O}^-$) в кристаллическом состоянии сообщалось ранее [108,109], также как и о его существовании в растворе [110], однако примеры таутомеров органических гидроксиламинов охарактеризованных структурно, в литературе не описаны.*



* Присутствие примеси гидразин гидрохлорида при выделении $[\text{cyclamH}(\text{OH})_4]^+\text{Cl}^-$ **60** играет крайне важную роль. Так, при попытке выделения данного соединения путем кристаллизации сырого продукта методом медленной диффузии паров Et_2O в его метанольный раствор действительно удастся выделить метанольный сольват $[\text{cyclamH}(\text{OH})_4]^+\text{Cl}^-$ **60**. Однако, при попытке кристаллизации продукта из горячего метанольного раствора сырого продукта удастся получить только $[\text{cyclamH}_2(\text{OH})_4]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^-$ **60a**. Вероятно, это связано с близкими значениями первых констант протонирования гидразина и тетра-*N*-гидроксициклама (5.9 и 5.5 соответственно [111]). При нагревании метанольного раствора сырого продукта гидразин гидрохлорид высвобождает соляную кислоту, переходя в раствор и частично улетучиваясь, приводя к образованию $[\text{cyclamH}_2(\text{OH})_4]^{2+} \cdot 2\text{Cl}^-$ **60a**.

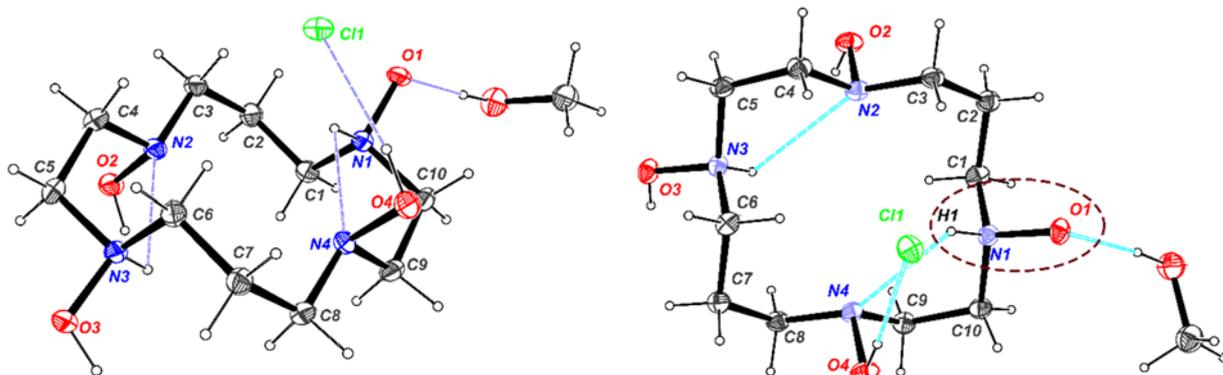
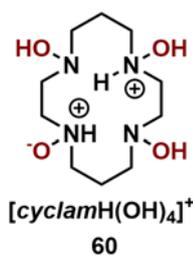


Рисунок 3.12. ORTEP представление кристаллической структуры $[\text{cyclamH}(\text{OH})_4]^+\text{Cl}^-$ **60**

В $[\text{cyclamH}(\text{OH})_4]^+\text{Cl}^-$ **60** длина семиполярной связи N^+-O^- (1.403(2) Å) заметно меньше, чем длина связи $\text{N}-\text{O}$ в гидросиламиновой группе, не подверженной таутомеризации (1.452(2) Å), и её значение близко к связи N^+-OH (1.412(2) Å) протонированной гидросиламиновой группы. Длина связи N^+-O^- также близка к таковой, наблюдаемой ранее в оксиде аммиака (1.4170(15) Å) [108]. Фрагмент N^+-H таутомерного гидросиламина участвует в водородной связи с атомом азота соседнего фрагмента NOH (d $\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{N4}$ 2.849(2) Å, 109(1)°). Кислород N -оксида также образует водородную связь с молекулой метанола входящего в состав кристаллической решетки (Рисунок 3.12). Мы полагаем, что эти водородные связи (особенно внутримолекулярная связь $\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{N4}$) играют ключевую роль в стабилизации таутомерной формы N -оксида.

Можно предположить, что образование таутомерных гидросиламиновых форм может быть общей чертой краун-гидросиламинов, поскольку их макроциклическая структура благоприятствует внутримолекулярным взаимодействиям, стабилизирующим N -оксидную форму. Следовательно, макроциклические N -гидросиламины могут служить моделями для изучения реакционной способности таутомеров N -оксида гидросиламина.

Важно отметить, что в кристаллах, образованных солями тетра- N -гидросиламина **54** с неорганическими кислотами $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ находился

только в одно или дважды протонированном состоянии. Основность *cyclam*(OH)₄ **54** была изучена потенциометрическим *pH*-титрованием (*I* = 0.01 М, КСl). Нами были получены четыре константы равновесия из *pH*-кривых титрования *cyclam*(OH)₄ **54** (5.5, 4.0, 3.2 и 2.6), которые соответствуют константам протонирования атомов азота. Первая константа близка к значению pK_a (BH⁺) для *N,N*-диэтилгидроксиламина (5.6) в H₂O [112]. Как и ожидалось, наблюдаемые константы протонирования ниже, чем приведенные в литературе для *cyclam* **7** [113] (11.6, 9.6, 3.6, 2.6) из-за пониженной основности гидроксиламинов. Вероятно, именно по этой причине не образовывались три- и тетра-протонированные соли *cyclam*(OH)₄ **54** с сильными неорганическими кислотами, несмотря на то, что для *cyclam* **7** такие известны.

Таким образом, циклические и макроциклические поли-*N*-гидроксиламины проявляют динамические эффекты, связанные с заторможенной инверсией цикла и атомов азота. Данные эффекты, обусловленные образованием сильных внутри- и межмолекулярных связей, были изучены расчетными методами и методом ЯМР. Макроциклические структуры полученных соединений принимают нетипичные как для их амино-, так и *N*-замещенных амино-аналогов конформации. Гидроксиламиновая группа в макроциклических поли-*N*-гидроксиламинах способна подвергаться таутомеризации, что было установлено методом рентгеноструктурного анализа моно-гидрохлорида *cyclam*(OH)₄ **60**. Стабилизация таутомерной формы *N*-оксида в кристаллическом состоянии, как и нетипичные конформации циклов обеспечиваются как структурой соединений, так и образующимися водородными связями.

3.3 Получение со-кристаллов циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиламинов с органическими кислотами и изучение их структуры

При со-кристаллизации с органическими кислотами, циклические полиамины способны образовывать самособирающиеся надмолекулярные структуры. В таких соединениях молекулы связаны через систему сильных водородных связей, образуя 1D, 2D и 3D сети. Материалы подобного типа, собранные на основе пиперазина **1**, циклама **7**, циклена **6** представляют особый интерес для разработки систем молекулярного распознавания [114–119], фармацевтических препаратов

[117,120,121] и в качестве нелинейно-оптических (НЛО) материалов третьего порядка [122–124]. Например, распространенные формы, в которых пиперазин **1** используется в медицинских или ветеринарных целях, включают соли адипиновой и лимонной кислот, которые представляют собой супрамолекулярные структуры с сильными водородными связями [123]. Недавно были идентифицированы и систематизированы основные структуры водородных связей и последующая кристаллическая упаковка в этих солях [114,115]. Однако рациональный дизайн супрамолекулярных ансамблей с водородными связями, основанных на структуре разнообразных строительных блоков, все еще остается сложной задачей.

Введение гидроксигрупп к атомам азота позволяет достичь более гибкой геометрии с двумя типами доноров водородной связи (группы ^+NH и OH). Следовательно, следует ожидать, что топология циклических *N*-связанных мотивов и их расположение в кристаллической решетке будут существенно отличаться от соответствующих незамещенных циклических полиаминов. С другой стороны, инверсия цикла и атомов азота в циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиаминах меняет расположение гидроксильных групп (глава 3.2), изменяя таким образом геометрию донора водородной связи. Эта динамическая стереоизомерия может привести к более разнообразному набору *N*-связей в кристаллическом состоянии, на которое может влиять природа партнера реакции (кислоты) и состояние протонирования поли-*N*-гидроксиламина.

3.3.1 Получение и изучение строения солей *N*, *N*-дигидроксипиперазина с органическими кислотами

Пиперазин **1** является наиболее часто используемым билдинг-блоком в работах по созданию супрамолекулярных *N*-связанных кристаллических структур из полиаминов и карбоновых кислот. 1,4-Дигидроксипиперазин **52** является близким аналогом пиперазина **1**, поэтому логичным кажется изучение его со-кристаллизации с органическими кислотами и сравнение получающихся структур с аналогичными со-кристаллами пиперазина **1**. Для этого нами были получены аддукты (соли) *pipz*(OH)₂ с щавелевой (OxH₂) **58** и пара-аминобензойной (ПАБК) **59** кислотами. Структурные параметры кристаллов соединений, полученные с помощью

рентгеноструктурного анализа* (Рисунок 3.8, гл. 3.2.1) сравнивались со структурами соответствующих аддуктов пиперазина, известных из литературы [102, 119,125], уделяя особое внимание различиям в топологии и структурных параметрах Н-связанных мотивов.

Кристаллическая структура моногидрата оксалата 1,4-дигидроксипиперазина $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}[Ox]^{2-} \cdot H_2O$ **58** (моноклинная, $P2_1/n$) состоит из дважды протонированных циклов 1,4-дигидроксипиперазина (катионы N, N' -дигидроксипиперазиния, $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}$) и оксалатных анионов, с остаточными молекулами воды входящих в состав кристаллической решетки (Схема 3.13).

Хотя в аддуктах с аминами щавелевая кислота может находиться в различных состояниях протонирования, в соответствующем аддукте $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}[Ox]^{2-} \cdot H_2O$ **58** присутствуют только дианионы. Катионы дигидроксипиперазиния $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}$ и анионы Ox^{2-} связаны сеткой водородных связей $N-H \cdots Ox$ (2.697(2) – 2.8281(13) Å, $\angle NHO$ 130.6(15) – 174.27(8)°) и $(N)O-H \cdots Ox$ (2.5630(11)–2.5934(15) Å, $\angle NHO$ 173.05(9) – 178.2(19)°), что приводит к образованию двумерных массивов (Схема 3.13). Каждый катион дигидроксипиперазиния $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}$ связан водородной связью с четырьмя мостиковыми оксалатными анионами, а каждый анион связан водородной связью с четырьмя катионами дигидроксипиперазиния $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}$ (Схема 3.13). Анионы Ox^{2-} дополнительно связаны водородными связями с молекулами воды ($O-HO$ 2.8294(13) и 2.8455(14) Å, 165(2) – 166(2)°, Схема 3.13). Слои связаны через слабые $C-H \cdots Ox$ и $C-HO(H)N$ взаимодействия, образуя плотную трехмерную структуру.

* Установление структуры соединений методом рентгеноструктурного анализа производились д.х.н. Нелюбиной Ю.В. (ИНЭОС РАН) и ЦКП ИОХ РАН, в частности к.х.н. Миняевым М.Е.

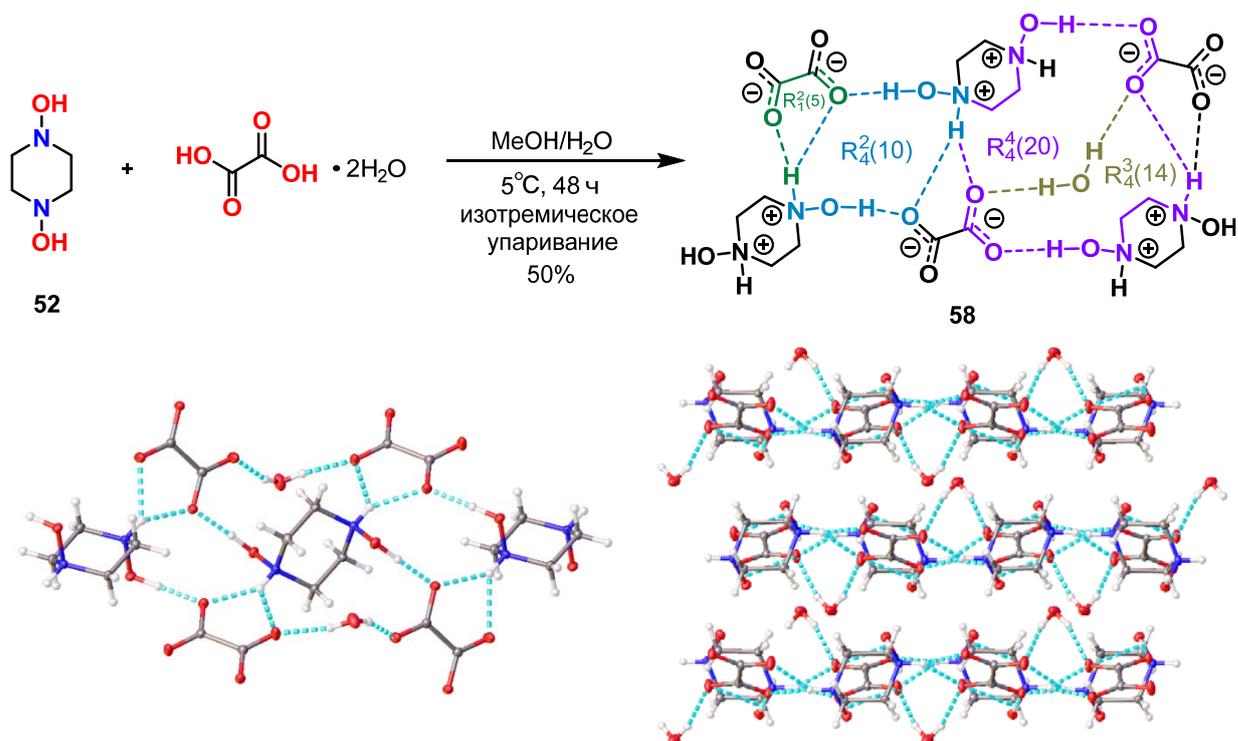


Схема 3.13. Структура аддукта $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$ 58

Способ кристаллической упаковки полученного аддукта $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$ 58 существенно отличается от кристаллической структуры оксалата пиперазина $[1-H_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$ 58a ($P2_1/c$) [125]. В солях пиперазина более сложные надмолекулярные трехмерные сети водородных связей формируются с участием молекул воды (Рисунок 3.13). Водородные связи N–HO несколько удлинены по сравнению с солями дигидроксипиперазиния (2.715(7) – 3.433(9) Å, 123.3(3) – 176.2(3)°). Как и дикатион $pipz(OH)_2$ 58, катион пиперазиния служит донором четырех Н-связей.

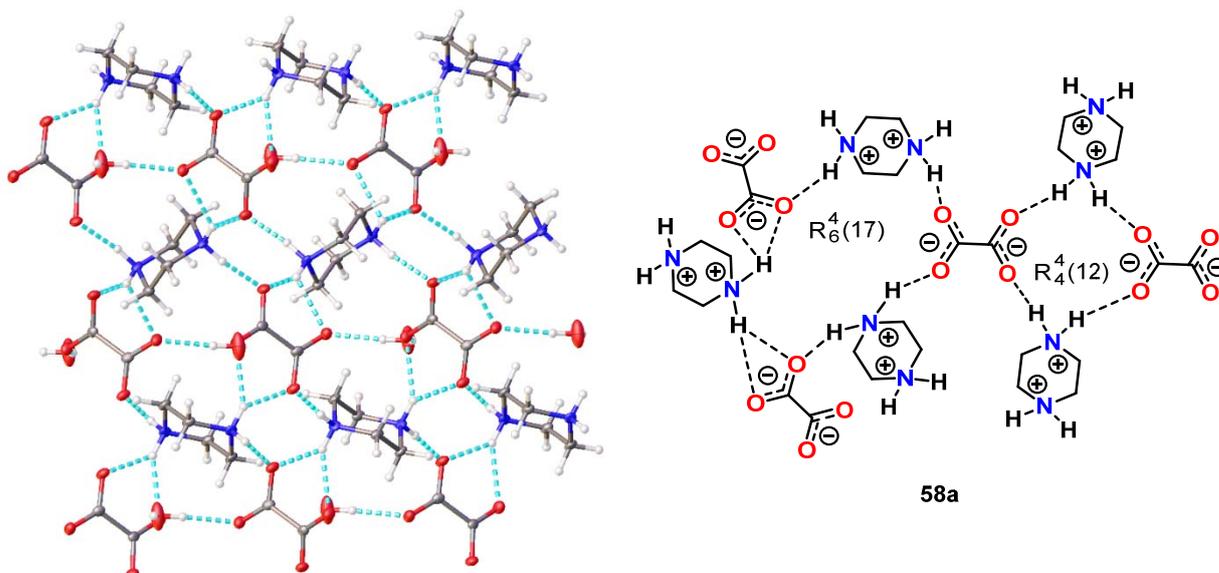


Рисунок 3.13. Структура аддукта $[1-H_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$ **58a** [126]

С помощью анализа молекулярных графов и структурных мотивов было проведено более глубокое сравнение водородных связей в солях пиперазиния и *N, N'*-дигидроксипиперазиния. В оксалате $[pipzH_2(OH)_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$ **58** одномерные цепи формируются из 10-членных циклических мотивов $R_4^2(10)$, состоящих из двух катионов дигидроксипиперазиния и двух дианионов Ox^{2-} с монодентантно-мостиковым построением цепи (Схема 3.13). Соседние цепи соединены в 2D-слой через 20-членное кольцо $R_4^4(20)$, в котором два катиона дигидроксипиперазиния и два дианиона Ox^{2-} проявляют бидентантное мостиковое поведение. Два оксалатных аниона в мотиве $R_4^4(20)$ дополнительно соединены с молекулой воды с образованием колец $R_4^3(14)$ и $R_4^4(17)$. Также образуется малое кольцо $R_1^2(5)$, обычно встречающееся в солях щавелевых кислот с аминами [125].

Макроциклические графы, наблюдаемые в соответствующих солях пиперазина отличаются. Хотя пиперазин **1** меньше, чем $pipz(OH)_2$ **52**, он образует более крупный водородно-связанный циклический мотив $R_4^4(12)$, изменяя мостиковую природу аниона на бидентатную (Рисунок 3.13). Этот мотив является общим и для других известных солей пиперазина [115]. Более крупный циклический мотив $R_4^4(18)$, содержащий два катиона пиперазиния с бидентантно-мостиковой природой (та же топология, что и мотив $R_4^4(20)$ в солях $pipz(OH)_2$) не наблюдается в $[1-H_2]^{2+}[Ox]^{2-}\cdot H_2O$. Вместо них образуются мотивы $R_6^4(17)$, $R_6^5(19)$ и $R_6^6(21)$, содержащие три катиона пиперазиния и три аниона Ox^{2-} . Интересно отметить, что несмотря на различную топологию главных циклических графов, построенных из

катионов пиперазиния и N, N' -дигидроксипиперазиния, размеры их колец довольно консервативны в обеих кристаллических структурах (10–12 для меньшего кольца, 17–21 для большего кольца). Таким образом, система стремится удерживать размер циклических мотивов в определенных рамках, изменяя способ связывания между Н-донором и Н-акцептором.

Структура со-кристалла 1 : 2 $pipz(OH)_2$ и парааминобензойной кислоты (ПАБК) $pipz(OH)_2 \cdot 2$ ПАБК **59** существенно отличается как от оксалата $pipz(OH)_2$ **58**, так и от соответствующей соли пиперазина **59a** с ПАБК (Рисунок 3.14). Оба атома азота $pipz(OH)_2$ в таком со-кристалле не протонированы (вероятно, из-за их пониженной основности), как и аминогруппа ПАБК. При этом образуется двумерная сетка классических (не включающих диполь-дипольное взаимодействие) водородных связей. Аминогруппа ПАБК не протонирована, хотя в литературе описаны примеры ее участия в образовании ионных Н-связей [127].

Водородные связи, осуществляющиеся без переноса протона и возникновения диполь-дипольных взаимодействий, не характерны для аддуктов ПАБК с ароматическими и алифатическими аминами. Более того, такие водородные связи не возникают в со-кристаллах пиперазина с карбоновыми кислотами, как показывает поиск в Кембриджской структурной базе данных. Например, пиперазин **1** дважды протонируется в аддукте 1 : 2 с ПАБК, который ранее изучался другими исследователями [119]. В кристалле $pipz(OH)_2 \cdot 2$ ПАБК **59** фрагмент $pipz(OH)_2$ находится в конформации кресла, а гидроксильные группы расположены в экваториальных положениях. Расположение гидроксигрупп в $pipz(OH)_2 \cdot 2$ ПАБК **59** отлично от расположения таковых в сульфате и оксалате, в которых гидроксиламиновые группы протонированы (см. Рисунок 3.8 и Схему 3.13). Это демонстрирует, что $pipz(OH)_2$ **52** способен переключаться между диаксиальной и диэкваториальной конформацией при изменении состояния протонирования. При протонировании гидроксиламинового фрагмента происходит нарушение близкой к идеальной антиперипланарной конформации атома азота, при этом длина связи уменьшается, что можно было наблюдать на примере оксалата 1,4-дигидроксипиперазина: 1.424 Å в протонированном и 1.440 Å в непротонированном состоянии. Торсионные углы ONCC при протонировании уменьшаются (174.31 – 176.57° против 178.57°), искажая конформацию «кресло».

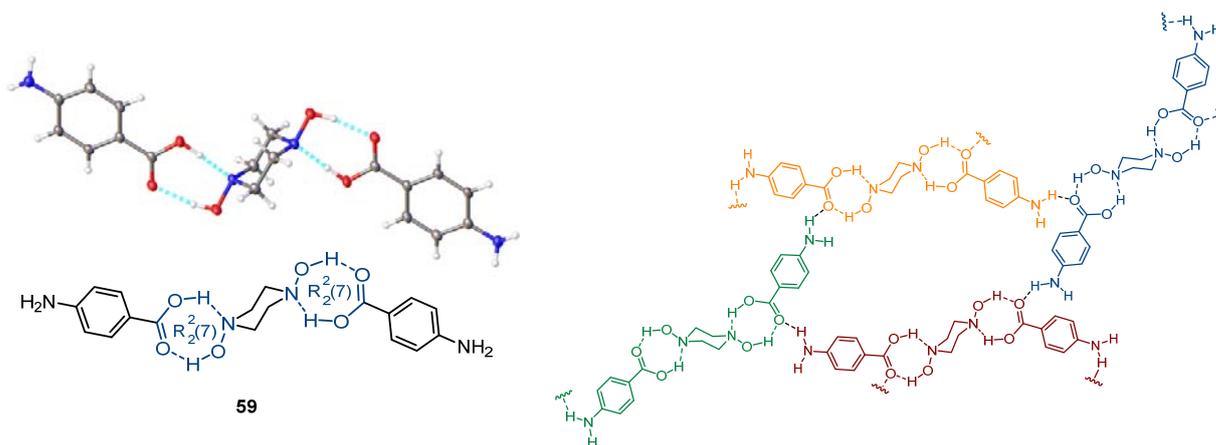


Рисунок 3.14. Структура аддукта **59** $pipz(OH)_2$ и *p*-аминобензойной кислоты и образование двумерной водородно-связанной макроциклической структуры

Ключевым структурным мотивом в со-кристалле $pipz(OH)_2 \cdot 2$ ПАБК **59** является молекула $pipz(OH)_2$, связанная с двумя молекулами 4-аминобензойной кислоты через водородно-связанный граф $R_2^2(7)$ (2.6212(15) Å и 174.6(1)° для (C)O...H–N, 2.6856(15) Å и 167.5(1)° для (N)O...HO, Рисунок 3.14). Стоит отметить, что топологически родственное кольцо $R_2^2(6)$, лишенное атома кислорода (N–H вместо N–O), не было выявлено в описанных структурах карбоксилатов пиперазина. Таким образом, наличие группы NOH имеет решающее значение для образования этого мотива. Отдельные субъединицы $pipz(OH)_2 \cdot 2$ ПАБК **59** связаны водородными связями (Ar)N–H...O=C (3.0117(15) Å и 166.2(1)°) между амино- и карбоксильной группами, что приводит к образованию двумерной супрамолекулярной водородно-связанной структуры в виде параллелограмма, построенной из макроциклических 48-членных колец (Рисунки 3.14, 3.15). Арильные кольца из соседнего слоя проникают в эти макроциклы, создавая параллельно-смещенные стэкинг-взаимодействия (с меж-центроидным и сдвиговым расстояниями 3.8050(15) Å и 1.6311(15) Å и углом 0.0°, Рисунок 3.15). Благодаря этим взаимодействиям соседние 2D-слои параллельно соединяются друг с другом в плотную 3D-структуру.

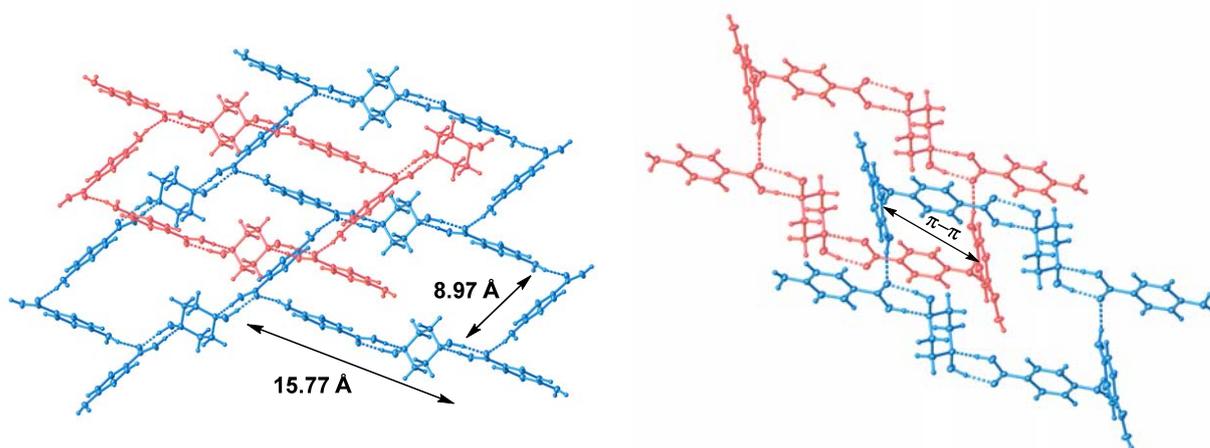


Рисунок 3.15. 2D Водородно-связанная сетка и π - π взаимодействия между слоями в $\text{pipz}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ПАБК } 59$

Образование больших Н-связанных макроциклов позволяет предположить, что из $\text{pipz}(\text{OH})_2$ **52** и удлиненных аналогов ПАБК в качестве линкеров могут быть синтезированы пористые органические каркасы с водородными связями (т.н. hydrogen-bonded organic frameworks, HOFs [128]).

3.3.2 Получение и изучение строения солей тетра-*N*-гидроксициклама с органическими кислотами

Для $\text{suclam}(\text{OH})_4$ **54** также были получены аддукты (соли) с различными бензойными кислотами. Структуры, полученные методом РСА были изучены на предмет образования надмолекулярных структур и нетипичного поведения $\text{suclam}(\text{OH})_4$ **54** по сравнению с родственным тетрамином $\text{suclam } 7$.

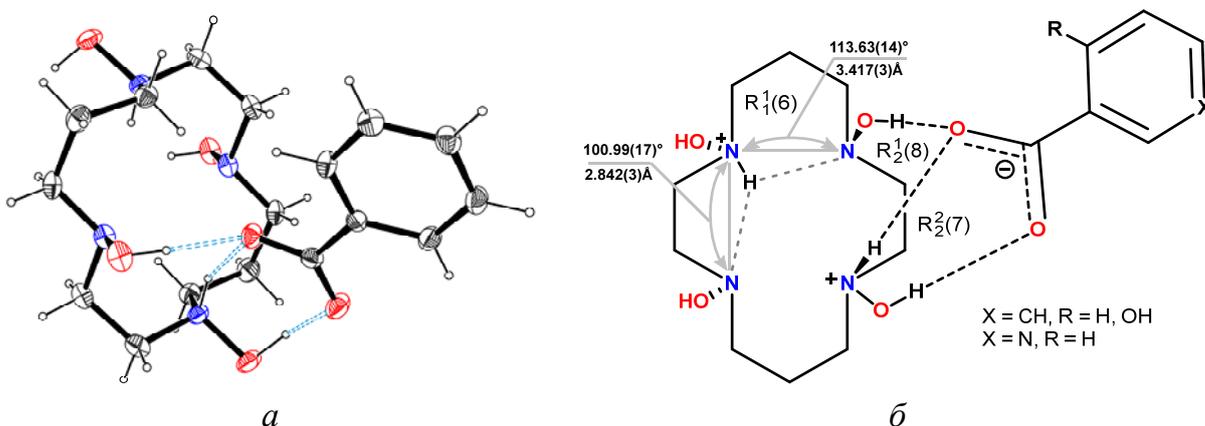


Рисунок 3.16. ORTEP представление со-кристалла $\text{suclam}(\text{OH})_4$ с бензойной кислотой **62** (а) и некоторые его структурные параметры (б)

В структуре со-кристаллов бензойных кислот и *cyclam*(OH)₄ **54**, также, как и в макроструктурах *pipz*(OH)₂ **52**, проявляются нетипичные для amino-аналогов эффекты. Макроциклическое кольцо *cyclam*(OH)₄ принимает нетипичную конформацию *транс-IV*. Для [*cyclam*H₂]²⁺ без присутствия металла или замещения по атому углерода такая конформация не наблюдается.[†] Стабилизация конформации достигается не за счет внутримолекулярных водородных связей, как, например, для конформации *транс-III*. Внутримолекулярные водородные связи в [*cyclam*H₂(OH)₄]²⁺•2PhCOO⁻ **62** не образуются, о чем говорят, как длина связи ⁺NH•••N (d 3.417(3) и 2.842(3) Å), так и соответствующие углы (113.63(14) и 100.99(17)°, Рисунок 3.16). Устойчивость конформации, по-видимому, обусловлена за счет образования водородно-связанных мотивов с участием карбоксильной группы бензойной кислоты и 2-ух гидроксиламиновых групп – одной протонированной и одной нейтральной. Как можно наблюдать, образование мотива R₂²(7) в [*cyclam*H₂(OH)₄]²⁺•2PhCOO⁻ **62**, с водородными связями NOH•••O (d 2.560(3) Å, 153.02(17)°) и NH•••O (d 2.716(3) Å, 154.08(14)°), оказывается более выгодным, чем образование мотива R₁¹(6), включающего протонированный и нейтральный атомы азота гидроксиламиновой группы. Стабилизация конформации *транс-IV* обеспечивается дополнительно мотивом R₂¹(8), в котором реализуются водородные связи NH•••O (d 2.716(3) Å, 154.08(14)°) и NOH•••O (d 2.695(3) Å, 158.48(12)°, Рисунок 3.16).

Оказалось, что такая кристаллическая структура является общей для со-кристаллов *cyclam*(OH)₄ с другими ароматическими кислотами. Так, подобная упаковка и взаимодействия наблюдались также в со-кристаллах *cyclam*(OH)₄ с 2-гидроксибензойной кислотой **63** и пиридин 3-карбоновой кислотой **64**. В аналогичных со-кристаллах *cyclam* с ароматическими кислотами описанные выше явления не наблюдаются вовсе [129,130]. Макроциклическое кольцо *cyclam* в этих со-кристаллах принимает наиболее стабильную конформацию *транс-III*, которой способствует образование внутримолекулярных водородных связей ⁺NH•••N, и которой говорилось ранее в главе 3.2.3.

[†] Согласно анализу данных Кембриджской базы данных соединений

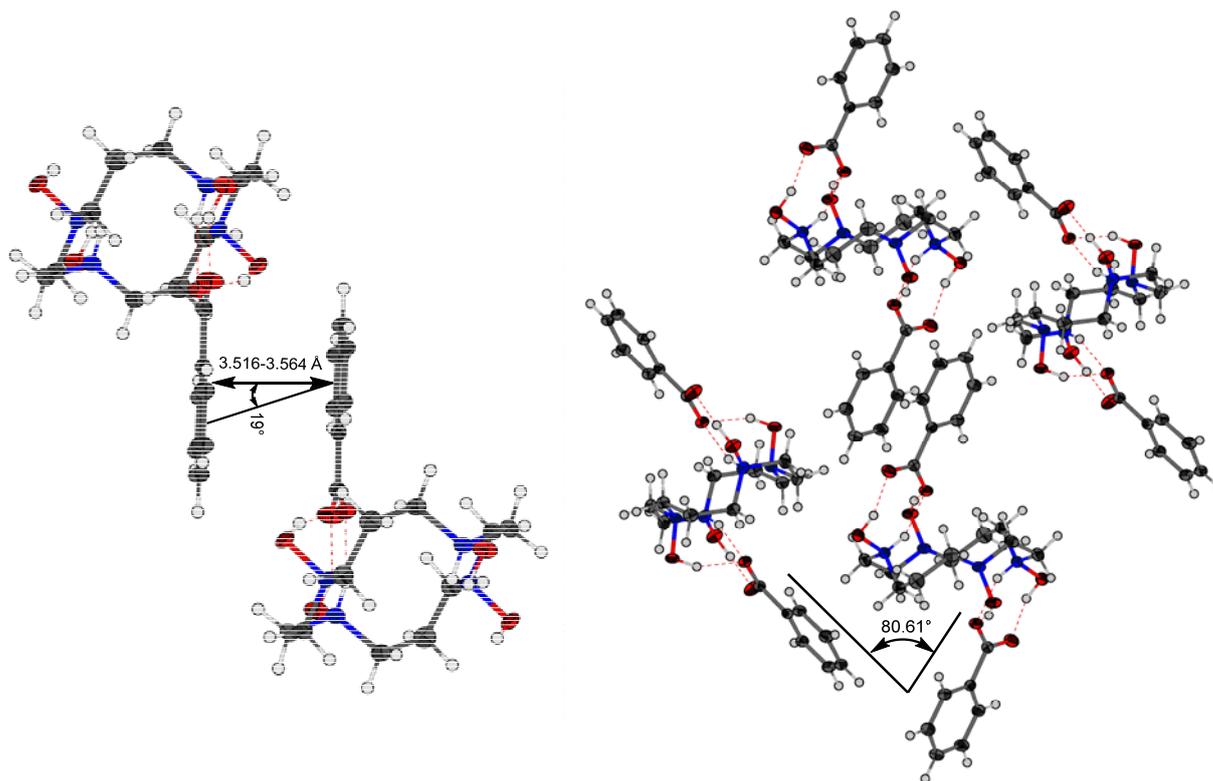


Рисунок 3.17. Межмолекулярные π - π взаимодействия и образование надмолекулярных цепей в структуре $[\text{cyclamH}_2(\text{OH})_4]^{2+} \cdot 2\text{PhCOO}^-$ **62**

Расположение бензойных колец кислоты в $[\text{cyclamH}_2(\text{OH})_4]^{2+} \cdot 2\text{PhCOO}^-$ **62** способствует появлению сильных π - π взаимодействий с межплоскостным расстоянием 3.516 и 3.564 Å, 0.0° и образованию связанных π - π стекингом цепей молекул (Рисунок 3.17). Смещение бензойных колец составляет всего 19° .[‡] Направление π - π взаимодействий от цепи к цепи меняется на угол 80.61° . Цепи молекул, связанные π - π взаимодействиями, образуют слой за счет слабых взаимодействий $\text{PhCOO}^- \cdots \text{H}_2\text{CNOH}$ (d 2.414(2) Å, $160.51(3)^\circ$). Образование таких коротких контактов может казаться незначительным, однако оно также способствует стабилизации конформации макроцикла. В результате образуется двумерная структура, представляющая собой 2D слой соединенных слабыми взаимодействиями цепей. Такие надструктуры наблюдаются и для со-кристаллов $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ с 2-гидроксибензойной кислотой **63** и пиридин 3-карбоновой кислотой **64**. Это позволяет предположить, что такая упаковка является общей для со-кристаллов ароматических кислот и $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ и может иметь предсказательный характер.

[‡] Наклон прямой, соединяющей центры бензойных колец, относительно плоскостей этих колец.

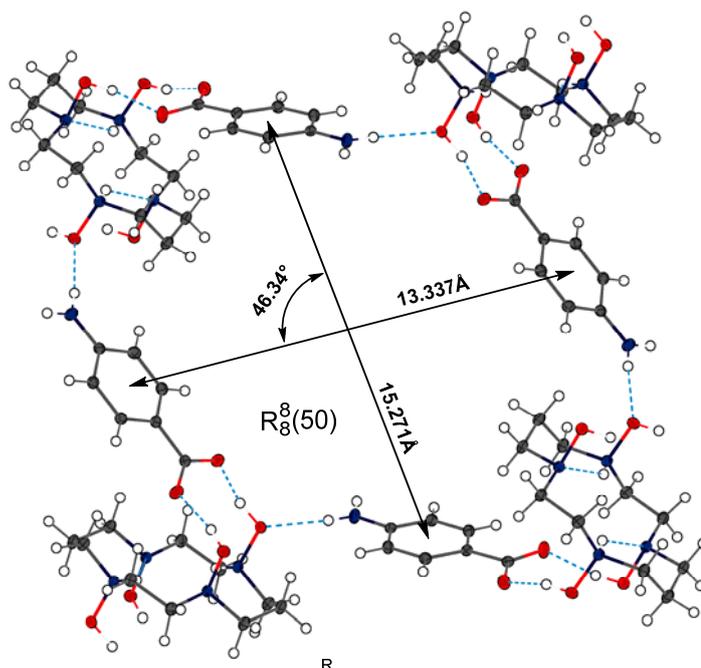


Рисунок 3.18. Водородно-связанная надструктура со-кристалла *cyclam(OH)₄·2ПАБК 65*

Картина, которая наблюдается при со-кристаллизации *n*-аминобензойной кислоты (ПАБК) и *cyclam(OH)₄* значительно отличается. Большую роль здесь играют как внутри- так и межмолекулярные связи, пронизывающие структуру со-кристалла *cyclam(OH)₄·2ПАБК 65* (Рисунок 3.18). Макроциклический полиамин находится в дважды протонированном состоянии, как и в случае других бензойных кислот, образуя две внутримолекулярные водородные связи ($d \text{ NH}\cdots\text{N}$ 2.9075(15) Å, 136.13°). Эти связи способствуют нахождению макроцикла в конформации типичной для *cyclam* (*транс-III*). Образование двух межмолекулярных связей ($d \text{ NOH}\cdots\text{O}$ 2.4459(11), 2.6484(11) Å, 166.59, 168.50°) с кислотным остатком ПАБК и одной ($d \text{ NH}_2\cdots\text{O}(\text{H})\text{N}$ 3.2644(13), 170.85°) с амино-группой способствует образованию цепей $[\text{ПАБК}\cdots\text{cyclam}(\text{OH})_4\cdots]_n$. От каждой молекулы *cyclam(OH)₄ 54* такие цепи образуются по двум направлениям, перпендикулярно плоскости *ab* ячейки кристалла.

Водородно-связанные цепи $[\text{ПАБК}\cdots\text{cyclam}(\text{OH})_4\cdots]_n$ пересекаются под углом 46.34° образуя параллелограмм со сторонами 13.337 и 15.271 Å (Рисунок 3.18). Данный параллелограмм представляет собой мотив $R_8^8(50)$, состоящий из 4 молекул ПАБК и *cyclam(OH)₄*. Интересной особенностью является то, что в таком мотиве гидросиламиновая группа выступает как в качестве донора, так и в качестве

акцептора водородной связи. Это свойство гидроксилминового фрагмента позволяет «поворачивать» цепь. Примыкающие друг к другу мотивы $R_8^8(50)$ образуют своеобразную «сеть», узлами которой являются молекулы *cyclam*(OH)₄ **54**.

Образующаяся «сеть α » представляет собой плоскость и параллельно мультиплицируется согласно симметрии. Интересно, что перпендикулярно плоскости *ab* ячейки кристалла образуется еще одна аналогичная «сеть β », проходящая под углом 49.08° к плоскостям «сети α » и мультиплицируется аналогичным образом (Рисунок 3.19).

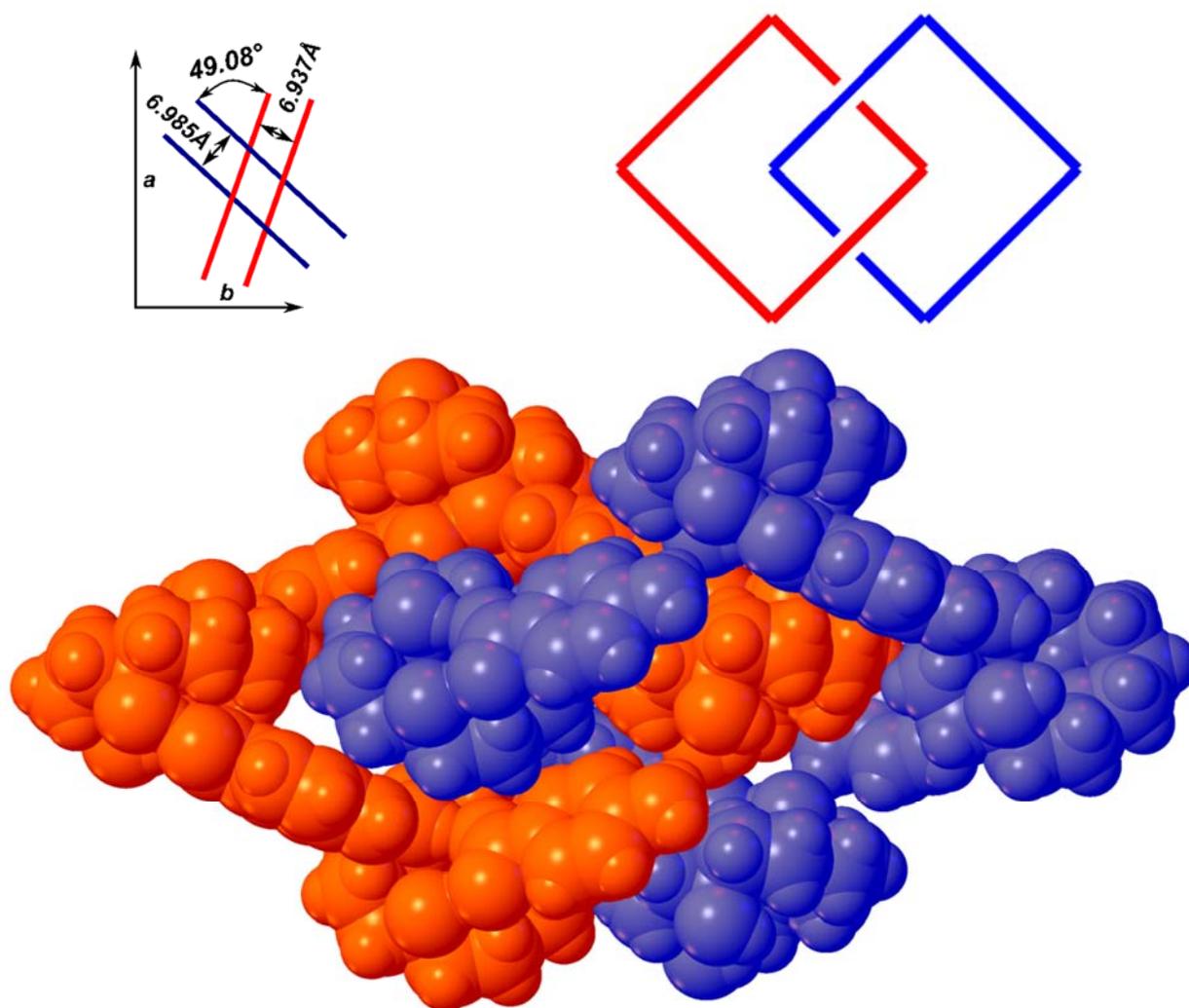


Рисунок 3.19. Трехмерная упаковка механически связанных надструктур в со-кристалле *cyclam*(OH)₄•2ПABK **59**

Несмотря на то, что между параллельно расположенными плоскостями не возникают химические взаимодействия, структуре со-кристалла *cyclam*(OH)₄•2ПABK **59** присуща чрезвычайно плотная упаковка. Сети α и β

взаимопроникают друг в друга, при этом полость мотива $R_8^8(50)$ «сети α » заполняет $cyclam(OH)_4$, который образует «сеть β ». Аналогичная полость «сети β » заполняется $cyclam(OH)_4$ из «сети α » образуя структуру по типу катенана. Множественные пересечения и взаимопроникновения «сетей» упаковывают параллельные слои в относительной близости друг к другу с межплоскостным расстоянием 6.985 и 6.937 Å. Удивительно, но практически изоструктурный тетрамин *cyclam 7* при сокристаллизации с ПАБК не выявляет ничего из вышеперечисленного в своей кристаллической структуре [130].

Таким образом, замена amino- на гидроксиламиновую группу в циклических и макроциклических полиаминах позволяет изменить тип и способы связывания в со-кристаллах с органическими кислотами. Для макроциклического поли-*N*-гидроксиламина $cyclam(OH)_4$ **54** показана стабилизация нетипичных конформаций данного макроцикла за счет образования сильных межмолекулярных взаимодействий типа $\pi - \pi$ стекнинг и водородной связи. Такие свойства полученных поли-*N*-гидроксиламинов могут найти потенциальное применение в направленном дизайне *H*-связанных кристаллических материалов.

3.4 Комплексообразующие свойства циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиламинов

Можно ожидать, что координационные свойства циклических и макроциклических полигидроксиламинов должны значительно отличаться от ответствующих аминов не только с точки зрения селективности связывания ионов металлов, но и типа их координации [131,132]. Гидроксиламины могут координировать ион металла как атомом азота, так и кислорода, или обоими атомами (η^2 -координация) [131,133]. Благодаря повышенной кислотности N–OH фрагмента, модель координации может меняться в зависимости от состояния протонирования [134]. Более того, депротонированные гидроксиламины могут стабилизировать высокие степени окисления d-металлов при комплексообразовании. Тем не менее, структурно охарактеризованные комплексы, в которых ион металла координирован более чем тремя гидроксиламиновыми группами (не оксимной природы), встречаются крайне редко. Те немногие из них, что описаны в литературе, легко

подвергаются окислению и диспропорционированию в условиях окружающей среды [134,135].

Дизайн стабильных поли-*N*-гидроксиламиновых комплексов мог бы придать дополнительный импульс исследованиям реакционной способности и потенциального применения гидроксиламинов и их координационных соединений.[§] Исследования координационной химии полученных поли-*N*-гидроксиламинов мы начали с *pipz(OH)₂* **52**. Однако, он не давал комплексов с исследованными солями переходными металлами (Cu, Mn, Ni, Zn, Fe), что может быть связано с трудностью достижения ванно-образной конформации, необходимой для образования хелата. Поэтому его гомолог – 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан **35** стал первым объектом нашего исследования комплексообразующих свойств поли-*N*-гидроксиламинов.

3.4.1 Синтез и структурная характеристика комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантиана

Способность оксима формальдегида образовывать ярко-окрашенные комплексы с переходными металлами известна еще с 19 века [136], однако ни один из таких комплексов не был структурно охарактеризован. Ранее [89,103] высказывалось предположение, что лигандом в них выступает не сам оксим формальдегида, а его циклотример – 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан **35** (*tan(OH)₃*), что, впрочем, так и не было однозначно доказано. Наши исследования начались с попыток получить известные [103,104] комплексы Fe, Ni, Mn с 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазианом. Однако, эти соединения были аморфны и подвергались разложению с образованием нерастворимых частиц при попытке получения пригодных для рентгеноструктурного анализа образцов. Вероятно, лабильность комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** связана с формированием олиго- и полимерных частиц. Для стабилизации этих комплексов было предложено использовать вспомогательный триподальный лиганд *tasn* **2**, чтобы заблокировать три координационные позиции иона металла. Действительно, мы обнаружили, что в реакции FeCl₃ с гидрохлоридами *tasn* **2** и 1,3,5-тригидрокси-

[§] Исследование комплексов *taad(OH)₃* и *tan(OH)₃* проводились совместно с к.х.н., с.н.с. лаб №9 Головановым И.С.

1,3,5-триазиана **35** в присутствии протонной губки** на воздухе образуется ярко-окрашенный вишневый комплекс $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66**. Состав комплекса $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** подтвержден методами масс-спектрометрии высокого разрешения (ионизация электронным распылением) и элементным анализом. Для кристаллов комплекса **66** удалось провести рентгеноструктурный анализ, который показал, что атом железа координирован 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазином **35**, причем группы N–OH лиганда полностью депротонированы, а окси-группы связаны с железом, образуя структуру $[\text{Fe}(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]^+$, подобную адамантану. Интересно, что формальная степень окисления железа в этом комплексе равна +4, если предположить, что лиганд 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** является трианионом (Схема 3.14).

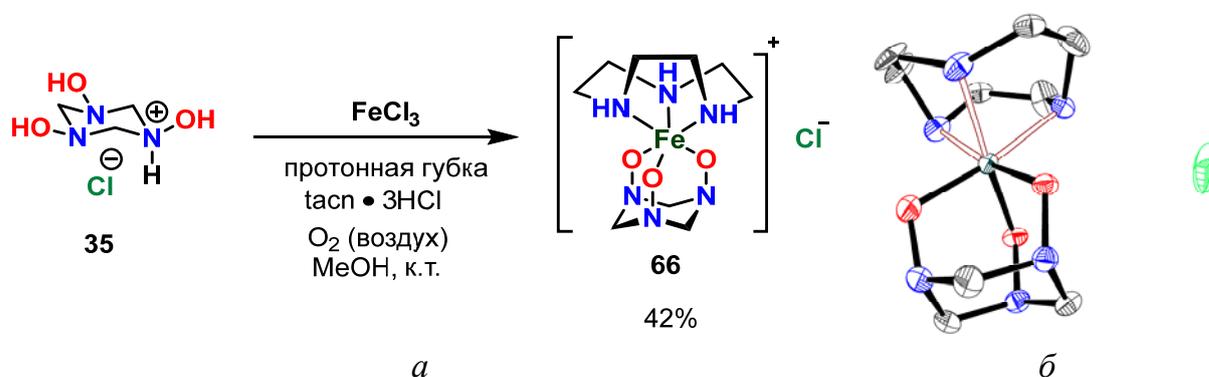


Схема 3.14. Синтез комплекса $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** (а) и ORTEP представление структуры без изображения атомов водорода (б)

Затем мы попытались получить смешанные комплексы 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана-*tacn* с другими d-металлами. Попытки выделить комплексы 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана-*tacn* с кобальтом, медью и ванадием не увенчались успехом. При реакции NiCl_2 с гидрохлоридами *tacn* **2** и 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** в присутствии протонной губки в метаноле на воздухе был получен устойчивый ярко-окрашенный комплекс никеля $[\text{Ni}(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl} \cdot \text{MeOH}$ **67** (Схема 3.15). Согласно рентгеноструктурному анализу, этот комплекс имел тот же металлоадамантановый каркас, что и комплекс железа **66**. В атмосфере аргона комплексы металл(IV)-1,3,5-тригидрокси-1,3,5-

** 1,8-Бис(диметиламино)-нафталин

триазианан **66–67** не образуются, что указывает на то, что для реакции необходим кислород (см. ниже).

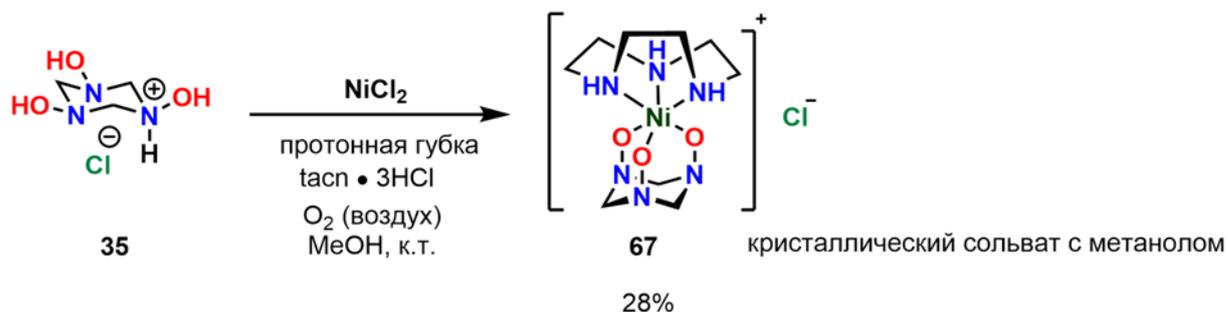


Схема 3.15. Синтез комплекса $\text{Ni}[(\text{tacn})(\text{taad}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl} \cdot \text{MeOH}$ **67**

Так как 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантан **36** является более стабильным аналогом 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35**, синтез комплекса железо(IV)– $\text{taad}(\text{OH})_3$ был осуществлен по аналогичной методике. Лиганд адамантанового типа $\text{taad}(\text{OH})_3$ **36** вводился в реакцию с FeCl_3 в метаноле в присутствии «протонной губки» и тригидрохлорида tacn . Элементный анализ и масс-спектры высокого разрешения выявили образование монокатионного комплекса **68** состава 1 : 1 : 1 $\text{Fe}/\text{taad}(\text{O}^-)_3/\text{tacn}$ (Схема 3.16). Однако, получить таким же образом комплекс никеля не удалось. В соответствующем эксперименте был выделен лишь комплекс $\text{Ni}(\text{tacn})_2\text{Cl}_2$. Как никелевый, так и оба железных комплекса стабильны в растворах в воде и спиртах.

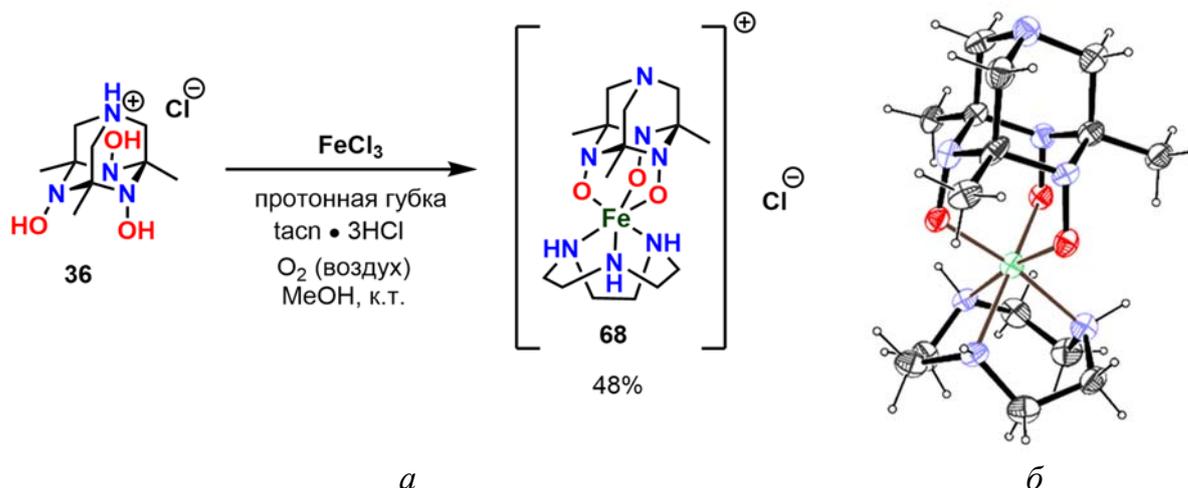


Схема 3.16. Синтез комплекса $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68** (а) и ORTEP представление полученной структуры (б)

3.4.1.1. Исследование структуры комплексов $taad(OH)_3$ и $tan(OH)_3$

Насколько нам известно, соединения **66**, **67** и **68** являются первыми структурно охарактеризованными органическими *N*-окси-комплексами железа(IV) и никеля(IV), образующимися в нормальных условиях в результате самопроизвольного окисления воздухом. В литературе сообщалось о несколько родственных комплексах железа(IV) с макроциклическими амидами, такими как TAMLs [137–139] и гексагидразидными каркасами [140]. Однако эти комплексы стабилизируются за счет сильных σ -донорных эффектов депротонированных амидов, а также за счет экранирующего действия клатрохелата [140], чего нет в случае комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** и $taad(OH)_3$ **36**.

Геометрические параметры катионов $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ очень близки для железа **66** и никеля **67** (Рисунок 3.20). Обе структуры включают искаженный металлоадамantanовый каркас, образованный координацией иона металла с тремя аксиальными (по отношению к триазинановому кольцу) окси-группами депротонированного лиганда 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35**. Остальные три координационные вакансии на металле заняты триазациклононаном **2** (*tacn*). Длины связей M–O и N–O в комплексах железа и никеля несколько отличаются. Для железа они составляют 1.86 – 1.89 Å и 1.39 – 1.41 Å соответственно, в то время как в $[Ni(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ связи Ni–O несколько длиннее (1.909 – 1.917 Å), а связи N–O значительно короче (1.345 – 1.352 Å). Связи N–O в лиганде (1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинан **35**) длиннее (1.455 Å) по сравнению с комплексами **66** и **67** (ср. с РСА свободного лиганда **35** в разделе 3.2.1).

Рентгеноструктурный анализ комплекса **68** показал схожую диадамantan-подобную структуру, в которой октаэдрический атом железа занимает апикальное положение и координируется тремя атомами кислорода $taad(O^-)_3$ (Схема 3.16) и тремя атомами азота триазациклононана **2** (*tacn*). Во внешней сфере комплекса находятся хлорид-анионы и молекулы метанола, при этом гидроксильные группы $taad(OH)_3$, аналогично 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинану, депротонированы. Значения длин связей Fe–O (1.87 Å) и N–O (1.38 – 1.40 Å) близки к таковым, наблюдаемым для комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **66** и **67**, что

свидетельствует как о близком пространственном, так и электронном строении этих КОМПЛЕКСОВ.

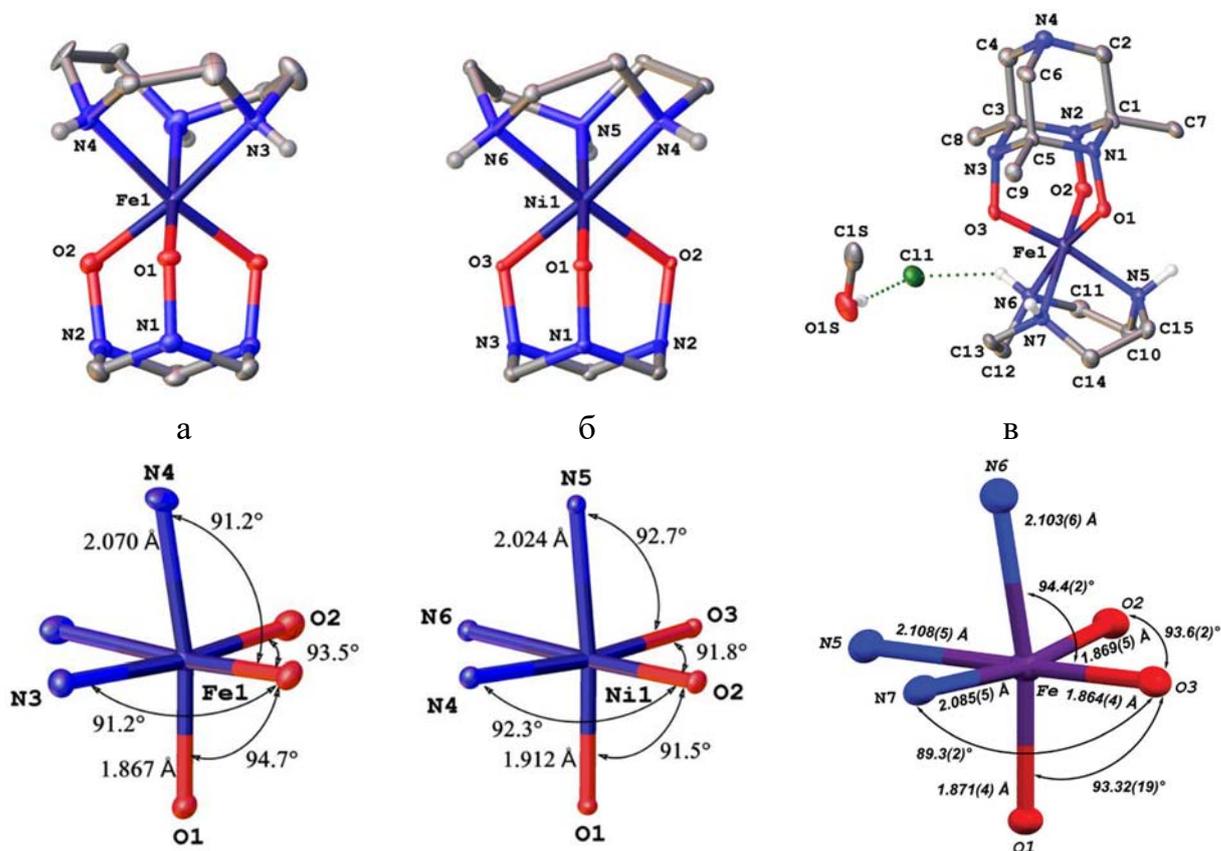


Рисунок 3.20. Структуры и некоторые геометрические параметры комплексов $Fe[(tacn)(tan(O^-))_3]Cl$ **66** (а), $Ni[(tacn)(tan(O^-))_3]Cl \cdot MeOH$ **67** (б) и $Fe[(taad(O^-))_3(tacn)]Cl$ **68** (в)

Особенностями всех трех структур являются пониженная пирамидальность атомов азота (отклонение азота от средней плоскости, образованной заместителями, составляет около 0.4 Å) и укорочение связей N–O по сравнению с некоординированными производными 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** (1.42 – 1.47 Å [90, 105, 141]) и $taad(OH)_3$ **36** (1.44 – 1.46 Å [142]). Эти особенности могут указывать на гиперконъюгационные взаимодействия с участием неподелённой электронной пары атома азота и разрыхляющей орбитали связи M–O (донирование $n \rightarrow \sigma^*(M-O)$) [143]. Мы полагаем, что такие взаимодействия вносят вклад в стабилизацию высокой степени окисления металла. Уменьшенная пирамидальность атомов азота в этих структурах также может быть объяснена искажением валентных углов C–N–O, вызванным присутствием большого d-металла в алмадантовом каркасе.

Согласно DFT расчетам (DFT–D3, BP86) для железных комплексов $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** и $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68** наиболее стабильным состоянием является триплетное ($S = 1$), для никелевого $\text{Ni}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ **67** – синглетное ($S = 0$). Оптимизированные геометрии для всех трех комплексов в этих состояниях хорошо согласуются с данными полученными с помощью рентгеноструктурного анализа. Гипотетические более высоко- и низко-спиновые состояния для этих комплексов, согласно DFT расчетам, имеют более высокую энергию^{††}, а оптимизированные геометрические параметры значительно расходятся с данными РСА. Согласно анализу заселения орбиталей по Малликену для триплетного состояния железных комплексов спиновая плотность практически полностью локализована на атоме железа (1.79 из 2 электронов для $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** и 1.83 из 2 электронов для $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68**) (Рисунок 3.21). Эти расчетные данные способствуют к отнесению основных электронных состояний для $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** как $d^4 S = 1$, для $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68** как $d^4 S = 1$ и для $\text{Ni}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ **67** $d^6 S = 0$.

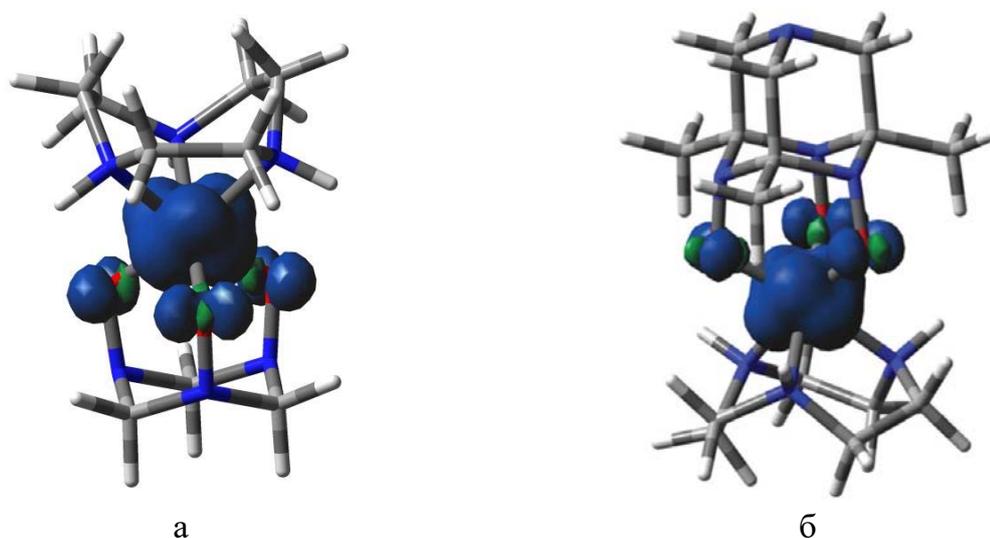


Рисунок 3.21. Рассчитанная спиновая плотность в комплексах $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** (а) и $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68** (б)

Низкоспиновая природа комплекса никеля(IV) **67** с электронной конфигурацией d^6 подтверждена его диамагнитными спектрами ЯМР. Спектры ЯМР

^{††} Для $\text{Fe}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ [$S = 0$, $\Delta E_{S_0-S_1} = +9$ ккал/моль; $S = 2$, $\Delta E_{S_2-S_1} = +20.7$ ккал/моль], для $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ [$S = 0$, $\Delta E_{S_0-S_1} = +9.1$ ккал/моль; $S = 2$, $\Delta E_{S_2-S_1} = +14.4$ ккал/моль], для $\text{Ni}[(\text{tacn})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ **67** возможно только одно спиновое состояние d^6 , для гипотетических d^7 и d^8 разницы энергий с основным состоянием $\Delta E_{d^7-d^6} = +22.6$ ккал/моль и $\Delta E_{d^8-d^6} = +41.3$ ккал/моль соответственно

^1H и ^{13}C показывают четкие сигналы координированных 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана **35** и триазациклонона **2**, имеющих диастереотопные протоны CH_2 -групп. В спектрах ЯМР комплексов железа **66** и **68** преобладали парамагнитные сигналы. Относительно узкие сигналы в этих спектрах указывают на то, что спиновая плотность в основном локализована на ионе металла, что исключает существование нитроксильного радикала в молекуле.

Магнитные восприимчивости χ_T комплексов железа **66** ($1.2 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}$) и **68** ($1.58 \text{ см}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{К}$), оцененные методом Эванса [144], близки к значениям спинов $S = 1$ и $S = 3/2$ (1.00 и 1.87 соответственно). Данные оценённые методом Эванса совпадали со значениями эффективного магнитного момента, определенного методом магнитной восприимчивости на СКВИД-магнитометре.^{‡‡} Это соответствует двум неспаренным электронам для конфигурации d^4 иона железа(IV), что подтверждает степень окисления +4 для ионов металлов и $S = 1$. Относительно высокое значение χ_T при комнатной температуре для **68** может быть результатом либо высокой магнитной анизотропии иона металла, возникающей из-за неполного гашения орбитального момента, либо очень незначительного теплового заселения высокоспинового состояния иона металла.

В мёссбауэровском спектре^{§§} ^{57}Fe $[\text{Fe}(\text{tacz})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66** наблюдается квадрупольный дублет с изомерным сдвигом $\delta = 0.155(1) \text{ мм/с}$ и квадрупольным расщеплением $|\Delta E_Q| = 3.007(1) \text{ мм/с}$ при комнатной температуре (Рисунок 3.22, а), в спектре $[\text{Fe}(\text{tacz})(\text{taad}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **68** – квадрупольный дублет с изомерным сдвигом $\delta = 0.275 \text{ мм/с}$ и квадрупольное расщепление $|\Delta E_Q| = 3.209 \text{ мм/с}$ (Рисунок 3.22, б). Учитывая искаженную октаэдрическую координационную геометрию $[\text{Fe}(\text{tacz})(\text{tan}(\text{O}^-)_3)]\text{Cl}$ **66**, наблюдаемые сверхтонкие параметры мёссбауэровских спектров согласуются со значениями, ожидаемыми для триплетных комплексов Fe(IV) [139,140,145–148]. Большое значение $|\Delta E_Q|$ указывает на относительно повышенное значение градиента электрического поля, предположительно возникающее из-за деформации (например, растяжения вдоль оси градиента) координационного октаэдра вокруг атома Fe(IV).

^{‡‡} Регистрация спектров ЯМР по методу Эванса комплексов $\text{taad}(\text{OH})_3$ и $\text{tan}(\text{OH})_3$ произведены д.х.н. Новиковым В.В., а эксперименты по магнетохимии осуществлены д.х.н. Третьяковым Е.В.

^{§§} Регистрация данных мёссбауэровской спектроскопии проведена в.н.с., к.ф.-м.н. Фроловым К.В.

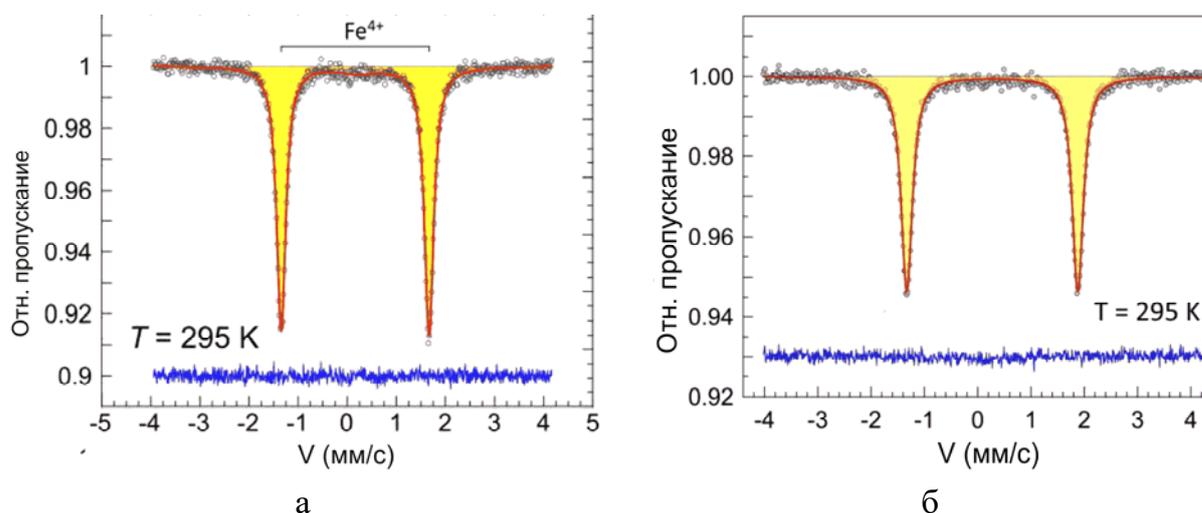


Рисунок 3.22. Мёссбауэрские спектры $Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66** и $Fe[(taad(O^-)_3)(tacn)]Cl$ **68**

Рассчитанные мёссбауэрские изомерные сдвиги δ и квадрупольные расщепления ΔE_Q , найденные как для DFT-оптимизированных структур с $S = 1$, так и для структур, полученных методом рентгено-структурного анализа, хорошо согласуются с экспериментальными данными (Таблица 3.5).*** В то же время, рассчитанные δ и ΔE_Q , найденные для низко ($S = 0$) и высоко ($S = 2$) спиновых DFT-оптимизированных структур значительно отличаются от эксперимента.

Таблица 3.5. Экспериментальные и рассчитанные (DFT) Мессбауэрские параметры комплексов $Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66** и $Fe[(taad(O^-)_3)(tacn)]Cl$ **68**

$Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ 66					$Fe[(taad(O^-)_3)(tacn)]Cl$ 68				
№	S	T, K	δ (мм/с)	ΔE_Q (мм/с)	№	S	T, K	δ (мм/с)	ΔE_Q (мм/с)
1 ^а	—	295	0.155(1)	3.007(1)	1 ^а	—	295	0.28	3.21
2 ^а	—	90	0.218(1)	3.007(1)	2 ^а	—	80	0.35	3.19
3 ^б	1	—	0.19	-2.00	3 ^а		10	0.36	3.18
4 ^б	1	—	0.20	-2.21	4 ^б	1	—	0.24	-2.21
5 ^б	0	—	0.16	-1.56	5 ^б	0	—	0.21	-1.48
6 ^б	2	—	0.39	-1.51	6 ^б	2	—	0.47	-1.00

T – температура, δ – изомерный сдвиг, ΔE_Q – квадрупольное расщепление

^а Экспериментальные данные ^б Данные расчетов, выполненных для структуры полученной с помощью PCA

*** Расчеты выполнены к.х.н., с.н.с. лаб. №9 Головановым И.С. Для расчета Мессбауэрских изомерных сдвигов δ и квадрупольных расщеплений ΔE_Q использовался B3LYP DFT функционал, используя CP(PPP) базис на Fe и def2-TZVP базис для остальных атомов. Градиент электрического поля был рассчитан при использовании TPSS DFT функционал с DKH-def2-QZVPP базисом для Fe и def2-TZVP базис для остальных атомов. Релятивистские эффекты были учтены с помощью Douglas-Kroll-Hess скалярных релятивистских расчетов второго порядка. Расчеты были осуществлены для DFT-оптимизированных структур (DFT-D3, BP86, jorgeTZP).

Обобщая, полученные экспериментальные и расчетные данные убедительно свидетельствуют в пользу отнесения электронной конфигурации основного состояния близкой к d^4 с $S = 1$ для атома железа в комплексах **68** и **66** и d^6 с $S = 0$ в комплексе **67**.

Геометрически катионы $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ **66** и **67** и $[M(tacn)(taad(O^-)_3)]^+$ **68** несколько сходны с комплексами полностью депротонированного цис-1,3,5-циклогексантириола и родственных лигандов [149,150]. Однако эти лиганды не образуют комплексов с поздними d-металлами в высоких степенях окисления. Таким образом, 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиан **35** обеспечивает некоторую дополнительную электронную стабилизацию центра высоковалентного металла. Можно предположить, что $tan(O^-)_3$ является неинноцентным лигандом, окисленным металлом. Гидроксиламины действительно известны как редокс-активные лиганды, образующие соответствующие нитроксильные радикалы и оксо-аммониевые катионы при окислении. Тогда можно предположить три каноничные структуры **A1**, **B1** и **C1**, чтобы описать электронные структуры катиона $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ **66** и **67** (Рисунок 3.23). Эти структуры различаются в формальных степенях окисления ионов металла (от +2 до +4) и состояниях окисления нитроксильного фрагмента. Канонические структуры **A1**, **B1** и **C1** также можно рассматривать как резонансные.

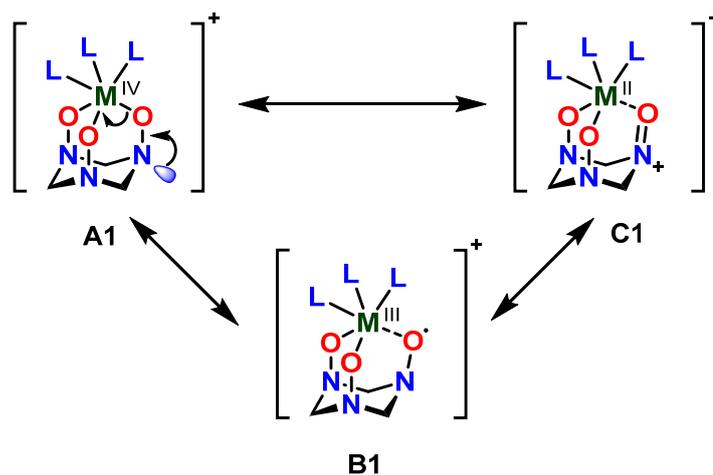


Рисунок 3.23. Канонические структуры металл(IV)– $tan(O^-)_3$ комплексов **66** и **67**

Частота растяжения $N-O$ связи в ИК спектре для всех трех канонических структур должна различаться. Для радикальной структуры **B1** частота составляла бы примерно 1350 см^{-1} [151], для оксо-аммониевой структуры **C1** – примерно 1600 см^{-1}

[152,153], для гидроксиламиновой и металл-гидроксаматных структур типа **A1** – 1000–900 см⁻¹ [154]. Положение $\nu(N-O)$ частоты при 1015 – 963 см⁻¹ для катионов $M[(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ комплексов **66** и **67** говорит о присутствии единственного типа N–O одинарной связи.^{†††} При смешанной валентности лиганда наблюдалась бы более высокое значение частоты (между частотой для гидроксилamina и нитроксил-радикала/оксо-аммониевого катиона).

Геометрические параметры октаэдральных комплексов Ni и Fe с нитроксил-радикалами значительно отличаются от наблюдаемых для комплексов $M[(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$: связь M–O намного длиннее ($> 1.9 \text{ \AA}$), а N–O значительно короче (1.2 – 1.3 \AA) [151,155,156]. Это и частоты $\nu(N-O)$ говорят о лишь незначительном вкладе структуры **B1** в структуру $M[(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$. В то же время комплексообразование для канонической структуры **C1** приводит к нарушению sp² геометрии атома азота, что также говорит о малом вкладе **C1** в структуру $M[(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$. С другой стороны, каноничная структура **C1** в явном виде демонстрирует гиперконъюгационную стабилизацию иона d-металла, что нередко встречается в органических адамантан-подобных структурах [143,157]. Действительно, анализ заселенностей естественных связывающих орбиталей связей (NBO) $Ni[(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ **67** показал наличие сильных взаимодействий $p_N \rightarrow \sigma_{Ni-O}^*$ и $p_N \rightarrow \sigma_{C-N}^*$ с энергиями 4.8 и 6.6 ккал/моль соответственно.

Таким образом, стабилизация высоковалентных металлов в комплексах $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ и $[M(tacn)(taad(O^-)_3)]^+$ может быть объяснена сильной σ -донорной способностью трех анионных N-окси-групп 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** или $taad(OH)_3$ **36** и дополнительным донированием электронной плотности на металлический центр атомами азота за счет гиперконъюгации. Эти электронные эффекты усиливаются за счет тридентантной природы лиганда 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** и $taad(OH)_3$ **36** и образования стабильной конформационно-жесткой адамантановой структуры.

^{†††} Полосы валентных колебаний N–O отнесены на основе разностных ИК-спектров обычных и ¹⁵N-меченных комплексов $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$.

3.4.1.2. Окислительно-восстановительные свойства комплексов $Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66**, $Fe[(taad(O^-)_3)(tacn)]Cl$ **68** и $Ni[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl \cdot MeOH$ **67**

Учитывая высокую степень окисления металлического центра, ожидается, что комплексы $[M(tacn)(L)]^+(L - tan(O^-)_3$ или $taad(O^-)_3$) будут обладать окислительными свойствами. Известно, что соединения железа(IV) и никеля(IV) обычно не стабильны и способны окислять воду и многие инертные органические соединения. Кроме того, комплексы M(IV) являются активными интермедиатами в биохимических процессах окисления [145,146]. Однако, полученные нами комплексы $[M(tacn)(L)]^+Cl^-$ являются стабильными как в твердом состоянии, так и в растворе (метанол и вода, в щелочной и кислой среде). Мониторинг спектров УФ-видимой области не показал признаков разложения комплексов **66**, **67** и **68** в метаноле и воде при наблюдении в течение недели (концентрация – 1 мМ). Комплексы **66**, **67** и **68** оказались устойчивыми к воздействию окисляемых органических субстратов, таких как гидрохинон, трифенилфосфин и нафталин (2 эквивалента восстанавливающего агента, контроль по УФ-вид. спектрам).

В дополнение, окислительно-восстановительные свойства полученных комплексов оценивали с помощью циклической (ЦВА) и дифференциально-импульсной (DPV) вольтамперометрии в растворе диметилформамида/ $TBAPF_6$ (Рисунок 3.24).^{†††} Для комплексов железа и никеля **66**, **67** с 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинаном методом ЦВА обнаружены один пик обратимого окисления (при $E_0 = 0.23$ и 0.21 В соответственно, относительно пары Fe/Fe^+) и один пик необратимого восстановления (при $E_0 = -1.0$ и -1.2 В соответственно). Для комплекса железа(IV)– $taad(O^-)_3$ **68** пик окисления приходится на $E_0 = 0.4$ В, и два пика восстановления: квази-обратимый на $E_0 = -0.5$ В, за которым следовал необратимый пик при $E_0 = -1.0$ В. Вышеперечисленные пики проявляют необратимое поведение при скорости сканирования 0.1 В/с. Увеличение скорости развертки приводит к квази-обратимому поведению. Наблюдаемые окислительно-восстановительные потенциалы очень близки к тем, о которых сообщалось ранее для клатрохелатного комплекса железа(IV) с похожей тригональной призматической

^{†††} Измерения методом циклической вольтамперометрии комплексов $taad(OH)_3$ и $tan(OH)_3$ произведены д.х.н. Новиковым В.В.

геометрией [140]. Анализируя полученные данные можно заключить, что депротонированные как 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазианан **35** так и $taad(OH)_3$ **36** обеспечивают очень эффективную стабилизацию сильно-окисленного металлического центра к процессам восстановления.

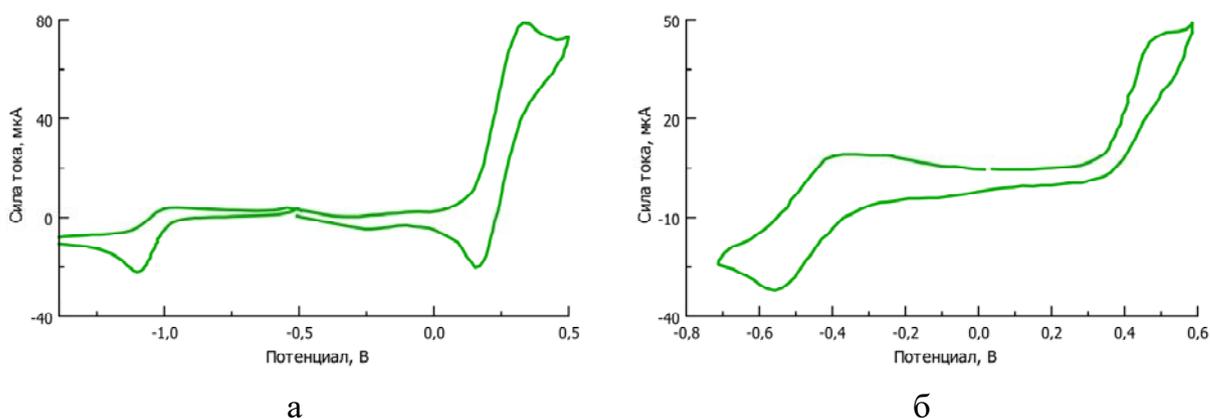


Рисунок 3.24. ЦВА кривые комплексов (относительно Fc/Fc^+) $Fe[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66** (а) и $[Fe(tacn)(taad(O^-)_3)]Cl$ **68** (б)

Несмотря на поразительную стабильность полученных комплексов даже в присутствии некоторых восстановителей и кислот, было обнаружено, что добавление 2 экв. Na_2S к комплексу никеля **67** приводило к немедленному исчезновению яркой окраски раствора комплекса. Интересно, что через несколько минут на воздухе раствор восстанавливал первоначальный темно-красный цвет. Восстановление комплекса было подтверждено мониторингом в УФ-видимой области, показанным на Рисунке 3.25 (с 2 экв. Na_2S). Аналогичное поведение наблюдалось для комплексов железа **66** и **68**. Масс-спектры высокого разрешения темно-красного раствора, полученного восстановлением $[Fe(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66** аскорбатом натрия содержал единственный катион $[Fe(tacn)(tan(O^-)_3)-H]^+$, соответствующий протонированному комплексу железа(III). Этот же ион наблюдался в реакции $FeCl_3$ с триазацicloнонаном **2** и 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиананом **35** в инертной атмосфере (наряду с комплексом железа(IV) $[Fe(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$ **66**).

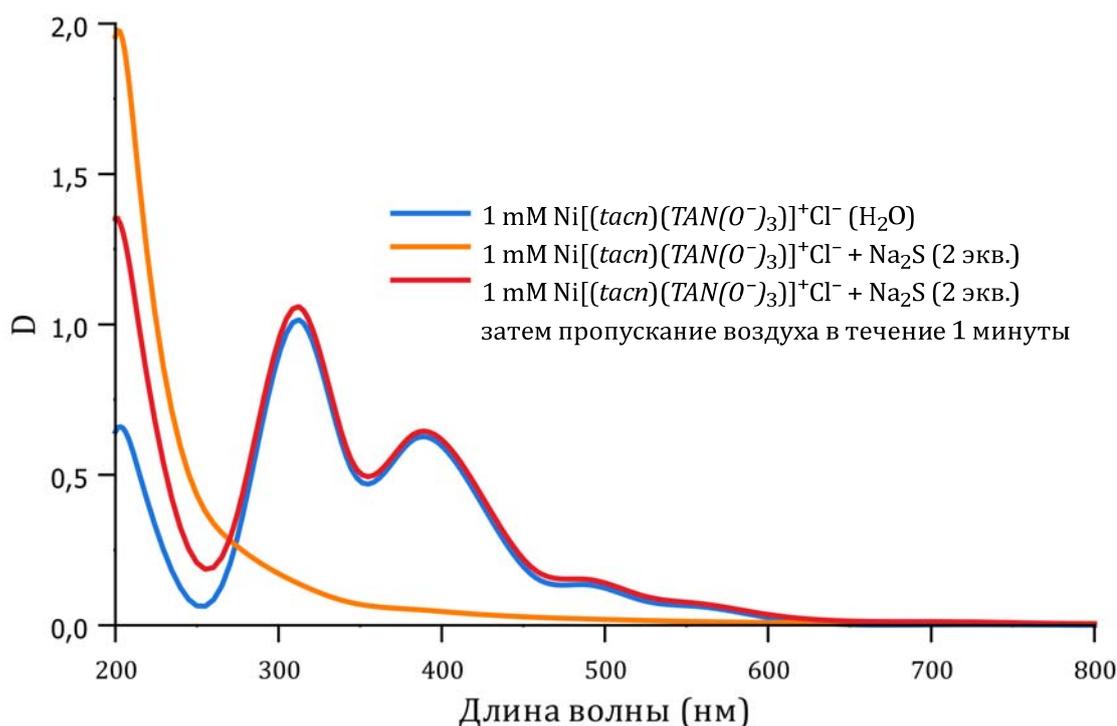


Рисунок 3.25. УФ-вид. мониторинг спектров $[Ni(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **67** при взаимодействии с Na_2S

Таким образом восстановление комплексов $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+Cl^-$ **66**, **67** и $[M(tacn)(taad(O^-)_3)]^+Cl^-$ **68** является обратимым процессом, а процесс ре-окисления может протекать даже под действием кислорода воздуха

3.4.2 Синтез и структурная характеристика комплексов d-металлов 1,4,7-тригидрокси-1,4,7-триазациклононана

Гомологом 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазиана по всем линкерам, соединяющим азоты, является $(tacn(OH)_3)$ **53**, представляющий из себя уже макроциклический поли-N-гидроксиламин. Поскольку 1,4,7-тригидрокси-1,4,7-триазациклононан $(tacn(OH)_3)$ **53** не поддавался выделению из-за процессов окисления (см. раздел 3.1.6), исследования координационных свойств для этого лиганда проводились на его бензоат-производном $tacn(OBz)_3$ **40**. Оказалось, что в результате реакции $tacn(OBz)_3$ **40** с $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ в метаноле образуется устойчивый комплекс $[Ni_2(\mu-Cl)(\mu-O_2CPh)(tacn(OH)_3)_2Cl_2]$ **69**, в котором в качестве лиганда присутствует $tacn(OH)_3$, не содержащий бензоатных групп (Схема 3.17).

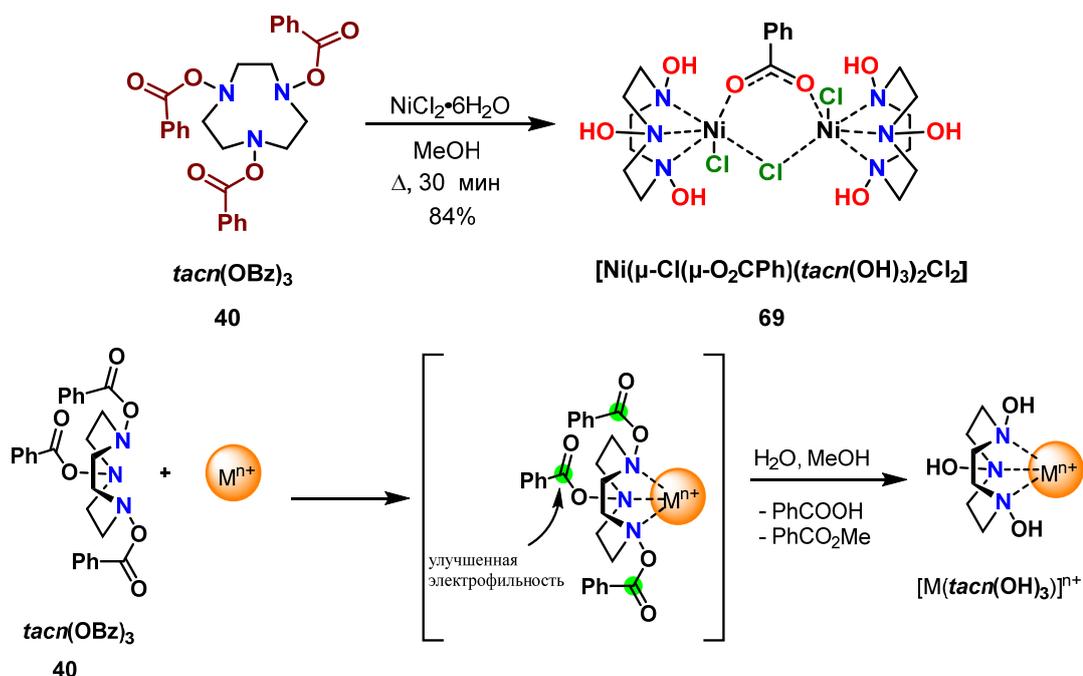


Схема 3.17. Удаление бензоатных групп с tacn(OBz)_3 **40** *in situ* за счет координации с ионами металлов

Данное наблюдение показывает, что бензоатный фрагмент может быть отщеплен в мягких условиях при координации с металлом. Роль катиона металла в этом случае существенна, так как tacn(OBz)_3 **40** стабилен в метаноле в нормальных условиях. По-видимому, связывание иона металла с защищенным лигандом делает бензоатные группы более электрофильными и склонными к гидролизу (или метанолизу, Схема 3.17).

Полученный биядерный комплекс Ni-tacn(OH)_3 **69** состоит из двух октаэдрических катионов Ni(II) , связанных мостиками через карбоксилатный и хлоридный анионы (Схема 3.18). Катионы никеля дополнительно координируются анионами хлора и тремя атомами азота tacn(OH)_3 , которые действуют как терминальные лиганды. Конформация макроцикла, а также расстояния Ni-N (2.084(2) – 2.113(3) Å) и Ni-Ni (3.9258(6) Å) аналогичны таковым для комплекса Ni(II)-tacn . Отличительной особенностью никелевого комплекса tacn(OH)_3 **69** является образование множественных внутримолекулярных водородных связей $\text{OH} \cdots \text{Cl}$ с участием фрагментов гидросиламина и атомов хлора (как мостиковых, так и не-мостиковых, расстояния $\text{O-H} \cdots \text{Cl}$ 3.141(3) – 3.186(5) Å и 3.064(3) – 3.167(3) Å соответственно). Эти водородные связи, вероятно, способствуют стабильности биядерного комплекса.

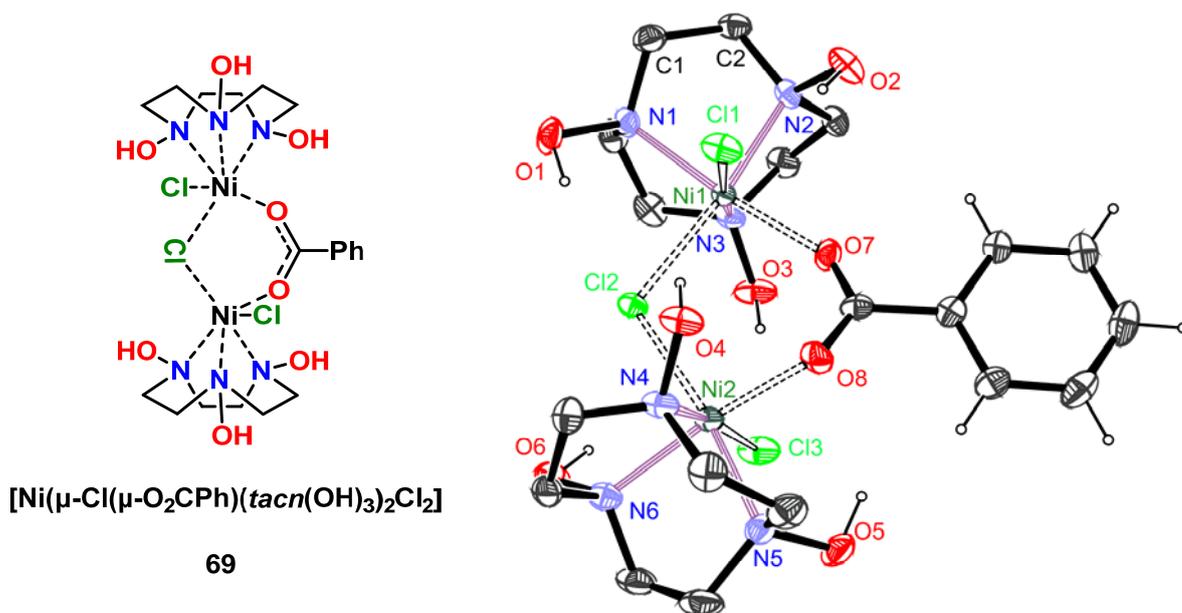


Схема 3.18. Структура $[\text{Ni}_2(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-O}_2\text{CPh})(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2\text{Cl}_2]$ **69**

Аналогичным образом в реакции бензоата $\text{tacn}(\text{OBz})_3$ **40** с нитратом цинка был получен устойчивый комплекс $[\text{Zn}(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2](\text{NO}_3)_2$ **70** состава M/L = 1 : 2 (Схема 3.19). Рентгеноструктурный анализ выявил ди-катионную структуру $[\text{Zn}(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2]^{2+}$, которая весьма характерна для комплексов переходных металлов с производными tacn (Схема 3.19). Насколько нам известно, это первая структура, в которой ион металла координирован шестью гидросиламиновыми группами неоксимной природы. Особенностью полученного комплекса **70** является образование внутримолекулярных водородных связей между гидроксильными группами обоих макроциклических лигандов. В этих взаимодействиях участвуют две пары групп NOH ($d \text{O}2(2')\text{-H}\cdots\text{O}1'(1)$ 2.6915(10) Å, 163.29(5)°). Группы O3–H и O3'–H имеют противоположные направления, образуя межмолекулярные водородные связи с нитрат-анионами. Однако между этими гидроксильными группами наблюдается относительно близкий контакт O...O ($d \text{O}3\cdots\text{O}3'$ 2.9031(14) Å). Посредством этих нековалентных взаимодействий два лиганда $\text{tacn}(\text{OH})_3$ **53** образуют супрамолекулярную «клетку», в которой ион металла инкапсулирован сходным образом с клатрохелатами. Расстояния Zn–N2 и Zn–N3 в $[\text{Zn}(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2]^{2+}$ (2.1564(9) – 2.1852(8) Å) близки к указанным для $[\text{Zn}(\text{tacn})_2]^{2+}$ (2.166 – 2.182 Å) [158], а связь Zn–N1 во фрагменте не участвующем в образовании внутримолекулярной водородной связи несколько удлинена (2.2442(8) Å).

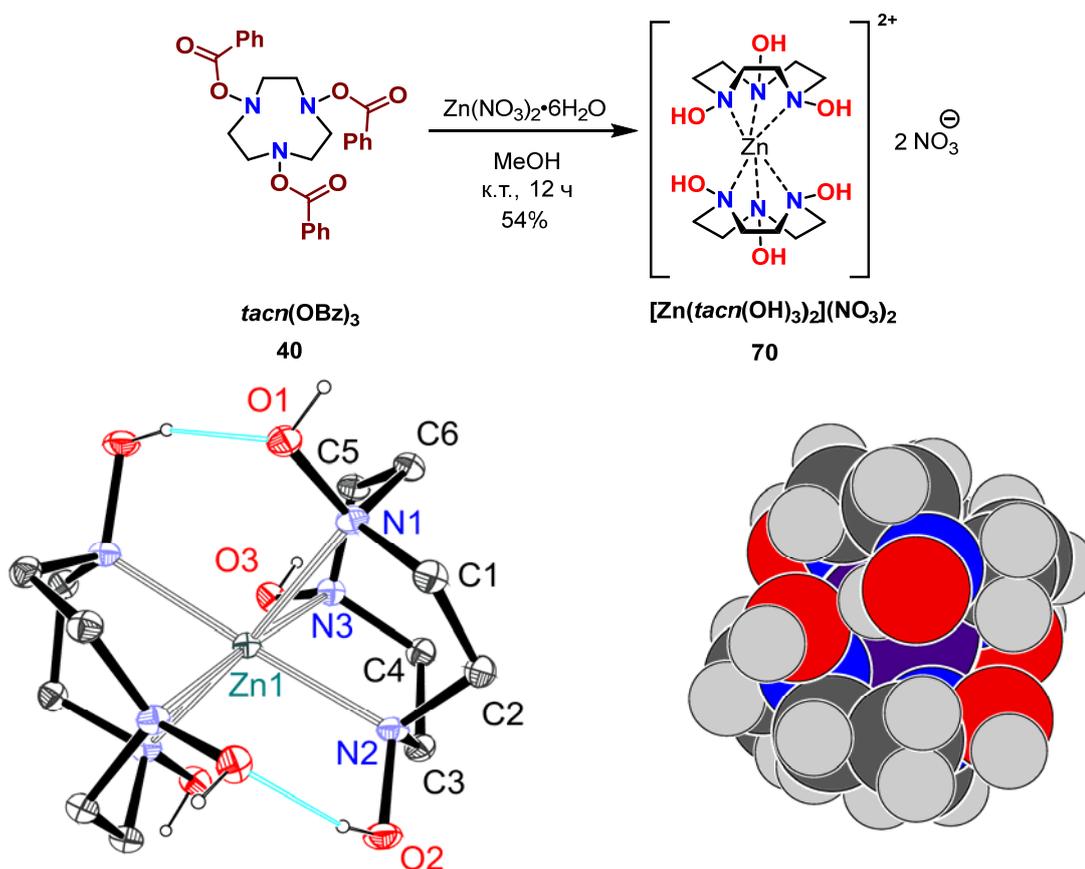


Схема 3.19. Синтез и структура $[Zn(tacn(OH)_3)_2](NO_3)_2$ **70** (ORTEP и space-filling представление)

Как никелевый **69**, так и цинковый **70** комплексы $tacn(OH)_3$ устойчивы на воздухе, демонстрируя стабилизацию трис-гидроксиламинового лиганда в отношении окисления при координации с ионом металла. Попытки получить кристаллические комплексы с другими ионами металлов (Cu^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+}) не увенчались успехом либо из-за малой реакционной способности (исходный защищенный поли-*N*-гидроксиламин был регенерирован из реакционной смеси), либо из-за образования побочных продуктов (в одном из экспериментов, например, был выделен комплекс $[(PhCOO^-)_4(PhCOOH)_2Cu_2]$).

3.4.3 Синтез и структурная характеристика комплексов d-металлов 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана

Как и ожидалось 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (*cyclam(OH)*₄) легко образует комплексы в водной или метанольной среде с ионами переходных металлов такими как: медь(II), никель(II), марганец(II) и цинк(II). Нами получены соответствующие кристаллические комплексы $M(cyclam(OH)_4)X_2$ с $M =$

Cu (X = Cl, **71**), Mn (X = Cl, Br, **72** и **73** соответственно), Ni (X = NO₃, ClO₄, **74** и **75** соответственно) и Zn (X = Cl, **76**) и охарактеризованы с помощью рентгеноструктурного анализа. Геометрия комплексов Cu(II), Mn(II) и Zn(II) очень близка (Рисунок 3.26). Все комплексы centrosимметричны; ион металла расположен точно в плоскости четырёх азотов макроцикла в центре макроциклического кольца и координируется четырьмя атомами азота и двумя галогенид-ионами. Два атома хлора кристаллографически эквивалентны, причем угол Cl–M–Cl составляет строго 180°. Связи M–Cl намного длиннее, чем связи M–N, что обеспечивает вытянутую в осевом направлении октаэдрическую геометрию вокруг центра металла. По сравнению с известными комплексами [M(*cyclam*)]Hal₂ [159,160], связи M–N в комплексах M(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71–73**, **76** удлинены на 0.03 – 0.05 Å.

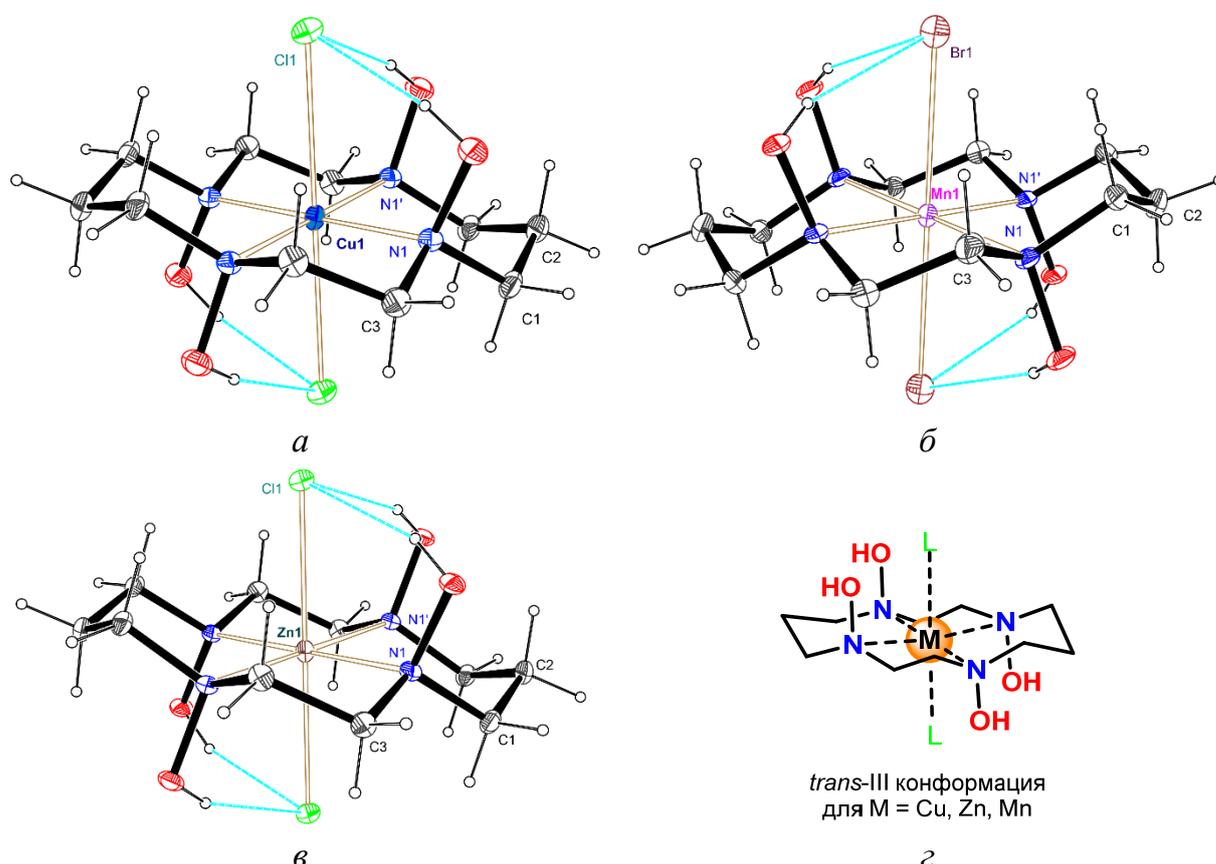


Рисунок 3.26. ORTEP представление структур Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71** (а), Mn(*cyclam*(OH)₄)Br₂ **73** (б) и Zn(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **76** (в), общее представление строения комплексов **71–73**, **76**

В комплексах меди **71**, марганца **72**, **73** и цинка **76** 14-членный цикл *cyclam*(OH)₄ характеризуется *транс-III* геометрией с δ,λ-конформациями

пятичленных и конформацией кресла шестичленных хелатных колец. Такая конформация, как известно, является наиболее стабильной и встречается в соответствующих комплексах *cyclam*. Во всех комплексах $M(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Hal}_2$ **71–76** гидроксильные группы расположены в аксиальных положениях (по отношению к конформации макроцикла), а ОН-связи направлены на атомы галогенида, образуя водородные связи ($d \text{O1-H}\cdots\text{Cl}$ 2.9891(14) Å, 169.35(8)° для Cu **71**, 3.033(2) Å, 158.0° для Mn **73**, 2.9918(10), 159.42(6) для Zn **76**). В отличие от комплексов *cyclam* [159,161], в комплексах *cyclam*(OH)₄ все водородные связи являются внутримолекулярными, а молекулярные фрагменты $M(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Hal}_2$ организованы в трехмерную кристаллическую сетку за счет многочисленных слабых контактов C–H \cdots O.

Геометрия комплекса $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ **74** стоит особняком от других комплексов $M(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{X}_2$ (Рисунок 3.27). Центр Ni(II) представляет собой вытянутый в осевом направлении октаэдр с двумя слабо связанными нитрат-анионами ($d \text{Ni}\cdots\text{O}$ 2.598(7) – 2.945(6) Å против 2.169 Å в комплексе $\text{Ni}(\text{cyclam})(\text{NO}_3)_2$ [162]). В кристалле присутствовали два конформера с очень необычной *транс-II* (основная, Рисунок 3.27, а) и *транс-V* геометрией (минорная, Рисунок 3.27, б) макроциклического кольца [6]. Интересно, что ион никеля и четыре атома азота не расположенные в одной плоскости в минорном конформере. Водородные связи с нитрат-анионом образуются в обоих конформерах с параметрами – $d \text{O25-H}\cdots\text{O20/ O25b-H}\cdots\text{O18b}$ 2.877(7) – 2.90(2) Å, 136.6(9) – 148.4(3)°. Стоит отметить, что основной конформер дополнительно стабилизирован двумя дополнительными водородными связями – одной с нитрат анионом $d \text{O24-H}\cdots\text{O20}$ 2.569(9) Å, 173.3(4)°, и другой внутримолекулярной $d \text{O23-H}\cdots\text{O24}$ 2.569(9) Å, 173.3(4)°. Вероятно, именно эти взаимодействия и определяют основную конформацию в которой находится макроциклическое кольцо.

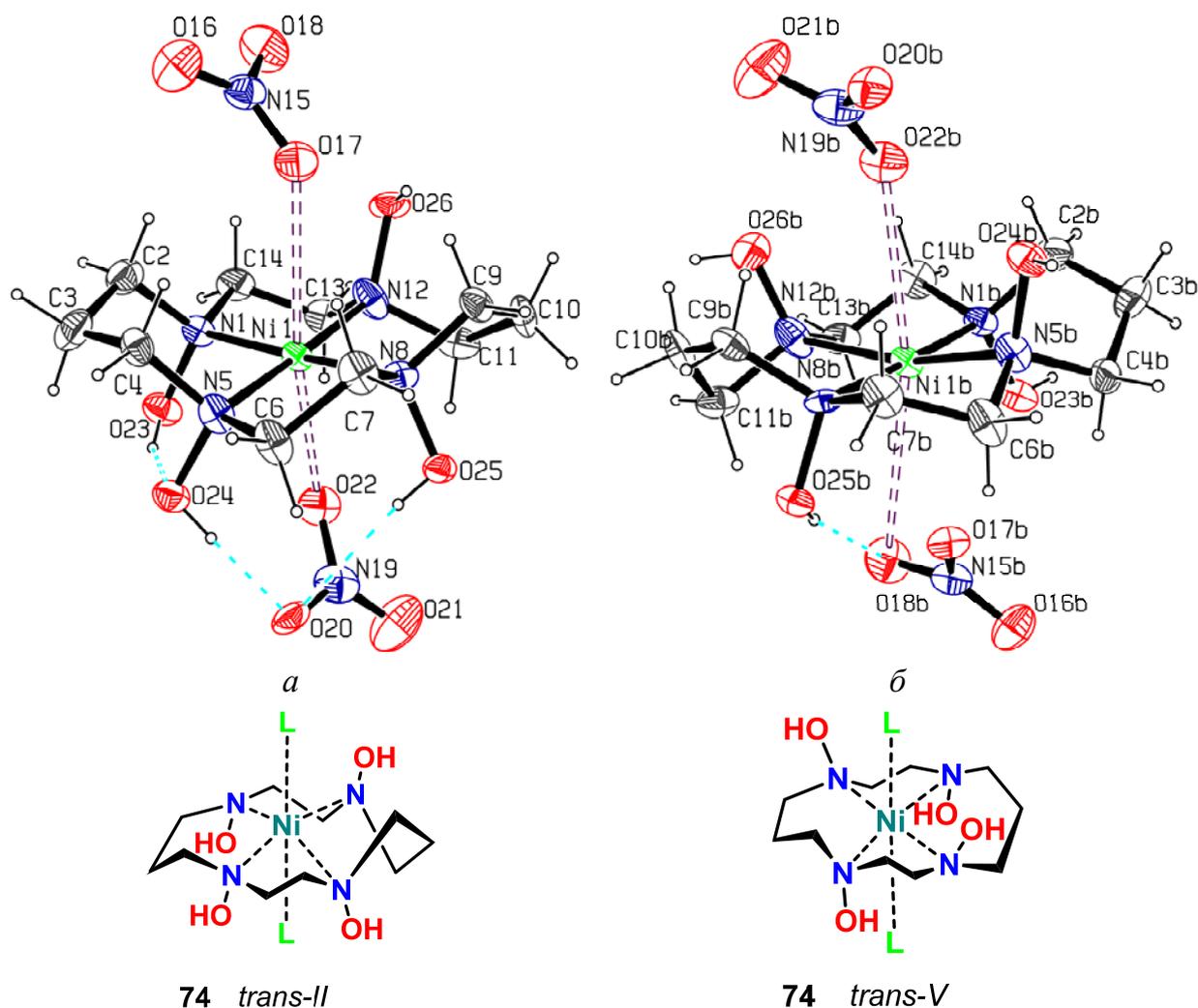


Рисунок 3.27. ORTEP представление кристаллической структуры $Ni(cyclam(OH)_4)(NO_3)_2$ **74** – основная (а) и минорная (б) конформации

Отдельного внимания заслуживают комплексы марганца $[Mn(cyclam(OH)_4)]Hal_2$ ($Hal = Cl, Br$, **72** и **73**), так как ион металла имеет в них степень окисления +2 (Рисунок 3.26). Эта ситуация полностью отличается от комплексов *cyclam*, который спонтанно образует Mn(III)-комплексы при окислении воздухом [163]. Наши попытки получить комплексы Mn(III)-*cyclam(OH)*₄ непосредственно из $Mn(OAc)_3$ привели к сложным смесям продуктов, которые, вероятно, являются результатом окисления лиганда. Таким образом, макроциклический гидроксиламиновый лиганд благоприятствует степени окисления Mn(II), в отличие от амино-аналога *cyclam*. Связи Mn–N (2.1943(18) Å для хлорида **72** и 2.172(3) Å для бромиды **73**) значительно удлинены по сравнению с известными комплексами Mn(III) *cyclam* (2.029 – 2.045 Å [163]).

Для комплексов меди, цинка и никеля $[M(\text{cyclam}(\text{OH})_4)]X_2$ **71**, **73** и **76** значения $\log K$, оцененные с помощью потенциометрического рН-титрования ($I = 0.01 \text{ M}$, KCl), составляют 12.6, 11.9 и 12.1 соответственно (при $\text{pH} < 8$). Эти значения ниже, чем для соответствующих $[M(\text{cyclam})]X_2$ (24–27 для Cu , 15–17 для Zn и 20–22 для Ni [113]), что свидетельствует о более слабом связывании иона металла четырьмя атомами азота гидроксиламиновых фрагментов в нейтральных условиях. Однако, в экспериментах по конкурентному связыванию с *cyclam* и *cyclam(OH)₄* комплекс никеля образовывался преимущественно с последним (см. ниже). Данное наблюдение могло бы указывать на присутствие частиц, отличных от $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)]X_2$ **74** и **75**, в которых ион никеля связан сильнее, чем в комплексе *cyclam* (Рисунок 3.28).

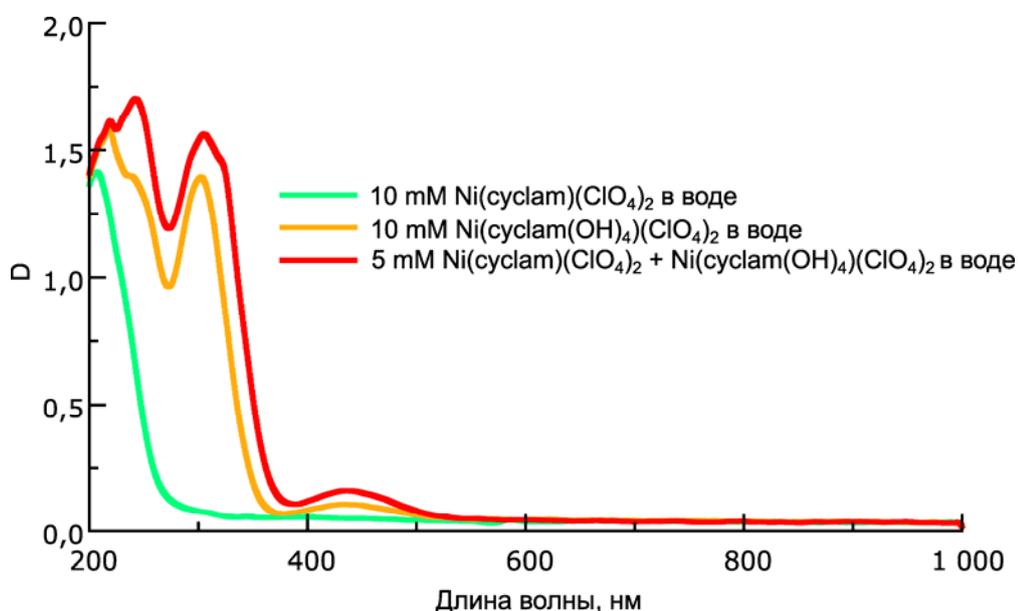


Рисунок 3.28. *Cyclam* и *cyclam(OH)₄* в экспериментах по конкурентному связыванию с $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$

3.4.3.1 Вольт-амперометрические исследования комплексов *cyclam(OH)₄*

Для сравнения окислительно-восстановительной химии *cyclam* **7** и *cyclam(OH)₄* **54** были записаны кривые циклической вольтамперометрии (ЦВА) свободных лигандов и их комплексов в 0.1 М растворе ТВАРФ₆ в ДМСО. ЦВА свободного *cyclam* **7** не проявляют пиков окисления или восстановления, в то время как для *cyclam(OH)₄* **54** наблюдается сильный пик анодного окисления при $E_{\text{ox}} = 0.98 \text{ V}$ (vs Fc/Fc^+) и два пика необратимого восстановления ($E_{\text{red}} = -0.66$ и $E_{\text{red}} = -1.16 \text{ V}$, отн. Fc/Fc^+) (Рисунок 3.29, а, б). При попытке электрохимического

окисления лиганда согласно данным масс высокого разрешения были получены ди-, тетра-, гекса- и окта-дегидрированные частицы (M–2H, M–4H, M–6H и M–8H, ср. со схемой 3.12). Вероятно, продукты окисления нестабильны и приводят к полному разрушению лиганда в обоих процессах.

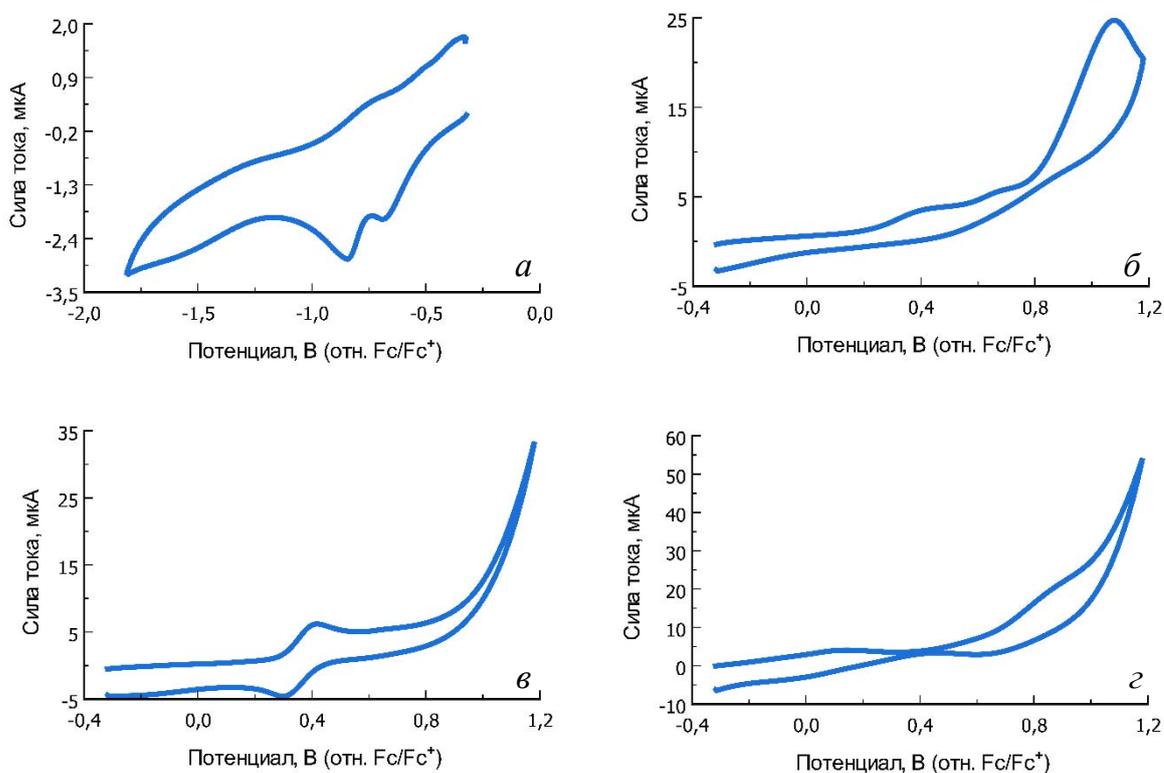


Рисунок 3.29. ЦВА кривые $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **54** (а и б), $\text{Ni}(\text{cyclam})(\text{ClO}_4)_2$ (в) и $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ **75** (г)

ЦВА кривые всех комплексов $\text{M}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{X}_2$ (Рисунок 3.29, г–з) содержали необратимые пики окисления и восстановления, вид которых не зависел от скорости сканирования. Хотя природа наблюдаемых окислительно-восстановительных процессов неясна (окисление металла или лиганда), данные ЦВА позволяют предположить стабилизацию катиона металла в степени окисления +2 в $\text{M}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{X}_2$ комплексах Ni **74** и **75** и Mn **72** и **73**. Соответствующие комплексы *cyclam* гораздо легче окисляются из M(II) в M(III).

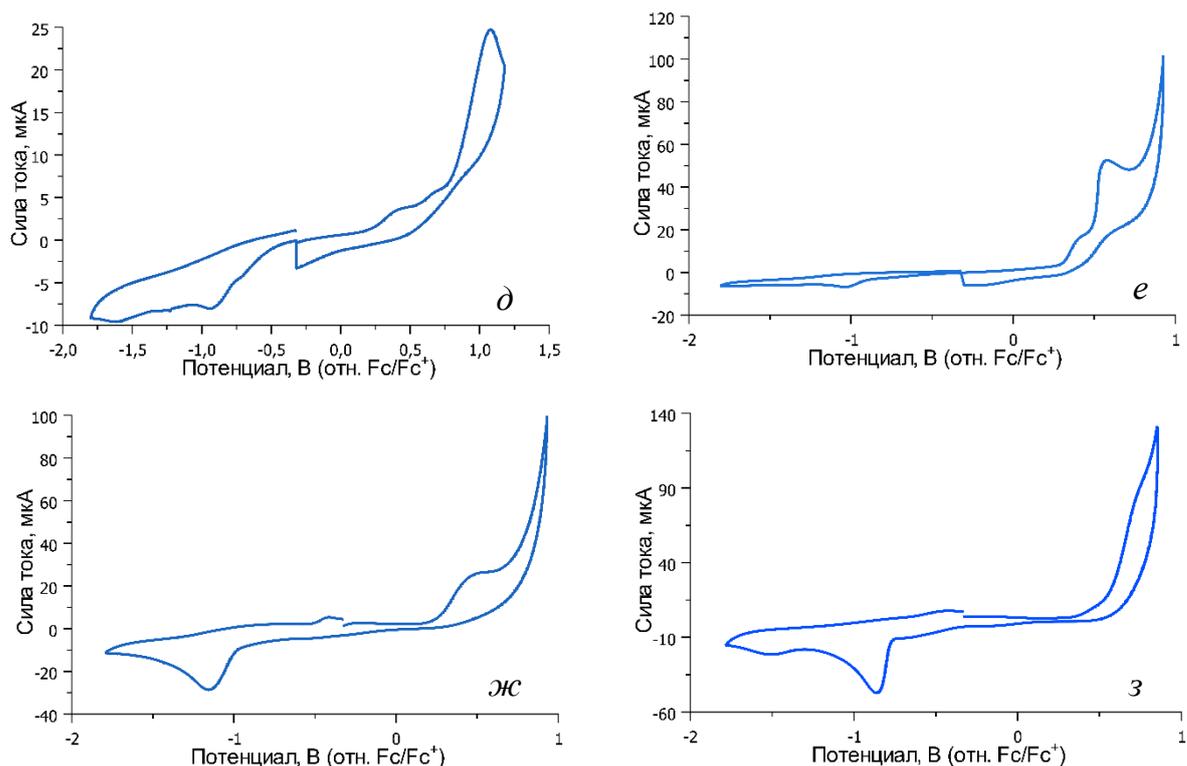


Рисунок 3.29. ЦВА кривые $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 71 (д), $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 72 (е), $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ 75 (ж) и $\text{Zn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 76 (з)

При добавлении основания (NaHCO_3 , Рисунок 3.30) к раствору $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ 75 пик окисления на ЦВА кривых заметно увеличивается, хотя его положение остается прежним. Это можно объяснить окислением депротонированного комплекса, концентрация которого возрастает в основных условиях.

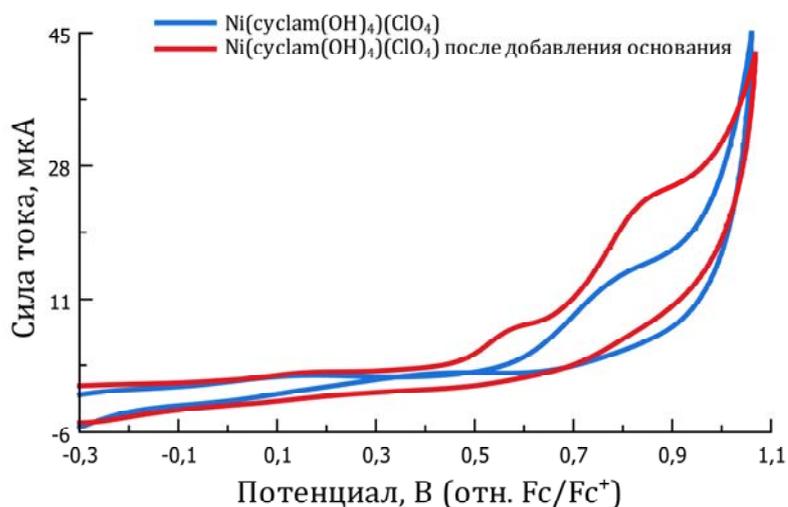


Рисунок 3.30. ЦВА кривые $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ 75 в свободном виде (синяя кривая) и после добавления основания (NaHCO_3 , красная кривая)

3.4.3.2 Исследования pH-зависимого поведения макроциклических гидроксиламиновых комплексов и расчеты DFT

ЦВА исследования показали, что электрохимическое поведение комплексов *cyclam*(OH)₄ зависит от pH. Действительно, известно, что гидроксиламины являются слабыми кислотами, а координация с ионом металла может повышать кислотность. При депротонировании гидроксиламиновый фрагмент становится гораздо более сильным σ-донорным лигандом, и его координационные свойства (в том числе способ связывания) могут изменяться. В этом отношении, химические свойства комплексов макроциклических гидроксиламинов должны принципиально отличаться от свойств исходных комплексов макроциклических аминов.

В растворенном состоянии комплекс никель(II)-*cyclam*(OH)₄ **75** проявлял интересное поведение при повышении pH. В слабокислой среде комплекс почти бесцветен, а при повышении pH появляется интенсивная желтая окраска с характерным поглощением в УФ-видимой области при 309 нм ($\epsilon = 18600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) и 434 нм ($\epsilon = 1100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Рисунок 3.31). Процесс обратим, окрашенный в желтый цвет комплекс превращается в бесцветный при добавлении HCl. Образование осадка гидроксида никеля не наблюдалось даже при pH 12. Эта ситуация существенно отличается от комплексов никель(II)-*cyclam*, которые постепенно разлагаются в щелочных условиях с осаждением гидроксида никеля [164]. Исследования методом ЯМР [164] показали, что бесцветный комплекс является парамагнитным, что согласуется с октаэдрическим d⁸ комплексом Ni(*cyclam*(OH)₄)L₂ (L – H₂O или ClO₄⁻). Напротив, комплекс желтого цвета имеет диамагнитные спектры ЯМР ¹H и ¹³C с расщеплением сигналов, характерным для *cyclam*(OH)₄ **54**. Электро-распылительный масс-спектрометрический анализ высокого разрешения (ESI-HRMS) показал присутствие иона [Ni(*cyclam*(O⁻)(OH)₃)]⁺ в качестве основной катионной частицы. В нейтральных условиях в растворе присутствуют как парамагнитные, так и диамагнитные комплексы, что следует из данных ЯМР ¹H и спектров УФ-видимой области.

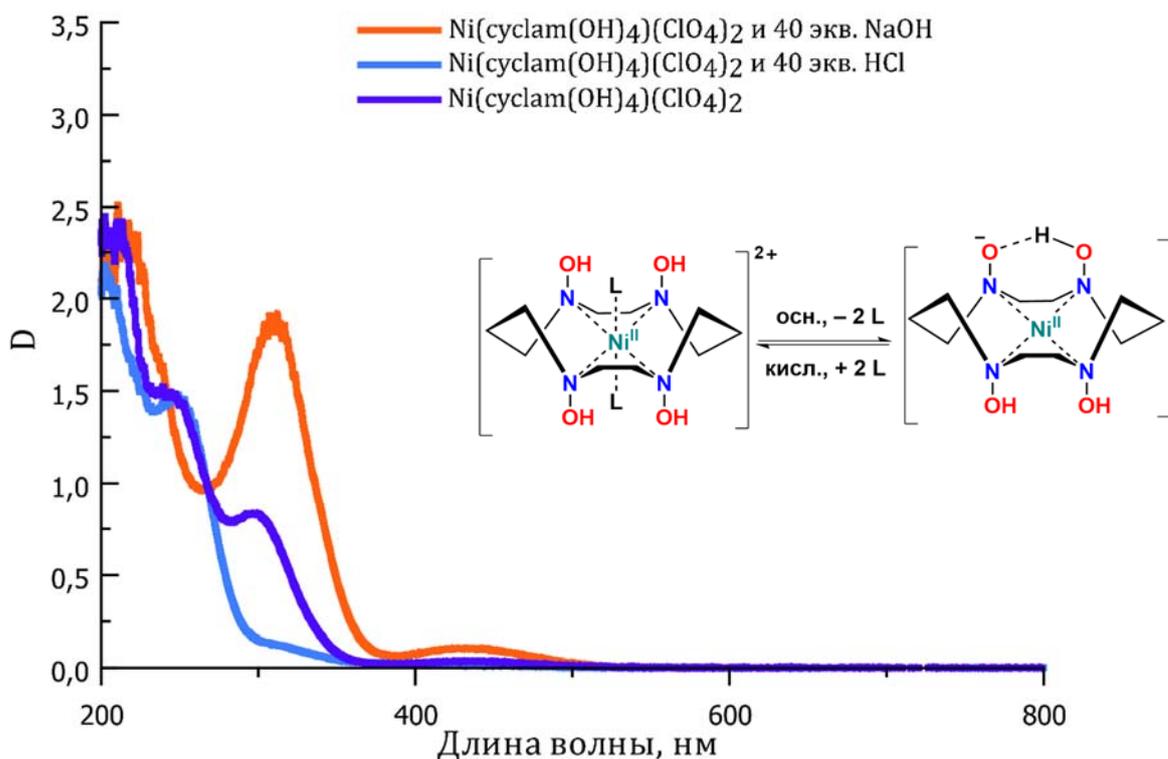


Рисунок 3.31. УФ-видимые спектры $Ni[cyclam(OH)_4](ClO_4)_2$ **75** в нейтральной (синяя кривая), кислой (голубая кривая) и щелочной (оранжевая кривая) средах

После многочисленных попыток кристаллизации депротонированного комплекса $Ni[cyclam(O^-)(OH)_3](ClO_4)_2$ **77** были выделены и охарактеризованы методом РСА монокристаллы комплекса **77** (Рисунок 3.32), состоящего из нейтральной и депротонированной молекул (1 : 1). Катион $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ **77** с депротонированным лигандом характеризуется плоско-квадратной геометрией вокруг никеля, который координируется четырьмя атомами азота (Рисунок 3.32). Атом кислорода депротонированного гидросиламина образует прочную водородную связь ($d\ OH \cdots O$ 2.519 Å) с соседней гидроксильной группой, делая хелатную структуру несколько похожей на комплексы диоксимата никеля(II) [165]. Образование депротонированного комплекса $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ **77**, в котором ион металла связан более прочно, чем в нейтральном комплексе, может объяснить предпочтительное комплексообразование Ni(II) с $cyclam(OH)_4$ **54** по сравнению с $cyclam$ **7** в экспериментах по конкурентному связыванию (Рисунок 3.28). Насколько нам известно, это первый структурно охарактеризованный комплекс никеля с депротонированным гидросиламиновым лигандом, в котором ион металла координирован только атомами азота.

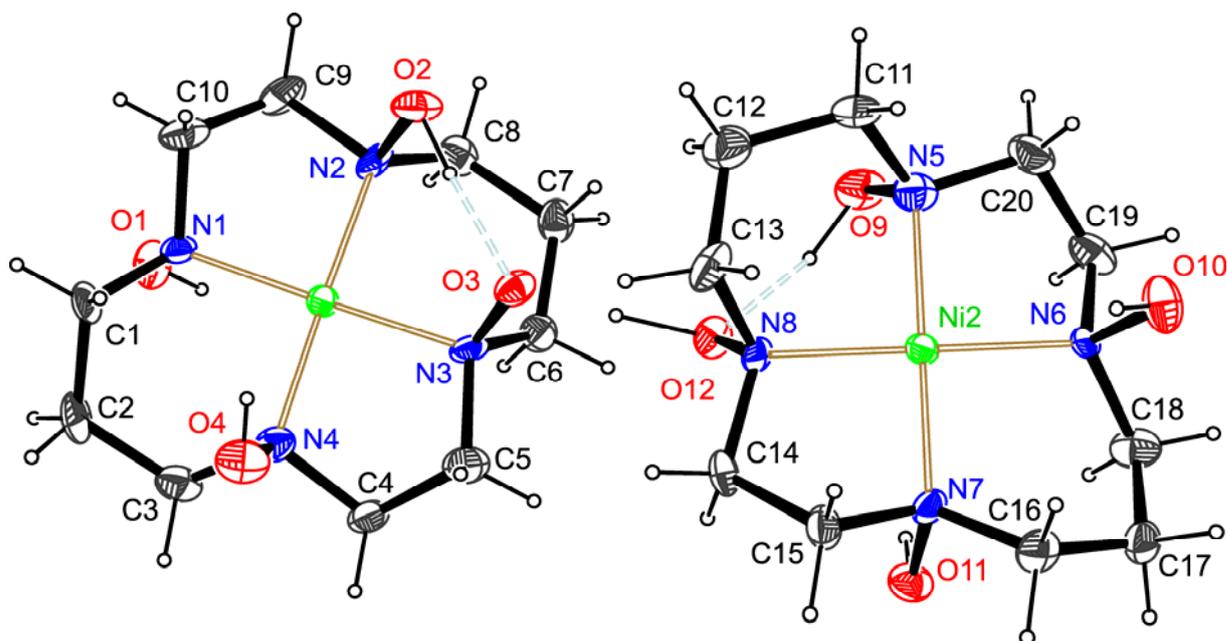


Рисунок 3.32. ORTEP представление комплекса $Ni[cyclam(OH)_4](ClO_4)_2 \cdot Ni[cyclam(O^-)(OH)_3](ClO_4) 77$

Для интерпретации изменений УФ-видимых спектров при депротонировании комплекса никель(II)- $cyclam(OH)_4$ и более полного изучения наблюдаемых явлений был проведен квантово-химический расчет.^{§§§} Структура катиона $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ была смоделирована с помощью функционала TPSSh DFT с использованием скалярно-релятивистского метода ZORA, а спектр поглощения $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ был рассчитан с использованием QD-SC-NEVPT₂ SA-CASSCF (10,9) для переходов d-d и TD-DFT с ω B97X-D для других переходов [166]. Наиболее интенсивный расчетный d-d-переход соответствует однократному возбуждению электрона с d_{xy} на $d_{x^2-y^2}$ – орбиталь, что характерно для плоско-квадратных комплексов [167]. Расчетный максимум поглощения приходится на 455 нм и хорошо согласуется с экспериментом (434 нм). Характерной особенностью комплекса $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ является сильный максимум поглощения при 309 нм (Рисунок 3.33, а), который не наблюдается в комплексах $Ni(cyclam(OH)_4)L_2$ 74 и 75 с нейтральным лигандом, а также в комплексах никель(II)- $cyclam$. Этот максимум был приписан только одному интенсивному переходу в этой области в расчетном спектре TD-DFT УФ-видимого спектра (290 нм). Рассчитанные заряды атомов с помощью анализа естественных орбитальных заселенностей (NPA) (Рисунок 3.33, а) показывают значительное уменьшение отрицательного заряда на

^{§§§} Квантово-химические расчеты осуществлены к.х.н., с.н.с. лаб №9 Головановым И.С.

депротонированном кислороде (+0.32) и уменьшение положительного заряда на Ni (-0.15). Этот факт свидетельствует о соответствии этого перехода переносу заряда, что также подтверждается разностью электронной плотности между пятым возбужденным состоянием и основным состоянием, а также данными полученными при анализе заселенностей естественных связывающих орбиталей (Рисунок 3.33, б). Таким образом, экспериментально наблюдаемый максимум при 309 нм был соотнесен с переносом заряда типа лиганд-металл (ПЗЛМ) с участием атома кислорода депротонированной гидросиламиновой группы.

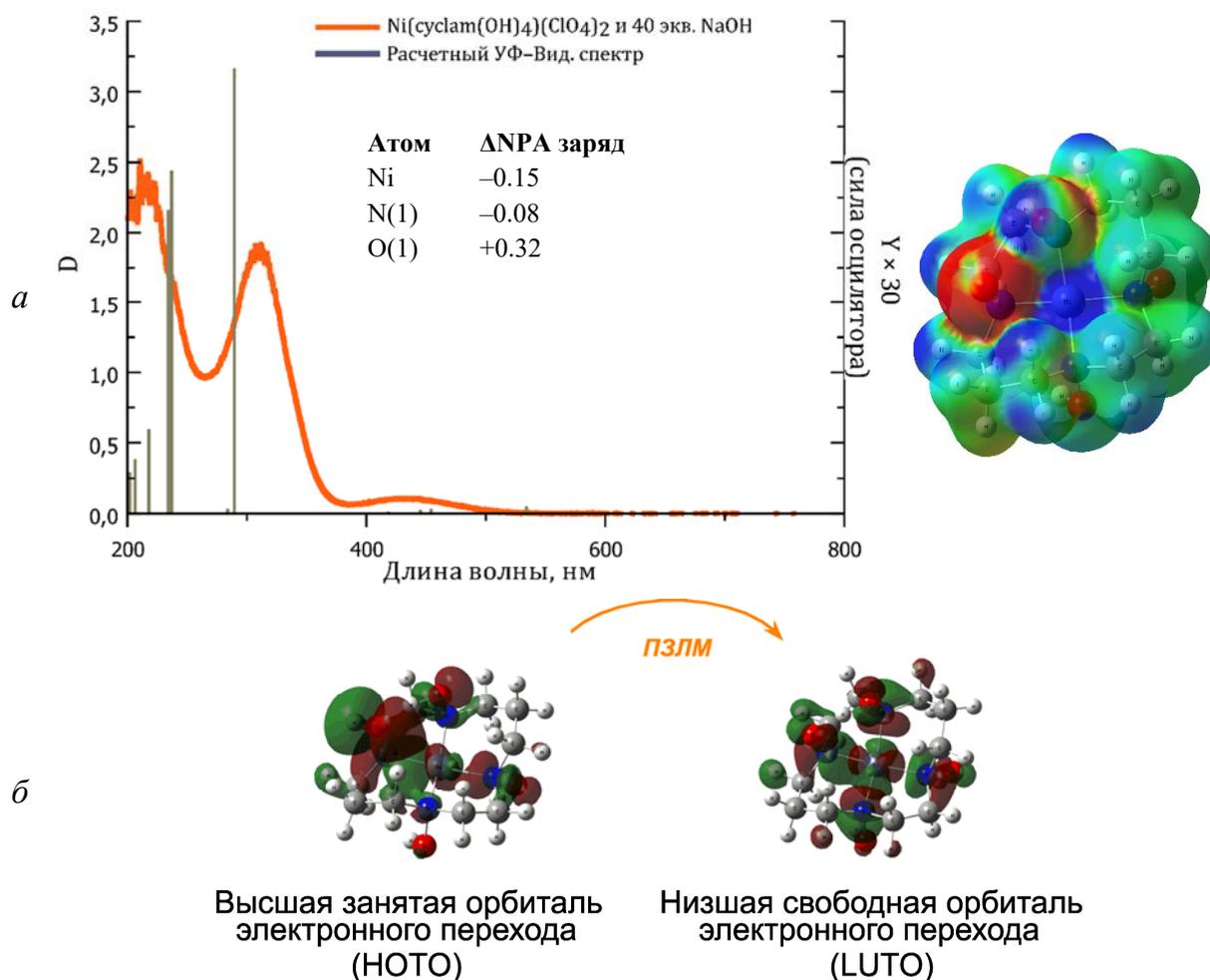


Рисунок 3.33. Рассчитанные заряды атомов с помощью анализа естественных орбитальных заселенностей, рассчитанный УФ-Вид. спектр (а); высшая занятая и низшая свободная орбитали, участвующие в переносе заряда лиганд-металл (б) комплекса $[Ni(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ 77

Легкое депротонирование гидросиламинового фрагмента может быть общей чертой макроциклических гидросиламиновых комплексов. Например, образование ионов $[M(cyclam(O^-)(OH)_3)]^+$ наблюдалось в ESI-HRMS для всех комплексов

металл-*cyclam*(ОН)₄ **71–76** (M = Ni, Cu, Mn и Zn). Для комплекса меди(II) в масс-спектрах также обнаружены дважды депротонированные частицы. Более того, для $\text{Cu}(\textit{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71** наблюдалось появление вышеупомянутой характеристической полосы ПЗЛМ при добавлении основания (KOH). Мы полагаем, что депротонированные комплексы металла с *cyclam*(ОН)₄ **54** могут обладать некоторыми интересными химическими свойствами, вероятно, напоминающими свойства известных кобалоксима и глиоксима никеля [168,169].

Приведенные данные показывают, что наличие нескольких гидроксиламиновых фрагментов в циклической структуре создает разнообразные возможности для координации с d-металлами. Варьируя размер кольца и число гидроксиламиновых групп в цикле возможно изменять тип координации переходного металла с O-координации (*tan*(O⁻)₃ **35** и *taad*(O⁻)₃ **36**) на N-координацию (*tacn*(ОН)₃ **53** и *cyclam*(ОН)₄ **54**). Более того, тип координации в таких соединениях оказывается ключевым для стабилизации определенной степени окисления переходного металла. Так, при O-координации депротонированными гидроксиламиновыми группами лиганда 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** происходит стабилизация высоких степеней окисления (+4) таких переходных металлов как Fe и Ni. Эта стабилизация настолько велика, что эти комплексы образуются из соответствующих солей Fe(III) и Ni(II) при окислении воздухом. В то же время N-координация в лиганде *cyclam*(ОН)₄ **54** обеспечивает бóльшую стабилизацию степени окисления (+2) для таких металлов как Ni и Mn. Особенностью этих комплексов *cyclam*(ОН)₄ является их способность к депротонированию без смены типа координации, но с образованием более прочных комплексов. Можно заключить, что координационная химия циклических и макроциклических полигидроксиламинов заметно отличается от таковой для аминоксидов, что прежде всего обеспечивается природой NOH-группы.

3.5 Каталитические свойства комплексов переходных металлов циклических и макроциклических поли-N-гидроксиламинов

Принимая во внимание окислительно-восстановительную активность гидроксиламиновых групп, можно ожидать, что N-OH фрагмент в комплексах с переходными металлами может внутримолекулярно способствовать процессам

окисления, увеличивая каталитическую активность таких соединений. С целью изучения таких свойств мы провели исследования каталитической активности полученных комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана **35** ($tan(OH)_3$) и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетразаадамантана **36** ($taad(OH)_3$), а также сравнительные исследования каталитической активности комплексов меди *cyclam* **7** и *cyclam*(OH)₄ **54** в аэробном окислении. Были рассмотрены две модельные каталитические реакции: окисление *n*-тиокрезола до *n, n'*-дитолилдисульфида (модель процесса Мерох в промышленности) и окислительное сочетание *N'*-фенилпропионогидразида **78** с образованием *N', N'*-дифенилпропионогидразида **79**.

3.5.1 Каталитическая активность в аэробном окислении тиолов комплексов 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана ($tan(OH)_3$) и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетразаадамантана ($taad(OH)_3$)

Превращение тиолов в дисульфиды является важной реакцией в различных областях: биологические процессы (например, редокс-пара глутатион/глутатиондисульфид), очистка нефти в промышленности (процесс Мерох), получение некоторых фармацевтических и агро-препаратов. Для осуществления этого превращения обычно используются сильные окислители, требующиеся в стехиометрических количествах, что приводит к пере-окислению и образованию побочных продуктов [170–172]. В природе же этот процесс осуществляется воздухом при катализе ферментом – тиол-оксидазой. Перспективной задачей тогда кажется разработка катализаторов, которые имитировали бы действие тиол-оксидазы и использовали воздух в качестве единственного окислителя. Катализаторы на основе железа, которое является нетоксичным и наиболее распространенным металлом на земле, получили много внимания в этом контексте [173,174]. Однако их эффективность обычно ограничивается высокой загрузкой катализатора, повышенными температурами реакции и переокислением.

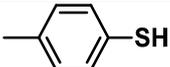
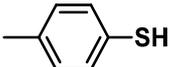
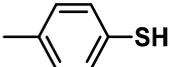
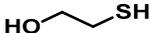
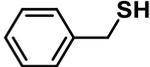
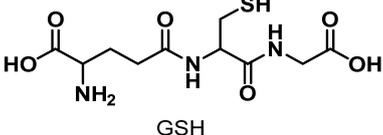
Обратимый характер восстановления, о котором говорилось ранее (см. главу 3.4.1) свидетельствует о том, что комплексы $[M(tacn)(tan(O^-)_3)]^+$, как и $[M(tacn)(taad(O^-)_3)]^+$ могут быть каталитически активными в аэробном окислении

соединений серы. Мы обнаружили, что все три комплекса (**66**, **67** и **68**) проявляли каталитическую активность в модельных реакциях по аэробному окислению *n*-тиокрезола в соответствующий дисульфид воздухом (Таблица 3.6). Комплекс железа **66** показал наибольшую каталитическую активность по отношению к *n*-тиокрезолу (Таблица 3.6, опыт 1). Несмотря на это он был малоактивен по отношению к алифатическим тиолам. Например, в реакции окисления гептантиола даже спустя 2 суток наблюдалось образование лишь малых количеств соответствующего дисульфида (~26% выход). В эксперименте окисления смеси 1:1 *n*-тиокрезола и гептантиола преимущественно образовывались дисульфид *n*-тиокрезола и смешанный дисульфид (по данным ГХ–МС), в то время как дисульфида гептантиола обнаружено не было. С комплексом никеля **67** для достижения полной конверсии тиокрезола требовался 1 экв. триэтиламина, как и с комплексом $[M(tacn)(taad(O^-)_3)]^+$ (Таблица 3.6, опыты 2 и 3). Несмотря на то, что комплексы **66** и **67** являются более активными катализаторами для окисления модельного тиола – *n*-тиокрезола, более эффективным катализатором аэробного окисления алифатических тиолов выступал именно железный комплекс **68**. Это хорошо согласуется с тем, что по данным ЦВА $[Fe(tacn)(taad(O^-)_3)]Cl$ **68** является более сильным окислителем ($E_{red} = -0.5$ В), чем железный и никелевый комплексы $tan(OH)_3$ ($E_{red} = -1$ В и -1.2 В соответственно). Исходя из полученных данных, применимость метода каталитического аэробного окисления тиолов к различным субстратам изучались на комплексе $[Fe(tacn)(taad(O^-)_3)]^+Cl^-$ **68**.

Таблица 3.6. Каталитическое аэробное окисление тиолов комплексами $M[(tacn)(tan(O^-)_3)]Cl$ **66**, **67** и $M[(tacn)(taad(O^-)_3)]Cl$ **68**

$$R-SH \xrightarrow[\text{катализатор}]{\begin{array}{c} O_2 \text{ (воздух)} \\ \text{основание} \\ \text{MeOH, к.т.} \end{array}} R-S-S-R$$

24 ч

Тиол	Основание	Катализатор., моль%	Выход ^a , %
1 	—	66 , 0.1 моль%	80 (>99 ^b)
2 	Et ₃ N (10 экв.)	67 , 0.5 моль%	78 (>99 ^b)
3 	Et ₃ N (1 экв.)	68 , 1 моль%	84 (>99 ^b)
4 	Et ₃ N (1 экв.)	68 , 5 моль%	80 (>95 ^c)
5 	Et ₃ N (1 экв.)	68 , 5 моль%	94 (>95 ^c)
6 	Et ₃ N (1 экв.)	68 , 5 моль%	72 (>99 ^b)
7  GSH	NaHCO ₃ (3 экв.)	68 , 5 моль%	83 (>95 ^c)

^aВыход, определенный после выделения продукта. ^bКонверсия определенная с помощью ГХ-МС.
^cКонверсия определенная с помощью ¹H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен)

Метод оказался применимым к структурно различным алифатическим тиолам, таким как *n*-гептантиол, бензилтиол, 2-меркаптоэтанол и глутатион (GSH) (Таблица 3.6, опыты 5–8). Добавление TEMPO к реакции, катализируемой железом, не приводило к снижению выхода дисульфида. Более того, в присутствии *N*-трет-бутилфенилнитрона спиновый захват тиольного радикала не наблюдался (согласно данным ЭПР). Эти наблюдения показывают, что радикальный путь, включающий одноэлектронное окисление тиола, вряд ли является основным. Анализ HRMS реакционной смеси через 24 ч выявил сильный пик для комплекса **68**, демонстрирующий, что он не превращается необратимо в другие соединения. Таким образом, мы полагаем, что сам комплекс является фактическим катализатором окисления тиолов.

На основе этих данных был предложен каталитический цикл Fe(II)/Fe(IV) (Схема 3.20). Реакция может начинаться с координации тиола на железе путем разрыва связи Fe–O (промежуточное соединение **A–1**, Схема 3.20). На следующей

стадии может происходить миграция серы к кислородному атому несвязанного гидроксилamina для образования промежуточного соединения **A-2** с одновременным восстановлением металлического центра. В качестве альтернативы, **A-2** может образовываться напрямую из комплекса **68** при атаке тионильного аниона на атом кислорода. Последующая атака тионильного аниона на атом серы в **A-2** приводит к образованию дисульфида и комплекса железа(II) **A-3**, который ре-окисляется воздухом для возобновления катализатора **68**. Следует отметить, что представленный на Схеме 3.20 механизм является гипотетическим, и для его доказательства требуются дальнейшие исследования (включая характеристику промежуточных соединений и расчеты DFT).

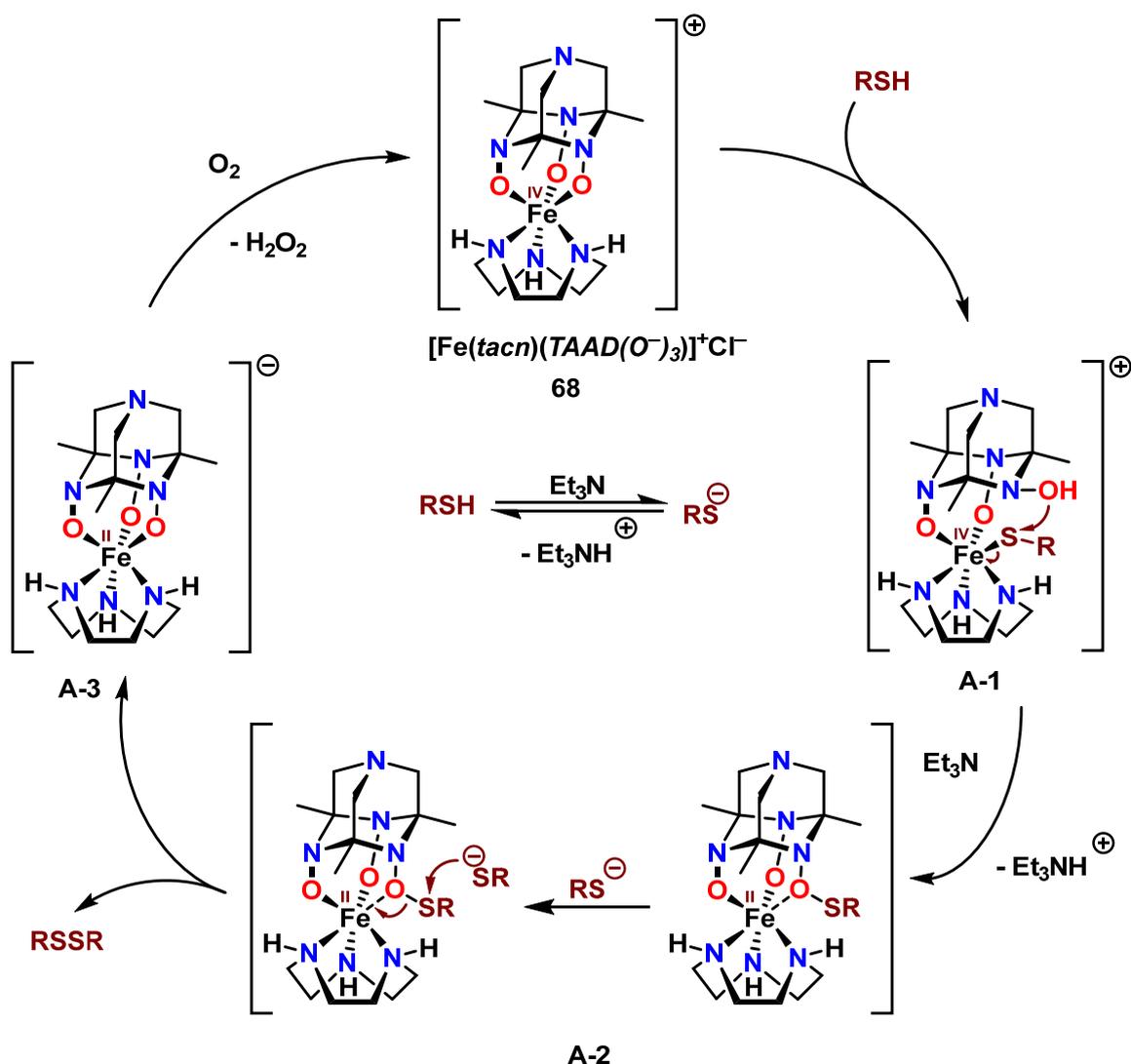


Схема 3.20. Предполагаемый механизм аэробного каталитического окисления тиолов до соответствующих дисульфидов с участием $[Fe(tacn)(taad(O^-)_3)]^+ Cl^-$ **68**

3.5.2 Каталитическая активность макроциклических гидроксиламиновых комплексов в реакциях аэробного окисления

Опираясь на опыт, полученный с комплексами **66–68**, мы предприняли также попытки изучения каталитической реакции комплексов *cyclam*(OH)₄. Известно, что комплексы макроциклических аминов с редокс-активными d-металлами катализируют различные реакции аэробного окисления за счет активации кислородом [175–177]. С учетом этого нами были проведены исследования по сравнению каталитической активности комплексов меди *cyclam* и *cyclam*(OH)₄ в аэробном окислении. Были рассмотрены две модельные каталитические реакции, а именно окисление *n*-тиокрезола до *n, n'*-дитолилсульфида [178] и окисление *N'*-ацил-*N*-фенилгидразина **78** до *N'*-ацил-*N, N*-дифенилгидразина **79** через образование азобензола. Ранее было показано, что комплексы меди(II) с макроциклическими *N*-лигандами являются эффективными катализаторами в этих процессах [179]. Кроме того, медьсодержащие металло-ферменты катализируют окислительное образование связей S–S посредством аэробного окисления тиолов в природе. Эксперименты проводились с 5-моль% катализаторов (Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71** или Cu(*cyclam*)Cl₂ **71a** с использованием воздуха в качестве окислителя (аэробная атмосфера, Рисунок 3.34).

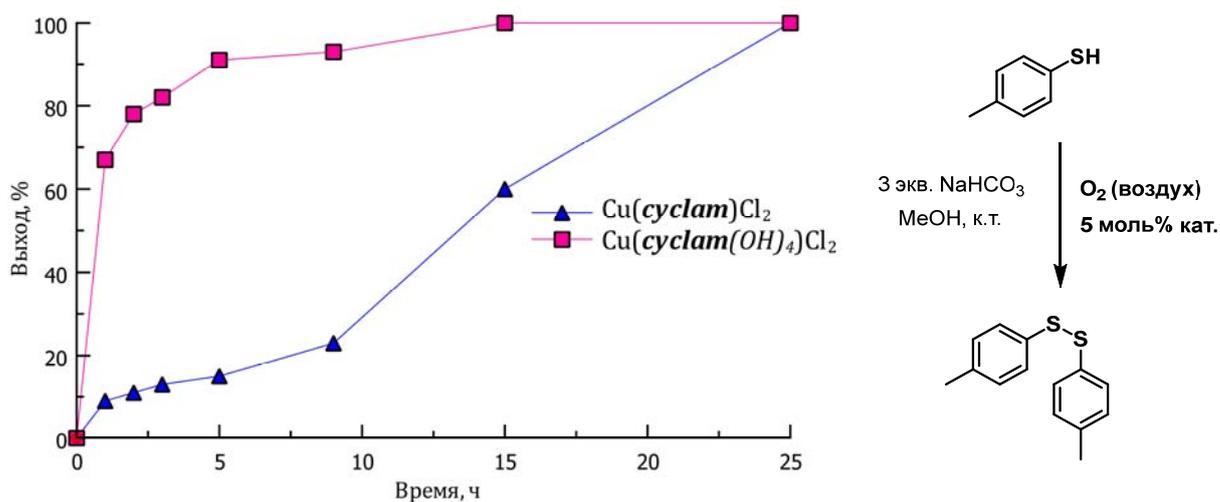


Рисунок 3.34. Каталитическое аэробное окисление тиолов медными комплексами *cyclam* **71a** и *cyclam*(OH)₄ **71**

В аэробном окислении *n*-тиокрезола как Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71**, так и Cu(*cyclam*)Cl₂ **71a** оказались активными, приводя к почти количественному выходу

n, n'-дитолилсульфида через 24 часа. Как следует из графиков зависимости выхода продукта от времени реакции, показанных на Рисунке 3.34, $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71** был приблизительно в три раза активнее соответствующего *cyclam*-комплекса в качестве катализатора. Для никелевого комплекса $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ такая активность не наблюдалась. В случае, когда реакция проводилась без основания значительной конверсии исходного тиола также не было обнаружено.

Более существенное отличие наблюдалось при аэробном окислении *N*-ацилфенилгидразина **78** (Рисунок 3.35). В данных экспериментах $\text{Cu}(\text{cyclam})\text{Cl}_2$ **71a** был малоактивен в качестве катализатора (выход менее 25%, конверсия ~30%), в то время как использование в качестве катализатора $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71** приводило к 90% выходу *N'*-ацил-*N, N*-дифенилгидразина **79** через 16 часов. Стоит отметить, что в отсутствие основания образование продукта в этом случае также не наблюдалось.

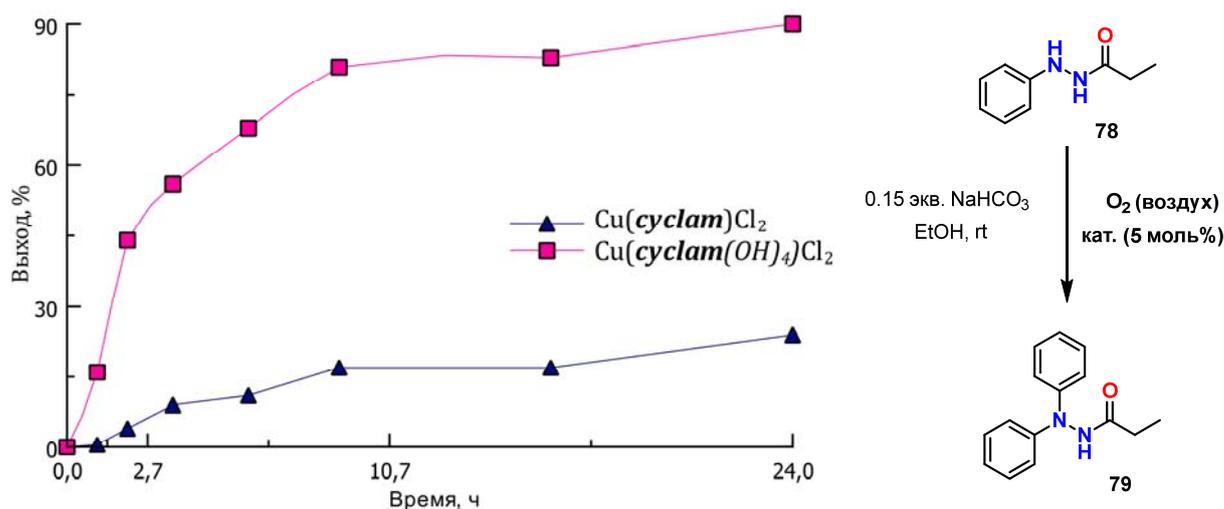


Рисунок 3.35. Каталитическое аэробное окисление *N*-ацил фенилгидразина медными комплексами *cyclam* **71a** и *cyclam*(OH)₄ **71**

Для получения представлений о механизмах этих реакции были проведены контрольные эксперименты и мониторинг методом УФ-видимой спектроскопии. Поскольку в отсутствие основания реакции не протекали, можно полагать, что депротонированный комплекс играет ключевую роль в этих процессах. Интересно, что депротонированный комплекс $\text{Cu}(\text{II})\text{-cyclam}(\text{OH})_4$ реагирует с воздухом, что приводит к исчезновению характерных сигналов в УФ-видимом спектре при 467 и 545 нм (Рисунок 3.36). Процесс относительно медленный, и заметные изменения в УФ-видимых спектрах проявляются только после примерно 4 часов воздействия

кислорода воздуха. Поскольку $\text{Cu}(\text{cyclam})\text{Cl}_2$ **71a** не реагирует в этих условиях с O_2 , вероятно, что активность по отношению к кислороду депротонированного $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71** обусловлена необратимым окислением групп $\text{N}-\text{O}^-$ через образование нитроксильных радикалов. После 24 часов воздействия воздуха комплекс полностью исчезает, образуя светло-коричневое соединение неизвестной природы, которое каталитически неактивно в аэробном окислении **78**.

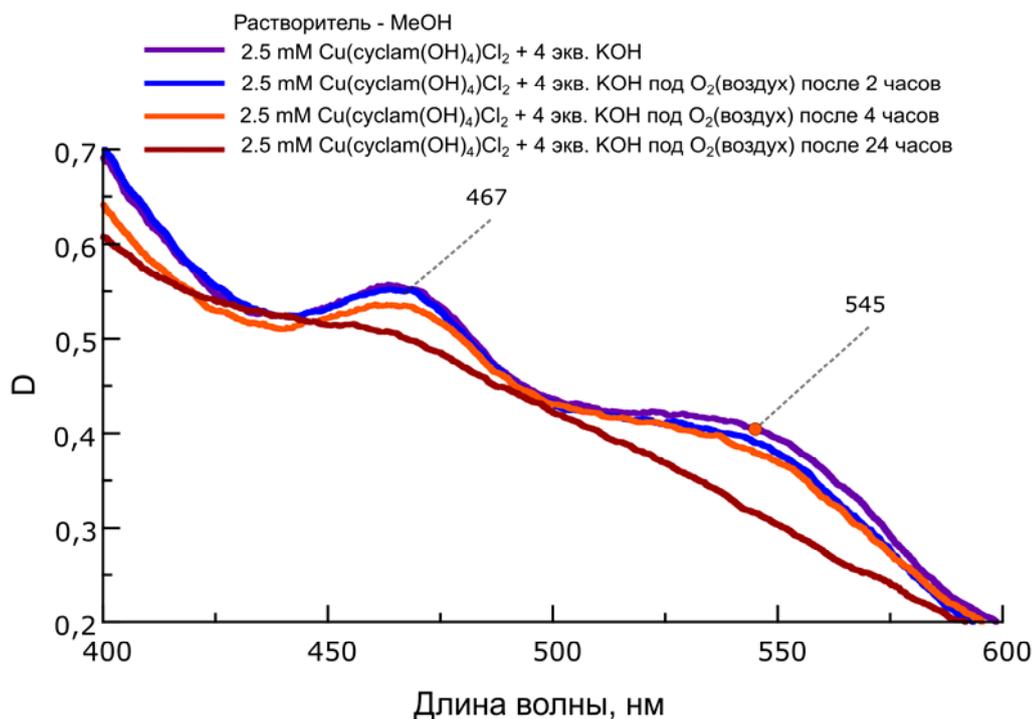


Рисунок 3.36. УФ-видимые спектры реакции депротонированного $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71** с кислородом воздуха в течение 24 часов

Исходя из литературных данных, мы предполагаем, что **78** обратимо связывается с комплексом $\text{Cu}(\text{II})-\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **71**, за которым следует окисление депротонированной группы гидросиламина и внутримолекулярный перенос атома водорода между гидразином $\text{N}-\text{H}$ и нитроксидом $\text{N}-\text{O}^\bullet$ через шестичленное переходное состояние (Схема 3.21) [132]. Таким образом, группы NOH являются ключевыми для переносов в аэробном окислении **78**. Азо-соединение, (1-(фенилдиазенил)пропан-1-он), образующееся в результате окисления **78**, подвергается $\text{Cu}(\text{I})$ -катализируемой реакции сочетания с выделением N_2 и метилбензоата по известному механизму [180].

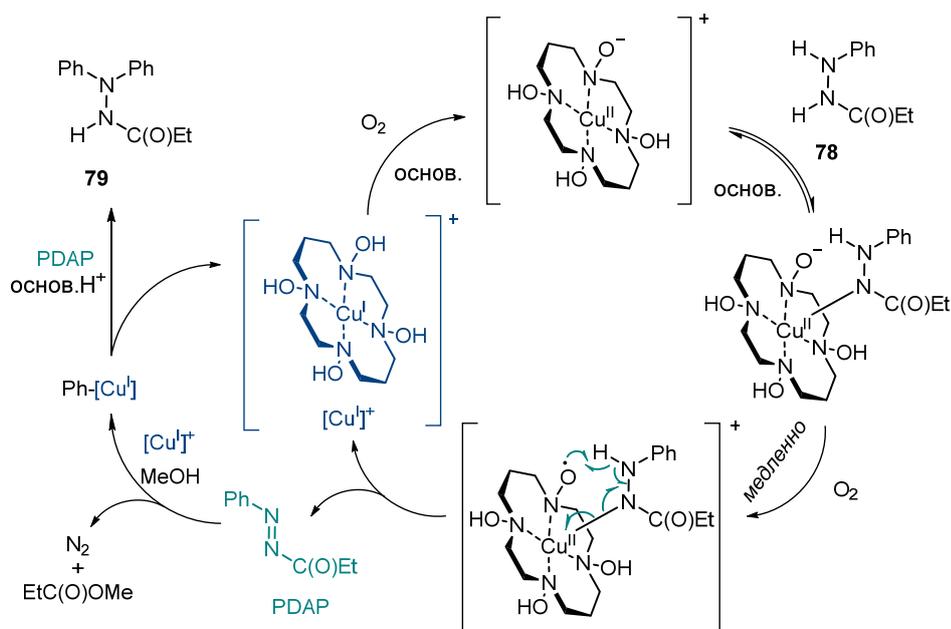


Схема 3.21. Предполагаемый механизм аэробного окисления *N*-ацилфенилгидразина 78, катализируемого $\text{Cu}(\text{syclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 71

Механизм каталитического аэробного окисления *p*-тиокрезола, вероятно, отличается. В реакции депротонированного $\text{Cu}(\text{syclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 71 и *p*-тиокрезола (в соотношении 1:1) дисульфид образуется мгновенно (Рисунок 3.37).

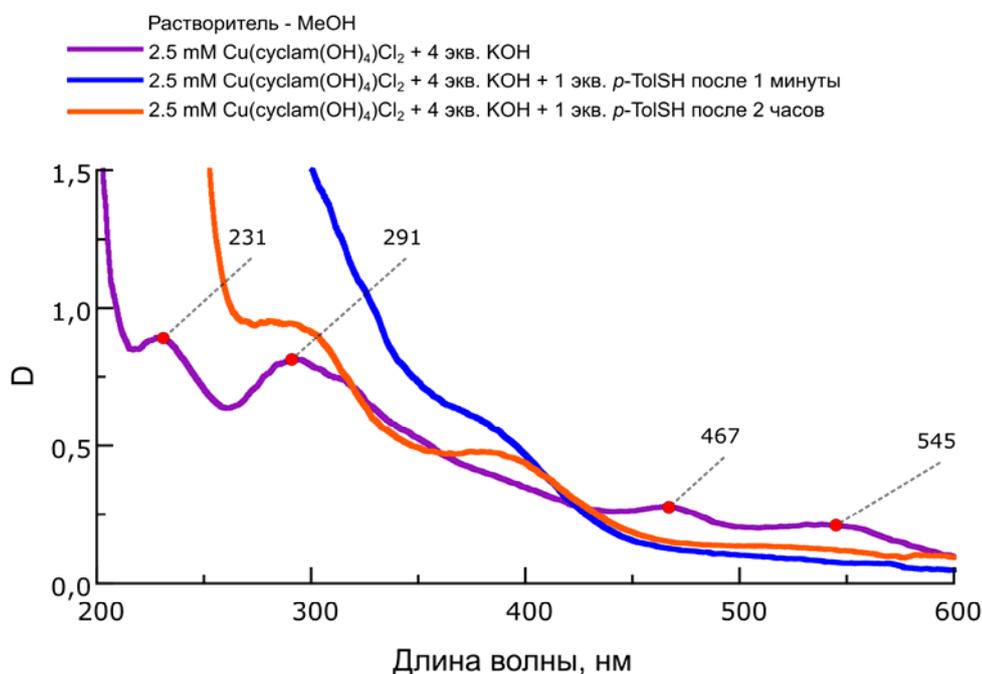


Рисунок 3.37 УФ-видимые спектры реакции депротонированного $\text{Cu}(\text{syclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 71 с 1 экв. *p*-тиокрезола в течение 2 часов

Мы считаем, что процесс Cu(II)-каталитического окисления тиолов, как в случае катализа комплексами *syclam*, так и в случае *syclam*(OH)₄, происходит через

образование связи Cu(II)–S и ее гетеролитический разрыв (Схема 3.22). Если это верно, то повышенная каталитическая активность Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71** может быть объяснена более быстрой стадией ре-окисления Cu(I) до Cu(II) под действием кислорода воздуха, которая является скоростью-лимитирующей стадией реакции. Вероятно, что различные электронные и конформационные эффекты *cyclam*(OH)₄ **54** по сравнению с *cyclam* **7** приводят к снижению окислительного потенциала соответствующего комплекса Cu(I).

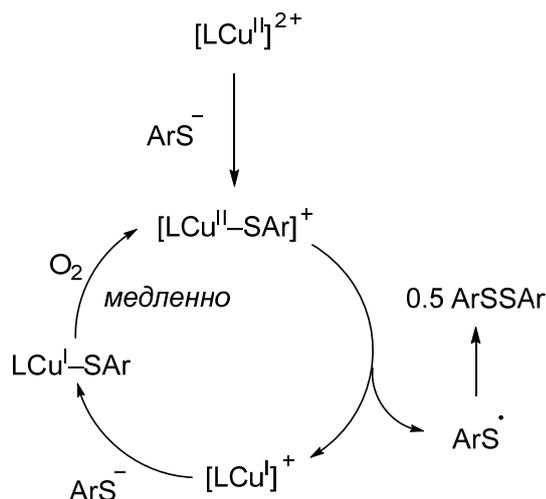


Схема 3.22. Предполагаемый механизм аэробного окисления *p*-тиокрезола, катализируемого Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **71**

Таким образом, координационные соединения переходных металлов с циклическими и макроциклическими поли-*N*-гидроксиламинами могут быть использованы в качестве катализаторов в некоторых реакциях аэробного окисления. Значительные различия в эффективности полученных металло-комплексных соединений по сравнению с амино-аналогами указывают на важность наличия гидроксиламиновых групп для проявления подобных свойств.

4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Общая информация. Все реакции проводились в стеклянной посуде, предварительно высушенной в печи при 150°C. Хлористый метилен, хлороформ и триэтиламин перегонялись над CaH₂; ТГФ перегонялся над LiAlH₄. петролейный эфир, этилацетат, ацетонитрил, диэтиловый эфир, изопропанол, этанол, ДМФА, фенол, бензол и метанол перегонялись без использования осушающих агентов. Пара-формальдегид и его дейтерированное производное, гидрохлорид гидроксилamina и его ¹⁵N-меченый аналог, пиперазин, *cyclam* **7**, 1,4,8,12-тетразациклопентадекан **8**, 1,4,7,10-тетразациклододекан (*cyclen*) **6**, триазациклотридекана тригидробромид, диэтилентриамин, 1,5,9-триазанонан, 1,3-дибромпропан, фталимид, 1,2-этандиол, 1,3-пропандиол, гидразин-гидрат, фенилгидразин, Oxone®, ^tBuOOH, пероксид водорода, MeO₃Re, *m*CPBA, дибензоилпероксид (75% водн.), бис-лауроилпероксид, метансульфонилхлорид, *n*-толилсульфонил хлорид, пропионовый ангидрид, WO₃O, щавелевая, бензойная, салициловая, никотиновая, пара-аминобензойная кислоты, *n*-тиокрезол, бензилтиол, 2-меркаптоэтанол, *n*-гептантиол, глутатион, 1,8-бис(диметил)нафталин, триэтиламин, гидроксид натрия, бромоводородная, соляная и серная концентрированные кислоты, а также Bu₄NPF₆, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NiCl₂•6H₂O, Ni(NO₃)₂•6H₂O, Ni(ClO₄)₂•6H₂O, ZnCl₂, Zn(NO₃)₂•6H₂O, CuCl₂•2H₂O, MnCl₂•4H₂O, MnBr₂, FeCl₃ и другие неорганические соли и кислоты были коммерческого качества и использовались без дополнительной обработки.

Спектры ЯМР регистрировались при комнатной температуре (если не указано иного) с использованием пиков остаточного растворителя в качестве внутренних стандартов. Указанная мультиплетность: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв. (квартет), п (пентет), м (мультиплет) и шир. (широкий). Данные динамического ЯМР регистрировались с одного образца с шагом в +10°C, начиная с 15°C. Обработка полученных спектров производилась в программе TopSpin 4.1.3 с помощью надстройки для полного анализа формы линии. С помощью полученных констант прямого и обратного процессов инверсии азота была вычислена энергия активации Гиббса этих процессов по уравнению Эйринга.

Магнитную восприимчивость парамагнитных комплексов железа оценивали методом Эванса в растворе CD₃OD при 305 К с использованием ЯМР-ампулы Вильмада с коаксиальной вставкой. Внутренняя (эталонная) ампула была

заполнена CD₃OD с Me₄Si (содержание примерно 1%), а внешняя ампула содержала раствор CD₃OD парамагнитного комплекса с известной концентрацией и таким же количеством Me₄Si. Молярную магнитную восприимчивость рассчитывали по разнице между химическим сдвигом Me₄Si в чистом CD₃OD и его сдвигом в растворе CD₃OD парамагнитного комплекса по стандартной методике метода Эванса [144].

Температура плавления определялась на столике Кофлера и не корректировалась. Исследования **масс-спектрометрии высокого разрешения** проводились с электро-распылением и времяпролетным детектором (TOF) для основных изотопов. Пики в **ИК-спектрах** с Фурье-преобразованием указываются в см⁻¹ с относительной интенсивностью: с. (сильный), ср. (средний), сл. (слабый), шир. (широкий), пл. (плечо). ГХ-МС проводили с использованием Chromatec 5000 с колонкой Agilent DB-1MS 122–0132. **УФ-видимые** спектры регистрировались с использованием спектрофотометра СФ2000 для растворов исследуемых соединений. Пики в УФ-видимых спектрах указываются в нм.

Циклическая вольтамперометрия (ЦВА) проводилась для 0.1 М растворов гексафторфосфата тетрабутиламмония в качестве вспомогательного электролита в диметилсульфоксиде (ДМСО) или диметилформамиде (ДМФА) с использованием потенциостата Metrohm Autolab PGSTAT128N с неразделенной трехэлектродной ячейкой (5 мл раствора) и скоростью сканирования 100 мВ/с. Платиновый дисковый электрод, использовавшийся в качестве рабочего электрода, тщательно полировался с помощью алюминиевой пасты с размером частиц 0.05 мкм, затем промывался в деионизированной воде при помощи ультразвука в течение двух минут перед каждым измерением. В качестве контр-электрода использовался платиновый дисковый электрод, а в качестве электрода сравнения – платиновая проволока. Компенсация *ohmic drop* осуществлялась с помощью внутреннего программного обеспечения. Для обеспечения надежности после измерений добавлялся ферроцен в качестве внутреннего стандарта. Пара Fc/Fc⁺ во всех случаях имела значение E^{1/2} = 0.32В относительно платиновой проволоки (0.1 В относительно Ag/AgCl). Растворы были тщательно деаэрированы путем пропускания через них аргона перед проведением ЦВА экспериментов и во время измерений.

Для комплексов M(*cyclam*(ОН)₄)X₂ измерения ЦВА проводились, приготовленных как описано ниже. Комплексы *cyclam*, используемые для измерений ЦВА, были получены по следующей процедуре: раствор соответствующей соли переходного металла (Ni(NO₃)₂•6H₂O, CuCl₂•2H₂O или ZnCl₂, 1 экв.) в MeOH

($c = 50$ мМ) добавляли в раствор *cyclam* (1 экв.) в MeOH ($c = 25$ мМ). Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, а твердый остаток сушили в вакууме (приблизительно 0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы, получая соответствующий комплекс $M(\text{cyclam})X_2$, который использовался без дальнейшей очистки.

Константы протонирования и стабильности были определены методом Ирвинга и Розотти [181] с использованием водных растворов всех компонентов. В экспериментах использовались начальные концентрации 0.002М для "металла" и лиганда, 0.01М HCl и 0.1М KOH. Ионная сила растворов была постоянной благодаря проведению экспериментов в растворе 0.01М KCl. Для измерения *pH* использовался *pH*-метр Checker® (HI 98103) от HANNA® instruments с калибровкой по стандартным растворам. Все измерения проводились три раза до получения сходимых результатов.

Для записи **Мёссбауэровских спектров** поглощения порошкообразных образцов использовался обычный спектрометр MC-1104Em, оснащенный специализированным криостатом с потоком азота. Спектры записывались без внешнего магнитного поля при атмосферном давлении и в температурном диапазоне от 90 К до 295 К в трансмиссионной геометрии с использованием источника $^{57}\text{Co}(\text{Rh})$ (MC07.114)^{****}. Для записи мёссбауэровского спектра поглощения 26 мг порошкообразного образца помещалось в тонкий алюминиевый контейнер (таблетку) квадратной формы с площадью 0.3 см². Плоскость таблетки располагалась перпендикулярно направлению распространения гамма-лучей. Изомерные сдвиги указаны относительно $\alpha\text{-Fe}$ (фольга) (30 мкм MRA.2.6)^{†††}. Симуляция экспериментальных данных проводилась с использованием программы Univem MS.

Квантово-химические расчеты проводились с использованием программы Gaussian 16 Rev C.01 [182] или ORCA 4.2.1 [183]. Для оптимизации геометрии и расчета термодинамики комплексов **66–68** использовались функционал DFT BP86 с эмпирической поправкой на дисперсию GD3BJ и базисным набором *lorgetzp set*. Анализ колебательных частот был проведен для всех оптимизированных структур. Все соединения характеризовались только реальными колебательными частотами.

**** URL: <https://ritverc.com/en/products> (Дата обращения: 01.02.2024)

Расчеты проводились в метаноле (модель SMD) в соответствии с подходом Мартина и др. [184]. Данные из экспериментов PCA для всех комплексов (без аниона хлора и растворителя) использовались в качестве начальных точек для оптимизации геометрии. Начальные заряды атомов металлов были выбраны в соответствии со структурой полученной методом PCA. Интерпретация состояния окисления металла в оптимизированных структурах DFT проводилась на основе магнитных моментов атомов по Малликену. Для расчета Мёссбауэровских изомерных сдвигов использовалась калибровка согласно Ромельт и др. [185], а процедура оптимизации геометрии и расчета электронной плотности на ядре Fe была взята из работы Бьёрнсон и др. [186]. Релятивистические эффекты были учтены с помощью ZORA. Расчеты проводились в воде (модель CPCM). Градиент электрического поля был рассчитан [187] для всех обсуждаемых структур в виде одной точечной задачи. Для расчета использовался функционал DFT TPSS с базисным набором DKH-def2-QZVPP для Fe и базисным набором def2-TZVP для других атомов.

Для комплекса 77 оптимизация геометрии и анализ колебательных частот проводились с помощью ORCA с использованием функционала DFT TPSSh с эмпирической поправкой на дисперсию D3BJ. Для Ni использовался базисный набор ZORA-def2-TZVPP, SARC/J, а для остальных атомов – ZORA-def2-SVP, SARC/J. Релятивистические эффекты учитывались с помощью ZORA с одноцентровым приближением. Все соединения характеризовались только реальными колебательными частотами.

Расчет d-d переходов был выполнен в программе ORCA с использованием SA-CASSCF(10,9). УФ-видимые спектры поглощения диамагнитного катиона $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)^+]$ и парамагнитного дикатиона $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)]^{2+}$ было рассчитано с использованием QD-SC-NEVPT2 SA-CASSCF(10,9) для d-d переходов. Начальные орбитали для SA-CASSCF(10,9) расчета были получены на основе устойчивой волновой функции UHF с использованием OO-RI-MP2 для естественных связывающих орбиталей. При расчетах использовалась аппроксимация RI с опцией nofrozencore и базисные наборы def2-TZVPP def2-TZVPP/C. В SA-CASSCF(10,9); в расчете усреднялись первые десять триплетных состояний и первые семь синглетных состояний. Коррекция энергии CASSCF на электронную корреляцию была вычислена с использованием теории QD-SC-NEVPT2 (формализм Накано). Все расчеты проводились в одной точке, на основе оптимизированной ZORA геометрии.

Расчет возбужденных состояний ЛМПЗ проводили с использованием TD-DFT. УФ-видимые спектры поглощения $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)^+]$ были рассчитаны с использованием программы Gaussian с использованием TD-DFT с функционалом $\omega\text{B97X-D}$ и базисным набором Def2TZVPP на всех атомах. Расчет выполнен для одной точки на основе оптимизированной ZORA геометрии, чтобы получить 20 наименьших возбужденных состояний диамагнитного катиона $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)]^+$. Затем были рассчитаны заряды атомов NPA (два набора: один – для основного состояния, другой – для пятого возбужденного состояния), естественные орбитали перехода и разность электронной плотности (между основным состоянием и пятым возбужденным состоянием). Тот же протокол вычислений использовался для парамагнитного дикатиона $[\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)]^{2+}$.

Рентгеноструктурный анализ. Для $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **72**, $\text{cyclam}(\text{OH})_4 \cdot 2\text{HCl}$ интенсивности отражений собраны при температуре 100K на четырехкруговом дифрактометре Rigaku Synergy S снабженном детектором HyPix600HE, используя графитовый монохроматизатор и Cu K_α -излучение. Интенсивность данных была проинтегрирована и скорректирована на поглощение и затухание программой CrysAlisPro^{†††}. Для $\text{Cu}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **71**, $\text{cyclam}(\text{OH})_4 \cdot 2\text{HBr}$ **61**, $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2 \times \text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)\text{ClO}_4$ **77** интенсивности отражений были измерены с помощью CCD Bruker Quest. Для $\text{tacn}(\text{OBz})_3$ **40** и $[\text{Zn}(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2](\text{NO}_3)_2$ **70** интенсивности отражений были измерены с помощью детектора Photon III на дифрактометре Bruker AXS D8 QUEST. Для $[\text{Ni}_2(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-O}_2\text{CPh})(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2\text{Cl}_2]$ **69**, $\text{cyclam}(\text{OBz})_4$ **46**, $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Br}_2 \times 1.33\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **73**, $\text{Zn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **76**, $\text{cyclam}(\text{OH})_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{MeOH}$ **60**, $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ **75** интенсивности отражений были измерены с помощью CCD Bruker APEXII DUO.

Структуры были решены прямыми методами с использованием SHELXT [188] и оптимизированы по F2 с использованием SHELXL-2018 [189], а также уточнены с использованием пакета XL9 с использованием метода наименьших квадратов в программе Olex2 [190]. Все не-водородные атомы уточнены с использованием индивидуальных анизотропных параметров. Положения атомов водорода (за исключением принадлежащих к NH и OH группам) были рассчитаны и уточнены в изотропном приближении с использованием модели "прикрепленного" атома. Графические материалы были подготовлены с использованием программ Olex2,

††† CrysAlisPro. Version 1.171.41.106a. Rigaku Oxford Diffraction, 2021.

Mercury, Ortep и Crystal Explorer. На изображениях, показанных в главе 2, атомы водорода, кроме атомов групп NH и OH, опущены вместе с незначительными компонентами неупорядоченных фрагментов, неводородные атомы показаны в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%. Соответствующие cif-файлы доступны в Кембриджской базе структурных данных по приведенным CCDC номерам.

Исходные данные ЦВА, УФ-Вид. спектров, каталитических реакций макроциклических комплексов **69–77**, **80** могут быть получены по следующей ссылке URL: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41467-023-43530-6/MediaObjects/41467_2023_43530_MOESM3_ESM.xlsx (Дата обращения 01.02.2024). Копии спектров ЯМР, копии данных масс-спектрометрии высокого разрешения, ГХ-МС, мессбауэровской спектроскопии, исходные данные квантово-химических расчетов могут быть получены по следующим ссылкам URL:

1: https://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.inorgchem.0c03362/suppl_file/ic0c03362_si_001.pdf; 2: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41467-023-43530-6/MediaObjects/41467_2023_43530_MOESM1_ESM.pdf; 3: <https://www.rsc.org/suppdata/d2/nj/d2nj03012h/d2nj03012h1.pdf>; 4: <https://www.rsc.org/suppdata/d1/dt/d1dt04104e/d1dt04104e1.pdf> (Дата обращения 01.02.2024).

4.1. Экспериментальная часть к главе 3.1

4.1.1 Синтез исходных соединений

Общая процедура получения тозилатов триаминов 10–11

К охлажденному на ледяной бане раствору соответствующего триамина (1.0 экв.) в воде (1.25 M) постепенно добавляли NaOH (3.0 экв.), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 35°C. В этот раствор добавляли по каплям раствор TsCl (3.0 экв.) в диэтиловом эфире (примерно 2 M). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Образовавшийся белый осадок фильтровали, несколько раз промывали водой и сушили при пониженном давлении (около 0.5 мм рт.ст.) с использованием CaCl₂. Образующийся трис-тозилат получали в виде белой пены.

N, N', N''-Тритозил-диэтилентриамин 10

Получен в соответствии с общей процедурой из 5.5 г (29.1 ммоль) TsCl, 1.0 г (9.7 ммоль) диэтилентриамина и 1.16 г (29.1 ммоль) NaOH. Выход: 5.0 г (8.8 ммоль, 91%). Белое твердое вещество. T_{пл} = 174–175°C.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 7.67 (д. и шир., $J = 8.1$ Гц, 6H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$ и 2 NH), 7.56 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.39 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.36 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 3.10 – 2.97 (м, 4H, 2 CH_2), 2.91 – 2.77 (м, 4H, 2 CH_2), 2.38 (с, 9H, 3 CH_3). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [85].

1,5,9-Триозил-1,5,9-триазанонан 11

Получен в соответствии с общей процедурой из 4.36 г (22.9 ммоль) TsCl , 1.0 г (7.6 ммоль) 1,5,9-триазанонана и 0.91 г (22.9 ммоль) NaOH . Выход: 4.0 г (6.8 ммоль, 89%). Белое твердое вещество. $T_{\text{пл}} = 116\text{--}117^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 7.68 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.62 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.58 – 7.47 (шир. м, 2H, NH), 7.37 (д, $J = 7.6$ Гц, 6H, 6 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2.95 (т, $J = 7.4$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.69 (шир. т, $J = 7.1$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.37 (с, 3H, CH_3), 2.36 (с, 6H, 2 CH_3), 1.64 – 1.46 (м, 4H, 2 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [191].

Общая процедура получения тозилатов гликолей 12–13

К хорошо перемешиваемой смеси TsCl (2.4 экв.) и соответствующего диола (1 экв.) при нагревании до 40°C добавляли по каплям раствор NaOH в воде (40% в/в, 14.3 экв.) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 40°C . Затем полученную смесь выливали в избыток воды (примерно вдвое больше объема реакционной смеси). При необходимости, добавляли дополнительный объемы воды для полного растворения осадка. Продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×30 мл). Органическую фазу осушали с помощью Na_2SO_4 , растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток сушили при пониженном давлении (около 0.5 мм рт.ст.), получая бис-тозилат в виде белого твердого вещества.

1,2-Этандиола дитозилат 12

Получен в соответствии с общей процедурой из 22.1 г (116 ммоль) TsCl , 3.0 г (48.3 ммоль) 1,2-этандиола и 69.1 г (691.2 ммоль) NaOH . Выход: 6.0 г (16.3 ммоль, 34%). Белое твердое вещество. $T_{\text{пл}} = 124\text{--}125^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.73 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.33 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 4.18 (с, 4H, 2 CH_2), 2.45 (с, 6H, 2 CH_3). Физические свойства и

спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [85].

1,3-Пропандиола дитозилат 13

Получен в соответствии с общей процедурой из 6.0 г (31.5 ммоль) TsCl, 1.0 г (13.1 ммоль) 1,3-пропандиола и 18.8 г (188 ммоль) NaOH. Выход: 3.1 г (8.1 ммоль, 61%). Белое твердое вещество. $T_{пл} = 92-93^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 7.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.32 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 4.04 (т, $J = 6.0$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.42 (с, 6H, 2 CH_3), 1.97 (п, $J = 6.0$ Гц, 2H, CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [85].

N-(3-Бромпропил)фталимид 14

Смесь фталимида (491 мг, 3.34 ммоль, 0.67 экв.), 1,3-дибромпропана (1 г, 4.95 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (922 мг, 6.68 ммоль, 1.35 экв.) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов (до исчезновения светло-зеленого цвета). Затем добавили 10 мл воды, и продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×25 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1), получая 518 мг (57%) *N*-(3-бромпропил)фталимида **14** в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC) δ , м.д.: 7.83 (дд, $J = 5.4, 3.1$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.71 (дд, $J = 5.5, 3.1$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 3.82 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2), 3.40 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H, CH_2), 2.24 (п, $J = 6.8$ Гц, 2H, CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [86].

1,17-Фталимидо-5,9,13-тритозил-5,9,13-триазагептадекан 15

Раствор *N*-(3-бромпропил)фталимида **14** (2.2 г, 8.0 ммоль) в ДМФА (0.37 М) был добавлен к смеси K_2CO_3 (5.5 г, 40 ммоль, 15 экв.) и 1,5,9-тритозил-1,5,9-триазанонана **11** (1.5 г, 2.5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (0.17 М) при комнатной температуре. Смесь приобрела светло-зеленый цвет. После 36 часов реакцию смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1, $R_f = \sim 0.5$), получая 1.8 г (1.86 ммоль, 74%)

1,17-фталимида-5,9,13-триазагептадекана **15** в виде аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC) δ , м.д.: 7.80 (дд, $J = 5.5, 3.0$ Гц, 4Н, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.69 (дд, $J = 5.5, 3.1$ Гц, 4Н, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.65 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.63 (д, $J = 8.3$ Гц, 4Н, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.30 (д, $J = 8.2$ Гц, 2Н, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.27 (д, $J = 8.3$ Гц, 4Н, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 3.67 (т, $J = 7.2$ Гц, 4Н, 2 CH_2), 3.26 – 3.06 (м, 12Н, 6 CH_2), 2.41 (с, 3Н, CH_3), 2.40 (с, 6Н, 2 CH_3), 1.99 – 1.82 (м, 8Н, 4 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [86].

1,5,9,13,17-пентатозил-1,5,9,13,17-пентаазэйкозан 16

Смесь 1,17-фталимида-5,9,13-триазагептадекана **15** (1.8 г, 1.88 ммоль, 1 экв.) и гидразин-гидрата (0.75 г, 15 ммоль, 8 экв.) в этаноле (45 мл) кипятили в течение 48 часов. После полного исчезновения следов исходного вещества (контроль с помощью ТСХ, петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1), реакционную смесь отфильтровали, а растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток растворяли в насыщенном растворе NaCl , и продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×40 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (4 мл) с добавлением хлороформа до полного растворения. В полученный раствор добавляли TsCl (0.68 г, 3.6 ммоль, 2 экв.), затем – 40% раствор NaOH (0.14 г, 3.6 ммоль, 2 экв.) в воде (по каплям). Через 4 часа смесь смешивали с холодной водой (20 мл), и продукт экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×15 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl , высушивали над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1:1→ этилацетат), получая 1.39 г (1.37 ммоль, 77%) 1,5,9,13,17-пентатозил-1,5,9,13,17-пентаазэйкозана **16** в виде аморфного твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC) δ , м.д.: 7.72 (д, $J = 8.0$ Гц, 4Н, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 6Н, 6 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.33 – 7.22 (м, 10Н, 10 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 5.44 (т, $J = 6.4$ Гц, 2Н, 2 NH), 3.20 – 3.03 (м, 12Н, 6 CH_2), 3.02 – 2.89 (м, 4Н, 2 CH_2), 2.41 (с, 9Н, 3 CH_3), 2.39 (с, 6Н, 2 CH_3), 1.93 – 1.70 (м, 8Н, 4 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [86].

Общая процедура получения тозилатов симметричных циклических полиаминов 17, 20–21

Смесь мелко измельченного и высушенного K_2CO_3 (10 экв.), *N*-тозилированного полиамина (1 экв.) и тозилированного диола (1.2 экв.) перемешивали при комнатной температуре в ДМФА (0.02 М относительно K_2CO_3) в течение 24–96 часов (контроль с помощью ТСХ, CH_2Cl_2). По завершении реакции осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении до примерно 1/10 исходного объема. Остаток разбавляли водой (примерно в 5 раз больше объема остатка) и охлаждали при 0–5°C до образования осадка. Воду декантировали, осадок промывали 2 раза водой (примерно 1/2 объема отфильтрованной воды). Водную фазу промывали дважды CH_2Cl_2 (объем 1:1). Органическую фазу объединяли с осадком и, при необходимости, разбавляли дополнительным количеством CH_2Cl_2 до полного растворения, осушали с помощью Na_2SO_4 и упаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток сушили при пониженном давлении (примерно 0.5 мм рт.ст.), получая сырой продукт в виде белой пены. Для аналитических целей продукты перекристаллизовывали из большого количества метанола.

1,3,5-Тритозил-1,3,5-триазациклононан 17

Получен в соответствии с общей процедурой из 2.22 г (3.39 ммоль) 1,3,5-тритозил-1,3,5-триазанонана, 1.60 г (4.32 ммоль) 1,2-этандиола дитозилата и 5.43 г (39.27 ммоль) K_2CO_3 (время реакции – 48 часов). Выход: 1.49 г (2.52 ммоль, 64%). Белое твердое вещество.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 7.72 (д, $J = 8.3$ Гц, 6H, $CH_{Aром}$), 7.35 (д, $J = 7.9$ Гц, 6H, $CH_{Aром}$), 3.44 (с, 12H, 6 CH_2), 2.46 (с, 9H, 3 CH_3). Физические свойства и спектральные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [192].

1,5,9-Тритозил-1,5,9-триазациклододекан 20

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.6 г (1.01 ммоль) 1,4,8-тритозил-1,4,8-триазанонана, 0.47 г (1.2 ммоль) 1,3-пропандиола дитозилата и 1.4 г (10.1 ммоль) K_2CO_3 (время реакции – 48 часов). Выход: 0.45 г (0.7 ммоль, 70%). Белое твердое вещество. $T_{пл} = 170–171^\circ C$.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 7.65 (д, $J = 7.9$ Гц, 6H, 6 $CH_{Aром}$), 7.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 6H, 6 $CH_{Aром}$), 3.21 (т, $J = 6.7$ Гц, 12H, 6 CH_2), 2.43 (с, 9H, 3 CH_3), 1.91 (п, $J = 6.8$ Гц, 6H, 3 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [192].

1,5,9,13,17-Пентатозил-1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозана 21

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.23 г (0.22 ммоль) 1,5,9,13,17-пентатозил-1,5,9,13,17-пентаазаэйкозана **16**, 0.1 г (0.27 ммоль) 1,3-пропандиол-дитозилата **13** и 0.3 г (2.2 ммоль) K_2CO_3 . Выход: 0.11 г (0.1 ммоль, 46%). Белое твердое вещество. Т.п. = 211–213°C.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 7.66 (д, $J = 8.1$ Гц, 10H, 10 $CH_{Aром.}$), 7.31 (д, $J = 8.1$ Гц, 10H, 10 $CH_{Aром.}$), 3.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 20H, 10 CH_2), 2.42 (с, 15H, 5 CH_3), 1.94 (п, $J = 7.1$ Гц, 10H, 5 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР соответствуют данным, приведенным в литературе [193].

Общая процедура получения тозилатов несимметричных циклических полиаминов 18–19

Генерация динатриевых солей три-тозилированных триаминов: свежеприготовленный этилат натрия (2 экв.) был быстро добавлен в суспензию три-тозилированного триамина (1 экв.) в кипящем этаноле (0.75 М). После добавления растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток сушили в вакууме (примерно 0.5 мм рт.ст.). Полученная динатриевая соль три-тозилированного триамина использовалась без последующей очистки.

Макроциклизация: динатриевую соль три-тозилированного триамина (1 экв.) из предыдущего этапа нагревали в ДМФА (0.1 М) до 110°C. Затем добавляли по каплям раствор дитозилированного диола (1 экв.) в ДМФА (0.2 М). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 110°C. После полного исчезновения следов исходного вещества (контроль с помощью ТСХ, CH_2Cl_2), смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали при пониженном давлении примерно до 1/4 исходного объема. Добавляли холодную дистиллированную воду (примерно 3 объема исходного раствора), и охлаждали при 0–5°C до полного осаждения продукта. Водную фазу декантировали, а оставшийся твердый продукт растворяли в CH_2Cl_2 . Раствор осушали с помощью Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (примерно 0.5 мм рт.ст.) до образования стеклообразного вещества. Затем к остатку добавляли этанол (примерно 3 мл на 500 мг) и нагревали до кипения до образования суспензии белого кристаллического порошка продукта. После охлаждения осадок фильтровали, сушили в вакууме (примерно 0.5 мм рт.ст.), получая продукт в виде белого твердого вещества.

1,4,7-Тритозил-1,4,7-триазациклодекан 18

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.5 г (0.88 ммоль) 1,4,7-три-тозилдиэтилен триамина, 0.34 г (0.88 ммоль) 1,3-пропандиола дитозилата и 0.12 г (1.77 ммоль) EtONa. Выход: 0.37 г (0.61 ммоль, 69%). Белое твердое вещество. $T_{пл} = 222-224^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) HSQC) δ , м.д.: 7.72 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.69 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.31 (д, $J = 8.2$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 3.37 (с, 8H, 4 CH_2), 3.20 (шир. т, $J = 5.5$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.42 (с, 9H, 3 CH_3), 2.24 – 2.13 (м, 2H, CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [191].

1,4,8-Тритозил-1,4,8-триазациклоундекан 19

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.5 г (0.84 ммоль) 1,4,8-тритозил-1,4,8-триазанонана, 0.31 г (0.84 ммоль) 1,2-этандиола дитозилата и 0.11 г (1.68 ммоль) EtONa. Выход: 0.38 г (0.61 ммоль, 72%). Белое твердое вещество. $T_{пл} = 211-213^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC) δ , м.д.: 7.68 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.63 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.31 (д, $J = 8.0$ Гц, 4H, 4 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 7.30 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H, 2 $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 3.42 (т, $J = 6.9$ Гц, 4H, 2 CH_2), 3.27 (с, 4H, 2 CH_2), 2.99 (т, $J = 5.6$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.42 (с, 9H, 3 CH_3), 1.90 (п, $J = 6.3$ Гц, 4H, 2 CH_2). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [87].

Общая процедура снятия тозилных защит с получением гидробромидов циклических полиаминов 22–26

Смесь *N*-тозилированного макроциклического полиамина (1 экв.), фенола (4 экв. на один атом азота) и бромоводородной кислоты (48% масс., 40 экв. на один атом азота) кипятили в токе аргона в течение 96–144 часов (контроль с помощью ТСХ) с обратным холодильником. После полного исчезновения следов исходного вещества реакционную смесь переносили в делительную воронку и трижды промывали диэтиловым эфиром (5 объемов исходного объема для каждой промывки). Водную фазу отделяли и упаривали при пониженном давлении до примерно 1/5 исходного объема. К остатку добавляли этанол (примерно 1/2 объема исходной бромоводородной кислоты), а полученную смесь выливали в охлажденный диэтиловый эфир (примерно 3 объема исходной бромоводородной кислоты). Осадок

фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакууме (примерно 0.5 мм рт.ст.), получая чистую гидробромидную соль макроциклического полиамина.

1,4,7-Триазациклононан тригидробромид 22

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.7 г (1.2 ммоль) 1,4,7-тритозил-1,4,7-триазациклононана **17**, 1.46 г (15.5 ммоль) фенола и 24.2 г (16 мл, 143.4 ммоль) 48% HBr. Выход: 0.3 г (0.81 ммоль, 68%). Бледно-оранжевое твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ, м.д.: 3.37 (с, 1H). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [191].

1,4,7-Триазациклодекан тригидробромид 23

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.5 г (0.8 ммоль) 1,4,7-тритозил-1,4,7-триазациклодекана **18**, 1.01 г (10.7 ммоль) фенола и 16.7 г (11 мл, 99.1 ммоль) 48% HBr. Выход: 0.16 г (0.42 ммоль, 51%). Бледно-желтое твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, D₂O) δ, м.д.: 3.39 – 3.33 (м, 4H, 2 CH₂), 3.33 – 3.26 (м, 8H, 4 CH₂), 2.07 (п, *J* = 6.0 Гц, 2H, CH₂) (NH протоны не наблюдались из-за обмена с D₂O). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [191].

1,4,8-Триазациклоундекан тригидробромид 24

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.43 г (0.69 ммоль) 1,4,8-тритозил-1,4,8-триазациклоундекана **19**, 0.85 г (9 ммоль) фенола и 13.9 г (9.5 мл, 82.7 ммоль) 48% HBr. Выход: 0.2 г (0.5 ммоль, 72%). Бледно-желтое твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, D₂O) δ, м.д.: 3.34 – 3.23 (м, 8H, 4 CH₂), 3.25 (с, 4H, 2 CH₂), 2.05 (п, *J* = 6.1 Гц, 4H, 2 CH₂) (NH протоны не наблюдались из-за обмена с D₂O). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [87].

1,5,9-Триазациклододекан тригидробромид 25

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.29 г (0.45 ммоль) 1,5,9-тритозил-1,5,9-триазациклододекана **20**, 0.56 г (5.9 ммоль) фенола и 9.2 г (6.0 мл, 54.5 ммоль) 48% HBr. Выход: 0.12 г (0.29 ммоль, 63%). Бледно-желтое твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, D₂O) δ, м.д.: 3.41 (т, *J* = 6.7 Гц, 12H, 6 CH₂), 2.28 (п, *J* = 6.7 Гц, 6H, 3 CH₂). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [192].

1,5,9,13,17-Пентаазациклоэйкозан пентагидробромид 26

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.85 г (0.8 ммоль) 1,5,9,13,17-пентатозил-1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозана, 1.5 г (16 ммоль) фенола и 27 г (18 мл, 160 ммоль) 48% HBr. Выход: 0.37 г (0.53 ммоль, 66%). Бледно-желтое твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) δ, м.д.: 3.41 (т, *J* = 7.4 Гц, 20H, 10 CH₂), 2.30 (п, *J* = 7.4 Гц, 10H, 5 CH₂). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [193].

4.1.2 Синтез монозамещенных макроциклических полиаминов

Общая процедура получения трижды Вос-защищенных циклических полиаминов 27–28

К перемешиваемому раствору макроциклического полиамина (1 экв.) в CH₂Cl₂ (16 mM) постепенно добавляли раствор Вос₂O (2.5 экв.) в CH₂Cl₂ (80 mM) при комнатной температуре. Реакционную смесь выдерживали примерно 24 часа. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, и продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Hex : EtOAc = 9 : 1 → 1 : 1 → EtOAc).

Трис-трет-бутил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан-1,4,8-трикарбоксилат 27

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.1 г (0.5 ммоль) циклама **7** и 0.27 г (1.25 ммоль) Вос₂O. Выход: 0.14 г (0.27 ммоль, 66%). Аморфное твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, HSQC, COSY, смесь ротамеров) δ, м.д.: 3.44 – 3.32 (шир. м, 4H, 2 CH₂), 3.27 (т, *J* = 6.3 Гц, 8H, 4 CH₂), 2.76 (т, *J* = 5.2 Гц, 2H, CH₂), 2.59 (шир. т, *J* = 5.5 Гц, 2H, CH₂), 2.00 – 1.79 (шир. м, 2H, CH₂), 1.74 – 1.60 (шир. м, 2H, CH₂), 1.43 (с, 27H, 3'Bu), 1.35 – 0.71 (шир. м, 1H, NH). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [93].

Трис-трет-бутил-1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7-трикарбоксилат 28

Получен в соответствии с общей процедурой из 0.11 г (0.64 ммоль) циклена **6** и 0.35 г (1.6 ммоль) Вос₂O. Выход: 0.25 г (0.52 ммоль, 98%). Аморфное твердое вещество.

¹H NMR (300 МГц, CDCl₃, HSQC, COSY, смесь ротамеров) δ, м.д.: 3.69 – 3.52 (шир. м, 4H, 2CH₂), 3.45 – 3.14 (шир. м, 8H, 4 CH₂), 2.91 – 2.78 (шир. м, 4H, 2 CH₂), 1.45 (с, 9H, 'Bu), 1.43 (с, 18H, 2 'Bu), 1.21 – 0.71 (шир. м, 1H, NH). Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [93].

Общая процедура ацилирования/сульфонирования трижды Вос-защищенных циклических полиаминов для получения соединений 29–31

К раствору три-Вос-защищенного макроциклического полиамина (1 экв.) в CH_2Cl_2 (0.3 М) добавляли Et_3N (1.3 экв.). Затем, при поддержании температуры смеси реакции ниже 5 °С (ледяная баня) по каплям добавляли соответствующий ангидрид/ацилхлорид (1.3 экв.). После добавления реакционную смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении, а продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Hex : EtOAc = 9 : 1 → 6 : 1 → 1 : 1 → EtOAc).

Трис-трет-бутил-11-пропионил-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан-1,4,8-трикарбоксилат 29

Получен в соответствии с общей процедурой из 57 мг (0.11 ммоль) трис-Вос-циклама **27**, 15 мг (21 мкл, 0.15 ммоль) Et_3N и 19 мг (19 мкл, 0.15 ммоль) пропионового ангидрида. Выход: 63 мг (0.11 ммоль, 98%). Аморфное твердое вещество.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC, смесь ротамеров) δ , м.д.: 1.08 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 1.36 – 1.48 (м, 27H, 3 C(Me)₃), 1.60 – 1.80 (м, 4H, 2 CH₂), 2.28 (кв., $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.20 – 3.51 (шир. м, 16H, 8 CH₂N). ^{13}C ЯМР (76 МГц, CDCl_3 , HSQC, смесь ротамеров) δ , м.д.: 9.6 (COCH₂CH₃), 26.1 (CH₂CH₃), 28.4 (2 CH₂), 28.5 (3 C(Me)₃), 46.2–49.5 (шир., 8 CH₂N), 79.8 (3 C(Me)₃), 155.4 (C(O)O), 155.8 (C(O)O), 156.0 (C(O)O), 173.5 (C(O)Et). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7]^+$ 557.3909; найдено 557.3905.

Трис-трет-бутил-11-(метилсульфонил)-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан-1,4,8-трикарбоксилат 30

Получен в соответствии с общей процедурой из 57 мг (0.11 ммоль) трис-Вос-циклама **27**, 15 мг (21 мкл, 0.15 ммоль) Et_3N и 17 мг (12 мкл, 0.15 ммоль) метансульфонилхлорида. Выход: 63 мг (0.11 ммоль, 96%). Аморфное твердое вещество.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , HSQC, смесь ротамеров) δ , м.д.: 1.45 (с, 27H, 3 C(Me)₃), 1.68 – 1.92 (м, 4H, 2 CH₂), 2.78 (с, 3H, S(O)₂Me), 3.12 – 3.46 (шир. м, 16H, 8 CH₂N). ^{13}C ЯМР (76 МГц, CDCl_3 , HSQC, смесь ротамеров) δ , м.д.: 28.5 (2CH₂), 28.6 (3 C(Me)₃), 35.4 (шир., S(O)₂Me), 45.5–49.5 (шир., 8 CH₂N), 79.8 (C(Me)₃), 80.0 (C(Me)₃),

80.0 (C(Me)₃), 155.8 (3 C=O). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₂₆H₅₁N₄O₈S]⁺ 579.3422; найдено 579.3409.

Трис-трет-бутил-10-пропионил-1,4,7,10-тетразациклододекан-1,4,7-трикарбоксилат 31

Получен в соответствии с общей процедурой из 240 мг (0.51 ммоль) трис-Вос-циклена **28**, 67 мг (92 мкл, 0.66 ммоль) Et₃N и 86 мг (85 мкл, 0.66 ммоль) пропионового ангидрида. Выход: 246 мг (0.47 ммоль, 92%). Аморфное твердое вещество.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, HSQC, смесь ротамеров) δ, м.д.: 1.10 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.43 (с, 18H, 2 C(Me)₃), 1.44 (с, 9H, C(Me)₃), 2.29 (кв., J = 7.4 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.18 – 3.65 (шир. м, 16H, 8 CH₂N). ¹³C ЯМР (76 МГц, CDCl₃, HSQC, смесь ротамеров) δ, м.д.: 9.6 (CH₂CH₃), 26.6 (CH₂CH₃), 28.5 (2 C(Me)₃), 28.6 (C(Me)₃), 49.7, 50.3 и 51.5 (3 шир., 8 CH₂N), 80.2 (C(Me)₃), 80.3 (C(Me)₃), 80.4 (C(Me)₃), 155.5 (3 C(O)O) (углерод C(O)N не наблюдается из-за уширения). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₂₆H₄₉N₄O₇]⁺ 529.3596; найдено 529.3588.

Общая процедура синтеза тригидрохлоридов циклических полиаминов 32–34

К раствору трис-Вос-защищенного макроциклического полиамина (1 экв.) в EtOH (1 М) по каплям добавляли 2М водный раствор HCl (избыток, 50 экв.), при этом температура реакции поддерживалась около 0°C. После добавления реакцию смесь отогревали до комнатной температуры и выдерживали в течение 6 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме масляного насоса (приблизительно 0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы, получая тригидрохлоридную соль.

1-Пропионил-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан тригидрохлорид 32

Получен в соответствии с общей процедурой из 63 мг (0.11 ммоль) трис-трет-бутил-11-пропионил-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан-1,4,8-трикарбоксилата **29** и 2.8 мл (50 экв., 5.7 ммоль) 2М соляной кислоты. Выход: 41 мг (0.11 ммоль, 99%). Бледно-розовое твердое вещество. T_{пл} > 250°C.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, HSQC) δ, м.д.: 0.97 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 1.77 – 2.10 (шир. м, 2H, CH₂), 2.10 – 2.28 (м, 2H, CH₂), 2.36 (кв., J = 7.4 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.13 – 3.42 (шир. м, 8H, 4 CH₂N), 3.42 – 3.62 (шир. м, 6H, 3 CH₂N), 3.61 – 3.86 (м, 2H, CH₂NC(O)Et) (NH протоны не наблюдаются из-за обмена с D₂O). ¹³C ЯМР (76 МГц,

D₂O, HSQC) δ , м.д.: 8.6 (CH₂CH₃), 18.8 (CH₂), 23.8 (CH₂), 26.4 (CH₂CH₃), 37.9 (CH₂N), 38.7 (CH₂N), 41.3 (CH₂N), 41.6 (CH₂N), 41.9 (CH₂N), 42.7 (CH₂N), 43.0 (CH₂N), 46.4 (CH₂N), 178.6 (C=O). ИК (KBr): 3481 (с., шир.), 2842 (с., шир.), 2098 (сл.), 2043 (сл.), 1963 (ср.), 1638 (с., пл.), 1484 (с., пл.), 1375 (с.), 1338 (сл.), 1312 (с.), 1252 (с.), 1210 (с.), 1186 (ср.), 1126 (ср.), 1066 (с.), 1020 (ср., пл.), 926 (сл.), 890 (сл., пл.), 820 (сл.), 797 (сл.), 772 (ср., пл.), 613 (сл., пл.), 550 (ср.), 516 (сл.), 460 (сл.) см⁻¹. ESI-HRMS m/z: [M-2HCl-Cl]⁺ рассчитано для [C₁₃H₂₉N₄O]⁺ 257.2336; найдено 253.2337.

1-(Метилсульфонил)-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан тригидрохлорид 33

Получен в соответствии с общей процедурой из 156 мг (0.28 ммоль) трис-трет-бутил-11-(метилсульфонил)-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан-1,4,8-трикарбоксилата **30** и 6.7 мл (50 экв., 13.5 ммоль) 2М соляной кислоты. Выход: 99 мг (0.27 ммоль, 97%). Бледно-розовое твердое вещество. T_{разл.} = 245°C.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, HSQC) δ , м.д.: 2.06 – 2.20 (м, 2H, CH₂), 2.23 – 2.34 (м, 2H, CH₂), 3.11 (с, 3H, S(O)₂Me), 3.27 – 3.51 (м, 10H, 5 CH₂N), 3.57 (с, 4H, 2 CH₂N), 3.67 (т, J = 5.7 Гц, 2H, CH₂NMs) (NH протоны не наблюдались из-за обмена с D₂O). ¹³C ЯМР (76 МГц, D₂O, HSQC) δ , м.д.: 19.7 (CH₂), 24.7 (CH₂), 34.3 (S(O)₂Me), 38.9 (NCH₂CH₂N), 39.4 (NCH₂CH₂N), 42.2 (CH₂N), 42.7 (CH₂N), 43.6 (CH₂N), 45.5 (CH₂N), 46.9 (CH₂NMs), 48.3 (CH₂N). ИК (KBr): 3420 (с., шир.), 3059 (с., шир.), 1947 (сл.), 1583 (с., пл.), 1459 (с., пл.), 1370 (с.), 1340 (с., пл.), 1213 (с., пл.), 1147 (с., пл.), 1097 (сл.), 1041 (с., пл.), 967 (с.), 914 (с., пл.), 834 (сл.), 779 (с., пл.), 735 (ср.), 697 (сл.), 661 (ср.), 525 (с., пл.), 487 (сл.), 456 (сл.) см⁻¹. ESI-HRMS m/z: [M-2HCl-Cl]⁺ рассчитано для [C₁₁H₂₇N₄O₂S]⁺ 279.1849; найдено 279.1850.

1-Пропионил-1,4,7,10-тетразациклододекан тригидрохлорид 34

Получен в соответствии с общей процедурой из 248 мг (0.47 ммоль) трис-трет-бутил-10-пропионил-1,4,7,10-тетразациклододекан-1,4,7-трикарбоксилата **31** и 11.8 мл (50 экв., 23.5 ммоль) 2М соляной кислоты. Выход: 157 мг (0.47 ммоль, 99%). Бледно-розовое твердое вещество. T_{пл} > 250°C.

¹H NMR (300 МГц, D₂O, HSQC) δ , м.д.: 1.09 (т, J = 7.4 Гц, 3H, CH₂CH₃), 2.50 (кв., J = 7.4 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.12 – 3.27 (м, 8H, 4 CH₂N), 3.27 – 3.39 (м, 4H, 2 CH₂N), 3.57 – 3.84 (шир. м, 4H, CH₂NC(O)Et). ¹³C NMR (76 МГц, D₂O, HSQC) δ , м.д.: 8.5 (CH₂CH₃), 27.1 (CH₂CH₃), 43.5 (CH₂CH₂NC(O)Et, ушир.), 43.9 (CH₂CH₂NC(O)Et, ушир.), 44.5 (2CH₂N), 45.7 (CH₂NC(O)Et и 2CH₂N), 47.4 (CH₂NC(O)Et, ушир.), 179.5 (C(O)). ИК (KBr): 3433 (ср., шир.), 3050 (с., шир.), 2068 (сл.), 1653 (с., пл.), 1610 (с.,

пл.), 1361 (с., пл.), 1296 (с., пл.), 1273 (ср.), 1211 (с., пл.), 1131 (с.), 1107 (ср.), 1078 (с., пл.), 1006 (ср.), 956 (с.), 910 (ср.), 859 (ср.), 815 (с.), 786 (с.), 759 (с.), 594 (с., пл.), 546 (с.), 489 (с.), 444 (сл.) см^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-2\text{HCl}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}]^+$ 229.2023; найдено 229.2017.

4.1.3 Синтез поли-*N*-гидроксиламинов циклического и макроциклического рядов

4.1.3.1 Синтез 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана и его аналогов

1,3,5-Тригидрокси-1,3,5-триазинана гидрохлорид 35

В насыщенный раствор гидроксиламина гидрохлорида (100 мг, 1.44 ммоль) в H_2O (0.1 мл) добавляли параформальдегид (43 мг, 1.44 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании почти до кипения в закрытом сосуде в течение 15 минут до образования прозрачного раствора. Полученный раствор концентрировали в вакууме (80 мм рт.ст., 40°C). Затем к остатку добавляли 150 мкл этанола, и смесь оставили в холодильнике при 4°C в течение 24 часов. Образовавшийся осадок отделяли от маточного раствора, промывали этанолом (3x150 мкл) и сушили в вакууме (0.2 мм рт.ст., 25°C), получая 34 мг (выход 42%) $\text{tan}(\text{OH})_3\cdot\text{HCl}$ в виде белого твердого вещества. $T_{\text{пл}} = 108\text{--}112^\circ\text{C}$. Внимание: продукт начинает разлагаться выше 50°C в вакууме (0.1 мм рт.ст.). ^1H ЯМР спектр $\text{tan}(\text{OH})_3\cdot\text{HCl}$ соответствует литературным данным [89].

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ , м.д.: 4.61 (с, 6H, 3 CH_2). ^{13}C NMR (75 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 74.3 (CH_2). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 136.0717; найдено 136.0718. ИК (KBr): 3242 (с., шир.), 3034 (с., пл.), 2835 (с., шир.), 2622 (с.), 2523 (ср.), 2419 (сл.), 1541 (с.), 1405 (с., шир.), 1348 (ср.), 1307 (сл.), 1253 (сл.), 1203 (с.), 1178 (с.), 1131 (с.), 1039 (с.), 973 (с.), 947 (с.), 889 (с.), 796 (с.), 709 (ср.), 622 (сл., шир.), 557 (с.), 503 (ср.), 431 (с.) см^{-1} . Элементный анализ.: рассчитано для $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$: C, 21.00; H, 5.87; N, 24.49. найдено: C, 21.16; H, 5.78; N, 23.86. Монокристаллические образцы $\text{tan}(\text{OH})_3\cdot\text{HCl}$, пригодные для рентгеноструктурного анализа, были получены путем перекристаллизации из горячего этанольного раствора.

Синтез $^{15}\text{N}_3$ - $\text{tan}(\text{OH})_3\cdot\text{HCl}$ 35a

Получен из ^{15}N -гидроксиламина гидрохлорида (100 мг, 1.42 ммоль) и параформальдегида (43 мг, 1.44 ммоль). Получено 33 мг (выход 39%).

FT-IR (KBr): 3253 (с., шир.), 3035 (с., пл.), 2828 (с., шир.), 2662 (с.), 2612 (с.), 2511 (ср.), 2420 (сл.), 1539 (с.), 1402 (с., шир.), 1349 (с.), 1303 (сл.), 1246 (сл.), 1169 (с.), 1119 (ср.), 1020 (с.), 962 (ср.), 941 (с.), 882 (с.), 793 (с.), 691 (ср.), 621 (шир.), 554 (с.), 535 (ср.), 502 (ср.), 427 (с.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_3\text{H}_{10}^{15}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 139.0628; найдено 139.0649.

Синтез D_6 -tan(OH) $_3$ •HCl 35б

Получен из гидроксилamina гидрохлорида (100 мг, 1.44 ммоль) и D_2 -параформальдегида (46 мг, 1.44 ммоль). Получено 40 мг (выход 47%).

ИК (KBr): 3254 (с., шир.), 2828 (с., шир.), 2612 (с.), 1540 (с.), 1429 (с., шир.), 1374 (с.), 1205 (с.), 1182 (ср.), 1150 (с.), 1097 (с.), 1040 (с.), 1011 (с.), 986 (с.), 889 (ср.), 817 (с., пл.), 744 (с.), 690 (ср.), 618 (шир.), 533 (ср.), 515 (с.), 417 (ср.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_3\text{H}_4\text{D}_6\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 142.1093; найдено 142.1088.

4.1.3.2 Синтез бензоилокси- и других ацилокси-производных циклических и макроциклических полиаминов

Общая процедура синтеза N -бензоилоксилированных циклических и макроциклических полиаминов 37–48 (условия 4).

В круглодонной колбе смешивали раствор (25 мМ) циклического полиамина или его соли (1 экв.) в хлористом метиле и Cs_2CO_3 ($3 \times n$ экв., n – количество NH групп в исходном полиамине). К полученной перемешиваемой суспензии добавляли 75% $(\text{PhCOO})_2$ ($2 \times n$ экв., водн. стаб.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли воду (объем, равный объему реакционной смеси). Сырой продукт экстрагировали хлористым метилом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, осушали (Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

Общая процедура синтеза N -бензоилоксилированных циклических и макроциклических полиаминов 37–48 (условия 7).

В круглодонную колбу помещали раствор (25 мМ) циклического полиамина или его соли (1 экв.) в хлористом метиле, Cs_2CO_3 (1 экв.) и мелко измельченный K_2CO_3 ($[3 \times n - 1]$, n – количество NH групп в исходном полиамине). К полученной перемешиваемой суспензии добавляли 75% $(\text{PhCOO})_2$ ($2 \times n$ экв., водн. стаб.), затем воду ($20 \times n$ экв., конечная концентрация M_2CO_3 – около 8 М). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контроль с помощью ТСХ) добавляли воду (объем, равный объему реакционной смеси). Сырой продукт экстрагировали хлористым метиленом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl, осушали (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии.

1,4-Дибензоилоксипиперазин 37

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 1 г пиперазина **1** (1 экв., 11.6 ммоль), 11.3 г V₂O₅ (4 экв., 46.4 ммоль) и 22.7 г Cs₂CO₃ (6 экв., 69.7 ммоль). Продукт выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). Выход: 2.3 г 1,4-дибензоилоксипиперазина **37** (61%, 7.05 ммоль). Белый порошок. R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) = 0.5. T_{пл} = 143–144°C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300.0K, HSQC): δ, м.д.: 8.03 (д, J = 7.6 Гц, 4H, *o*-Ph), 7.59 (т, J = 7.4 Гц, 1H, *n*-Ph), 7.46 (т, J = 7.6 Гц, 4H, *m*-Ph), 3.56 (шир. м, 8H, 4 CH₂).

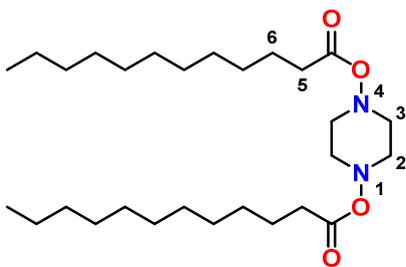
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 300.1K): δ, м.д.: 164.6 (C=O), 133.4 (CH, *n*-Ph), 129.6 (CH, *o*-Ph), 129.1 (C, Ph), 128.6 (CH, *m*-Ph), 53.8 (шир. CH₂). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₈H₁₉N₂O₄]⁺ 327.1339; найдено 327.1336.

1-Бензоил-4-бензоилоксипиперазин 37a

Второй (побочный) продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) с выходом 9% (1.03 ммоль, 0.32 г). R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) = 0.32. T_{пл} = 132–135°C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300.0K, HSQC): δ, м.д.: 8.04 – 7.99 (м, 3H, *n*-Ph (NBz) и *o*-Ph (OBz)), 7.61 – 7.56 (м, 1H, *n*-Ph (OBz)), 7.49 – 7.43 (м, 6H, *o*-Ph (NBz) и *m*-Ph (NBz + OBz)), 3.54 – 2.99 (шир. м, 8H, 4 CH₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 300.0K): δ, м.д.: 170.4 (C=O (NBz)), 164.5 (C=O (OBz)), 135.1 (CH, *n*-Ph (NBz)), 133.4 (CH, *n*-Ph (OBz)), 130.1 (C, Ph (Bz)), 129.5 (CH, *o*-Ph (OBz)), 128.9 (C, Ph (OBz)), 128.6 (CH, *o*-Ph (NBz)), 128.5 (CH, *m*-Ph (OBz)), 127.1 (CH, *m*-Ph (NBz)), 56.0 (CH₂N). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₈H₁₉N₂O₃]⁺ 311.1390; найдено 311.1390.

1,4-Бис-додеканоилоксипиперазин 38

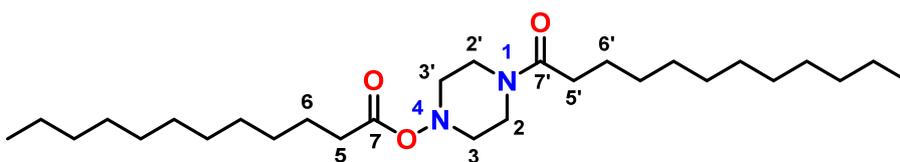


Получен согласно общей процедуре из 15 мг пиперазина **1** (1 экв., 0.17 ммоль), 270 мг дилауроилпероксида (4 экв., 0.68 ммоль) и 332 мг Cs₂CO₃ (6 экв., 1.02 ммоль). Продукт выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1). Стеклообразное масло 1,4-дилауроилоксипиперазина **38** было получено с выходом 34% (0.06 ммоль, 28 мг). R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) = 0.7.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300.0K, HSQC): δ, м.д.: 3.21 (шир. с, 8H, 4 CH₂N), 2.27 (т, J = 7.5 Гц, 4H, CH₂-5), 1.62 (шир. кв., J = 7.3 Гц, 4H, CH₂-6), 1.26 (шир. с, 32H, 16 CH₂), 0.87 (т, J = 6.5 Гц, 6H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 300.1K): δ, м.д.: 171.8 (C=O), 53.5 (CH₂N), 33.1 (CH₂-5), 32.0 (CH₂), 29.7 (2 CH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.2 (CH₂-6), 22.8 (CH₂), 14.2 (CH₃). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₂₈H₅₄N₂O₄Na]⁺ 505.3976; найдено 505.3974.

1-(Додеканойл)-4-(додеканойлокси)пиперазин **38a**

Побочный продукт был выделен методом колоночной хроматографии (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1) с выходом 13% (0.02 ммоль, 11 мг) в виде бледно-желтого масла. R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) = 0.5.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300.6K, HSQC, COSY): δ, м.д.: 4.44, 3.78, 3.48, 3.13 (шир. м, 1H, 1H, 1H, 1H, CH₂N-2, 2', 2 ротамера), 3.34, 2.74 (шир. м, 2H, CH₂N-3, 3', 2 ротамера), 2.34 – 2.24 (м, 4H, CH₂-5, 5'), 1.65 – 1.60 (шир. м, 4H, CH₂-6, 6'), 1.25 (шир. с, 32H, 16 CH₂), 0.88 (т, J = 6.4 Hz, 6H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, 298.0K): δ, м.д.: 171.81, 171.78 (C=O-7, 2 ротамера), второй CO сигнал (7') не наблюдался, 56.1, 55.8 (CH₂N-3, 3', 2 ротамера), 43.8, 40.0 (CH₂N-2, 2', 2 ротамера), 33.3 (CH₂-5'), 33.1 (CH₂-5), 32.0 (2 CH₂), 29.8 (2 CH₂), 29.7 (2 CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (2 CH₂), 29.5 (2 CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.4 (CH₂-6'), 25.1 (CH₂-6), 22.8 (2 CH₂), 14.3 (2 CH₃). ИК (KBr): 3635 (сл., шир.), 2957 (ср., пл.), 2920 (с.), 2851 (с.), 2387 (сл., шир.),

2348 (сл.), 2292 (сл., шир.), 1752 (ср.), 1645 (с.), 1468 (ср.), 1455 (ср., пл.), 1375 (сл.), 1278 (сл.), 1246 (сл.), 1219 (сл.), 1194 (сл.), 1143 (сл.), 1112 (сл.), 1081 (сл., пл.), 1029 (с.), 721 (сл.), 660 (сл., шир.), 584 (сл., шир.), 494 (сл., шир.), 419 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 467.4207; найдено 467.4200.

Ди-1-адамантоилпероксид

Адамантан-1-карбоновую кислоту (1 экв., 5.55 ммоль, 1 г) растворяли в 22 мл сухого ДМФА и охлаждали при перемешивании на ледяной бане. Оксалил-хлорид (3 экв., 16.64 ммоль, 2.11 г) добавляли по каплям, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 35°C . После добавления смесь перемешивали еще час при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл диэтилового эфира и охлаждали при перемешивании на ледяной бане. Перекись водорода (27%, 0.75 экв., 4.23 ммоль, 533 мг) и пиридин (1.2 экв., 6.76 ммоль, 545 мкл) добавляли по каплям поочередно, поддерживая температуру реакционной смеси ниже 30°C . После добавления смесь перемешивали еще час при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли 10 мл эфира, промывали 20 мл 3.5% раствора HCl в дистиллированной воде, 3×20 мл насыщенного раствора NaHCO_3 , а затем водой до нейтрального pH. Органическую фазу осушали Na_2SO_4 . Сырой продукт был получен путем упаривания растворителя с выходом 86% (2.42 ммоль, 0.87 г) и использовался в следующем этапе без дальнейшей очистки из-за нестабильности.

1,4-(Адамантоил-1-окси)пиперазин 39

Получен согласно общей процедуре из 36 мг пиперазина **1** (1 экв., 0.42 ммоль), 600 мг ди-1-адамантоилпероксида (4 экв., 1.67 ммоль) и 817 мг Cs_2CO_3 (6 экв., 2.51 ммоль). Продукт выделен методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). Продукт – белое твердое вещество был получен с выходом 58% (0.24 ммоль, 108 мг). R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) = 0.5. $T_{\text{пл}} > 250^\circ\text{C}$ (без разложения).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 298.0К, HSQC) δ , м.д.: 3.63 (шир. с, 8H, 4 CH_2N), 2.01 (шир. с, 6H, 6 CH), 1.95 (шир. с, 12H, 6 CH_2), 1.69 (шир. с, 12H, 6 CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 298.0К) δ , м.д.: 176.1 (C=O), 45.5 (CH_2N), 41.8 (C), 39.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 28.4 (CH). ИК (KBr): 3593 (шир. пл.), 3551 (сл., шир.), 2907 (с.), 2849 (с., пл.), 2676 (сл.), 2656 (сл., пл.), 1725 (сл.), 1614 (с.), 1547 (сл., пл.), 1447 (ср., пл.), 1416 (с.), 1365 (сл., пл.), 1343 (сл.), 1316 (сл.), 1280 (ср.), 1260 (ср.), 1226 (с.), 1181 (ср.), 1163

(сл., пл.), 1100 (сл.), 1045 (сл.), 1011 (с.), 975 (сл., пл.), 943 (сл.), 806 (сл.), 723 (сл.), 648 (сл.), 575 (сл.), 481 (сл.), 458 (сл., пл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4]^+$ 443.2904; найдено 443.2895.

1-(Адамантоил-1)-4-(адамантоил-1-окси)пиперазин 39а

Побочный продукт был выделен методом колоночной хроматографии (этилацетат : метанол = 7 : 1) с выходом 7% (0.03 ммоль, 12 мг) в виде желтого полутвердого вещества. R_f (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 298.0К, HSQC): δ , м.д.: 3.67 (шир. с, 8H, 4 CH_2N), 2.04 (шир. м, 10H (6H), CH с остаточным сигналом EtOAc), 1.99 (шир. м, 12H, 6 $\text{CH}_2\text{-A}$), 1.91 (шир. м, 12H, 6 $\text{CH}_2\text{-A}'$), 1.72 (шир. м, 24H, 12 CH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , 298.0К): δ , м.д.: 176.3 (C=O-A), второй сигнал CO (A') не наблюдается, 45.7 (CH_2N), 41.9 (C), 40.6 (C), 39.2 (CH_2), 38.7 (CH_2), 36.7 (CH_2), 36.6 (CH_2), 28.6 (CH), 28.0 (CH). ИК (KBr): 3396 (ср шир.), 2927 (с.), 2853 (с., пл.), 2659 (ср., шир.), 2635 (ср., пл.), 2248 (сл.), 1723 (с., пл.), 1696 (с.), 1609 (с.), 1452 (с.), 1416 (с., пл.), 1369 (сл., пл.), 1345 (сл.), 1320 (сл.), 1280 (с., пл.), 1245 (с., пл.), 1219 (с.), 1180 (с.), 1103 (ср., пл.), 1081 (ср.), 1046 (ср., пл.), 1011 (с.), 975 (ср., пл.), 916 (с.), 840 (сл., пл.), 816 (сл., пл.), 732 (с.), 661 (сл.), 552 (сл.), 530 (сл., пл.), 508 (сл., пл.), 454 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ 427.2955; найдено 427.2962.

1,4,7-Трибензоилокси-1,4,7-триазациклононан (tacn(OBz)₃) 40

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 117 мг (0.31 ммоль) 1,4,7-триазациклононана тригидробромида **22** ($\text{tacn}\cdot 3\text{HBr}$), 0.46 г (1.89 ммоль) дибензоилпероксида, 1.23 г (3.77 ммоль, 12 экв.) Cs_2CO_3 и 0.5 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 \rightarrow 3 : 1), получая 74 мг (0.15 ммоль, 48%) tacn(OBz)_3 в виде белого твердого вещества. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $T_{\text{пл}} = 76\text{--}82^\circ\text{C}$ (с разложением).

Также получен согласно общей процедуре (условия 7) из 79 мг (0.21 ммоль) 1,4,7-триазациклононана тригидробромида ($\text{tacn}\cdot 3\text{HBr}$), 0.31 г (1.26 ммоль) дибензоилпероксида, 70 мг (0.21 ммоль) Cs_2CO_3 , 0.32 г (2.3 ммоль) K_2CO_3 и 0.3 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 \rightarrow 3 : 1), получая 21 мг (21%, 0.043 ммоль) tacn(OBz)_3 **40** в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.81 (с, 12H, CH_2), 7.46 (т, $J = 7.6$ Гц, 6H, *m*-Ar), 7.59 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, *n*-Ar), 8.05 (д, $J = 7.2$ Гц, 6H, *o*-Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135, CDCl_3) δ , м.д.: 57.0 (CH_2), 128.5 (CH, *m*-Ar), 129.4 (C, Ar), 129.6 (CH, *o*-Ar), 133.2 (CH, *n*-Ar), 164.8 (C=O). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6]^+$ 490.1966; найдено 490.1973. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем перекристаллизации из метанола (CCDC 2265473).

1,4,7-Трибензоилокси-1,4,7-триазациклодекан ([10]-ane[NOBz]₃) 41

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 31 мг (0.079 ммоль) 1,4,7-триазациклодекана тригидробромида **23**, 0.12 г (0.48 ммоль) дибензоилпероксида, 0.31 г (0.71 ммоль, 12 экв.) Cs_2CO_3 и 40 мкл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 7 мг (0.014 ммоль, 18%) $[\text{10}]\text{-ane}[\text{NOBz}]_3$ **41** в виде белого твердого вещества. $R_f = 0.58$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $T_{\text{пл}} = 132\text{--}134^\circ\text{C}$ (с разложением).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 1.66 – 1.74 (м, 2H, CH_2), 2.97 – 4.16 (шир. м, 12H, 6 CH_2N), 7.39 – 7.51 (м, 6H, *m*-Ar), 7.57 – 7.64 (м, 3H, *n*-Ar), 8.02 – 8.07 (м, 6H, *o*-Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.4 (CH_2), 52.9 (CH_2N), 53.3 (CH_2N), 56.6 (CH_2N), 128.4 (*m*-Ar), 128.5 (*m*-Ar), 129.2 (*o*-Ar), 129.5 (*o*-Ar), 129.7 (C, Ar), 132.9 (*n*-Ar), 133.2 (*n*-Ar), 164.8 (C=O), 165.8 (C=O). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6]^+$ 504.2129; найдено 504.2123.

1,4,8-Трибензоилокси-1,4,8-триазациклодекан ([11]-ane[NOBz]₃) 42

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 30 мг (0.075 ммоль) 1,4,8-триазациклодекана тригидробромида **24**, 0.11 г (0.45 ммоль) дибензоилпероксида, 0.29 г (0.9 ммоль, 12 экв.) Cs_2CO_3 и 40 мкл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 16 мг (0.031 ммоль, 41%) $[\text{11}]\text{-ane}[\text{NOBz}]_3$ **42** в виде белого твердого вещества. $R_f = 0.48$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $T_{\text{пл}} = 126\text{--}127^\circ\text{C}$ (с разложением).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 1.97 (м, 4H, CH_2), 3.46 – 3.59 (шир. м, 12H, 6 CH_2N), 7.41 – 7.49 (м, 6H, *m*-Ar), 7.53–7.61 (м, 3H, *n*-Ar), 7.99 – 8.11 (м, 6H, *o*-Ar). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.4 (CH_2), 54.9 (CH_2N), 55.4 (CH_2N), 55.7 (CH_2N), 128.3 (CH, *m*-Ar), 128.4 (CH, *m*-Ar), 129.5 (C, CH, *o*-Ar), 129.6 (CH, *o*-Ar), 132.9 (CH, *n*-Ar), 133.0

(CH, *n*-Ar), 165.3 (C=O), 165.9 (C=O). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₂₉H₃₂N₃O₆]⁺ 518.2286; найдено 518.2288.

1,5,9-Трибензоилокси-1,5,9-триазациклододекан (*tacd*(OBz)₃) 43

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 112 мг (0.27 ммоль) 1,5,9-триазациклододекана тригидробромида (*tacd*•3HBr) **25**, 0.39 г (1.6 ммоль) дибензоилпероксида, 0.3 г (2.1 ммоль) K₂CO₃, 0.09 г (0.27 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.3 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 4 : 1), получая 78 мг (0.15 ммоль, 55%) *tacd*(OBz)₃ **43** в виде белого твердого вещества. R_f = 0.45 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). T_{пл} = 62–64°C.

Также получен согласно общей процедуре (условия 4) из 75 мг (0.18 ммоль) 1,5,9-триазациклододекана тригидробромида (*tacd*•3HBr) **25**, 0.26 г (1.0 ммоль) дибензоилпероксида, 0.7 г (2.1 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.1 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1), получая 49 мг (52%, 0.09 ммоль) *tacd*(OBz)₃ **43** в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.91 (м, 6H, CH₂), 3.02 – 3.83 (шир. м, 12H, 6 CH₂N), 7.46 (т, *J* = 7.6 Гц, 6H, *m*-Ar), 7.58 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, *n*-Ar), 8.03 (д, *J* = 7.2 Гц, 6H, *o*-Ar). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 22.6 (CH₂), 53.3 (CH₂N), 128.4 (CH, *m*-Ar), 129.4 (C и CH, *o*-Ar), 133.0 (CH, *n*-Ar), 165.3 (C=O). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₀H₃₄N₃O₆]⁺ 532.2442; найдено 532.2445.

1,5,9-Трибензоилокси-1,5,9-триазациклотридекан ([13]-ane[NOBz]₃) 44

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 50 мг (0.12 ммоль) 1,5,9-триазациклотридекана тригидробромида, 0.17 г (0.7 ммоль) дибензоилпероксида, 0.46 г (1.4 ммоль, 12 экв.) Cs₂CO₃ и 55 мкл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 36 мг (0.07 ммоль, 57%) [13]-ane[NOBz]₃ **44** в виде стекловидной бледно-желтой субстанции. R_f = 0.46 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 1.63 (м, 4H, 2 CH₂), 1.95 (м, 4H, 2 CH₂), 3.04 – 3.72 (м, 12H, 6 CH₂N), 7.38 – 7.49 (м, 6H, *m*-Ar), 7.49 – 7.61 (м, 3H, *n*-Ar), 7.97 – 8.06 (м, 6H, *o*-Ar). ¹³C ЯМР (76 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 24.9 (CH₂), 25.5 (CH₂), 54.1 (CH₂N), 55.8 (CH₂N), 58.7 (CH₂N), 128.5 (*m*-Ar), 128.6 (*m*-Ar), 129.3 (C, *u*-Ar), 129.5

(*o*-Ar), 129.6 (*o*-Ar), 129.8 (C, *u*-Ar), 132.9 (*n*-Ar), 133.2 (*n*-Ar), 165.4 (C=O), 166.3 (C=O). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₅H₃₆N₃O₆]⁺ 546.2599; найдено 546.2600.

***1,4,8,11*-Тетрабензоилокси-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан (*cyclam*(OBz)₄) 46**

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 100 мг (0.5 ммоль) 1,4,8,11-тетразациклотетрадекана (циклам, *cyclam*) 7, 0.97 г (4 ммоль) дибензоилпероксида, 0.76 г (5.5 ммоль) K₂CO₃, 0.16 г (0.5 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.75 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 1 : 1), получая 256 мг (0.38 ммоль, 75%) *cyclam*(OBz)₄ 46 в виде белого твердого вещества. Для аналитических целей продукт был перекристаллизован из MeOH. R_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). T_{пл} = 150–153°C.

Также получен согласно общей процедуре (условия 4) из 100 мг (0.5 ммоль) 1,4,8,11-тетразациклотетрадекана (циклам) 7, 0.97 г (8.0 ммоль) дибензоилпероксида, 1.95 г (12.0 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.32 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 1 : 1), получая 180 мг (53%, 0.26 ммоль) *cyclam*(OBz)₄ 46 в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 1.67 (п, *J* = 5.6 Гц, 4H, 2 CH₂), 3.04 – 4.00 (шир. м, 16H, 8 CH₂N), 7.42 (т, *J* = 7.6 Гц, 8H, *m*-Ar), 7.54 (т, *J* = 7.4 Гц, 4H, *n*-Ar), 8.03 (д, *J* = 7.2 Гц, 8H, *o*-Ar). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 25.1 (CH₂), 56.3 (CH₂CH₂CH₂N), 57.3 (CH₂N), 128.4 (*m*-Ar), 129.5 (*u*-Ar), 129.6 (*o*-Ar), 132.9 (*n*-Ar), 165.2 (CO). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₈H₄₁N₄O₈]⁺ 681.2919; найдено 681.2913. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены путем перекристаллизации из метанола (CCDC 2257251).

***1*-Бензоил-4,8,11-трибензоилокси-1,4,8,11-тетразациклотетрадекан**

(Bz-*cyclam*(OBz)₃) 46a

Bz-*cyclam*(OBz)₃ 46a был получен как побочный продукт при синтезе *cyclam*(OBz)₄ согласно общей процедуре (условия 4) во второй фракции колоночной хроматографии (этилацетат). Выход: 25 мг (7%, 0.04 ммоль). Бледно-желтое масло. R_f = 0.72 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 1.74 (м, 2H, CH₂), 1.79 – 2.24 (м, 2H, CH₂CH₂NCO), 2.72 – 3.61 (м, 12H, 6 CH₂NOCO), 3.62 – 4.05 (м, 4H, 2 CH₂NCO), 7.28

– 7.45 (м, 10H, 8 CH *m*-Ar и 2 CH *o*-Ar (NCO)), 7.52 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H, 4 CH *n*-Ar), 7.73 – 8.16 (м, 6H, 3 CH *o*-Ar (OCO)). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DEPT135, HSQC, CDCl_3) δ , м.д.: 24.3 (CH_2), 26.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 43.6 (CH_2NCO), 48.7 (CH_2NCO), 54.6 (CH_2NOCO), 55.5 (CH_2NOCO), 56.5 (CH_2NOCO), 57.1 (CH_2NOCO), 60.7 (CH_2NOCO), 61.3 (CH_2NOCO), 126.4 ($\text{NC(O)Ph } o\text{-Ar}$), 128.3 ($\text{NOC(O)Ph } m\text{-Ar}$), 128.3 (NOC(O)Ph и $\text{NC(O)Ph } m\text{-Ar}$), 128.4 ($\text{NOC(O)Ph } m\text{-Ar}$), 129.0 ($\text{NOC(O)Ph } u\text{-Ar}$), 129.1 ($\text{NC(O)Ph } u\text{-Ar}$), 129.3 ($\text{NOC(O)Ph } o\text{-Ar}$), 129.4 ($\text{NOC(O)Ph } o\text{-Ar}$ и $\text{NC(O)Ph } n\text{-Ar}$), 129.4 ($\text{NOC(O)Ph } o\text{-Ar}$), 132.9 ($\text{NOC(O)Ph } n\text{-Ar}$), 133.0 ($\text{NOC(O)Ph } o\text{-Ar}$), 133.1 ($\text{NOC(O)Ph } o\text{-Ar}$), 137.1 ($\text{NOC(O)Ph } u\text{-Ar}$), 165.0 (2OC=O), 165.2 (OC=O), 172.1 (NC=O). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}]^+$ 687.2795; найдено 687.2792.

1,4,8,12-Тетрабензоилокси-1,4,8,12-тетразациклопентадекан ([15]-ane[NOBz]₄) 47

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 25 мг (0.12 ммоль) 1,4,8,12-тетразациклопентадекана **8**, 0.23 г (0.9 ммоль) дибензоилпероксида, 0.46 г (1.4 ммоль, 12 экв.) Cs_2CO_3 и 75 мкл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 35 мг (0.05 ммоль, 43%) $[\text{15}]\text{-ane}[\text{NOBz}]_4$ **47** в виде стекловидного бледно-желтого вещества. $R_f = 0.49$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 1.61 (п, $J = 5.5$ Гц, 2H, CH_2), 1.70 (п, $J = 5.4$ Гц, 4H, 2 CH_2), 2.81 – 3.95 (м, 16H, 8 CH_2N), 7.37 – 7.52 (м, 8H, *m*-Ar), 7.52 – 7.62 (м, 4H, *n*-Ar), 7.93 – 8.13 (м, 8H, *o*-Ar). ^{13}C ЯМР (76 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 24.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 55.9 (CH_2N), 56.5 (CH_2N), 57.1 (CH_2N), 58.1 (CH_2N), 128.5 (*m*-Ar), 129.4 (*u*-Ar), 129.5 (*u*-Ar), 129.6 (*o*-Ar), 129.6 (*o*-Ar), 133.0 (*n*-Ar), 133.1 (*n*-Ar), 165.5 (C=O), 166.0 (C=O). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_8]^+$ 695.3075; найдено 695.3072.

1,5,9,13,17-Пентабензоилокси-1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозан ([20]-ane[NOBz]₅) 48

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 50 мг (0.07 ммоль) 1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозана пентагидробромида **26**, 0.18 г (0.73 ммоль) дибензоилпероксида, 0.19 г (1.4 ммоль) K_2CO_3 , 24 мг (0.07 ммоль) Cs_2CO_3 и 1.85 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 1 : 1), получая 36 мг (0.04 ммоль, 56%)

[20]-ane[NOBz]₅ **48** в виде стекловидного бледно-желтого вещества. $R_f = 0.68$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

Также получен согласно общей процедуре (условия 4) из 100 мг (0.15 ммоль) 1,5,9,13,17-пентаазациклоэкозана пентагидробромида **26**, 0.35 г дибензоилпероксида (1.45 ммоль), 0.94 г Cs₂CO₃ (2.9 ммоль) и 0.12 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1) и получен 60 мг (47%, 0.068 ммоль) [20]-ane[NOBz]₅ **48** в виде стекловидного бледно-желтого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 1.84 (п, $J = 6.5$ Гц, 10H, 5 CH₂), 3.29 (т, $J = 6.6$ Гц, 20H, 10 CH₂N), 7.37 (т, $J = 7.7$ Гц, 10H, *m*-Ar), 7.47 – 7.59 (м, 5H, *n*-Ar), 7.87 – 8.08 (м, 10H, *o*-Ar). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м.д.: 24.4 (CH₂), 56.8 (CH₂N), 128.4 (*m*-Ar), 129.3 (*u*-Ar), 129.5 (*o*-Ar), 132.9 (*n*-Ar), 165.5 (CO). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₅₀H₅₆N₅O₁₀]⁺ 886.4022; найдено 886.4021.

11-Пропионил-1,4,8-трибензоилокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан **(EtC(O)-cyclam(OBz)₃) 49**

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 122 мг (0.34 ммоль) 1-пропионил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана тригидрохлорида **33**, 0.49 г (2 ммоль) дибензоилпероксида, 0.51 г (3.7 ммоль) K₂CO₃, 110 мг (0.34 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.5 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 140 мг (0.23 ммоль, 68%) EtC(O)-cyclam(OBz)₃ **49** в виде стекловидного бледно-желтого вещества. $R_f = 0.58$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 1.17 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃ (Et)), 1.64 – 1.78 (м, 2H, CH₂), 1.87 – 2.03 (м, 2H, CH₂), 2.42 (кв, $J = 7.4$ Гц, 2H, CH₂ (Et)), 3.17 – 4.05 (м, 16H, 8 CH₂N), 7.44 (кв, $J = 7.3$ Гц, 6H, CH (*m*-Ar)), 7.52 – 7.63 (м, 3H, CH (*n*-Ar)), 7.91 – 8.08 (м, 6H, CH (*o*-Ar)). ¹³C ЯМР (76 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 9.6 (CH₃ (Et)), 24.4 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.0 (CH₂ (Et)), 44.2 (CH₂N), 47.3 (CH₂N), 54.5 (CH₂N), 55.8 (CH₂N), 55.8 (CH₂N), 56.7 (CH₂N), 57.5 (CH₂N), 61.8 (CH₂N), 128.4 (CH, *m*-Ar), 128.5 (CH, *m*-Ar), 128.5 (CH, *m*-Ar), 129.1 (C, *u*-Ar), 129.3 (C, *u*-Ar), 129.4 (C, *u*-Ar), 129.4 (CH, *o*-Ar), 129.5 (CH, *o*-Ar), 129.5 (CH, *o*-Ar), 132.9 (CH, *n*-Ar), 133.1 (CH, *n*-Ar), 133.1 (CH, *n*-Ar), 164.9 (C(O)Ar), 165.1 (C(O)Ar), 165.3 (C(O)Ar), 174.1 (C(O)Et). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₄H₄₁N₄O₇]⁺ 617.2970; найдено 617.2966.

11-Пропионил-1,4,7-трибензоилокси-1,4,7,10-тетраазациклододекан

(EtC(O)-cyclen(OBz)₃) 50

Получен согласно общей процедуре (условия 4) из 50 мг (0.15 ммоль) 1-пропионил-1,4,7,10-тетраазациклододекана тригидрохлорида **32**, 0.22 г (0.89 ммоль) дибензоилпероксида, 580 мг (1.8 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.2 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 3 : 1), получая 52 мг (0.09 ммоль, 60%) EtC(O)-cyclen(OBz)₃ **50** в виде стекловидного бледно-желтого вещества. R_f = 0.71 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 0.94 (т, J = 7.3 Гц, 3H, CH₃ (Et)), 2.21 (кв., J = 7.3 Гц, 2H, CH₂ (Et)), 3.08 – 4.29 (м, 16H, 4 CH₂N), 7.31 – 7.50 (м, 6H, CH (*m*-Ar)), 7.50 – 7.66 (м, 3H, CH (*n*-Ar)), 7.83 – 8.16 (м, 6H, CH (*o*-Ar)). ¹³C ЯМР (76 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 9.3 (CH₃ (COEt)), 26.2 (CH₂ (COEt)), 45.0 (CH₂N), 46.2 (CH₂N), 53.6 (CH₂N), 54.5 (CH₂N), 56.8 (CH₂N), 57.2 (CH₂N), 58.2 (CH₂N), 59.0 (CH₂N), 128.5 (CH, *m*-Ar), 128.6 (CH, *m*-Ar), 128.7 (CH, *m*-Ar), 129.3 (C, *u*-Ar), 129.3 (C, *u*-Ar), 129.3 (C, *u*-Ar), 129.5 (CH, *o*-Ar), 129.6 (CH, *o*-Ar), 129.6 (CH, *o*-Ar), 133.2 (CH, *n*-Ar), 133.3 (CH, *n*-Ar), 133.4 (CH, *n*-Ar), 164.9 (C(O)Ar), 164.9 (C(O)Ar), 165.9 (C(O)Ar), 174.2 (C(O)Et). ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₂H₃₇N₄O₇]⁺ 589.2657; найдено 589.2653.

11-Метилсульфонил-1,4,8-трибензоилокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан

(Ms-cyclam(OBz)₃) 51

Получен согласно общей процедуре (условия 7) из 50 мг (0.13 ммоль) 1-метилсульфонил-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана тригидрохлорида **34**, 0.19 г (0.77 ммоль) дибензоилпероксида, 0.2 г (1.4 ммоль) K₂CO₃, 42 мг (0.13 ммоль) Cs₂CO₃ и 0.2 мл воды. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 9 : 1 → 2 : 1), получая 50 мг (0.08 ммоль, 61%) Ms-cyclam(OBz)₃ **51** в виде стекловидного бледно-желтого вещества. R_f = 0.67 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1).

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 1.54 – 1.88 (м, 2H, CH₂), 2.06 (м, 2H, CH₂), 2.96 (с, 3H, CH₃ (Ms)), 3.17 – 3.90 (м, 16H, 4 CH₂N), 7.29 – 7.53 (м, 6H, CH (*m*-Ar)), 7.53 – 7.69 (м, 3H, CH (*n*-Ar)), 7.93 – 8.17 (м, 6H, CH (*o*-Ar)). ¹³C ЯМР (76 МГц, HSQC, CDCl₃) δ, м.д.: 24.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 38.7 (CH₃), 46.9 (CH₂N), 47.1 (CH₂N), 55.3 (CH₂N), 55.6 (CH₂N), 55.9 (CH₂N), 56.4 (CH₂N), 57.1 (CH₂N), 60.5 (CH₂N), 128.5 (CH, *m*-Ar), 128.5 (CH, *m*-Ar), 129.1 (C, *u*-Ar), 129.1 (C, *u*-Ar), 129.2 (C, *u*-Ar), 129.5 (CH, *o*-

Ar), 129.5 (CH, *o*-Ar), 129.5 (CH, *o*-Ar), 133.1 (CH, *n*-Ar), 133.2 (CH, *n*-Ar), 165.1 (C=O), 165.5 (C=O), 165.6 (C=O). ESI-HRMS *m/z*: [M+H]⁺ рассчитано для [C₃₂H₃₉N₄O₈S]⁺ 639.2483; найдено 639.2488.

4.1.3.3 Синтез N-гидрокси производных циклических и макроциклических полиаминов: снятие защитных групп

1,4-Дигидроксипиперазин (pipz(OH)₂) 52

Стандартная процедура: в круглодонную колбу с магнитной мешалкой в инертной атмосфере помещали 1,4-дibenзоилоксипиперазин **37** (1 экв., 772 мг, 2.37 ммоль), сухой CHCl₃ (40 мл) и гидразин-гидрат (10 экв., 1.18 г, 23.6 ммоль). Реакцию проводили с обратным холодильником при кипении растворителя и перемешивании, до исчезновения следов исходного реагента. После окончания реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, а остаток высушивали от оставшейся влаги и NH₂NH₂ в глубоком вакууме (0.5 мм рт.ст.). Продукт выделяли фильтрованием и промыванием CHCl₃ (10 мл × 7). Бледно-серый продукт получен с выходом 84% (2.0 ммоль, 235 мг).

Грамм-масштабированная процедура: в круглодонную колбу с магнитной мешалкой в инертной атмосфере помещали 1,4-дibenзоилоксипиперазин **37** (1 экв., 1.84 г, 5.64 ммоль), сухой CHCl₃ (94 мл) и гидразин-гидрат (10 экв., 2.82 г, 56.4 ммоль). Реакция проводилась с обратным холодильником при кипении растворителя и перемешивании, до исчезновения исходного реагента. После окончания реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, а остаток высушивали от оставшейся влаги и NH₂NH₂ в глубоком вакууме (0.5 мм рт.ст.). Продукт выделяли фильтрованием и промыванием CHCl₃ (20 мл × 7). Бледно-серый продукт получен с выходом 60% (3.4 ммоль, 396 мг). T_{пл} = 205–207°C (с разложением). При комнатной температуре в спектрах ¹H ЯМР в растворе (DMCO-d₆ или D₂O) наблюдалась смесь транс/цис изомеров, которые взаимно превращались (соотношение 2.2:1). При нагревании наблюдалось слияние сигналов.

Главный изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, DMCO-d₆, 300.0К, HSQC) δ, м.д.: 7.93 (шир. с, 2H, 2 OH), 2.95 (шир. д, 4H, 2 CH₂N), 2.51 (шир. д, 4H, 2 CH₂N). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMCO-d₆, 300.0К) δ, м.д.: 56.9 (CH₂N). ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 298.0К, HSQC, COSY, NOESY) δ, м.д.: 3.21 (шир. д, J = 7.4 Гц, 4H, 2 CH₂N), 2.72 (шир. д, J = 7.5 Гц, 4H, 2 CH₂N). ¹³C ЯМР (75 МГц, D₂O, 300.1К) δ, м.д.: 55.8 (CH₂N).

Минорный изомер: ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , 300.0К, HSQC) δ , м.д.: 7.93 (шир. с, 2H, 2 OH), 2.75 (шир. м, 8H, 4 CH_2N). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O , 298.0К, HSQC, COSY, NOESY) δ , м.д.: 3.14 – 3.01 (шир. м, 4H, 2 CH_2N), 3.00 – 2.95 (шир. м, 4H, 2 CH_2N). ^{13}C ЯМР (75 МГц, D_2O , 300.1К) δ , м.д.: 52.3 (шир. CH_2N).

ИК: 3434 (сл., шир.), 3244 (сл., шир.), 3055 (сл., пл.), 2976 (сл.), 2907 (сл., пл.), 2863 (ср.), 1616 (сл., шир.), 1463 (с.), 1412 (ср., пл.), 1359 (ср.), 1267 (с.), 1106 (с.), 1078 (сл., пл.), 1062 (с.), 953 (с.), 819 (с.), 778 (с., пл.), 622 (с.), 464 (с.). Элементный анализ: рассчитано для $\text{pipz}(\text{OH})_2 \times (1/6)\text{H}_2\text{O}$: С, 39.66; Н, 8.60; N, 23.13; найдено: С, 39.59; Н, 8.50; N, 23.24. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ 119.0815; найдено 119.0819.

Данные динамического ЯМР и полного анализа формы линии:

Для растворов 1,4-дигидроксипиперазина в D_2O :

Т, К	Система 1				Система 2				Перекрытие, %
	АТОМ		к[Гц]	ΔG^\ddagger	АТОМ		к[Гц]	ΔG^\ddagger	
	1	2	1 \leftrightarrow 2		1	2	1 \leftrightarrow 2		
288,15	3.0021*	2.5137*	6.73392E0*	15757	2.8948*	2.7813*	22.778E0*	15059	93,01
298,15	3.1327*	2.643*	11.4644E0*	16004	3.0281*	2.9019*	32.8346E0	15384	95,79
308,15	3.2037*	2.7131*	17.2686E0	16311	3.1018*	2.9712*	46.9927E0*	15699	94,08
318,15	3.3021*	2.8109*	27.7688E0*	16561	3.2147*	3.0599*	67.2526E0*	16002	96,71
328,15	3.3962*	2.907*	57.9362E0*	16623	3.3475*	3.1411*	124.74E0*	16123	97,14
338,15	3.4974*	3.0386*	99.2219E0*	16788	3.525*	3.2508*	152.777E0*	16498	94,37

Для растворов 1,4-дигидроксипиперазина в ДМСО- d_6 :

Т, К	Система 1				Система 2				Перекрытие, %
	АТОМ		к[Гц]	ΔG^\ddagger	АТОМ		к[Гц]	ΔG^\ddagger	
	1	2	1 \leftrightarrow 2		1	2	1 \leftrightarrow 2		
298,15	2.9667*	2.5166*	60.1092E0*	15025	2.9749*	2.7371*	123.307E0*	14599	98.36
338,15	3.0224*	2.4841*	404.935E0*	15843	3.0647*	2.7142*	510.819E0*	15687	97.87

1,4,7-Тригидрокси-1,4,7-триазациклононан ($\text{tacn}(\text{OH})_3$) 53

К постоянно перемешиваемому раствору 1,4,7-трибензоилокси-1,4,7-триазациклононана $\text{tacn}(\text{OBz})_3$ **40** (107 мг, 0.22 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) был добавлен гидразин-гидрат (160 мкл, 3.3 ммоль, 15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном до полного расхода исходного вещества (ночь, контроль с помощью ТСХ). Затем растворитель упаривали при пониженном давлении, а сырой продукт тщательно высушивали от воды и остаточного гидразина при давлении около 0.5 мм рт.ст.. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (CHCl_3 : MeOH 20 : 1 \rightarrow 5 : 1), получая 19 мг смеси бензгидразида и продукта в соотношении 1.3:1, соответственно. Выход $\text{tacn}(\text{OH})_3$: 24%.

^1H ЯМР (300 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 3.27 (с, 12H). ^{13}C ЯМР (76 МГц, HSQC, DEPT135, D_2O) δ , м.д.: 57.8 (CH_2N). ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_6\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3]^+$ 178.1186; найдено 178.1182.

1,4,8,11-Тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (cyclam(OH)₄) 54

К постоянно перемешиваемому раствору 1,4,8,11-тетрабензоилокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана *cyclam(OBz)₄* **46** (670 мг, 0.98 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (17 мл) добавляли гидразин-гидрат (1.0 г, 20 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипении до полного расхода исходного вещества (4 ч, контроль по ТСХ) и образования осадка. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и летучие вещества упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт тщательно сушили от воды и остаточного гидразина при давлении около 0.5 мм рт.ст.. Остаток суспензировали в CHCl_3 (5 мл), фильтровали, промывали CHCl_3 (3×2 мл) и сушили (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы, получая 150 мг (0.57 ммоль, 58%) *cyclam(OH)₄* **54** в виде белого твердого вещества. $T_{\text{пл}} = 210\text{--}213^\circ\text{C}$ (с разложением).

^1H ЯМР (300 МГц, D_2O , HSQC, COSY) δ , м.д.: 1.62 – 1.84 (м, 2H, CH_2), 2.44 – 2.69 (м, 2H, CH_2), 2.80 – 2.97 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.13 – 3.36 (м, 8H, 4 CH_2N), 3.39 – 3.62 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 19.8 (CH_2), 55.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 61.0 (CH_2N). ИК (KBr): 3450 (с., пл.), 3152 (ср., шир.), 2975 (с.), 2929 (ср., пл.), 2849 (с., шир.), 1640 (сл., шир.), 1450 (с., пл.), 1353 (с., пл.), 1310 (ср.), 1278 (ср.), 1248 (сл., пл.), 1159 (с.), 1091 (с., пл.), 985 (ср.), 943 (с.), 913 (с.), 875 (ср.), 843 (с.), 758 (сл.), 720 (с.), 616 (ср.), 566 (ср.), 533 (ср.), 484 (с., пл.), 434 (с., пл.) cm^{-1} . Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 45.44; H, 9.15; N, 21.20; найдено: C, 45.28; H, 8.98; N, 21.22. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ 265.1870; найдено 265.1866. ЦВА (ДМСО, TBAF_6 (0.05 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc⁺): $E_{\text{окис.}}^0 = 0.98\text{В}$, $E_{\text{восс.}}^0 = -0.66\text{В}$; -1.16В .

1,5,9,13,17-Пентагидрокси-1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозан ([20]-ane[NOH]₅) 55

К постоянно перемешиваемому раствору 1,5,9,13,17-пентабензоилокси-1,5,9,13,17-пентаазациклоэйкозана **48** (65 мг, 0.07 ммоль, 1 экв.) в CHCl_3 (3 мл) добавляли гидразингидрат (90 мг, 1.8 ммоль, 25 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кипении до полного расхода исходного вещества (4 ч, контроль по ТСХ) и образования осадка. Смесь охлаждали до комнатной температуры,

летучие компоненты упаривали при пониженном давлении. Сырой продукт тщательно высушивали от воды и остаточного гидразина при давлении около 0.5 мм рт.ст.. Остаток суспензировали в CHCl_3 (2 мл), фильтровали, промывали CHCl_3 (3×1 мл) и высушивали (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы, получая 19 мг (0.05 ммоль, 71%) [20]-ane[NOH]₅ **55** в виде белого твердого вещества. $T_{\text{пл}} = 141\text{--}143^\circ\text{C}$.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, D₂O) δ , м.д.: 1.95 (шир. м, 10H, 5 CH₂), 2.89 (шир. м, 20H, 10 CH₂N). ¹³C ЯМР (76 МГц, HSQC, D₂O) δ , м.д.: 22.7 (CH₂), 23.0 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 58.0 (CH₂N). ИК (KBr): 3245 (с.), 3141 (ср.), 3044 (ср., шир.), 2958 (сл.), 2925 (ср.), 2851 (ср., пл.), 2697 (ср., шир.), 2579 (ср.), 1633 (ср., пл.), 1577 (ср., пл.), 1496 (с.), 1377 (ср., пл.), 1241 (ср.), 1104 (с., пл.), 965 (с.), 835 (сл.), 503 (ср., пл.) см⁻¹. ESI-HRMS m/z: [M+H]⁺ рассчитано для [C₁₅H₃₆N₅O₅]⁺ 366.2711; найдено 366.2701.

4.2 Получение солей циклических и макроциклических поли-N-гидроксиламинов с неорганическими кислотами

1,4-Дигидроксипиперазина сульфат (52•H₂SO₄) 57

В круглодонной колбе смешали 1,4-дигидроксипиперазин **52** (1 экв., 20 мг, 0.17 ммоль), H₂O (1 мл) и MeOH (1 мл). H₂SO₄ (2 экв., 94%, 20 мкл (35 мг), 0.34 ммоль) добавили по каплям. После добавления H₂SO₄ немедленно образовался осадок. Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и оставляли при комнатной температуре до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 74% (0.125 ммоль, 27 мг). $T_{\text{пл}} = 191\text{--}192^\circ\text{C}$ (MeOH/H₂O, с разложением). При комнатной температуре в растворе D₂O в спектрах ¹H ЯМР наблюдалась смесь *транс/цис* изомеров, которые взаимно превращаются (соотношение 1:1.2).

Основной изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 300.0K, HSQC) δ , м.д.: 3.70 – 3.62 (шир. м, 8H, 4 CH₂N). ¹³C ЯМР (75 МГц, D₂O, 298.0K) δ , м.д.: 50.7 (CH₂N).

Минорный изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 300.0K, HSQC) δ , м.д.: 4.02 (шир. д, $J = 10.4$ Hz, 4H, 2 CH₂N), 3.51 (шир. д, $J = 10.4$ Hz, 4H, 2 CH₂N). ¹³C ЯМР (75 МГц, D₂O, 298.0K) δ , м.д.: 48.9 (шир. CH₂N).

ИК (KBr): 3437 (шир. сл.), 3026 (сл.), 2987 (сл.), 2608 (шир. сл.), 2511 (шир. пл.), 1639 (шир. пл.), 1549 (ср.), 1482 (ср. пл.), 1458 (ср.), 1383 (сл.), 1332 (сл.), 1297 (сл.), 1236 (ср. пл.), 1198 (с.), 1110 (с.), 1035 (с.), 1001 (с. пл.), 957 (с.), 877 (ср. пл.), 829 (ср.), 703 (сл.), 638 (с. пл.), 596 (с.), 494 (сл. пл.), 452 (сл. пл.), 433 (ср.) см⁻¹.

**1,4,8,11-Тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан моногидрохлорид
(*cyclam*(OH)₄•HCl) 60**

Моногидрохлорид *cyclam*(OH)₄ получен тем же способом, что и соединение **54**, за исключением того, что в качестве растворителя использовался CH₂Cl₂ (24 мл), а время реакции составляло 8 часов. Получено *cyclam*(OH)₄•HCl: 178 мг (0.59 ммоль, 42%) из 958 мг (1.41 ммоль, 1 экв.) *cyclam*(OBz)₄ и 1.41 гидразингидрат (28 ммоль, 20 экв.). Белый кристаллический порошок. T_{пл} = 110°C (с потерей метанола), 198–200°C.

¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, D₂O) δ, м.д.: 1.54 – 1.79 (м, 2H, CH₂), 2.42 – 2.64 (м, 2H, CH₂), 2.74 – 2.93 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂N), 3.02 – 3.33 (м, 8H, 4 CH₂N), 3.38 – 3.59 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂N). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, D₂O) δ, м.д.: 19.4 (CH₂), 55.9 (CH₂CH₂CH₂N), 61.1 (CH₂N). ИК (KBr): 3017 (с., шир.), 2339 (ср., пл.), 2116 (сл., пл.), 2047 (сл.), 1982 (сл., пл.), 1919 (сл., шир.), 1734 (сл., пл.), 1574 (с., пл.), 1505 (с.), 1409 (с.), 1298 (сл.), 1239 (с.), 1118 (с.), 1075 (с.), 967 (с., пл.), 509 (с.), 471 (ср.), 442 (сл.) см⁻¹. Кристаллы *cyclam*(OH)₄•HCl•MeOH, пригодные для рентгеноструктурного анализа были получены путем медленного испарения диэтилового эфира в раствор *cyclam*(OH)₄•HCl в метаноле (CCDC 2265480).

**1,4,8,11-Тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан дигидробромид
(*cyclam*(OH)₄•2HBr) 61**

К *cyclam*(OH)₄ **56** (10 мг, 0.038 ммоль, 1 экв.) добавляли метанол (2 мл) и нагревали до полного растворения. В полученный раствор добавляли 60 мкл (0.4 ммоль, 10 экв.) водного раствора HBr (36% масс.). Образовавшийся осадок фильтровали и сушили при пониженном давлении (0.5 мм рт.ст.), получая 15 мг (0.035 ммоль, 93%) *cyclam*(OH)₄•2HBr в виде бесцветных кристаллов. T_{пл} = 230–232°C (с разложением). Элементный анализ: рассчитано для C₁₀H₂₆Br₂N₄O₄: C, 28.18; H, 6.15; N, 13.15. Найдено: C, 28.4; H, 5.9; N, 12.8. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа получены путем перекристаллизации из метанола (CCDC 2257250).

4.3 Получение со-кристаллов циклических и макроциклических поли-N-гидроксиламинов с органическими кислотами

1,4-Дигидроксипиперазина оксалата моногидрат (52•OxH₂•H₂O) 58

В круглодонной колбе смешали 1,4-дигидроксипиперазин (1 экв., 15 мг, 0.127 ммоль), H₂O (0.5 мл) и MeOH (0.5 мл). Дигидрат щавелевой кислоты (1 экв., 16 мг, 0.127 ммоль) добавляли в виде раствора в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию

нагревали до кипения для растворения всего осадка, фильтровали и охлаждали до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 45% (0.058 ммоль, 13 мг). $T_{пл} = 182\text{--}183^\circ\text{C}$ (MeOH/H₂O, с разложением). При комнатной температуре в растворе D₂O в спектрах ¹H ЯМР наблюдалась смесь *транс/цис* изомеров, которые взаимно превращаются (соотношение 1:1.1).

Основной изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 298.0К, HSQC) δ , м.д.: 3.57 – 3.50 (шир. м, 4H, 2 CH₂N), 3.45 – 3.39 (шир. м, 4H, 2 CH₂N).

Минорный изомер: ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 298.0К, HSQC) δ , м.д.: 3.72 (шир. д, $J = 10.1$ Hz, 4H, 2 CH₂N), 3.21 (шир. д, $J = 10.1$ Hz, 4H, 2 CH₂N).

¹³C ЯМР (75 МГц, D₂O, 298.1К) δ , м.д.: 165.6 (CO), 51.2 (шир. CH₂N, оба изомера).

Аддукт 1,4-дигидроксипиперазина и 4-аминобензойной кислоты (52•2РАВА) 59

В круглодонной колбе смешали 1,4-дигидроксипиперазин (1 экв., 20 мг, 0.17 ммоль), H₂O (0.5 мл) и MeOH (0.5 мл). После этого добавили раствор 4-аминобензойной кислоты (2 экв., 46 мг, 0.34 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и охлаждали до образования игольчатых кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 62% (0.105 ммоль, 41 мг). $T_{пл} = 159\text{--}160^\circ\text{C}$ (MeOH/H₂O, с разложением).

В растворе (DMCO-d₆) в спектрах ¹H ЯМР отдельно наблюдались 1,4-дигидроксипиперазин и *n*-амино-бензойная кислота.

Аддукт 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана и бензойной кислоты (54•2PhCOOH) 62

В круглодонной колбе смешивали 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (1 экв., 10 мг, 0.037 ммоль) и MeOH (0.5 мл). После этого добавляли раствор бензойной кислоты (2 экв., 9 мг, 0.076 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и охлаждали до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 94% (0.036 ммоль, 18 мг). $T_{пл} = 180\text{--}181^\circ\text{C}$ (MeOH/H₂O).

В растворе (DMCO-d₆) в спектрах ¹H ЯМР отдельно наблюдались 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан и бензойная кислота.

Аддукт 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана и салициловой кислоты 63

В круглодонной колбе смешивали 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (1 экв., 10 мг, 0.037 ммоль) и MeOH (0.5 мл). После этого добавили раствор салициловой кислоты (2 экв., 10 мг, 0.076 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и охлаждали до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 83% (0.031 ммоль, 17 мг). T_{пл} = 187–189°C (MeOH/H₂O).

В растворе (DMCO-d₆) в спектрах ¹H ЯМР отдельно наблюдались 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан и салициловая кислота.

Аддукт 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана и никотиновой кислоты 64

В круглодонной колбе смешивали 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (1 экв., 10 мг, 0.037 ммоль) и MeOH (0.5 мл). После этого добавили раствор никотиновой кислоты (2 экв., 9 мг, 0.076 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и охлаждали до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 45% (0.017 ммоль, 9 мг). T_{пл} = 182–183°C (MeOH/H₂O).

В растворе (DMCO-d₆) в спектрах ¹H ЯМР отдельно наблюдались 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан и никотиновая кислота.

Аддукт 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана и 4-аминобензойной кислоты (54•2ПАБК) 65

В круглодонной колбе смешали 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан (1 экв., 10 мг, 0.037 ммоль) и MeOH (0.5 мл). После этого добавили раствор 4-аминобензойной кислоты (ПАБК) (2 экв., 10 мг, 0.076 ммоль) в смеси MeOH/H₂O (0.5 мл/0.5 мл). Реакцию нагревали до кипения для растворения осадка, фильтровали и охлаждали до образования кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Получен бесцветный продукт с выходом 60% (0.023 ммоль, 12 мг). T_{пл} = 189–192°C (MeOH/H₂O, с разложением).

В растворе (ДМСО-d₆) в спектрах ¹H ЯМР отдельно наблюдались 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан и *n*-амино-бензойная кислота.

4.4 Синтез металло-комплексных соединений циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиламинов

Синтез комплекса Fe[(tacn)(tan(O⁻))₃]/Cl 66

В смесь *tan(OH)*₃•HCl (34 мг, 0.2 ммоль), *tacn*•3HCl (48 мг, 0.20 ммоль), безводного FeCl₃ (32 мг, 0.20 ммоль) и протонной губки (428 мг, 2.0 ммоль) добавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре под воздухом, а затем оставляли с закрытой крышкой еще 24 часа. Образовавшийся осадок центрифугировали, а полученный прозрачный раствор, содержащий комплекс **66** упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили при пониженном давлении ~0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут, а затем к сырому продукту добавляли смесь этилового эфира (10 мл) и хлористого метилена (30 мл). Смесь оставляли в холодильнике при 4°C в течение 4 дней. Затем осадок отделяли от маточного раствора и сушили при давлении 0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут. Остаток суспензировали последовательно в хлористом метилена (3×10 мл) и ТГФ (2×10 мл), каждый раз центрифугируя. Оставшийся твердый продукт растворяли в 3 мл метанола (темно-бордовый раствор) и центрифугировали. Прозрачный раствор отделяли от небольшого количества нерастворенного вещества и упаривали при пониженном давлении. Операцию повторяли дважды. Твердый остаток сушили в вакууме при давлении 0.1 мм рт.ст., получая 31 мг (выход 42%) **66** в виде черного твердого вещества. $T_{пл} > 280^{\circ}\text{C}$.

ИК (KBr): 3449 (шир.), 3240 (с.), 3053 (с.), 2978 (с.), 2924 (ср.), 2883 (с.), 2828 (сл.), 1631 (шир.), 1485 (сл.), 1450 (с.), 1419 (ср.), 1360 (ср.), 1329 (сл.), 1261 (ср.), 1229 (сл.), 1167 (ср.), 1101 (с.), 1042 (с.), 972 (с.), 929 (с.), 874 (ср.), 830 (ср.), 779 (с.), 746 (ср.), 632 (с.), 604 (ср.), 530 (с.), 460 (ср.), 431 (ср.) см⁻¹. УФ-видимый спектр: (MeOH, c = 6.4 мкМ) пики λ, нм: 273, 345, 492, 578. ESI-HRMS m/z: [M–Cl]⁺ рассчитано для [C₉H₂₁FeN₆O₃]⁺ 317.1019; найдено 317.1021. Элементный анализ: рассчитано для C₉H₂₁ClFeN₆O₃×0.5CH₃OH: C, 30.95; H, 6.29; N, 22.80. найдено: C, 31.54; H, 5.95; N, 22.82. ЦВА (ДМФА, TBAF₆ (0.1 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc⁺): E^{1/2}_{окис.} = 0.23В, E⁰_{восс.} = –1.05 В.

Синтез комплекса Ni[(tacn)(tan(O⁻))₃]/Cl 67

В смесь $\text{tan}(\text{OH})_3 \cdot \text{HCl}$ (34 мг, 0.2 ммоль), $\text{tacn} \cdot 3\text{HCl}$ (48 мг, 0.20 ммоль), безводного NiCl_2 (26 мг, 0.20 ммоль) и протонной губки (428 мг, 2.0 ммоль) добавляли 5 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре под воздухом, а затем оставляли с закрытой крышкой еще 24 часа. Образовавшийся осадок центрифугировали, а полученный прозрачный раствор, содержащий комплекс **67** упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили при пониженном давлении ~ 0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут, а затем к сырому продукту добавляли смесь этилового эфира (10 мл) и хлористого метилена (30 мл). Смесь оставляли в холодильнике при 4°C в течение 4 дней. Затем осадок отделяли от маточного раствора и сушили при давлении 0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут. Остаток суспензировали последовательно в хлористом метилена (3×10 мл) и ТГФ (2×10 мл), каждый раз центрифугируя. Оставшийся твердый продукт растворяли в 3 мл метанола (темно-бордовый раствор) и центрифугировали. Прозрачный раствор отделяли от небольшого количества нерастворенного вещества и упаривали при пониженном давлении. Эту операцию повторяли дважды. Твердый остаток сушили в вакууме при давлении 0.1 мм рт.ст., получая 22 мг (выход 28%) **66** в виде черного твердого вещества. $T_{\text{пл}} > 280^\circ\text{C}$.

^1H NMR (300 МГц, HSQC, COSY, D_2O) δ , м.д.: 2.73 (д, $J = 11.6$ Гц, 3 Н, $\text{HC-tan}(\text{O}^-)_3$), 3.04 (м, 6 Н, HC-tacn), 3.30 (м, 6 Н, HC-tacn), 3.38 (шир. с, CH_3OH), 3.97 (шир., 3 Н, NH), 5.13 (д, $J = 11.6$ Гц, 3 Н, $\text{HC-tan}(\text{O}^-)_3$). ^{13}C NMR (75 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 45.9 (C- tacn), 86.0 (C- $\text{tan}(\text{O}^-)_3$). ИК (KBr): 3434 (шир), 3255 (шир. с), 3195 (шир. с), 2944 (ср.), 2893 (шир.), 1631 (шир. ср), 1454 (ср.), 1428 (ср.), 1366 (ср.), 1327 (ср.), 1278 (сл.), 1220 (ср.), 1103 (с.), 1049 (с.), 1015 (с.), 955 (ср.), 925 (с.), 874 (ср.), 831 (ср.), 762 (ср.), 625 (с.), 592 (ср.), 539 (сл.), 508 (ср.), 445 (ср.), 419 (сл.) cm^{-1} . УФ-видимый спектр: (MeOH, $c = 8.5$ мкМ) пики λ , нм: 211, 256, 303, 367. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_9\text{H}_{21}\text{N}_6\text{NiO}_3]^+$ 319.1023; найдено 319.1016. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{ClNi}_6\text{O}_3 \times \text{CH}_3\text{OH}$: C, 31.00; H, 6.50; N, 21.69. найдено: C, 30.74; H, 6.13; N, 21.29. ЦВА (ДМФА, TBAPF_6 (0.1 М), 100мВ/с, отн. Fc/Fc^+): $E_{\text{окис}}^{1/2} = 0.21\text{В}$, $E_{\text{восс}}^0 = -1.2\text{В}$.

Синтез комплекса $\text{Fe}[(\text{taad}(\text{O}^-)_3)(\text{tacn})]\text{Cl}$ **68**

В смесь $\text{taad}(\text{OH})_3 \cdot \text{HCl}$ (107 мг, 0.4 ммоль), $\text{tacn} \cdot 3\text{HCl}$ (96 мг, 0.4 ммоль), безводного FeCl_3 (64 мг, 0.4 ммоль) и протонной губки (856 мг, 4.0 ммоль) был добавлен метанол (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре под воздухом, а затем оставляли на 24 часа с закрытой крышкой.

Выпавший осадок центрифугировали, а полученный прозрачный раствор, содержащий комплекс **68**, упаривали в вакууме. Остаток сушили при давлении 0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут, а затем к сырому продукту добавляли смесь диэтилового эфира (40 мл) и хлористого метилена (40 мл). Смесь оставляли в холодильнике при 4°C в течение 4 дней. Затем осадок отделяли от маточного раствора и сушили при давлении 0.1 мм рт.ст. в течение 30 минут. Полученный твердый материал суспензировали в смеси хлористого метилена и этилового эфира в соотношении 5 : 1 (6 × 12 мл), каждый раз центрифугируя. Оставшееся твердое вещество растворяли в 6 мл метанола (темно-бордовый раствор) и центрифугировали. Прозрачный раствор отделяли от небольшого количества нерастворимого осадка и упаривали при пониженном давлении. Эту операцию повторяли с 4 мл метанола. Твердый продукт сушили в вакууме при давлении 0.1 мм рт.ст., получая 102 мг (выход: 48%) комплекса **68** в виде черного твердого вещества. $T_{пл} > 260^{\circ}\text{C}$.

ИК (KBr): 3440 (шир.), 3277 (с.), 3126 (с.), 2972 (с.), 2932 (с.), 2876 (с.), 1728 (сл.), 1629 (с.), 1456 (с.), 1437 (с.), 1373 (с.), 1265 (ср.), 1214 (ср.), 1175 (ср.), 1162 (ср.), 1103 (с.), 1070 (сл.), 1033 (с.), 965 (с.), 873 (сл.), 826 (с.), 800 (ср.), 775 (сл.), 750 (ср.), 697 (с.), 633 (с.), 606 (ср.), 586 (сл.), 540 (с.), 504 (с.), 473 (сл.), 420 (с.) cm^{-1} . УФ-видимый спектр: (MeOH, $c = 5.9 \text{ mM}$) пики λ , нм: 345, 496, 577. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{FeN}_7\text{O}_3]^+$ 412.1754; найдено 412.1753. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{ClFeN}_7\text{O}_3 \times 2\text{CH}_3\text{OH} \times \text{H}_2\text{O}$: C, 38.54; H, 7.61; N, 18.51. Обнаружено: C, 38.79; H, 7.26; N, 18.85. ЦВА (ДМФА, TBAF₆ (0.1 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc⁺): $E_{\text{окис}}^0 = 0.4\text{В}$, $E_{\text{восс.}}^0 = -0.5\text{В}$; -1.05В .

Синтез комплекса $[\text{Ni}_2(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-O}_2\text{CPh})(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2\text{Cl}_2]$ **69**

К суспензии $\text{tacn}(\text{OBz})_3$ **40** (17 мг, 0.034 ммоль, 1 экв.) в метаноле добавляли раствор $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (8 мг, 0.034 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, а остаток сушили в вакууме. Продукт выделяли перекристаллизацией из MeOH, получая синие ромбические кристаллы, в количестве 10 мг (0.014 ммоль, 84%). $T_{\text{разлож.}} > 250^{\circ}\text{C}$.

ИК (KBr): 3381 (с., пл.), 3287 (с.), 2929 (с., пл.), 2876 (с.), 1599 (с.), 1564 (с.), 1458 (с.), 1401 (с., пл.), 1263 (с., пл.), 1147 (с., пл.), 1086 (ср.), 1014 (с.), 963 (с.), 914 (с.), 806 (с., пл.), 727 (с.), 676 (ср.), 584 (с.), 459 (ср., пл.) cm^{-1} . Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{Ni}_2\text{O}_8$: C, 32.64; H, 5.05; N, 12.02. найдено: C, 32.49; H,

5.09; N, 12.10. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены перекристаллизацией из MeOH (CCDC 2257253).

Синтез комплекса $[Zn(tacn(OH)_3)_2](NO_3)_2$ 70

К суспензии $tacn(OBz)_3$ **40** (86 мг, 0.18 ммоль, 1 экв.) в метаноле/изопропаноле (1:1, 6 мл) добавляли раствор $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (52 мг, 0.18 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре около 14 часов до получения прозрачного раствора. Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой комплекс перекристаллизовывали из $iPrOH$ (3×4 мл), промывали холодным $iPrOH$ и сушили в вакууме (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Получено 26 мг (0.04 ммоль, 48%) желтоватых кристаллов $[Zn(tacn(OH)_3)_2](NO_3)_2 \times 2H_2O \times 1/6PhCO_2^iPr$ **70**.

1H ЯМР (300 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 3.15 – 3.33 (м, 6H, 3 CH_2N), 3.36 (с, 2H, CH_2N), 3.38 – 3.56 (м, 10H, 5 CH_2N), 3.69 – 3.86 (м, 6H, 3 CH_2N). ^{13}C ЯМР (76 МГц, HSQC, D_2O) δ , м.д.: 55.5 (CH_2N), 56.3 (CH_2N). ИК (KBr): 3296 (ср., шир.), 3118 (сл.), 2929 (сл.), 2888 (сл.), 2400 (сл., шир.), 1766 (сл.), 1641 (ср., пл.), 1564 (сл.), 1480 (с.), 1378 (с., пл.), 1314 (ср.), 1269 (ср., пл.), 1147 (ср.), 1085 (ср.), 1041 (сл.), 1011 (ср.), 966 (ср.), 912 (ср.), 830 (ср.), 791 (с.), 724 (сл.), 674 (сл., шир.), 584 (с., пл.), 455 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[M-2NO_3]^{2+}$ рассчитано для $[C_{12}H_{30}N_6O_6Zn]^{2+}$ 209.0754; найдено 209.0773. Элементный анализ: рассчитано для $[Zn(tacn(OH)_3)_2](NO_3)_2 \times 2H_2O \times 1/6PhCO_2^iPr$: C, 27.03; H, 5.98; N, 18.45. найдено: C, 26.65; H, 5.46; N, 18.31. Кристаллы $[Zn(tacn(OH)_3)_2](NO_3)_2$ **70** для рентгеноструктурного анализа были получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор (CCDC 2257254).

Синтез комплекса $Cu(cyclam(OH)_4)Cl_2$ 71

К раствору $cyclam(OH)_4$ **54** (20 мг, 76 мкмоль, 1 экв.) в кипящем $iPrOH$ (прибл. 4 мл) добавляли раствор $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (13 мг, 76 мкмоль, 1 экв.) в $iPrOH$ (1 мл). Полученный горячий раствор переносили в чашку Петри, и растворитель медленно испаряли при небольшом нагревании (45°C) до образования кристаллов. Затем нагрев убирали, и остаток растворителя испаряли при комнатной температуре. Полученный фиолетовый кристаллический комплекс дважды промывали $iPrOH$ (1.5 мл) и центрифугировали. Полученный остаток сушили при пониженном давлении (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Выход: 24 мг (60 мкмоль, 80%). $T_{разлож.} = 212^\circ C$.

ИК (KBr): 3447 (сл., шир.), 3176 (с, шир., пл.), 2935 (с.), 2847 (с.), 2709 (сл., шир.), 1633 (сл., шир.), 1441 (с., пл.), 1391 (ср.), 1365 (сл.), 1299 (сл.), 1240 (сл.), 1142 (сл.), 1092 (ср.), 1038 (с.), 999 (сл.), 924 (с.), 874 (ср.), 821 (ср.), 751 (сл.), 666 (ср.), 546 (с.), 508 (ср., пл.), 431 (сл.) cm^{-1} . УФ-видимый спектр (H_2O , $c = 5 \text{ mM}$) пики λ , нм: 294, 524. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cu}]^+$ 326.1010; найдено 326.1022. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Cu}$: C, 30.12; H, 6.07; N, 14.05. найдено: C, 30.22; H, 6.18; N, 14.07. ЦВА (ДМСО, TBAF_6 (0.05 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc^+): $E_{\text{окис.}}^0 = 0.47\text{В}$, $E_{\text{восс.}}^0 = -1.15\text{В}$. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены простой перекристаллизацией из H_2O (CCDC 2257248).

Синтез комплекса $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ 72

К $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **54** (15 мг, 57 мкмоль, 1 экв.) добавляли метанол (3 мл), и суспензию нагревали до полного растворения. К полученному раствору добавляли раствор $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (11 мг, 0.057 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме (прибл. 0.5 мм рт.ст.). Кристаллизацией сырого комплекса медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор получены бледно-желтые кубические кристаллы, которые отделяли и сушили в вакууме (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Выход: 8 мг (0.02 ммоль, 36%). $T_{\text{разлож.}} = 209\text{--}211^\circ\text{C}$.

ИК (KBr): 3281 (с.), 2972 (сл.), 2927 (с.), 2828 (ср., пл.), 2677 (сл.), 1633 (сл., шир.), 1451 (с.), 1383 (ср.), 1342 (ср.), 1291 (ср.), 1242 (ср.), 1137 (ср.), 1079 (ср.), 1038 (с.), 964 (сл.), 915 (с.), 883 (сл.), 839 (ср.), 810 (с.), 736 (сл.), 624 (с.), 530 (с., пл.), 479 (ср.), 426 (ср.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-2\text{Cl}-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Mn}]^+$ 318.1094; найдено 318.1084. Элементный анализ: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Mn}$: C, 30.78; H, 6.20; N, 14.36. найдено: C, 30.46; H, 5.99; N, 14.55. ЦВА (ДМСО, TBAF_6 (0.05 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc^+): $E_{\text{окис.}}^0 = 0.41\text{В}$; 0.57В , $E_{\text{восс.}}^0 = -1.05\text{В}$. Бледно-желтые кубические кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор **72** (CCDC 2265474).

Синтез комплекса $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Br}_2 \times 1.33\text{cyclam}(\text{OH})_4$ 73

К $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **54** (10 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) добавляли метанол (2 мл), и суспензию нагревали до полного растворения. К полученному раствору добавляли раствор MnBr_2 (8 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1

часа при комнатной температуре. Бледно-желтые кубические кристаллы $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Br}_2 \times 1.33\text{cyclam}(\text{OH})_4$ получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор. Выход: 13 мг (96%).

ИК (KBr): 3271 (шир., с., пл.), 2927 (с., пл.), 2795 (шир., с.), 2708 (шир., с.), 2636 (шир., с.), 1606 (с.), 1572 (с., пл.), 1501 (с.), 1449 (с., пл.), 1393 (с.), 1345 (сл.), 1297 (ср.), 1215 (сл., пл.), 1158 (с., пл.), 1080 (с., пл.), 962 (с.), 915 (с.), 878 (сл.), 840 (сл.), 811 (сл.), 738 (сл., пл.), 586 (ср., пл.), 521 (с., пл.), 480 (ср.), 427 (ср.) cm^{-1} . Кристаллы $\text{Mn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Br}_2 \times 1.33\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **73** для рентгеноструктурного анализа были получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор (CCDC 2257249).

Синтез комплекса $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ **74**

К раствору $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ **54** (10 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в кипящем ${}^i\text{PrOH}$ (прибл. 4 мл) добавляли раствор $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (11 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в ${}^i\text{PrOH}$ (1 мл). Полученный горячий раствор переносили в чашку Петри, и растворитель медленно испаряли при небольшом нагревании (45°C) до образования оранжевых кристаллов. Затем нагрев убирали, а остаток растворителя испаряли при комнатной температуре. Полученный оранжевый кристаллический комплекс дважды промывали охлажденным (15°C) ${}^i\text{PrOH}$ (1 мл) и центрифугировали. Полученный оранжевый кристаллический комплекс сушили при пониженном давлении (прибл. 0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Выход: 5 мг (11 мкмоль, 30%).

Спектры ЯМР показывали присутствие парамагнитных и диамагнитных сигналов в растворе (D_2O), которые можно отнести к октаэдрическому комплексу $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ (несколько конформеров) и плоско-квадратному комплексу $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)(\text{NO}_3)$. При добавлении KOH (примерно 40 экв.) наблюдается исчезновение парамагнитных сигналов с увеличением сигналов, связанных с диамагнитным $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)(\text{NO}_3)$.

${}^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, D_2O) δ , м.д.: -2.05 — -0.31 (шир., $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$), 0.96 — 3.94 (м, $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)(\text{NO}_3)$), 5.25 — 7.26 (шир., $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$), 12.28 — 14.11 (шир., $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$), 14.33 — 16.08 (шир.), 37.35 — 45.49 (шир., $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$). УФ-видимый спектр (H_2O , $c = 5$ мМ) пики λ , нм: 243, 297, 441. ИК (KBr): 3502 (сл., шир.), 3287 (ср., пл.), 2938 (сл., пл.), 2801 (сл.), 1633 (сл., шир.), 1503 (ср.), 1453 (ср., пл.), 1385 (с.), 1283 (ср., пл.), 1141 (сл.), 1097 (сл.), 1040 (ср., пл.), 919 (сл.), 894 (сл.), 820 (сл.), 627 (сл.), 541 (сл., пл.), 489 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-2\text{NO}_3-\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ni}]^+$ 321.1067; найдено

321.1067. Элементный анализ: рассчитано для $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: С, 25.58; Н, 5.69; N, 17.9. найдено: С, 25.18; Н, 5.29; N, 18.10. Оранжевые ромбические кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ **74** (CCDC 2265481).

Синтез комплекса $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ **75**

К раствору $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ (10 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли раствор $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (14 мг, 0.038 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток сушили в вакууме. Полученный сырой комплекс суспензировали в смеси $\text{EtOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:15), а затем в CH_2Cl_2 и сушили в вакууме (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Получено 12 мг (0.023 ммоль, 60%) оранжевых кристаллов $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ **75**. Спектры ЯМР ^1H $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2$ содержали схожие парамагнитную/диамагнитную структуры, как и $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ **74**.

УФ-видимый спектр (H_2O , $c = 10$ мМ) пики λ , нм: 304, 453. ИК (KBr): 3405 (с., шир.), 2951 (ср., пл.), 2796 (ср., пл.), 2018 (сл., шир.), 1604 (ср., пл.), 1446 (ср.), 1389 (сл.), 1293 (сл., пл.), 1152 (с., пл.), 1074 (с., пл.), 942 (ср.), 876 (сл., пл.), 631 (с.), 548 (сл.), 518 (сл.), 480 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{H}-2\text{ClO}_4]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ni}]^+$ 321.1067; найдено 321.1058. ЦВА (ДМСО, TBAF_6 (0.05 М), 100мВ/с, отн. Fc/Fc^+): $E_{\text{окис.}}^0 = 0.84\text{В}$, $E_{\text{восс.}}^0 = -0.91\text{В}$; -1.61В .

Для экспериментов по **конкурентному связыванию** применялась следующая процедура: исходные растворы $\text{cyclam}(\text{OH})_4$, cyclam и $\text{CuCl}_2/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ были приготовлены в концентрации 15 мМ в H_2O . Перед каждым измерением исходные растворы лиганда и $\text{CuCl}_2/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$ смешивались в соответствующей емкости, разбавлялись H_2O до концентрации 5 мМ и выдерживались в течение 15 минут при комнатной температуре. В эксперименте по конкурентному комплексообразованию равные объемы исходных растворов обоих лигандов смешивались в соответствующей емкости, затем добавлялось такое же количество исходного раствора $\text{CuCl}_2/\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$. Измерения проводились после выдерживания полученных смесей в течение 15 минут при комнатной температуре.

Синтез комплекса $\text{Zn}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)\text{Cl}_2$ **76**

К раствору *cyclam*(OH)₄ **54** (10 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в кипящем ⁱPrOH (прибл. 2 мл) добавляли раствор ZnCl₂ (5 мг, 38 мкмоль, 1 экв.) в ⁱPrOH (1 мл). Полученный горячий раствор переносили в чашку Петри, растворитель медленно испаряли при небольшом нагревании (45°C) до образования кристаллов. Затем нагрев убирали, а остаток растворителя испаряли при комнатной температуре. Полученный белый кристаллический комплекс дважды промывали охлажденным (прибл. 15°C) ⁱPrOH (1.5 мл) и центрифугировали. Полученный остаток сушили при пониженном давлении (прибл. 0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Выход: 8 мг (20 мкмоль, 53%).
T_{разлож.} = 242°C.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, 315K) δ, м.д.: 2.03 – 2.46 (м, 4H, 2 CH₂), 2.94 – 3.14 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.14 – 3.33 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂N), 3.33 – 3.67 (м, 8H, 2 NCH₂CH₂N), 3.67 – 3.96 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂N). ¹³C ЯМР не был записан из-за низкой растворимости комплекса. ИК (KBr): 3251 (шир., с, пл.), 2933 (ср.), 2840 (шир., ср.), 1611 (сл.), 1456 (с., пл.), 1389 (сл.), 1346 (сл.), 1293 (сл.), 1241 (сл.), 1172 (сл.), 1141 (сл.), 1090 (ср.), 1041 (с.), 920 (с.), 893 (сл.), 856 (сл.), 816 (ср.), 744 (сл.), 636 (ср., пл.), 538 (с., пл.), 490 (ср.), 431 (сл.) см⁻¹. ESI-HRMS m/z: [M–2Cl–H]⁺ рассчитано для [C₁₀H₂₃N₄O₄Zn]⁺ 327.1005; найдено 327.1012. Элементный анализ: рассчитано для C₁₀H₂₄Cl₂N₄O₄Zn: C, 29.98; H, 6.04; N, 13.99. найдено: C, 29.65; H, 6.21; N, 13.70. ЦВА (ДМСО, TBAF₆ (0.05 M), 100мВ/с, отн. Fc/Fc⁺): E_{воис.}⁰ = –0.86В; –1.51В. Кристаллы для рентгеноструктурного анализа были получены следующим образом: к раствору *cyclam*(OH)₄ **54** (20 мг, 0.076 ммоль, 1 экв.) в EtOH (4 мл) добавляли суспензию ZnCl₂ (10 мг, 0.075 ммоль, 1 экв.) в EtOH (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор фильтровали, упаривали при пониженном давлении, а остаток растворяли в MeOH (2 мл). Медленной диффузией паров диэтилового эфира в этот раствор получали бледно-желтые игольчатые кристаллы Zn(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ **76**, которые использовались для рентгеноструктурного анализа (CCDC 2257252).

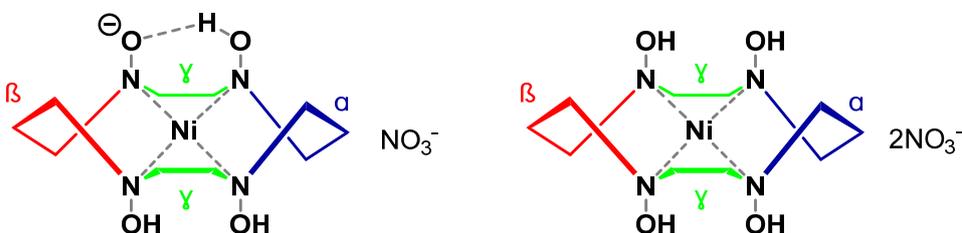
Синтез комплекса Ni(*cyclam*(O⁻)(OH)₃)(ClO₄)×Ni(*cyclam*(OH)₄)(ClO₄)₂×MeOH **77**

К раствору *cyclam*(OH)₄ (10 мг, 0.038 ммоль, 1 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли раствор Ni(ClO₄)₂•6H₂O (14 мг, 0.038 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл). Полученную желтую смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Затем добавляли KOH (4 мг, 0.076 ммоль, 2 экв.), в результате реакция смесь приобретала темно-оранжевый цвет и образовывался белый осадок. Смесь охлаждали до 5°C и выдерживали в течение 15 минут. Осадок фильтровали, раствор

центрифугировали для удаления остатка осадка. Кристаллы начали появляться на поверхности колбы в тонком слое растворителя, после чего были отобраны для изучения методом рентгеноструктурного анализа. Раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 1 мл метанола. Остаток кристаллов был получен медленной диффузией паров диэтилового эфира в метанольный раствор. Полученный кристаллический материал собрали и сушили в вакууме (0.5 мм рт.ст.), получая 5 мг (0.023 ммоль, 27%) темно-оранжевого твердого вещества $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2 \times \text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_3(\text{O}^-))(\text{ClO}_4) \times \text{MeOH}$ **77**.

ИК (KBr): 3459 (с., шир.), 3116 (ср., шир.), 2933 (ср., пл.), 2857 (сл.), 1711 (ср.), 1600 (ср., пл.), 1448 (с.), 1362 (сл., пл.), 1286 (ср., пл.), 1148 (ср.), 1086 (с., шир.), 1009 (ср., пл.), 950 (сл.), 918 (ср.), 881 (сл.), 849 (сл.), 783 (сл.), 746 (сл.), 626 (с.), 521 (сл., пл.), 475 (сл.), 449 (сл.) cm^{-1} . ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{ClO}_4]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ni}]^+$ 321.1067; найдено 321.1064. ЦВА (ДМСО, ТВАРF₆ (0.05 М), 100мВ/с, отн. Fc/Fc⁺): $E_{\text{окис.}}^0 = 0.59\text{В}; 0.89\text{В}, E_{\text{восс.}}^0 = -0.91\text{В}$. Оранжевые кристаллы $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{ClO}_4)_2 \times \text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_3(\text{O}^-))(\text{ClO}_4) \times \text{MeOH}$ **77** для рентгеноструктурного анализа были получены из реакционной смеси, описанной выше (CCDC 2271901).

Синтез комплекса $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)(\text{NO}_3) \times \text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2$ **80**



К раствору $\text{cyclam}(\text{OH})_4$ (15 мг, 0.057 ммоль, 1 экв.) в метаноле (3 мл) добавляли раствор $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (17 мг, 0.057 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл), а затем KOH (13 мг, 0.23 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем растворитель упаривали при пониженном давлении до полного высыхания. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), отфильтровали от нерастворимых примесей. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и сырой комплекс промывали смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (7:1) и сушили в вакууме (0.5 мм рт.ст.) до постоянной массы. Выход: 15 мг (69%). Для элементного анализа комплекс был несколько раз промыт изопропанолом.

¹H ЯМР (300 МГц, D₂O, HSQC, COSY) δ , м.д.: 1.55 – 1.82 (м, 2H, CH₂ α), 1.82 – 2.09 (м, 2H, CH₂ β), 2.14 – 2.26 (м, 2H, CH₂N α), 2.26 – 2.37 (м, 2H, CH₂N γ), 2.37 – 2.48 (м,

^1H , $\text{CH}_2\text{N } \beta$), 2.48 – 2.62 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 2.97 – 3.14 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N } \alpha$), 3.14 – 3.25 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{N } \beta$), 3.27 – 3.52 (м, 3H, $\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 3.52 – 3.71 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 3.74 – 3.91 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{N } \beta$). ^{13}C ЯМР (76 МГц, D_2O , HSQC) δ , м.д.: 20.9 (CH_2 α), 21.3 (CH_2 β), 54.7 ($\text{CH}_2\text{N } \alpha$), 55.0 ($\text{CH}_2\text{N } \alpha$), 59.4 ($\text{CH}_2\text{N } \beta$), 61.2 ($\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 62.5 ($\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 63.5 ($\text{CH}_2\text{N } \beta$), 63.6 ($\text{CH}_2\text{N } \gamma$), 64.3 ($\text{CH}_2\text{N } \gamma$). ИК (KBr): 3453 (с., шир.), 2930 (ср., пл., шир.), 2854 (сл.), 2789 (сл.), 2394 (ср.), 2350 (сл.), 2283 (сл., шир.), 1765 (сл.), 1707 (ср.), 1664 (сл., пл.), 1591 (с.), 1418 (с., пл.), 1375 (с., пл.), 1281 (сл.), 1084 (сл., пл.), 1010 (сл.), 920 (ср.), 826 (ср.), 764 (сл., пл.), 658 (сл., пл.), 569 (сл., пл.), 457 (сл., пл.) cm^{-1} . УФ-видимый спектр (H_2O , $c = 1$ мМ) пики λ , нм: 306, 453. ESI-HRMS m/z : $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{Ni}]^+$ 321.1067; найдено 321.1070. Элементный анализ: рассчитано для $\text{Ni}(\text{cyclam}(\text{O}^-)(\text{OH})_3)(\text{NO}_3) \times \text{Ni}(\text{cyclam}(\text{OH})_4)(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{PrOH}$: С, 38.27; Н, 8.11; N, 12.92. найдено: С, 38.99; Н, 7.91; N, 13.47.

4.5 Каталитические свойства комплексов переходных металлов циклических и макроциклических поли-*N*-гидроксиламинов: процедуры и описание соединений

Синтез *N'*-фенилпропионогидразида 78

В раствор PhNHNH_2 (4.3 г, 39.7 ммоль, 1 экв.) в пиридине (24 мл) при 0°C медленно добавляли пропионилхлорид (4.05 г, 43.7 ммоль, 1.1 экв.). Смесь отогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем к полученной смеси добавляли воду (25 мл). Образовавшийся осадок фильтровали, промыли водой, сушили и затем перекристаллизовывали из метанола, получая 4.5 г (27.4 ммоль, 96%) *N'*-фенилпропионогидразида в виде белых кристаллов. $T_{\text{пл}} = 158\text{--}160^\circ\text{C}$. Два конформера в DMCO-d_6 , соотношение 7:1.

Основной конформер: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 9.58 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, NH), 7.64 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H, NH), 7.13 (дд, $J = 8.6, 7.0$ Гц, 2H, 2 *m*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 6.71 (д и м, $J = 7.0$ Гц, 3H, 2 *o*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$ и *n*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 2.18 (кв., $J = 7.6$ Гц, 2H, CH_2), 1.07 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 172.8 (C=O), 149.5 ($\text{C}_{\text{Аром.}}$), 128.7 (2 *m*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 118.4 (*n*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 112.1 (2 *o*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 26.7 (CH_2), 9.9 (CH_3).

Минорный конформер: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 8.89 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.18 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H, 2 *m*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 6.71 (м, 3H, 2 *o*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$ и *n*- $\text{CH}_{\text{Аром.}}$), 2.24 (кв., $J = 7.5$ Гц, 2H, CH_2), 0.96 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DMCO-d_6 ,

HSQC) δ , м.д.: 178.2 (C=O), 148.9 (C_{Аром.}), 129.0 (2 *м*-CH_{Аром.}), 118.8 (*п*-CH_{Аром.}), 111.7 (2 *о*-CH_{Аром.}), 24.0 (CH₂), 8.8 (CH₃).

ESI-HRMS m/z : [M+H]⁺ рассчитано для [C₉H₁₃N₂O]⁺ 165.1022; найдено 165.1024. Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе [194].

Общая процедура для каталитического аэробного гомо-сочетания *N'*-фенилпропионогидразида (78) в *N'*, *N'*-дифенилпропионогидразид (79)

В круглодонную колбу, снабженную наполненным воздухом шариком, поместили раствор *N'*-фенилпропионогидразида **78** (100 мг, 0.61 ммоль, 1 экв.) в метаноле (4 мл), NaHCO₃ (8 мг, 0.09 ммоль, 0.15 экв.) и соответствующий комплекс (0.03 ммоль, 0.05 экв.). Смесь перемешивали под воздухом в течение 24 часов, и периодически отбирали пробы (путем удаления небольших порций раствора). Пробы анализировали методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (1,1,2,2-тетрахлорэтаном) для определения выхода продукта.

***N'*, *N'*-Дифенилпропионогидразид **79** (препаративный синтез из *N'*-фенилпропионогидразида)**

В круглодонную колбу, снабженную наполненным воздухом шариком, поместили раствор *N'*-фенилпропионогидразида **78** (25 мг, 0.15 ммоль, 1 экв.) в метаноле (1 мл), NaHCO₃ (2 мг, 0.025 ммоль, 0.15 экв.) и Cu(*cyclam*(OH)₄)Cl₂ (3 мг, 0.0075 ммоль, 0.05 экв.). После перемешивания в течение 24 часов раствор упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CHCl₃, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток подвергали стандартной водной обработке с помощью нас. водн. р-ра NaCl (10 мл) и CH₂Cl₂ (3×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 4 : 1), получая 16 мг (0.066 ммоль, 87%) **79** в виде белого твердого вещества. $T_{пл}$ = 215°C. Два конформера: соотношение 6:1 (в DMSO-d₆), соотношение 1.5:1 (в CDCl₃).

Основной конформер: ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, HSQC) δ , м.д.: 10.45 (с, 1H, NH), 7.34 – 7.19 (м, 2H, 4 *м*-CH_{Аром.}), 7.06 (д, J = 7.6 Гц, 2H, 4 *о*-CH_{Аром.}), 6.97 (т, J = 7.3 Гц, 1H, 2 *п*-CH_{Аром.}), 2.22 (кв., J = 7.6 Гц, 2H, CH₂), 1.07 (т, J = 7.6 Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (76 МГц, DMSO-d₆, HSQC) δ , м.д.: 172.4 (C=O), 145.8 (2 C_{Аром.}), 129.0 (4 *м*-CH_{Аром.}), 122.0 (2 *п*-CH_{Аром.}), 118.6 (4 *о*-CH_{Аром.}), 26.5 (CH₂), 9.5 (CH₃).

Минорный конформер: ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 9.92 (с, 1H, NH), 7.40 – 7.29 (м, 2H, 4 *m*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.09 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H, 4 *o*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 6.97 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 2 *n*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 2.25 (кв., $J = 7.4$ Гц, 2H, CH_2), 0.90 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH_3). ^{13}C ЯМР (76 МГц, DMCO-d_6 , HSQC) δ , м.д.: 129.3 (4 *m*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 122.9 (2 *n*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 119.0 (4 *o*- $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 24.4 (CH_2), 8.4 (CH_3).

ESI-HRMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ 241.1335; найдено 241.1341. Физические свойства и спектральные данные ЯМР согласуются с данными, приведенными в литературе.

Общая процедура для каталитического аэробного окисления тиолов

В круглодонную колбу, снабженную наполненным воздухом шариком, помещали раствор *тиола* (1 экв.) в метаноле (75 мМ), NaHCO_3 (3 экв.) и соответствующий комплекс (0.05 или 0.1 экв.). Смесь перемешивали под воздухом в течение 25 часов, и периодически отбирали пробы (путем удаления небольших порций раствора). Образец отфильтровали от нерастворимого осадка; добавляли требуемое количество внутреннего стандарта (1,1,2-трихлорэтилен) и записывали спектры ^1H ЯМР для определения выхода продукта.

***n*-Тиокрезол дисульфид**

Выход: 84%. $T_{\text{пл}} = 46$ °С (43–46 °С). ГХ–МС: время удерживания 10.01 мин; $m/z = 246$ ($[\text{M}]^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 2.36 (с, 6H, 2 CH_3), 7.14 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.43 (м, 4H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ^1H ЯМР соответствует литературным данным [195].

Бензилдисульфид

Выход: 94%. Белое твердое вещество. $T_{\text{пл}} = 67$ –69 °С (69–72 °С, Sigma Aldrich). ГХ–МС: время удерживания 10.01 мин; $m/z = 246$ ($[\text{M}]^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 3.58 (с, 4H, CH_2), 7.20–7.33 (м, 10H, 10 $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ^1H ЯМР соответствует литературным данным [196].

***n*-Гептилдисульфид**

Выход: 72%. Желтая маслянистая жидкость. ГХ–МС: время удерживания 9.38 мин; $m/z = 262$ ($[\text{M}]^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.86–0.91 (т, $J = 6.8$ Гц, 6H, 2 CH_3), 1.28–1.40 (шир. м, 16H, 8 CH_2), 1.67 (м, 4H, 2 CH_2), 2.66–2.71 (т, $J = 7.3$ Гц, 4H, 2 CH_2). Спектр ^1H ЯМР соответствует литературным данным [197].

2-Гидроксиэтилдисульфид

Выход: 80%. Бледно-желтая жидкость. ГХ–МС: время удерживания 6.93 мин; $m/z = 154$ ($[M]^+$). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ , м.д.: 2.79 (т, $J = 6.5$ Гц, 4H, 2 CH_2), 3.61 (т, $J = 6.5$ Гц, 4H, 2 CH_2), 4.82 (м, <2H, 2 OH). Спектр ^1H ЯМР соответствует литературным данным [198].

Глутатион-дисульфида натриевая соль

Выход: 83%. Белое твердое вещество. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O , δ , м.д.): 1.95 (м, 4H), 2.25–2.52 (м, 4H), 2.87 (дд, $J = 14.3, 9.7$ Гц, 2H), 3.21 (дд, $J = 14.3, 4.5$ Гц, 2H), 3.45 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.65 (д, $J = 20.9$ Гц, 2H), 3.72 (д, $J = 20.9$ Гц, 2H), 4.67 (м, 2H). Спектр ^1H ЯМР глутатиона дисульфида соответствует литературным данным [199].

4.6 Рентгеноструктурные данные полученных соединений

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	$[\text{Ni}_2(\mu\text{-Cl})(\mu\text{-O}_2\text{CPh})(\text{tacn}(\text{OH})_3)_2\text{Cl}_2]$ 69	<i>Cyclam</i> (OBz) ₄ 46	<i>Cu</i> (<i>cyclam</i> (OH) ₄)Cl ₂ 71	1Mn(<i>cyclam</i> (OH) ₄)Br ₂ + 1.33 <i>cyclam</i> (OH) ₄ 73
CCDC	2257253	2257251	2257248	2257249
Формула	C ₁₉ H ₃₅ Cl ₃ N ₆ Ni ₂ O ₈	C ₃₈ H ₄₀ N ₄ O ₈	C ₁₀ H ₂₄ Cl ₂ CuN ₄ O ₄	C ₂₀ H ₄₈ Br ₃ Mn _{1.5} N ₈ O ₈
Мол. масса	699.30	680.74	398.77	850.80
T, K	120	120	100	100
Сингония	Monoclinic	Monoclinic	Orthorhombic	Orthorhombic
Группа симм.	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	Pnmm	Pnmm
Z	4	2	2	1
a, Å	16.0394(14)	9.8615(18)	8.5435(3)	8.3953(2)
b, Å	10.8976(9)	17.354(3)	8.7986(4)	8.9647(2)
c, Å	16.1448(13)	10.091(2)	10.2326(3)	10.5499(3)
α, °	90	90	90	90
β, °	101.281(2)	99.634(5)	90	90
γ, °	90	90	90	90
V, Å ³	2767.4(4)	1702.6(6)	769.19(5)	794.00(3)
D _{расч} (г/см ³)	1.678	1.328	1.722	1.779
Адсорбция, (см ⁻¹)	μ 17.04	0.94	17.87	44.34
F(000)	1448	720	414	430
2θ _{макс} , °	56	50	54	54
Измерено отражений	31291	10017	6601	8291
Независимые отражения	6681	2993	887	919
Наблюдаемые отражения [I 2σ(I)]	> 4842	1751	810	907
Параметры	371	226	53	55
R1	0.0425	0.0493	0.0257	0.0449
wR ²	0.1155	0.0979	0.0658	0.0983
GOF	1.018	0.962	1.118	1.197
Δ _{р_{макс}} / (e Å ⁻³)	Δ _{р_{мин}} 0.971/-0.697	0.252/-0.220	0.454/-0.345	0.678/-0.722

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	<i>Cyclam</i> (OH) ₄ •2HBr 61	Zn(<i>cyclam</i> (OH) ₄)Cl ₂ 76	[Zn(<i>tacn</i> (OH) ₃) ₂](NO ₃) ₂ 70	<i>tacn</i> (OBz) ₃ 40
CCDC	2257250	2257252	2257254	2265473
Формула	C ₁₀ H ₂₆ Br ₂ N ₄ O ₄	C ₁₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ Zn	C ₁₂ H ₃₀ N ₈ O ₁₂ Zn	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₆
Мол. масса	426.17	400.60	543.81	489.51
T, К	100	100	100	100(2) К
Сингония	Orthorhombic	Orthorhombic	Orthorhombic	Orthorhombic
Группа симм.	Pnnm	Pnnm	Pccn	Pna2 ₁
Z	2	2	4	4
a, Å	8.3116(3)	8.5912(2)	17.8697(4)	9.9879(2)
b, Å	8.8500(3)	8.8714(2)	7.7553(2)	20.1943(5)
c, Å	10.7625(4)	10.1638(2)	15.4116(4)	12.4880(3)
α, °	90	90	90	90
β, °	90	90	90	90
γ, °	90	90	90	90
V, Å ³	791.66(5)	774.64(3)	2135.81(9)	2518.81(10)
Драсч (г/см ³)	1.788	1.717	1.691	1.291
Адсорбция, μ (см ⁻¹)	51.38	19.5	12.29	0.92
F(000)	432	416	1136	1032
2θ _{макс} , °	50	54	56	56
Измерено отражений	6408	8322	41322	51645
Независимые отражения	745	895	2579	6068
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]	716	854	2499	4520
Параметры	49	54	150	325
R1	0.0456	0.0166	0.0185	0.0487
wR ²	0.1019	0.0440	0.0503	0.0840
GOF	1.342	1.061	1.073	1.077
Δ _{макс} / Δ _{мин} (e Å ⁻³)	0.999/-1.644	0.353/-0.214	0.392/-0.299	0.200/-0.227

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	Mn(<i>cyclam</i> (OH) ₄)Cl ₂ 72	<i>Cyclam</i> (OH) ₄ •HCl•MeOH 60	<i>tan</i> (OH) ₃ •HCl 35	Fe(<i>tan</i> (O ⁻) ₃)(<i>tacn</i>)Cl 66
CCDC	2265474	2265480	2061527	2035755
Формула	C ₁₀ H ₂₄ Cl ₂ MnN ₄ O ₄	C ₁₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₅	C ₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	C ₉ H ₁₉ ClFeN ₆ O ₃
Мол. масса	390.17	332.83	171.59	351.59
T, К	99.98(10)	100.00	100.00	120
Сингония	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic	Orthorhombic
Группа симм.	Pnmm	P2 ₁ /n	Cmc2 ₁	Cmc2 ₁
Z	2	4	4	4
a, Å	8.6161(3)	8.7927(4)	8.826(4)	10.3049(11)
b, Å	8.9070(2)	16.2993(6)	7.664(4)	9.5725(13)
c, Å	10.2737(3)	12.2382(5)	10.708(5)	14.6765(16)
α, °	90	90	90	90
β, °	90	108.492(2)	90	90
γ, °	90	90	90	90
V, Å ³	788.44(4)	1663.36(12)	724.3(6)	1447.7(3)
Драсч (г/см ³)	1.643	1.329	1.574	1.613
Адсорбция, μ (см ⁻¹)	101.22	2.56	4.83	12.43
F(000)	406	720	360	732
2θ _{макс} , °	154.644	61	51.992	55.96
Измерено отражений	4653	37007	1845	5467
Независимые отражения	884	5080	654	1831
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]		3615	625	1603
Параметры	57	216	53	108
R1	0.0506	0.0429	0.0513	0.0545
wR ²	0.1394	0.0872	0.1282	0.1082
GOF	1.057	1.038	1.110	1.048
Δ _{макс} / Δ _{мин} (e Å ⁻³)	1.028/-0.858	0.386/-0.309	0.913/-0.535	0.768/-0.748

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	Ni(<i>cyclam</i> (OH) ₄)(NO ₃) ₂ 74	Ni(<i>cyclam</i> (OH) ₄)(ClO ₄) ₂ · Ni(<i>cyclam</i> (O ⁻)(OH) ₃)(ClO ₄)(MeOH) 77	Ni(<i>tan</i> (O ⁻) ₃)(<i>tacn</i>)Cl·MeOH 66
CCDC	2265481	2271901	2035757
Формула	C ₁₀ H ₂₄ N ₆ NiO ₁₀	C ₂₁ H ₅₁ Cl ₃ N ₈ Ni ₂ O ₂₁	C ₁₀ H ₂₅ ClN ₆ NiO ₄
Мол. масса	447.06	975.46	387.52
T, К	100.00	100	120
Сингония	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic
Группа симм.	Pn	P $\bar{1}$	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z	2	4	4
a, Å	8.9390(2)	9.3800(5)	8.9404(6)
b, Å	8.4427(2)	13.2148(8)	11.4607(8)
c, Å	11.2600(2)	30.3250(17)	15.3471(10)
α, °	90	77.443(3)	90
β, °	99.2930(10)	89.421(3)	90
γ, °	90	88.821(3)	90
V, Å ³	838.63(3) Å	3668.2(4)	1572.51(18)
Драсч (г/см ³)	1.770	1.766	1.637
Адсорбция, μ (см ⁻¹)	12.26	13.40	14.31
F(000)	468	2032	816
2θ _{макс} , °	58.32	56	57.992
Измерено отражений	48550	43643	13123
Независимые отражения	4517	17596	4166
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]	4425	14148	3760
Параметры	331	1110	200
R ₁	0.0461	0.1258	0.0373
wR ₂	0.1221	0.3235	0.0645
GOF	1.033	1.126	0.985
Δ _{рмакс} / Δ _{рмин} (e Å ⁻³)	0.647/ -1.065	1.838/ -1.406	0.398/ -0.253

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	Fe(<i>taad</i> (O ⁻) ₃)(<i>taen</i>)Cl 68	Pip(OH) ₂ •H ₂ SO ₄ 57	Pip(OH) ₂ •OxH ₂ •H ₂ O 58	Pip(OH) ₂ •2ПАБК 59
CCDC	2110176	2175349	2176252	2176251
Формула	C ₁₆ H ₃₄ ClFeN ₇ O ₄	C _{1.33} H ₄ N _{0.67} O ₂ S _{0.33}	C ₆ H _{13.8} N ₂ O _{6.90}	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃
Мол. масса	479.80	72.07	224.40	196.21
T, K	120.0	120.0	100.00(10)	100.00(10)
Сингония	Orthorhombic	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Группа симм.	Pbca	P $\bar{1}$	P ₂ /n	P ₂ /n
Z	8	6	4	4
a, Å	18.597(13)	5.7797(4)	9.54180(10)	10.63990(10)
b, Å	13.184(9)	6.3309(5)	9.76040(10)	8.49780(10)
c, Å	19.167(13)	12.8187(10)	10.15310(10)	11.93370(10)
α, °	90	76.647(2)	90	90
β, °	90	78.320(2)	97.0180(10)	116.019(2)
γ, °	90	74.621(2)	90	90
V, Å ³	4700(6)	435.01(6)	938.492(17)	969.64(2)
Драсч (г/см ³)	1.356	1.651	1.588	1.344
Адсорбция, μ (см ⁻¹)	7.9	3.77	12.75	8.56
F(000)	2032	228	476	416
2θ _{макс} , °	52.00	60.996	155.664	155.658
Измерено отражений	43471	6027	12301	12736
Независимые отражения	4610	2653	1990	2067
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]	1872	2196	1967	2007
Параметры	267	118	161	144
R ₁	0.1855	0.0473	0.0334	0.0435
wR ²	0.1653	0.0955	0.0921	0.1184
GOF	0.915	1.032	1.095	1.062
Δ _{р_{макс}} / Δ _{р_{мин}} (e Å ⁻³)	0.353/ -0.541	0.435/ -0.479	0.344/ -0.248	0.286/ -0.273

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

	<i>Syclam</i> (OH) ₄ •2PhCOOH 62	Со-кристалл <i>syclam</i> (OH) ₄ и 2- гидроксibenзойной к-ты 63	Со-кристалл <i>syclam</i> (OH) ₄ и 3-пиридинкарбоновой к-ты 64
CCDC			
Формула	C ₄₈ H ₇₂ N ₈ O ₁₆	C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O ₁₀	C ₂₂ H ₃₄ N ₆ O ₈
Мол. масса	1017.13	538.55	510.55
Т, К	100.00	100.00	100.00
Сингония	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Группа симм.	P $\bar{1}$	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
Z	1	2	4
a, Å	9.4341(6)	9.6288(8)	14.3265(3)
b, Å	11.4553(8)	12.5323(10)	12.0630(2)
c, Å	12.7528(9)	11.4401(10)	15.0882(3)
α, °	91.549(3)	90	90
β, °	90.065(3)	11.4401(10)	107.9760(10)
γ, °	110.828(3)	90	90
V, Å ³	1287.58(15)	1304.04(19)	2480.27(8)
Драсч (г/см ³)	1.312	1.372	1.367
Адсорбция, μ (см ⁻¹)	0.99	1.07	1.05
F(000)	544	572	1088
2θ _{макс} , °	57.996	55.998	57.996
Измерено отражений	15765	26074	32751
Независимые отражения	6728	3144	6605
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]	6085	2614	5571
Параметры	325	172	325
R ₁	0.0790	0.0763	0.0471
wR ₂	0.2077	0.1973	0.1043
GOF	1.114	1.107	1.035
Δρ _{макс} / Δρ _{мин} (e Å ⁻³)	0.513/ -0.378	0.548/ -0.376	0.340/ -0.303

Таблица 4.1. Рентгеноструктурные данные полученных соединений

		<i>Cyclam</i> (OH) ₄ •2ПАБК 65
CCDC		
Формула		C ₂₄ H ₃₈ N ₆ O ₈
Мол. масса		538.60
Т, К		100.00
Сингония		Orthorhombic
Группа симм.		Pbcn
Z		4
a, Å		16.7035(3)
b, Å		7.73010(10)
c, Å		19.4843(4)
α, °		91.549(3)
β, °		90
γ, °		90
V, Å ³		90
Драсч (г/см ³)		1.422
Адсорбция, μ (см ⁻¹)		1.08
F(000)		1152
2θ _{макс} , °		57.996
Измерено отражений		23804
Независимые отражения		3335
Наблюдаемые отражения [I > 2σ(I)]		2974
Параметры		172
R ₁		0.0424
wR ₂		0.0971
GOF		1.042
Δρ _{макс} / Δρ _{мин} (e Å ⁻³)		0.443/ -0.393

5 ВЫВОДЫ

1. Синтезированы *N*-гидроксилированные полиамины циклического и макроциклического рядов, изучены особенности их строения и химические свойства. Показано, что наличие гидрокси-групп у атомов азота принципиальным образом влияет на структуру и координационные свойства (макро)циклических полигидроксиламинов, а также на каталитическую активность их комплексов.
2. На основе реакции *N*-ацилоксилирования полиаминов ацилпероксидами разработан универсальный метод синтеза (макро)циклических полигидроксиламинов и их производных. Метод позволяет получать продукты с размерами кольца от 6 до 20 атомов и количеством *N*-гидрокси-групп от 2 до 5.
3. На примере 1,4-дигидроксипиперазина $pipz(OH)_2$ и 1,4,8,11-тетрагидрокси-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана $cyclam(OH)_4$ показана возможность образования со-кристаллов циклических полигидроксиламинов с органическими кислотами. Полученные со-кристаллы представляют собой двух- и трехмерные супрамолекулярные ансамбли, образованные сложной системой водородных связей. Для солей макроциклического полигидроксиламина $cyclam(OH)_4$ обнаружена таутомерия гидроксиламиновой группы, а также образование нетипичных для производных *cyclam* конформаций в кристаллическом состоянии.
4. Получен и структурно охарактеризован ряд комплексов переходных металлов (Ni, Cu, Zn, Mn) с макроциклическими полигидроксиламинами $tacn(OH)_3$ и $cyclam(OH)_4$, в которых ион металла координирован атомами азота сразу нескольких *N*-гидрокси-групп (от 4 до 6). Комплексы проявляют рН-зависимое поведение, причем тип координации при депротонировании N-OH групп не изменяется.
5. Получены и впервые структурно охарактеризованы никелевые и железные комплексы шестичленных циклических трис-гидроксиламинов: 1,3,5-тригидрокси-1,3,5-триазинана и 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазаадамантиана. В этих комплексах ион металла координирован атомами кислорода трех депротонированных *N*-гидрокси-фрагментов, образуя адамантоидную структуру, принципиально отличающуюся от комплексов

макроциклических полигидроксиламинов. Уникальной особенностью комплексов шестичленных циклических трис-гидроксиламинов является стабилизация металла в нехарактерной степени окисления +4.

6. Показана высокая активность комплексов переходных металлов с циклическими полигидроксиламинами в аэробных каталитических реакциях окисления тиолов до дисульфидов (прототип промышленного процесса *Mercox*) и окислительного гомо-сочетания гидразидов. Аналогичные комплексы макроциклических полиаминов проявляют значительно меньшую каталитическую активность.

6 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu X. *Macrocyclic polyamines: Synthesis and applications* / X. Yu, J. Zhang John Wiley & Sons, 2017.
2. Grajewski J. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Nitrogen-Containing Macrocycles / J. Grajewski // *Molecules*. – MDPI, 2022 – Т. 27, № 3 – С. 1004.
3. Gahan L.R. *Cyclononanes: The extensive chemistry of fundamentally simple ligands* / L.R. Gahan // *Coordination Chemistry Reviews*. – Elsevier, 2016 – Т. 311 – С. 168–223.
4. Lippolis V. The design of TACN-based molecular systems for different supramolecular functions / V. Lippolis, C. Caltagirone, B. Andrea, M. Eleonora, others // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2020 – Т. 407.
5. Lindoy L.F. Metals, macrocycles and molecular assemblies—macrocyclic complexes in metallo-supramolecular chemistry / L.F. Lindoy, K.-M. Park, S.S. Lee // *Chemical Society Reviews*. – Royal Society of Chemistry, 2013 – Т. 42, № 4 – С. 1713–1727.
6. Liang X. Cyclam complexes and their applications in medicine / X. Liang, P.J. Sadler // *Chemical Society Reviews*. – Royal Society of Chemistry, 2004 – Т. 33, № 4 – С. 246–266.
7. Delgado R. Metal complexes of cyclen and cyclam derivatives useful for medical applications: a discussion based on thermodynamic stability constants and structural data / R. Delgado, V. Félix, L.M. Lima, D.W. Price // *Dalton transactions*. – Royal Society of Chemistry, 2007 № 26 – С. 2734–2745.
8. Mewis R.E. Biomedical applications of macrocyclic ligand complexes / R.E. Mewis, S.J. Archibald // *Coordination Chemistry Reviews*. – Elsevier, 2010 – Т. 254, № 15–16 – С. 1686–1712.
9. Joshi T. Macrocyclic metal complexes for metalloenzyme mimicry and sensor development / T. Joshi, B. Graham, L. Spiccia // *Accounts of chemical research*. – ACS Publications, 2015 – Т. 48, № 8 – С. 2366–2379.
10. Shinoda S. Dynamic cyclen–metal complexes for molecular sensing and chirality signaling / S. Shinoda // *Chemical Society Reviews*. – Royal Society of Chemistry, 2013 – Т. 42, № 4 – С. 1825–1835.
11. Reichenbach-Klinke R. Synthesis and structure of cyclen hydroxylamine ligands and their zinc (II) complexes / R. Reichenbach-Klinke, M. Zabel, B. König // *Dalton Transactions*. – Royal Society of Chemistry, 2003 № 1 – С. 141–145.
12. Bull D.J. Synthesis and characterization of encapsulated cobalt (III) hydroxylamine complexes / D.J. Bull, I.I. Creaser, A.M. Sargeson, B.W. Skelton, A.H. White // *Inorganic chemistry*. – ACS Publications, 1987 – Т. 26, № 18 – С. 3040–3043.
13. Wolffenstein R. Oxydation des Piperidins mit Wasserstoffsperoxyd / R. Wolffenstein // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1892 – Т. 25, № 2 – С. 2777–2785.
14. Dunstan W.R. XCVII. - The action of hydrogen peroxide on secondary and tertiary aliphatic amines. Formation of alkylated hydroxylamines and oxamines / W.R. Dunstan, E. Goulding // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – The Royal Society of Chemistry, 1899 – Т. 75, № 0 – С. 1004–1011.

15. Mamlock L. Zur Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Fettamine / L. Mamlock, R. Wolfenstein // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1900 – T. 33, № 1 – C. 159–161.
16. Zinner G. Über die Oxydation sekundärer Amine mit Wasserstoffperoxid. 23. Mitt. über Hydroxylamin-Derivate / G. Zinner, W. Kliegel // *Archiv der Pharmazie*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1966 – T. 299, № 2 – C. 166–173.
17. Alsbaiee A. The face selectivity of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of 4-butyloxycarbonyl-3,4,5,6-tetrahydropyridine 1-oxide / A. Alsbaiee, S.A. Ali // *Tetrahedron*. – Pergamon, 2008 – T. 64, № 28 – C. 6635–6644.
18. Shono T. Facile Preparation of Nitrones by Electrochemical Oxidation of N-Hydroxy Secondary Amines Using Halogen Ions as Mediators / T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 1986 – T. 51, № 4 – C. 549–551.
19. Elio Napolitano. Process for the preparation of hydrofluorocarbons / Elio Napolitano // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1997 – T. 82, № 1 – C. 113.
20. Thesing J. Cyclische Nitrone I: Dimere 2.3.4.5-Tetrahydro-pyridin-N-oxyd / J. Thesing, H. Mayer // *Chemische Berichte*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1956 – T. 89, № 9 – C. 2159–2167.
21. Pastor S.D. Process for preparing long chain N, N-dialkylhydroxylamines by direct oxidation / S.D. Pastor, P.A. Odorisio // пат. US5013510A – 1991.
22. Bright M. Synthesis, in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin a derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides / M. Bright, A.A. Nagel, J.B. Bordner, K.A. Desai, J.N. Dibrino, J. Nowakowska, L. Vincent, R.M. Watrous, F.C. Sciavolino, A.R. English, J.A. Retsema, M.R. Anderson, L.A. Brennan, R.J. Borovoy, C.R. Cimoehowski, J.A. Faiella, A.E. Girard, D. Girard, C. Herbert, M. Manousos, R. Mason // *The Journal of Antibiotics*. – Japan antibiotics research association, 1988 – T. 41, № 8 – C. 1029–1047.
23. Wazeer M.I.M. Synthesis and cycloaddition reactions of 2,3,4,5-tetrahydropyrazine 1-oxide / M.I.M. Wazeer, H.P. Perzanowski, S.I. Qureshi, M.B. Al-Murad, S. Asrof Ali // *Tetrahedron*. – Elsevier Ltd, 2000 – T. 56, № 37 – C. 7229–7236.
24. Matsuo J.I. A convenient method for the synthesis of nitrones by oxidation of N, N-disubstituted hydroxylamines with N-t-butylbenzenesulfinimidoyl chloride / J.I. Matsuo, T. Shibata, H. Kitagawa, T. Mukaiyama // *Arkivoc*. – Michigan Publishing, University of Michigan Library, 2001 – T. 2001, № 10 – C. 58–65.
25. Murahashi S.I. Short-step synthesis of amino acids and N-hydroxyamino acids from amines / S.I. Murahashi, T. Shiota // *Tetrahedron Letters*. – Pergamon, 1987 – T. 28, № 51 – C. 6469–6472.
26. Moosa B.A. Peracid-induced ring opening of some hexahydro-2H-isoxazolo[2,3-a]pyridines to second-generation cyclic aldonitrones / B.A. Moosa, S.A. Ali // *Tetrahedron*. – Pergamon, 2009 – T. 65, № 39 – C. 8231–8243.
27. Ripperger H. Solanum Alkaloids, 124. Preparation of N-Hydroxyspirosolane Alkaloids / H. Ripperger // *Liebigs Annalen der Chemie*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1992 – T. 1992, № 10 – C. 1091–1093.
28. Murray R.W. Oxidation of organonitrogen compounds by the methyltrioxorhenium-hydrogen peroxide system / R.W. Murray, K. Iyanar, J. Chen, J.T. Wearing // *Tetrahedron Letters*. – Elsevier Ltd, 1996 – T. 37, № 6 – C. 805–808.

29. Yamazaki S. Methyltrioxorhenium-Catalyzed Oxidation of Secondary and Primary Amines with Hydrogen Peroxide / S. Yamazaki // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – Chemical Society of Japan, 1997 – T. 70, № 4 – C. 877–883.
30. Wang G. Kinetic resolution of indolines by asymmetric hydroxylamine formation / G. Wang, R. Lu, C. He, L. Liu // 1 // *Nat Commun.* – Nature Publishing Group, 2021 – T. 12, № 1 – C. 2512.
31. Crandall J.K. Potassium Monoperoxysulfate / J.K. Crandall, Y. Shi, C.P. Burke, B.R. Buckley // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* John Wiley & Sons, Ltd, 2012.
32. Matoušek V. O-trifluoromethylation of N,N-disubstituted hydroxylamines with hypervalent iodine reagents / V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni // *European Journal of Organic Chemistry*. – Wiley-VCH Verlag, 2014 – T. 2014, № 15 – C. 3087–3092.
33. Huisman G.W. N-substituted 4-aminoquinazoline derivatives and methods of use / G.W. Huisman, J.L. Hubbs, X. Zhang, R. Osborne // пат. US10273229B2 – 2019.
34. Fields J.D. Surface-mediated reactions. 9. Selective oxidation of primary and secondary amines to hydroxylamines / J.D. Fields, P.J. Kropp // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 2000 – T. 65, № 19 – C. 5937–5941.
35. Murray R.W. A High Yield One Step Synthesis of Hydroxylamines / R.W. Murray, M. Singh // *Synthetic Communications*. – Taylor & Francis Group, 1989 – T. 19, № 20 – C. 3509–3522.
36. Murray R.W. Synthesis of hydroxylamines using dioxiranes / R.W. Murray, M. Singh // пат. US5001233A – 1991.
37. Murray R.W. A new synthesis of nitro compounds using dimethyldioxirane / R.W. Murray, R. Jeyaraman, L. Mohan // *Tetrahedron Letters*. – Pergamon, 1986 – T. 27, № 21 – C. 2335–2336.
38. Adam W. Dioxirane Oxidations of Compounds other than Alkenes / W. Adam, C.-G. Zhao, K. Jakka // *Organic Reactions* – Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2008 – C. 1–346.
39. Thenmozhiyal J.C. Synthesis of N-hydroxy-r-2,c-6-diphenylpiperidines using DMD and their stereochemical studies by NMR spectra and semiempirical MO calculations / J.C. Thenmozhiyal, M. Venkatraj, R. Jeyaraman, S. Ponnuswamy // *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. – 2006 – T. 45, № 8 – C. 1887–1893.
40. Salmon R. Bicyclic amines as insecticides / R. Salmon, M.B. Hotson // пат. WO1997043286A1 – 1997.
41. Murray R.W. Dioxiranes. 20. Preparation and Properties of Some New Dioxiranes / R.W. Murray, M. Singh, R. Jeyaraman // *Journal of the American Chemical Society*. – American Chemical Society, 1992 – T. 114, № 4 – C. 1346–1351.
42. Adam W. The SN2 Reactivity of 3,3-Disubstituted 1,2-Dioxetanes with Morpholine / W. Adam, R. Stössel, A. Treiber // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 1995 – T. 60, № 9 – C. 2879–2884.
43. Kelly D.R. The mechanism of the tertiary amine catalysed isomerisation of endoperoxides to hydroxyketones: Synthesis and chemistry of the intermediate postulated in the peroxide attack mechanism / D.R. Kelly, H. Bansal, J.J.G. Morgan // *Tetrahedron Letters*. – Pergamon, 2002 – T. 43, № 51 – C. 9331–9333.

44. Beckett A.H. Synthesis of N-alkyl-N-hydroxyamphetamines and related nitrones / A.H. Beckett, R.T. Coutts, F.A. Ogunbona // *Tetrahedron*. – Elsevier Science, 1973 – Т. 29, № 24 – С. 4189–4193.
45. Feenstra R.W. Synthesis of Optically Active N-Hydroxy- α -Amino Acid Derivatives / R.W. Feenstra / под ред. Prof dr H.C.J. Ottenheijm (Universiteit van Amsterdam) – Zandvoort, 1992 – 111 с.
46. Büchi G. Four New Mycotoxins of *Aspergillus clavatus* Related to Tryptoquivaline / G. Büchi, K.C. Luk, B. Kobbe, J.M. Townsend // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 1977 – Т. 42, № 2 – С. 244–246.
47. Takamatsu S. Lupin alkaloids from *Sophora exigua* / S. Takamatsu, K. Saito, S. Ohmiya, N. Ruangrunsi, I. Murakoshi // *Phytochemistry*. – Pergamon, 1991 – Т. 30, № 11 – С. 3793–3795.
48. Aquino C.J. Benzothiazepine derivatives as ileal bile acid transporter (iBAT) inhibitors and their preparation and use for the treatment of metabolic disorders / C.J. Aquino, J.L. Collins, D.J. Cowan, Y. Wu // пат. WO2011137135A1 – GlaxoSmithKline LLC, 2011.
49. Toledo H. Synthesis and stability of cyclic α -hydrogen nitroxides / H. Toledo, M. Amar, S. Bar, M.A. Iron, N. Fridman, B. Tumanskii, L.J.W. Shimon, M. Botoshansky, A.M. Szpilman // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – Royal Society of Chemistry, 2015 – Т. 13, № 43 – С. 10726–10733.
50. Amar M. Design concept for α -hydrogen-substituted nitroxides / M. Amar, S. Bar, M.A. Iron, H. Toledo, B. Tumanskii, L.J.W. Shimon, M. Botoshansky, N. Fridman, A.M. Szpilman // *Nature Communications*. – Nature Publishing Group, 2015 – Т. 6, № 1 – С. 1–9.
51. Tamura K. Compound and pharmacologically acceptable salt thereof / K. Tamura, T. Yamakawa, S. Isshiki, Y. Wakiyama, S. OUCHI, T. Matsuhira, N. Ishida, Y. Tabata // пат. US10669283B2 – 2020.
52. Gopalakrishnan M. Unusual formation of N-hydroxy-3,3-dimethyl-2,6-diarylpiperidin-4-one and its thiosemicarbazide derivative - Synthesis and antimicrobial activity / M. Gopalakrishnan, P. Sureshkumar, J. Thanusu, V. Kanagarajan // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – Springer, 2008 – Т. 42, № 5 – С. 271–276.
53. Gambarjan S. Benzoylperoyd und sekundäre Amine / S. Gambarjan // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*. – Wiley, 1925 – Т. 58, № 8 – С. 1775–1778.
54. Бабаян А.Т. Жизнь и научно-педагогическая деятельность члена-корреспондента АН Армянской ССР, профессора Гамбаряна Степана Павловича — основоположника химической науки в Советской Армении. / А.Т. Бабаян // *Армянский химический журнал*. – Akad, 1979 – Т. 32, № 8 – С. 591–595.
55. Sammes P.G. 1216. Studies on some O-acyl N-substituted hydroxylamines / P.G. Sammes // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – The Royal Society of Chemistry, 1965 № 0 – С. 6608–6613.
56. Heesing A. Nitrenium- und Carbenium-Ionen bei Umlagerungen in 2-azabicyclischen Systemen / A. Heesing, W. Herdering // *Chemische Berichte*. – John Wiley & Sons, Ltd, 1983 – Т. 116, № 3 – С. 1081–1096.
57. Klioze S.S. Synthesis of Spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidines as Potential Central Nervous System Agents. 2. Compounds Containing a Heteroatom Attached

- to Nitrogen / S.S. Klioze, V.J. Bauer, H.M. Geyer // *Journal of Medicinal Chemistry*. – American Chemical Society, 1977 – T. 20, № 4 – C. 610–612.
58. Bradley S. Resorcinol derivatives / S. Bradley, E. Collington, M. Fyfe, M. Procter, C.S. Smith // пат. US20050282899A1 – 2005.
 59. Biloski A.J. Improved oxidation of amines with dibenzoyl peroxide / A.J. Biloski, B. Ganem // *Synthesis (Germany)*. – Georg Thieme Verlag, 1983 – T. 1983, № 7 – C. 537–538.
 60. Puhl M. Pyridine Compounds For Combating Arthropod Pests and Nematodes / M. Puhl, M. Rack, T. Schmidt, M. Hofmann, E. Baumann, M. Kordes, W. von Deyn, D.G. Kuhn, D.L. Culbertson, D.D. Anspaugh, H.V.T. Cotter, H. Oloumi-Sadeghi, T. Bucci, H.M.M. Bastiaans // пат. US20080176826A1 – 2008.
 61. Austad B. Cyclopamine analogs / B. Austad, M.L. Behnke, A.C. Castro, M.J. Grogan, S. Janardanannair, A. Lescarbeau, S. Peluso, M. Tremblay // пат. US7812164B2 – 2010.
 62. Castro A.C. Heterocyclic cyclopamine analogs and methods of use thereof / A.C. Castro, M.J. Grogan, M. Tremblay // пат. US8426436B2 – 2013.
 63. Oniciu D.C. Influence of various central moieties on the hypolipidemic properties of long hydrocarbon chain diols and diacids / D.C. Oniciu, J.L.H. Dasseux, J. Yang, R. Mueller, E. Pop, A. Denysenko, C. Duan, T.B. Huang, L. Zhang, B.R. Krause, S.L. Drake, N. Lalwani, C.T. Cramer, B. Goetz, M.E. Pape, A. McKee, G.J. Fici, J.M. Lutostanski, S.C. Brown, C.L. Bisgaier // *Journal of Medicinal Chemistry*. – American Chemical Society, 2006 – T. 49, № 1 – C. 334–348.
 64. Seo J. Structure-based design and synthesis of N- ω -nitro-L-arginine- containing peptidomimetics as selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase. Displacement of the heme structural water / J. Seo, J. Igarashi, H. Li, P. Martásek, L.J. Roman, T.L. Poulos, R.B. Silverman // *Journal of Medicinal Chemistry*. – American Chemical Society, 2007 – T. 50, № 9 – C. 2089–2099.
 65. Gurmit S. Gill. SIP receptors modulators and their use thereof / Gurmit S. Gill 2011.
 66. Milewska M.J. An alternative synthesis of N₅-acetyl-N₅-hydroxy-L-ornithine from L-ornithine / M.J. Milewska, A. Chimiak // *Synthesis (Germany)*. – Georg Thieme Verlag, 1990 – T. 1990, № 3 – C. 233–234.
 67. Wang Q.X. An Improved Synthesis of O-Benzoyl Protected Hydroxamates / Q.X. Wang, J. King, O. Phanstiel IV // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 1997 – T. 62, № 23 – C. 8104–8108.
 68. Nemchik A. N-(Benzoyloxy)amines: An investigation of their thermal stability, synthesis, and incorporation into novel peptide constructs / A. Nemchik, V. Badescu, O. Phanstiel IV // *Tetrahedron*. – Elsevier Ltd, 2003 – T. 59, № 24 – C. 4315–4325.
 69. Banerjee A. Direct N-O bond formation via oxidation of amines with benzoyl peroxide / A. Banerjee, H. Yamamoto // *Chemical Science*. – Royal Society of Chemistry, 2019 – T. 10, № 7 – C. 2124–2129.
 70. Hoffman R.V. The Preparation of N -Alkyl- O -arenesulfonylhydroxylamines / R.V. Hoffman, E.L. Belfoure // *Synthesis*. – Georg Thieme Verlag KG, 1983 – T. 1983, № 01 – C. 34–35.
 71. Hoffman R.V. Ionization of N-Arylsulfonyloxy Amines: The Nitrenium Ion Question / R.V. Hoffman, A. Kumar, G.A. Buntain // *Journal of the American Chemical Society*. – American Chemical Society, 1985 – T. 107, № 16 – C. 4731–4736.
 72. Yaouanc J.J. Nucleophilic Oxidation with Bis[diphenylphosphinyl] Peroxide: Direct Preparation of O-Phosphinylated Aminating Reagents / J.J. Yaouanc, G. Masse, G.

- Sturtz // *Synthesis* (Germany). – Georg Thieme Verlag, 1985 – T. 1985, № 8 – C. 807–810.
73. Boche G. Oxidation of amines with bis-(diphenylphosphinyl)peroxide to give o-phosphinylated aminating reagents / G. Boche, R.H. Sommerlade // *Tetrahedron*. – Pergamon, 1986 – T. 42, № 10 – C. 2703–2706.
74. Zajac W.W. Oxidation of Amines with 2-Sulfonyloxaziridines (Davis' Reagents) / W.W. Zajac, T.R. Walters, M.G. Darcy // *Journal of Organic Chemistry*. – American Chemical Society, 1988 – T. 53, № 25 – C. 5856–5860.
75. John Jasys V. Isolation, Structure Elucidation, and Synthesis of Novel Hydroxylamine-Containing Polyamines from the Venom of the *Agelenopsis aperta* Spider / V. John Jasys, P.R. Kelbaugh, D.M. Nason, D. Phillips, K.J. Rosnack, N.A. Saccomano, J.G. Stroh, R.A. Volkmann // *Journal of the American Chemical Society*. – American Chemical Society, 1990 – T. 112, № 18 – C. 6696–6704.
76. Nagasawa H.T. Synthesis of 1-Hydroxy-L-proline and Related Cyclic α -Hydroxyamino Acids. Metabolic Disposition of 1 C-Labeled 1-Hydroxy-L-proline in Rodents / H.T. Nagasawa, J.G. Kohlhoff, P.S. Fraser, A.A. Mikhail // *Journal of Medicinal Chemistry*. – American Chemical Society, 1972 – T. 15, № 5 – C. 483–486.
77. O'Neil I. A convenient synthesis of secondary hydroxylamines / I. O'Neil, E. Cleator, D. Tapoczay // *Tetrahedron Letters*. – London: Pergamon Press, 1959-, 2001 – T. 42, № 46 – C. 8247–8250.
78. Matoušek V. O-trifluoromethylation of N,N-disubstituted hydroxylamines with hypervalent iodine reagents / V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni // *European Journal of Organic Chemistry*. – Wiley-VCH Verlag, 2014 – T. 2014, № 15 – C. 3087–3092.
79. Sammelson R.E. Oxidation-Cope elimination: A REM-resin cleavage protocol for the solid-phase synthesis of hydroxylamines / R.E. Sammelson, M.J. Kurth // *Tetrahedron Letters*. – Pergamon, 2001 – T. 42, № 20 – C. 3419–3422.
80. Seo J.S. Solid-phase synthesis of hydroxypiperazine derivatives using phenethylamine linker by oxidation-Cope elimination / J.S. Seo, H.W. Kim, M.Y. Cheol, C.H. Deok, Y.D. Gong // *Tetrahedron*. – Pergamon, 2005 – T. 61, № 39 – C. 9305–9311.
81. Pauli D. Regioselective solid-phase synthesis of N-mono-hydroxylated and N-mono-methylated acylpolyamine spider toxins using an 2-(ortho-nitrophenyl)ethanal-modified resin / D. Pauli, S. Bienz // *Organic and Biomolecular Chemistry*. – Royal Society of Chemistry, 2015 – T. 13, № 15 – C. 4473–4485.
82. Graßl S. Late Stage Functionalization of Secondary Amines via a Cobalt-Catalyzed Electrophilic Amination of Organozinc Reagents / S. Graßl, Y.H. Chen, C. Hamze, C.P. Tüllmann, P. Knochel // *Organic Letters*. – American Chemical Society, 2019 – T. 21, № 2 – C. 494–497.
83. Melman A. Synthesis of Hydroxylamines / A. Melman // *Patai's Chemistry of Functional Groups* John Wiley & Sons, Ltd, 2010 – C. 45.
84. Richman J.E. Nitrogen Analogs of Crown Ethers / J.E. Richman, T.J. Atkins // *Journal of the American Chemical Society*. – 1974 – T. 96, № 7 – C. 2268–2270.
85. Searle G.H. Improved richman-atkins syntheses of cyclic polyamines particularly 1, 4, 7-triazacyclononane (tacn) and 1, 4, 7-triazacyclodecane (tacd), with the aid of cation-exchange in purification and isolation / G.H. Searle, R.J. Geue // *Australian Journal of Chemistry*. – Csiro Publishing, 1984 – T. 37, № 5 – C. 959–970.

86. Bazzicalupi C. Exploring the Binding Ability of Phenanthroline-Based Polyammonium Receptors for Anions: Hints for Design of Selective Chemosensors for Nucleotides / C. Bazzicalupi, A. Bencini, S. Biagini, E. Faggi, S. Meini, C. Giorgi, A. Spepi, B. Valtancoli // *J. Org. Chem. – American Chemical Society*, 2009 – T. 74, № 19 – C. 7349–7363.
87. Koyama H. Syntheses of Some Medium Sized Cyclic Triamines and Their Cobalt(III) Complexes / H. Koyama, T. Yoshino // *Bulletin of the Chemical Society of Japan. – The Chemical Society of Japan*, 1972 – T. 45, № 2 – C. 481–484.
88. Suchý M. Synthetic strategies toward N-functionalized cyclens / M. Suchý, R.H.E. Hudson // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008 № 29 – C. 4847–4865.
89. Jensen K. Investigations of Formaldehyde Oxime, Its Polymers and Coordination Compounds, I / K. Jensen, A. Holm, F.A. Andersen Kongelige Danske Videnskabernes Selskab, 1978 – 23 c.
90. Semakin A.N. A convenient method for the synthesis of poly(β -hydroxyiminoalkyl) amines from aliphatic nitro compounds / A.N. Semakin, A.Y. Sukhorukov, A.V. Lesiv, Y.A. Khomutova, S.L. Ioffe, K.A. Lyssenko // *Synthesis*. – © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 2007 – T. 2007, № 18 – C. 2862–2866.
91. Banan A. Selective Oxidation of Secondary Amines to N,N-Disubstituted Hydroxylamines by Choline Peroxydisulfate / A. Banan, H. Valizadeh, A. Heydari, A. Moghimi // *Synlett*. – 2017 – T. 28, № 17 – C. 2315–2319.
92. Salvatore R.N. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines / R.N. Salvatore, A.S. Nagle, K.W. Jung // *J. Org. Chem. – American Chemical Society*, 2002 – T. 67, № 3 – C. 674–683.
93. Brandès S. New facile and convenient synthesis of bispolyazamacrocycles using Boc protection. Determination of geometric parameters of dinuclear copper(II) complexes using ESR spectroscopy and molecular mechanics calculations / S. Brandès, C. Gros, F. Denat, P. Pullumbi, R. Guillard // *Bulletin de la Societe Chimique de France*. – 1996 – T. 1, № 133 – C. 65–73.
94. Ozay H. The stabilities and formation kinetics of some macrocycles with copper(II): crystal structures of some pendant arm macrocycles / H. Ozay, Y. Baran, H. Miyamae // *Journal of Coordination Chemistry*. – Taylor & Francis, 2011 – T. 64, № 8 – C. 1469–1480.
95. Hunter T.M. Configurations of metallocyclams and relevance to anti-HIV activity / T.M. Hunter, S.J. Paisey, H. Park, L. Cleghorn, A. Parkin, S. Parsons, P.J. Sadler // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2004 – T. 98, № 5 – C. 713–719.
96. Lett R.G. Nuclear magnetic resonance spectral parameters and ring interconversion of a series of piperazines / R.G. Lett, L. Petrakis, A.F. Ellis, R. Jensen // *The Journal of Physical Chemistry*. – ACS Publications, 1970 – T. 74, № 14 – C. 2816–2822.
97. Bain A.D. Interconversion Study in 1, 4-substituted six-membered cyclohexane-type rings. Structure and dynamics of trans-1, 4-Dibromo-1, 4-dicyanocyclohexane / A.D. Bain, M. Baron, S.K. Burger, V.J. Kowalewski, M.B. Rodríguez // *The Journal of Physical Chemistry A*. – ACS Publications, 2011 – T. 115, № 33 – C. 9207–9216.
98. Harris R. Ring inversion in morpholine and piperazine derivatives, studied by nuclear magnetic resonance / R. Harris, R. Spragg // *Chemical Communications (London)*. – Royal Society of Chemistry, 1966 № 10 – C. 314–316.
99. Wazeer M.M. Nitrogen inversion and N–O bond rotation in some hydroxylamine and isoxazolidine derivatives / M.M. Wazeer, H. Perzanowski, S. áAsrof Ali, others //

- Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. – Royal Society of Chemistry, 1997 № 3 – C. 411–418.
100. Price B. Hindered rotation in NO-diacylhydroxylamines / B. Price, I. Sutherland // *Chemical Communications (London)*. – Royal Society of Chemistry, 1967 № 20 – C. 1070–1071.
 101. Hietapelto V. NIVIR Spectroscopic and Potentionmetric Study on Complexation Thermodynamics of Some / V. Hietapelto, R.S. Laitinen, J. Pursiainen, E. Rahkamaa // *Acta Cheyctica Scandinavica*. – 1999 – T. 53 – C. 7–14.
 102. Khoma R.E. Onium salts of sulfur-containing oxyanions resulting from reaction of sulfur (IV) oxide with aqueous solutions of 1, 2-diamines and morpholine / R.E. Khoma, V. Gel'mbol'dt, A. Ennan, V.N. Baumer, A. Puzan, T.V. Koksharova, A. Mazepa // *Russian Journal of Inorganic Chemistry*. – Springer, 2017 – T. 62 – C. 736–745.
 103. Andersen F.A. Infrared spectra of transition metal coordination compounds with the formaldoximate ion / F.A. Andersen, K.A. Jensen // *Journal of Molecular Structure*. – 1980 – T. 60 – C. 165–171.
 104. Bartušek M. Über die Komplexsalze des Formaldoxims II. Isolierung von Nickel-, Mangan- und Kobaltkomplexen / M. Bartušek, A. Okáč // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – Institute of Organic Chemistry and Biochemistry AS CR, v.v.i., 1961 – T. 26, № 3 – C. 883–887.
 105. Jerslev B. The Crystal Structure and the Conformation of 1,3,5-Triacetoxyhexahydro-1,3,5-triazine. / B. Jerslev, L. Brehm, M.V. Gabrielsen, L. Henriksen, L. Nørskov, G. Schroll // *Acta Chem. Scand.* – 1977 – T. 31, № 10 – C. 875–882.
 106. Li P. Hydrogen-Bonded Organic Frameworks: A Rising Class of Porous Molecular Materials / P. Li, M.R. Ryder, J.F. Stoddart // *Acc. Mater. Res.* – American Chemical Society, 2020 – T. 1, № 1 – C. 77–87.
 107. Meyer M. Conformations and coordination schemes of carboxylate and carbamoyl derivatives of the tetraazamacrocycles cyclen and cyclam, and the relation to their protonation states / M. Meyer, V. Dahaoui-Gindrey, C. Lecomte, R. Guillard // *Coordination Chemistry Reviews*. – 1998 – T. 178–180 – C. 1313–1405.
 108. Kirby A.J. Hydroxylamine as an oxygen nucleophile. Structure and reactivity of ammonia oxide / A.J. Kirby, J.E. Davies, T.A. Brandão, P.F. da Silva, W.R. Rocha, F. Nome // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 2006 – T. 128, № 38 – C. 12374–12375.
 109. Fischer D. 1, 5-Di (nitramino) Tetrazole: High Sensitivity and Superior Explosive Performance / D. Fischer, T.M. Klapötke, J. Stierstorfer // *Angewandte Chemie International Edition*. – Wiley Online Library, 2015 – T. 54, № 35 – C. 10299–10302.
 110. Kirby A.J. Ammonia oxide makes up some 20% of an aqueous solution of hydroxylamine / A.J. Kirby, J.E. Davies, D.J. Fox, D.R. Hodgson, A.E. Goeta, M.F. Lima, J.P. Priebe, J.A. Santaballa, F. Nome // *Chemical communications*. – Royal Society of Chemistry, 2010 – T. 46, № 8 – C. 1302–1304.
 111. Hall H.K.Jr. Correlation of the Base Strengths of Amines1 / H.K.Jr. Hall // *J. Am. Chem. Soc.* – American Chemical Society, 1957 – T. 79, № 20 – C. 5441–5444.
 112. Ball S. Oxidation of amines by a 4a-hydroperoxyflavin / S. Ball, T.C. Bruice // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 1980 – T. 102, № 21 – C. 6498–6503.

113. Puranik D.B. Cu (II), Zn (II), and Pb (II) stability constants of cyclam amphiphiles / D.B. Puranik, A. Singh, E.L. Chang // *Journal of coordination chemistry*. – Taylor & Francis, 1996 – T. 39, № 3–4 – C. 321–331.
114. Guo W. Supramolecular adducts of mesocyclic diamines with various carboxylic acids: Charge-assisted hydrogen-bonding in molecular recognition / W. Guo, X. Fu, J. Chen // *Journal of Saudi Chemical Society*. – Elsevier, 2020 – T. 24, № 11 – C. 885–895.
115. Hawes C.S. Hydrogen-bonding motifs in piperazinedium salts / C.S. Hawes, C. Chen, A. Tran, D.R. Turner // *Crystals*. – Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2014 – T. 4, № 1 – C. 53–63.
116. Chen Z.Y. Supramolecular architectures constructed from piperazine and substituted benzoic acids / Z.Y. Chen, M.X. Peng // *Journal of Chemical Crystallography*. – Springer, 2011 – T. 41, № 2 – C. 137–142.
117. Du M. Multi-component hydrogen-bonding assembly of a pharmaceutical agent pamoic acid with piperazine or 4,4'-bipyridyl: A channel hydrated salt with multiple-helical motifs vs a bimolecular cocrystal / M. Du, Z.H. Zhang, W. Guo, X.J. Fu // *Crystal Growth and Design*. – American Chemical Society, 2009 – T. 9, № 4 – C. 1655–1657.
118. Kashino S. The Crystal and Molecular Structure of Piperazinium Terephthalate, $(\text{H}_2\text{NC}_4\text{H}_8\text{NH}_2)^{2+} (\text{O}_2\text{C}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CO}_2)_2^-$ / S. Kashino, M. Sasaki, M. Haisa // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – The Chemical Society of Japan, 1973 – T. 46, № 5 – C. 1375–1379.
119. Moulton B. Supramolecular associates of para-aminobenzoic acid with N- and O-heterocyclic molecules / B. Moulton, B.S. Luisi, M.S. Fonari, S.S. Basok, E.V. Ganin, V.C. Kravtsov // *New Journal of Chemistry*. – Royal Society of Chemistry, 2007 – T. 31, № 4 – C. 561–568.
120. Yan Y. Crystal Structures, Stability, and Solubility Evaluation of Two Polymorphs of a 2:1 Melatonin-Piperazine Cocrystal / Y. Yan, X.L. Dai, J.L. Jia, X.H. Zhao, Z.W. Li, T.B. Lu, J.M. Chen // *Crystal Growth and Design*. – American Chemical Society, 2020 – T. 20, № 2 – C. 1079–1087.
121. Sanphui P. High solubility piperazine salts of the nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) meclofenamic acid / P. Sanphui, G. Bolla, A. Nangia // *Crystal growth & design*. – ACS Publications, 2012 – T. 12, № 4 – C. 2023–2036.
122. Subhashini V. Synthesis, growth, spectral, thermal, mechanical and optical properties of piperazinium (meso) tartrate crystal: a third order nonlinear optical material / V. Subhashini, S. Ponnusamy, C. Muthamizhchelvan // *Journal of crystal growth*. – Elsevier, 2013 – T. 363 – C. 211–219.
123. Dhanalakshmi B. Growth and characterization of Piperazinium adipate: a third order NLO single crystal / B. Dhanalakshmi, S. Ponnusamy, C. Muthamizhchelvan, V. Subhashini // *Journal of Crystal Growth*. – Elsevier, 2015 – T. 426 – C. 103–109.
124. Rajkumar R. Structure, crystal growth and characterization of piperazinium bis (4-nitrobenzoate) dihydrate crystal for nonlinear optics and optical limiting applications / R. Rajkumar, P.P. Kumar // *Journal of Molecular Structure*. – Elsevier, 2019 – T. 1179 – C. 108–117.
125. Guo W. Supramolecular adducts of mesocyclic diamines with various carboxylic acids: Charge-assisted hydrogen-bonding in molecular recognition / W. Guo, X. Fu, J. Chen // *Journal of Saudi Chemical Society*. – Elsevier, 2020 – T. 24, № 11 – C. 885–895.

126. Aghabozorg H. A novel proton-transfer compound: piperazinium oxalate monohydrate / H. Aghabozorg, M. Ghadermazi, S. Sheshmani // 8 // *Acta Cryst E.* – International Union of Crystallography, 2006 – T. 62, № 8 – C. 3287–3289.
127. Sun L. Single-crystal and molecular structures of five hydrogen-bonding supramolecular salts based on 4-aminobenzoic acid, 2-aminobenzoic acid and acidic components / L. Sun, K. Hu, S. Jin, Y. Lu, C. Xu, B. Liu, D. Wang, G. Xia // *Journal of Molecular Structure.* – Elsevier, 2019 – T. 1178 – C. 229–241.
128. Li P. Hydrogen-bonded organic frameworks: a rising class of porous molecular materials / P. Li, M.R. Ryder, J.F. Stoddart // *Accounts of Materials Research.* – ACS Publications, 2020 – T. 1, № 1 – C. 77–87.
129. Kim N.-H. 4,11-Diaza-1,8-diazo-niacyclo-tetra-decane bis-(pyridine-2-carboxyl-ate) dihydrate / N.-H. Kim, K. Ha // 10 // *Acta Cryst E.* – International Union of Crystallography, 2009 – T. 65, № 10 – C. 2504–2504.
130. Zakaria C.M. Adducts of 1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane with carboxylic acids: hydrogen-bonded supramolecular structures in two or three dimensions / C.M. Zakaria, A.J. Lough, G. Ferguson, C. Glidewell // 1 // *Acta Cryst B.* – International Union of Crystallography, 2004 – T. 60, № 1 – C. 65–75.
131. Sarker R.K. Reactivities of cyclonickellated complexes with hydroxylamines: formation of κ^O -hydroxylamine and κ N-imine adducts and a κ^O , κ^N -aminoxide derivative / R.K. Sarker, L.P. Mangin, D. Zargarian // *Dalton Transactions.* – Royal Society of Chemistry, 2023 – T. 52, № 2 – C. 366–375.
132. Zsombor-Pindera J. Five Nitrogen Oxidation States from Nitro to Amine: Stabilization and Reactivity of a Metastable Arylhydroxylamine Complex / J. Zsombor-Pindera, F. Effaty, L. Escomel, B. Patrick, P. Kennepohl, X. Ottenwaelder // *Journal of the American Chemical Society.* – ACS Publications, 2020 – T. 142, № 45 – C. 19023–19028.
133. Smee J.J. 4-Amino- and 4-nitrodipicolinatovanadium(V) complexes and their hydroxylamido derivatives: Synthesis, aqueous, and solid-state properties / J.J. Smee, J.A. Epps, G. Teissedre, M. Maes, N. Harding, L. Yang, B. Baruah, S.M. Miller, O.P. Anderson, G.R. Willsky, D.C. Crans // *Inorganic Chemistry.* – American Chemical Society, 2007 – T. 46, № 23 – C. 9827–9840.
134. Fokin S.V. The first metal complex with a vic-dihydroxylamine and its oxidised derivative / S.V. Fokin, G.V. Romanenko, V.I. Ovcharenko // *Mendeleev Communications.* – Royal Society of Chemistry, 2001 – T. 11, № 4 – C. 127–128.
135. Luzyanin K.V. Oxidation of Pt-bound bis-hydroxylamine as a novel route to unexplored dinitrosoalkane ligated species / K.V. Luzyanin, P.V. Gushchin, A.J. Pombeiro, M. Haukka, V.I. Ovcharenko, V.Y. Kukushkin // *Inorganic chemistry.* – ACS Publications, 2008 – T. 47, № 15 – C. 6919–6930.
136. Dunstan W.R. XXXV.—The preparation and properties of formaldoxime / W.R. Dunstan, A.L. Bossi // *J. Chem. Soc., Trans.* – The Royal Society of Chemistry, 1898 – T. 73, № 0 – C. 353–361.
137. Ghosh A. Catalytically active μ -oxodiiron (IV) oxidants from iron (III) and dioxygen / A. Ghosh, F. Tiago de Oliveira, T. Yano, T. Nishioka, E.S. Beach, I. Kinoshita, E. Münck, A.D. Ryabov, C.P. Horwitz, T.J. Collins // *Journal of the American Chemical Society.* – ACS Publications, 2005 – T. 127, № 8 – C. 2505–2513.
138. Chanda A. High-valent iron complexes with tetraamido macrocyclic ligands: Structures, Mössbauer spectroscopy, and DFT calculations / A. Chanda, D.-L.

- Popescu, F.T. de Oliveira, E.L. Bominaar, A.D. Ryabov, E. Münck, T.J. Collins // *Journal of inorganic biochemistry*. – Elsevier, 2006 – T. 100, № 4 – C. 606–619.
139. Chanda A. (TAML) Fe^{IV} O Complex in Aqueous Solution: Synthesis and Spectroscopic and Computational Characterization / A. Chanda, X. Shan, M. Chakrabarti, W.C. Ellis, D.L. Popescu, F. Tiago de Oliveira, D. Wang, L. Que Jr, T.J. Collins, E. Münck, others // *Inorganic chemistry*. – ACS Publications, 2008 – T. 47, № 9 – C. 3669–3678.
140. Tomy S. Indefinitely stable iron (IV) cage complexes formed in water by air oxidation / S. Tomy, S.I. Shylin, D. Bykov, V. Ksenofontov, E. Gumienna-Kontecka, V. Bon, I.O. Fritsky // *Nature Communications*. – Nature Publishing Group UK London, 2017 – T. 8, № 1 – C. 14099.
141. Semakin A.N. 2,4,9-Triazaadamantanes with “Clickable” Groups: Synthesis, Structure and Applications as Tripodal Platforms / A.N. Semakin, Y.V. Nelyubina, S.L. Ioffe, A.Yu. Sukhorukov // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020 – T. 2020, № 43 – C. 6723–6735.
142. Semakin A.N. Unusual intramolecular cyclization of tris (β-oximinoalkyl) amines. the first synthesis of 1, 4, 6, 10-tetraazaadamantanes / A.N. Semakin, A.Y. Sukhorukov, A.V. Lesiv, S.L. Ioffe, K.A. Lyssenko, Y.V. Nelyubina, V.A. Tartakovsky // *Organic Letters*. – ACS Publications, 2009 – T. 11, № 18 – C. 4072–4075.
143. Semakin A.N. Urotropine isomer (1, 4, 6, 10-tetraazaadamantane): Synthesis, structure, and chemistry / A.N. Semakin, A.Y. Sukhorukov, Y.V. Nelyubina, Y.A. Khomutova, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky // *The Journal of Organic Chemistry*. – ACS Publications, 2014 – T. 79, № 13 – C. 6079–6086.
144. Evans D. 400. The determination of the paramagnetic susceptibility of substances in solution by nuclear magnetic resonance / D. Evans // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – Royal Society of Chemistry, 1959 – C. 2003–2005.
145. McDonald A.R. High-valent nonheme iron-oxo complexes: Synthesis, structure, and spectroscopy / A.R. McDonald, L. Que Jr // *Coordination Chemistry Reviews*. – Elsevier, 2013 – T. 257, № 2 – C. 414–428.
146. Hohenberger J. The biology and chemistry of high-valent iron–oxo and iron–nitrido complexes / J. Hohenberger, K. Ray, K. Meyer // *Nature communications*. – Nature Publishing Group UK London, 2012 – T. 3, № 1 – C. 720.
147. Niarchos D. High field Mössbauer effect studies of some anionic iron (IV) dithiochelates / D. Niarchos, D. Petridis // *Chemical Physics*. – Elsevier, 1979 – T. 41, № 1–2 – C. 97–101.
148. Sellmann D. Transition-metal complexes with sulfur ligands. 57. Stabilization of high-valent iron (IV) centers and vacant coordination sites by sulfur π-donation: syntheses, x-ray structures, and properties of [Fe(«S₂»)₂(PMe₃)_n](n= 1, 2) and (NMe₄)[Fe(«S₂»)₂(PMe₃)₂]•CH₃OH («S₂»²⁻= 1, 2-benzenedithiolate (2⁻)) / D. Sellmann, M. Geck, F. Knoch, G. Ritter, J. Dengler // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 1991 – T. 113, № 10 – C. 3819–3828.
149. Hegetschweiler K. The Design of Selective Chelating Agents: 1, 3, 5-Trideoxy-1, 3, 5-tris-(dimethylamino)-cis-inositol, a Powerful Ligand for Hard and Highly Charged Metal Ions / K. Hegetschweiler, T. Kradolfer, V. Gramlich, R.D. Hancock // *Chemistry–A European Journal*. – Wiley Online Library, 1995 – T. 1, № 1 – C. 74–88.
150. Morgenstern B. Complex formation of vanadium (IV) with 1, 3, 5-triamino-1, 3, 5-trideoxy-cis-inositol and related ligands / B. Morgenstern, S. Steinhauser, K.

- Hegetschweiler, E. Garribba, G. Micera, D. Sanna, L. Nagy // *Inorganic chemistry*. – ACS Publications, 2004 – T. 43, № 10 – C. 3116–3126.
151. Caneschi A. Magnetic coupling in zero-and one-dimensional magnetic systems formed by nickel (II) and nitronyl nitroxides. Magnetic phase transition of a ferrimagnetic chain / A. Caneschi, D. Gatteschi, J.P. Renard, P. Rey, R. Sessoli // *Inorganic Chemistry*. – ACS Publications, 1989 – T. 28, № 15 – C. 2940–2944.
152. Niu P. Electrochemical performance of ABNO for oxidation of secondary alcohols in acetonitrile solution / P. Niu, X. Liu, Z. Shen, M. Li // *Molecules*. – MDPI, 2018 – T. 24, № 1 – C. 100.
153. Wang X. Characterization and Electrocatalytic Activity of Poly (4-thienylacetyl-oxy-2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-1-yloxy) Prepared by Electrochemical Polymerization / X. Wang, J. Ma, D. Song, Z. Shen, M. Li, C. Ma // *ECS Electrochemistry Letters*. – IOP Publishing, 2014 – T. 3, № 6 – C. H12.
154. Nightingale R. The vibrational spectra and structure of solid hydroxylamine and deuterio-hydroxylamine / R. Nightingale, E. Wagner // *The Journal of Chemical Physics*. – American Institute of Physics, 1954 – T. 22, № 2 – C. 203–208.
155. Scepaniak J.J. Tuning the reactivity of TEMPO by coordination to a lewis acid: Isolation and reactivity of $MCl_3(\eta^1\text{-TEMPO})(M = \text{Fe}, \text{Al})$ / J.J. Scepaniak, A.M. Wright, R.A. Lewis, G. Wu, T.W. Hayton // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 2012 – T. 134, № 47 – C. 19350–19353.
156. Dickman M.H. Bis(nitroxyl) Adducts of Bis(hexafluoroacetylacetonato)manganese(II). Preparation, Structures, and Magnetic Properties / M.H. Dickman, L.C. Porter, R.J. Doedens // *Inorganic Chemistry*. – American Chemical Society, 1986 – T. 25, № 15 – C. 2595–2599.
157. Laube T. First Crystal Structure Analysis of an Aliphatic Carbocation—Stabilization of the 3, 5, 7-Trimethyl-1-adamantyl Cation by C–C Hyperconjugation / T. Laube // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – Wiley Online Library, 1986 – T. 25, № 4 – C. 349–350.
158. Kavana M. Static versus dynamic Jahn–Teller distortions in octahedral-like copper (II) complexes of 1, 4, 7-triazacyclononane and 1-oxa-4, 7-diazacyclononane: implications for hydrolytic reactivity / M. Kavana, D.R. Powell, J.N. Burstyn // *Inorganica Chimica Acta*. – Elsevier, 2000 – T. 297, № 1–2 – C. 351–361.
159. Samol'ová E. Synthesis, crystal structure and magnetic properties of the new Cu (II)/Mn (II) coordination polymer $[\{\text{Cu}(\text{cyclam})\text{MnCl}_3(\text{H}_2\text{O})_2\}\text{Cl}]_n$ / E. Samol'ová, J. Kuchár, V. Grzimek, A. Kliuikov, E. Čižmár // *Polyhedron*. – 2019 – T. 170 – C. 51–59.
160. Kozimor S.A. Magnetic Exchange Coupling in Chloride-Bridged 5f–3d Heterometallic Complexes Generated via Insertion into a Uranium (IV) Dimethylpyrazolate Dimer / S.A. Kozimor, B.M. Bartlett, J.D. Rinehart, J.R. Long // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 2007 – T. 129, № 35 – C. 10672–10674.
161. Ha K. Crystal structure of trans-dibromido(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)nickel(II), $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{N}_4\text{Ni}$ / K. Ha // *Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures*. – De Gruyter (O), 2017 – T. 232, № 1 – C. 153–154.
162. Létumier F. Dichloro (1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane) manganese (III) chloride: cis–trans isomerisation evidenced by infrared and electrochemical studies / F. Létumier, G. Broeker, J.-M. Barbe, R. Guillard, D. Lucas, V. Dahaoui-Gindrey, C.

- Lecomte, L. Thouin, C. Amatore // *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*. – Royal Society of Chemistry, 1998 № 13 – C. 2233–2240.
163. Mossin S. Manganese (III) cyclam complexes with aqua, iodo, nitrito, perchlorato and acetic acid/acetato axial ligands / S. Mossin, H.O. Sørensen, H. Weihe, J. Glerup, I. Søjtofte // *Inorganica chimica acta*. – Elsevier, 2005 – T. 358, № 4 – C. 1096–1106.
 164. Qin M. Nanoparticulate Ni(OH)₂ films synthesized from macrocyclic nickel (II) Cyclam for hydrogen production in microbial electrolysis cells / M. Qin, W.A. Maza, B.M. Stratakes, S.R. Ahrenholtz, A.J. Morris, Z. He // *Journal of The Electrochemical Society*. – IOP Publishing, 2016 – T. 163, № 5 – C. F437.
 165. Egneus B. Investigations of dioximes and their metal complexes: A survey of the literature since 1963 / B. Egneus // *Talanta*. – Elsevier, 1972 – T. 19, № 11 – C. 1387–1419.
 166. Laurent A.D. TD-DFT benchmarks: a review / A.D. Laurent, D. Jacquemin // *International Journal of Quantum Chemistry*. – Wiley Online Library, 2013 – T. 113, № 17 – C. 2019–2039.
 167. Dong Y. Macrocyclic ligand design. Interaction of a series of successively N-benzylated derivatives of 1, 4, 8, 11-tetraazacyclotetradecane (cyclam) with copper (II) and nickel (II) / Y. Dong, G.A. Lawrance, L.F. Lindoy, P. Turner // *Dalton Transactions*. – Royal Society of Chemistry, 2003 № 8 – C. 1567–1576.
 168. Liu W.-Q. Cobaloxime catalysis: selective synthesis of alkenylphosphine oxides under visible light / W.-Q. Liu, T. Lei, S. Zhou, X.-L. Yang, J. Li, B. Chen, J. Sivaguru, C.-H. Tung, L.-Z. Wu // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 2019 – T. 141, № 35 – C. 13941–13947.
 169. Efimenko Z.M. The (Dioximate) NiII/I₂ System: Ligand Oxidation and Binding Modes of Triiodide Species / Z.M. Efimenko, A.S. Novikov, D.M. Ivanov, A.V. Piskunov, A.A. Vereshchagin, O.V. Levin, N.A. Bokach, V.Y. Kukushkin // *Inorganic Chemistry*. – ACS Publications, 2020 – T. 59, № 4 – C. 2316–2327.
 170. Corma A. Aerobic oxidation of thiols to disulfides by heterogeneous gold catalysts / A. Corma, T. Ródenas, M.J. Sabater // *Chemical Science*. – Royal Society of Chemistry, 2012 – T. 3, № 2 – C. 398–404.
 171. Dethe D.H. Unsymmetrical Disulfide Synthesis through Photoredox Catalysis / D.H. Dethe, A. Srivastava, B.D. Dherange, B.V. Kumar // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2018 – T. 360, № 16 – C. 3020–3025.
 172. Lacy D. A Facially Coordinating Tris-Benzimidazole Ligand for Nonheme Iron Enzyme Models: Biomimetic or Radical Aerobic Oxidation? / D. Lacy, P. Gunasekera, P. Abhyankar, S.N. Macmillan 2020.
 173. Dhakshinamoorthy A. Aerobic oxidation of thiols to disulfides using iron metal–organic frameworks as solid redox catalysts / A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, H. Garcia // *Chemical communications*. – Royal Society of Chemistry, 2010 – T. 46, № 35 – C. 6476–6478.
 174. Zhang Y. Biomimetic catalytic oxidative coupling of thiols using thiolate-bridged dinuclear metal complexes containing iron in water under mild conditions / Y. Zhang, D. Yang, Y. Li, X. Zhao, B. Wang, J. Qu // *Catalysis Science & Technology*. – Royal Society of Chemistry, 2019 – T. 9, № 22 – C. 6492–6502.
 175. Kass D. Stoichiometric formation of an oxoiron (IV) complex by a soluble methane monooxygenase type activation of O₂ at an Iron (II)-cyclam center / D. Kass, T. Corona, K. Warm, B. Braun-Cula, U. Kuhlmann, E. Bill, S. Mebs, M. Swart, H. Dau,

- M. Haumann, others // *Journal of the American Chemical Society*. – ACS Publications, 2020 – T. 142, № 13 – C. 5924–5928.
176. Prakash J. Facile Conversion of syn-[Fe^{IV}(O)(TMC)]²⁺ into the anti Isomer via Meunier's Oxo–Hydroxo Tautomerism Mechanism / J. Prakash, Y. Sheng, A. Draksharapu, J.E.M.N. Klein, C.J. Cramer, L. Que Jr. // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2019 – T. 58, № 7 – C. 1995–1999.
 177. Sheng Y. Unmasking Steps in Intramolecular Aromatic Hydroxylation by a Synthetic Nonheme Oxoiron (IV) Complex / Y. Sheng, C.S. Abelson, J. Prakash, A. Draksharapu, V.G. Young Jr, L. Que Jr // *Angewandte Chemie International Edition*. – Wiley Online Library, 2021 – T. 60, № 38 – C. 20991–20998.
 178. Basu B. Merox and related metal phthalocyanine catalyzed oxidation processes / B. Basu, S. Satapathy, A. Bhatnagar // *Catalysis Reviews—Science and Engineering*. – Taylor & Francis, 1993 – T. 35, № 4 – C. 571–609.
 179. Hashimoto T. Catalytic aerobic oxidation of arylhydrazides with iron phthalocyanine / T. Hashimoto, D. Hirose, T. Taniguchi // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – Wiley Online Library, 2015 – T. 357, № 14–15 – C. 3346–3352.
 180. Zhang J.-Q. Copper(II)-catalyzed coupling reaction: an efficient and regioselective approach to N', N'-diaryl acylhydrazines / J.-Q. Zhang, G.-B. Huang, J. Weng, G. Lu, A.S.C. Chan // *Org. Biomol. Chem.* – The Royal Society of Chemistry, 2015 – T. 13, № 7 – C. 2055–2063.
 181. Mellor D.P. Order of Stability of Metal Complexes / D.P. Mellor, L. Maley // *Nature*. – 1948 – T. 161, № 4090 – C. 436–437.
 182. Frisch M. Gaussian 16, Revision A. 03, Gaussian / M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, Ma. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. Petersson, H. Nakatsuji, others // Inc., Wallingford CT. – 2016 – T. 3.
 183. Neese F. The ORCA quantum chemistry program package / F. Neese, F. Wennmoths, U. Becker, C. Riplinger // *Journal of Chemical Physics*. – AIP Publishing LLC/AIP Publishing, 2020 – T. 152, № 22 – C. 224108.
 184. Martin R.L. Hydrolysis of Ferric Ion in Water and Conformational Equilibrium / R.L. Martin, P.J. Hay, L.R. Pratt // *J. Phys. Chem. A*. – American Chemical Society, 1998 – T. 102, № 20 – C. 3565–3573.
 185. Römel M. Calibration of Modern Density Functional Theory Methods for the Prediction of ⁵⁷Fe Mössbauer Isomer Shifts: Meta-GGA and Double-Hybrid Functionals / M. Römel, S. Ye, F. Neese // *Inorg. Chem.* – American Chemical Society, 2009 – T. 48, № 3 – C. 784–785.
 186. Bjornsson R. Revisiting the Mössbauer Isomer Shifts of the FeMoco Cluster of Nitrogenase and the Cofactor Charge / R. Bjornsson, F. Neese, S. DeBeer // *Inorg. Chem.* – American Chemical Society, 2017 – T. 56, № 3 – C. 1470–1477.
 187. Bjornsson R. Electric field gradients of transition metal complexes: Basis set uncontraction and scalar relativistic effects / R. Bjornsson, M. Bühl // *Chemical Physics Letters*. – 2013 – T. 559 – C. 112–116.
 188. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst A*. – International Union of Crystallography, 2015 – T. 71, № 1 – C. 3–8.
 189. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // *Acta Cryst C*. – International Union of Crystallography, 2015 – T. 71, № 1 – C. 3–8.
 190. Dolomanov O.V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J. a. K. Howard, H. Puschmann

- // J Appl Cryst. – International Union of Crystallography, 2009 – T. 42, № 2 – C. 339–341.
191. Bencini A. An efficient synthesis of polyaza[n]paracyclophanes / A. Bencini, M.I. Burguete, E. Garcia-Espana, S.V. Luis, J.F. Miravet, C. Soriano // J. Org. Chem. – 1993 – T. 58, № 17 – C. 4749–4753.
 192. Bell T.W. Syntheses, conformations, and basicities of bicyclic triamines / T.W. Bell, H.J. Choi, W. Harte, M.G.B. Drew // Journal of the American Chemical Society. – 2003 – T. 125, № 40 – C. 12196–12210.
 193. Osvath P. Copper (II) and Nickel (II) complexes of pentaaza macrocyclic ligands / P. Osvath, N.F. Curtis, D.C. Weatherburn // Australian journal of chemistry. – CSIRO Publishing, 1987 – T. 40, № 2 – C. 347–360.
 194. Hisler K. Synthesis of indoles via alkylidenation of acyl hydrazides / K. Hisler, A.G.J. Commeureuc, S. Zhou, J.A. Murphy // Tetrahedron Letters. – 2009 – T. 50, № 26 – C. 3290–3293.
 195. Iranpoor N. Deoxygenation of Sulfoxides and Reductive Coupling of Sulfonyl Chlorides, Sulfinates and Thiosulfonates Using Silphos [PCl₃-n(SiO₂)_n] as a Heterogeneous Phosphine Reagent / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A. Jamalian // Synlett. – © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York, 2005 – T. 2005, № 9 – C. 1447–1449.
 196. Spiliopoulou N. Photochemical metal-free aerobic oxidation of thiols to disulfides / N. Spiliopoulou, C. G. Kokotos // Green Chemistry. – Royal Society of Chemistry, 2021 – T. 23, № 1 – C. 546–551.
 197. Steinfatt I. Preparation and Characterization of Long-Chain Di-n-Alkyl Disulfides / I. Steinfatt, G.G. Hoffmann, L. Brouwer, F. Menzel, W. Brockner // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – Taylor & Francis, 1998 – T. 134, № 1 – C. 31–55.
 198. Shaterian H.R. Efficient Chemoselective Mild Deprotection of S,S and S,O-Acetals and Ketals with Electrophilic Halogens / H.R. Shaterian, H. Hadadzadeh // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – Taylor & Francis, 2006 – T. 181, № 5 – C. 1059–1071.
 199. Cui S.-Y. Interaction of Glutathione and Sodium Selenite In vitro Investigated by Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry / S.-Y. Cui, H. Jin, S.-J. Kim, A.P. Kumar, Y.-I. Lee // The Journal of Biochemistry. – 2008 – T. 143, № 5 – C. 685–693.

7 СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Lesnikov V.K. Crown-hydroxylamines are pH-dependent chelating N,O-ligands with a potential for aerobic oxidation catalysis / V.K. Lesnikov, I.S. Golovanov, Y.V. Nelyubina, S.A. Aksenova, A.Yu. Sukhorukov // Nature Communications. – 2023 – Т. 14, № 1 – С. 7673.
2. Lesnikov V.K. Piperazine-1,4-diol (PipzDiol): synthesis, stereodynamics and assembly of supramolecular hydrogen-bonded 2D networks / V.K. Lesnikov, Y.V. Nelyubina, A.Y. Sukhorukov // New J. Chem. – 2022 – Т. 46, № 42 – С. 20386–20394.
3. Golovanov I.S. Iron(IV) complexes with tetraazaadamantane-based ligands: synthesis, structure, applications in dioxygen activation and labeling of biomolecules / I.S. Golovanov, A.V. Leonov, V.K. Lesnikov, E.V. Pospelov, K.V. Frolov, A.A. Korlyukov, Y.V. Nelyubina, V.V. Novikov, A.Y. Sukhorukov // Dalton Trans. – 2022 – Т. 51, № 11 – С. 4284–4296.
4. Golovanov I.S. Revealing the Structure of Transition Metal Complexes of Formaldoxime / I.S. Golovanov, R.S. Malykhin, V.K. Lesnikov, Y.V. Nelyubina, V.V. Novikov, K.V. Frolov, A.I. Stadnichenko, E.V. Tretyakov, S.L. Ioffe, A.Y. Sukhorukov // Inorganic Chemistry. – 2021 – Т. 60, № 8 – С. 5523–5537.
5. Новые комплексы Fe(IV) с циклическими трис-гидроксиламинами как катализаторы аэробного окисления тиолов / Лесников В.К., Сухоруков А.Ю. // *Научная конференция-школа «Лучшие катализаторы для органического синтеза»*, Москва, 2023 г., С. 82.
6. Piperazine-1,4-diol (PipzDiol) – a novel piperazine-based synthon for the design of crystalline H-bonded architectures / Лесников В.К., Сухоруков А.Ю. // *The Sixth International Scientific Conference «Advances In Synthesis And Complexing»*, Москва, 2022 г., С. 101.
7. Подход к синтезу циклических N-гидроксиаминов / Лесников В.К., Сухоруков А.Ю. // *IX Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, 2021 г.
8. 1,4-Дигидроксипиперазин: разработка подхода к синтезу и свойства / Лесников В.К., Сухоруков А.Ю. // *Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения»*, Сочи, 2021 г., С. 56.