

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

на правах рукописи

СУХОРУКОВ
АЛЕКСЕЙ ЮРЬЕВИЧ

**ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ α -УГЛЕРОДНОГО АТОМА В
НИТРОНАТАХ: РАЗРАБОТКА МЕТОДОЛОГИИ И ПРИМЕНЕНИЕ В
НАПРАВЛЕННОМ ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

02.00.03 — Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
Профессор, д.х.н. С.Л. Иоффе

Москва, 2018

Оглавление

Список использованных сокращений	6
1. Введение	7
2. Функционализация α-углеродного атома в азометин-<i>N</i>-оксидах	11
(Литературный обзор)	
2.1. Основные тенденции в реакционной способности азометин-<i>N</i>-оксидов	11
2.2. Таутомерия в нитронах и нитронатах. Активация α-углеродного атома через образование <i>N</i>-окси-енаминов	13
2.3. Нитроны как α-С-нуклеофилы	17
2.3.1 Реакции нитронов с С-электрофилами	17
2.3.2 Реакции галогенирования и нитрозирования нитронов	22
2.3.3. Присоединение электрофилов к О-силиловым эфирам <i>N</i> -оксиенаминов	25
2.4. Нитронаты как α-С-нуклеофильные синтоны	27
2.4.1 Прямое электрофильное присоединение к нитронатам	27
2.4.2. Присоединение электрофилов к <i>N,N</i> -бис(силокси)енаминам и <i>N</i> -алкокси, <i>N</i> -силоксиенаминам	30
2.4.2.1 Присоединение стабилизированных карбкатионов к <i>N,N</i> -бис(силокси)енаминам	33
2.4.2.2 Взаимодействие <i>N,N</i> -бис(силокси)енаминов с другими электрофилами	36
2.5. Нитроны и нитронаты как α-С-радикальные синтоны	39
2.5.1 Реакции радикальной димеризации нитронов	41
2.5.2 Реакции присоединения винилнитроксидных радикалов к нейтральным молекулам	44
2.5.3 Радикальные реакции с участием силиловых эфиров таутомеров нитронов и нитронатов - <i>N</i> -(силокси)енаминов и <i>N,N</i> -бис(силокси)енаминов	47
2.5.4. Реакции окисления α -положения в нитронах	51

2.6. Нитроны и нитронаты как α-С-электрофильные синтоны	53
2.6.1 Реакции N-оксиенаминов с нуклеофилами	54
2.6.2 Введение нуклеофилов в α -положение нитронатов через N,N-бис(силокси)енамины	55
2.6.3 [n,3]-Сигматропные перегруппировки как способ функционализации α -углеродного атома в нитронах и нитронатах	66
2.6.3.1 [1,3]-Сигматропная перегруппировка в N-окси-енаминах	66
2.6.3.2 [3,3]-Сигматропная перегруппировка в N-окси-енаминах	70
2.7. Применение процессов функционализации α-углеродного атома нитронов и нитронатов в направленном органическом синтезе	83
3. Обсуждение результатов	87
3.1 Разработка новых методов С–Н функционализации α-положения в нитронатах. Трансформация нитронатов в α-замещенные оксимы и их производные	87
3.1.1 Выбор объектов исследования и их получение	90
3.1.2 Трансформация модельных нитронатов в N,N-бис(окси)енамины	93
3.1.3 Разработка методов сочетания N,N-бис(окси)енаминов с N-нуклеофилами – азид-ионом и аминами - при катализе основаниями Льюиса	95
3.1.3.1 Синтез α -азидо-замещенных оксимов и их силиловых эфиров из N,N-бис(окси)енаминов	95
3.1.3.2 Синтез α -амино-замещенных оксимов и полиоксимов из N,N-бис(окси)енаминов	101
3.1.3.3 Механизм присоединения N-нуклеофилов к N,N-бис(окси)енаминам	119
3.1.4 Разработка методов металл-промотируемого S_N' замещения N-окси-группы в N,N-бис(окси)енаминах	123
3.1.4.1 Реакция N,N-бис(окси)енаминов с галогенидами металлов. Введение атома галогена в α -положение нитронатов	124
3.1.4.2 Синтез α -нитрокси-замещенных оксимов и их циклических эфиров из N,N-бис(окси)енаминов	134

3.1.4.3 Присоединение карбоксилат-анионов к <i>N,N</i> -бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса	141
3.1.4.4 Присоединение азид-аниона к <i>N,N</i> -бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса	143
3.1.4.5 Присоединение металлоорганических соединений к <i>N,N</i> -бис(окси)енаминам	146
3.1.4.6 Механизм присоединения нуклеофилов к <i>N,N</i> -бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса	149
3.1.5 Реакции нуклеофильного замещения в α -галоген- и α -нитрокси-производных циклических эфиров оксимов	154
3.1.5.1 Реакции с <i>C</i> -, <i>N</i> -, <i>O</i> - и <i>P</i> -нуклеофилами	154
3.1.5.2 Синтез 3-аминометил-замещенных циклических эфиров оксимов	158
3.1.5.3 Синтез 3-формил-, 3-винил- и 3-карбоксиметил-замещенных 1,2-оксазинов	160
3.1.6 Функционализация α -углеродного атома шестичленных циклических нитронатов в условиях реакции ацилирования	163
3.1.6.1 Ацилирование циклических нитронатов в присутствии оснований	164
3.1.6.2 Ацилирование циклических нитронатов без основания	166
3.1.6.3 Синтез 2 <i>H</i> -1,2-оксазинов с функционализированной метиленовой группой при <i>C</i> -3	171
3.2 Восстановление продуктов α-<i>C</i>-<i>H</i> функционализации нитронатов – α-замещенных оксимов и их производных – как путь к синтезу практически значимых классов органических соединений	173
3.2.1 Разработка селективных методов восстановления α -азидооксимов и их производных. Синтез 1,2-диаминов, α -аминооксимов, 1,2-азидогидроксиламинов	174
3.2.2 Разработка селективных методов восстановления карбоксиметил-замещенных циклических эфиров оксимов. Синтез неприродных β - и γ -аминокислот и их производных	184
3.2.2.1 Прямое каталитическое гидрирование циклических эфиров	185

оксимов	
3.2.2.2 Двухступенчатое восстановление циклических эфиров оксимов.	187
Синтез неприродных β - и γ -аминокислот и их производных	
3.2.3 Обсуждение стереохимии гидридного восстановления	195
шестичленных циклических эфиров оксимов	
3.2.4 Разработка селективных методов восстановления	198
шестичленных циклических <i>N</i> -ацил, <i>N</i> -окси-енаминов	
3.3 Использование стратегии C-H функционализации нитронатов	201
для решения конкретных задач направленного органического синтеза	
3.3.1 Первый синтез и изучение структуры 1,4,6,10-	202
тетраазаадамантана (“изоуротропина”) и его производных	
3.3.1.1 Постановка задачи и ее актуальность	202
3.3.1.2 Предлагаемая стратегия сборки 1,4,6,10-	204
тетраазаадамантанового каркаса	
3.3.1.3 Изучение реакции внутримолекулярной циклотримеризации	205
оксимино-групп в трис(β -оксиминоалкил)аминах	
3.3.1.4 Восстановление <i>N</i> -гидрокси-групп в четвертичных производных	215
1,4,6,10-тетраазаадамантанов. Синтез “изоуротропина” и его C-	
производных	
3.3.1.5. Строение 1,4,6,10-тетраазаадамантанов. Сравнение	217
структурных параметров катионов уротропина и “изоуротропина”	
3.3.1.6. Модификация 1,4,6,10-тетраазаадамантанов по мостиковым	220
атомам азота. Синтез <i>N</i> -замещенных производных “изоуротропина”	
3.3.2 Разработка полного асимметрического синтеза трех известных	223
ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4B	
3.3.2.1 Постановка задачи	224
3.3.2.2 Предлагаемая стратегия асимметрического синтеза целевых	226
ингибиторов ФДЭ 4B СМРН, СМРІ и СМРО	
3.3.2.3 Этап 1: асимметрический синтез циклических нитронатов –	228
общих предшественников целевых ингибиторов ФДЭ 4B СМРН, СМРІ	
и СМРО	

3.3.2.4 Этап 2: функционализация метильной группы в хиральных циклических нитронатах	232
3.3.2.5 Синтез (+)- и (-)-СМРН. Установление абсолютной стереохимии полученных продуктов	234
3.3.2.6 Асимметрический синтез пирролоимидазолидинона СМРІ	239
3.3.2.7 Асимметрический синтез пирролооксазолидинона СМРО	243
3.3.2.8 О структуре и энантиомерной чистоте продуктов СМРН, СМРІ, СМРО и их синтетических предшественников	245
3.3.2.9 Биологические исследования энантиомеров и рацематов СМРН, СМРІ, СМРО на ингибирование фосфодиэстеразы подтипа 4В <i>in vitro</i> и <i>in silico</i>	247
4. Экспериментальная часть	251
4.1. Эксперимент к разделам 3.1.1 и 3.1.2	254
4.2 Эксперимент к разделу 3.1.3	262
4.3 Эксперимент к разделу 3.1.4	283
4.4 Эксперимент к разделу 3.1.5	319
4.5 Эксперимент к разделу 3.1.6	331
4.6 Эксперимент к разделу 3.2.1	337
4.7 Эксперимент к разделу 3.2.2	356
4.8 Эксперимент к разделу 3.2.3	380
4.9 Эксперимент к разделу 3.2.4	381
4.10 Эксперимент к разделу 3.3.1	385
4.11 Эксперимент к разделу 3.3.2	398
5. Выводы	420
6. Список литературы	423
7. Публикации	454

Список использованных сокращений

d.r. – соотношение диастереомеров

e.e. – энантиомерный избыток

МС – молекулярные сита

Вос –трет-бутоксикарбонил

Bn – бензил

An – анизил (4-CH₃O-C₆H₄-)

НБС – N-бромсукцинимид

Tol – *para*-толил (4-CH₃-C₆H₄-)

ЭПР – электронный парамагнитный резонанс

к.т. – комнатная температура

Δ – кипячение с обратным холодильником

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

cat – катализатор

Ra-Ni – никель Ранея

Im – имидазол

Pd-C – палладий на угле

ГМФТА – гексаметилфосфотриамид

ТГФ – тетрагидрофуран

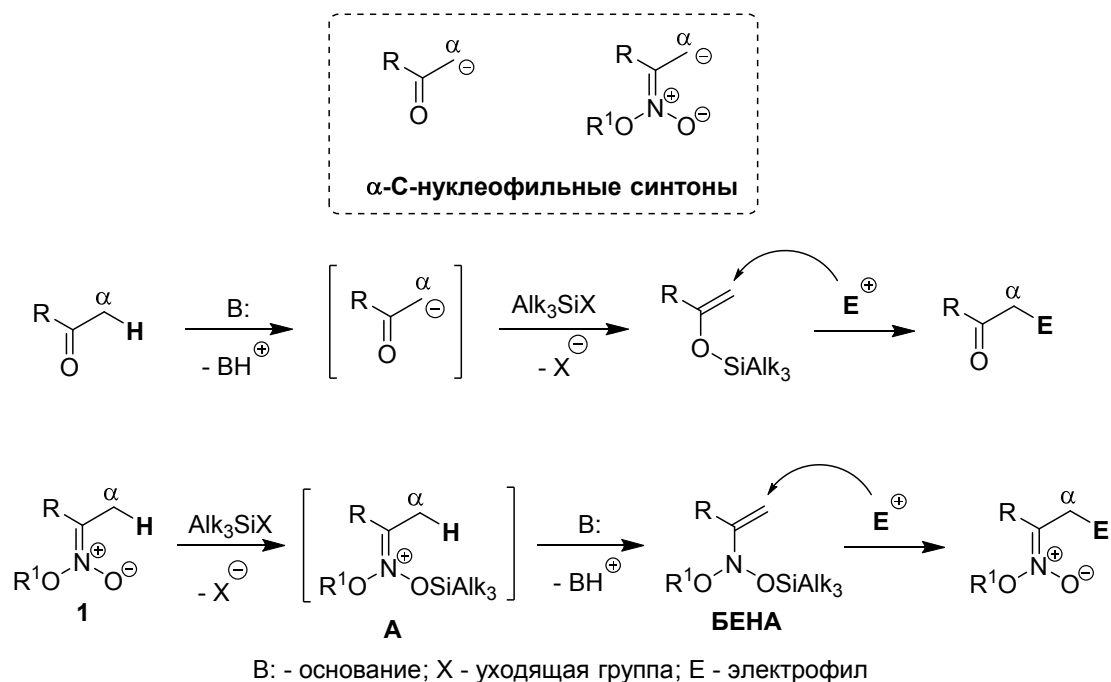
БЕНА – бис(окси)енамины

ГМДСО – гексаметилдисилоксан

1. Введение

Высокая реакционная способность α -положения в карбонильных соединениях, а также их азотистых аналогах (азометинах) является ключевым свойством, определяющим использование этих соединений в органическом синтезе [1]. Многообразие трансформаций с участием карбонильных соединений и азометинов в качестве α -С-нуклеофильных синтонов позволило разработать множество эффективных методов образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, многие из которых составляют фундамент современного органического синтеза. Среди всего массива соединений с двойной связью C=N эфиры нитроловых кислот или нитронаты **1** остаются одними из наименее исследованных с точки зрения активности α -положения [2].

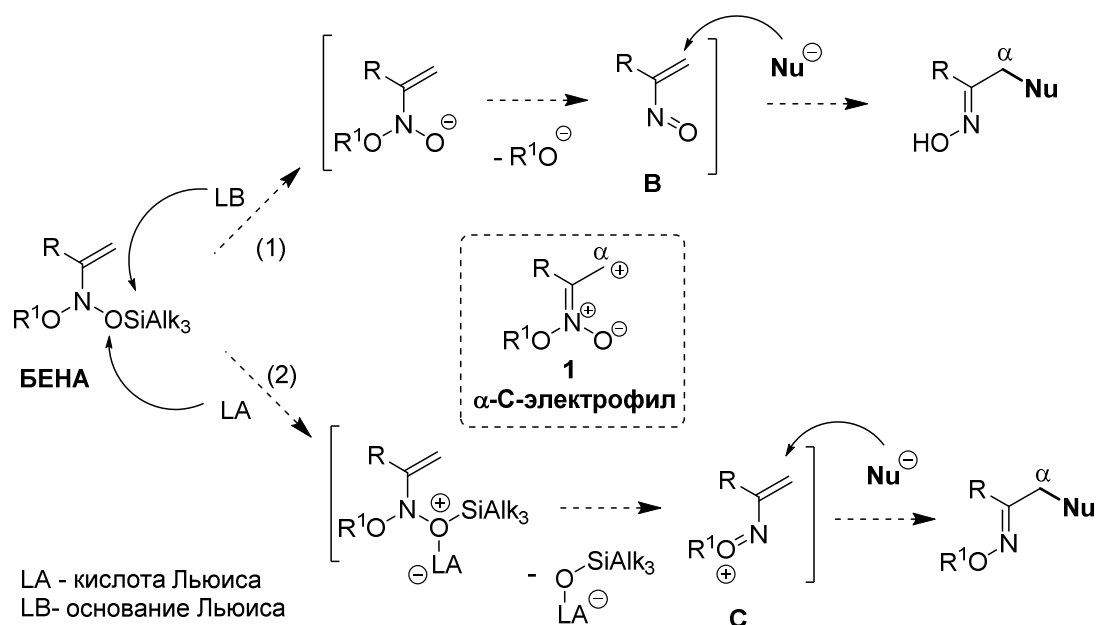
Схема 1.1



Нитронаты **1** выглядят весьма перспективными субстратами для осуществления процессов замещения у α -углеродного атома (Схема 1.1) [2, 3]. Хотя они обладают заметно более низкой C–H кислотностью по сравнению с

карбонильными соединениями, трансформация нитронатного фрагмента в *N,N*-бис(окси)иминиевый катион **A** путем присоединения сильного электрофила по атому кислорода приводит к значительному увеличению подвижности атома водорода в α -положении [2]. По аналогии с карбонильными соединениями, под действием силилирующего агента с азотистым основанием нитронаты **1** могут быть превращены в *O*-силильные производные – *N,N*-бис(окси)енамины **БЕНА** [4-6] (Схема 1.1). Как и в силиловых эфирах енолов, в **БЕНА** первоначальный α -углеродный атом нитроната находится в составе двойной C,C-связи, и, таким образом, активирован к атаке электрофилами [7, 8]. Благодаря этому нитронаты **1**, как и карбонильные соединения могут рассматриваться в качестве α -C-нуклеофильных синтонов (Схема 1.1).

Схема 1.2

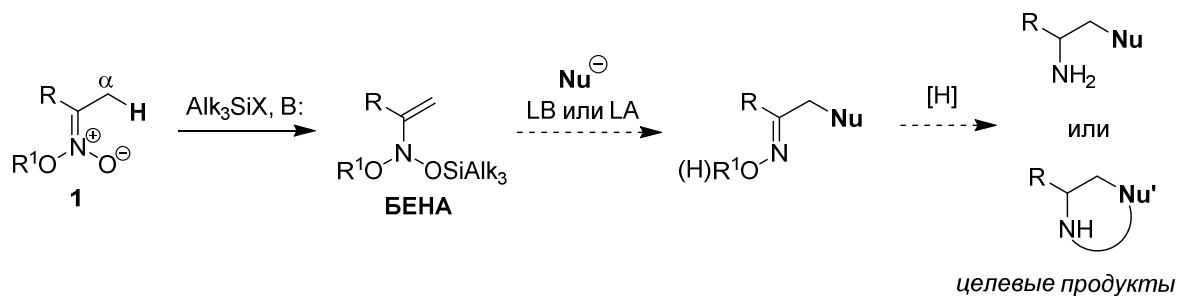


Однако более интересный аспект химии *N,N*-бис(окси)енаминов заключается в наличии в их структуре слабой связи N–O и уходящей окси-группы в составе нитрозоацетального фрагмента, что позволяет рассматривать **БЕНА** как эквиваленты сопряженных нитрозоалкенов **B** [9] и *N*-алкокси-*N*-винилнитрениевых катионов **C** (Схема 1.2). Эти интермедиаты, являясь сильными акцепторами Михаэля, открывают возможности для введения нуклеофилов в α -положение

нитронатов **1**, что позволяет реализовать инвертированную по сравнению с карбонильными соединениями α -С-электрофильную реакционную способность. Можно ожидать, что реакции нуклеофильного присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам будут иметь место в условиях расщепления нитрозоацетального фрагмента под действием оснований (путь 1, Схема 1.2) или кислот Льюиса (путь 2 на Схеме 1.2).

Процессы, показанные на Схеме 1.2, открывают новые пути для построения связей углерод-углерод и углерод-гетероатом на основе нитронатов и получения широкой гаммы труднодоступных α -функционализированных оксимов и их О-эфиров. Принимая во внимание возможности дальнейшего восстановления оксимино-группы, а также каскадных восстановительных циклизаций с ее участием [10], данный подход может рассматриваться как *новая методология для направленного синтеза* ценных азот-содержащих продуктов (Схема 1.3). Учитывая, что в последние годы стали доступны самые разнообразные нитронаты как ациклического, так и циклического строения в диастерео- и энантиомерно чистом виде [2, 11-21], стратегия, показанная на Схеме 1.3, выглядит весьма перспективной для применения в стереонаправленном синтезе биоактивных и природных соединений [3, 22].

Схема 1.3



Стоит отметить, что к моменту начала выполнения диссертационной работы в литературе имелись примеры превращений, в которых **БЕНА** вступали в реакцию с некоторыми нуклеофилами, в большинстве случаев через генерацию нитрозоалкенов **В** (путь 1 на Схеме 1.2) [9, 23, 24]. Однако все они носили единичный характер и весьма узкую направленность, что не позволяло

рассматривать их в качестве основы для создания полноценной синтетической методологии.

Таким образом, *целью настоящего диссертационного исследования* стала разработка новой методологии использования нитронатов **1** в направленном органическом синтезе, основанной на инверсии полярности их α -положения и последующем восстановлении образующихся в результате их α -C–H функционализации производных оксимов.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие *научные задачи*:

1) Разработка общего и универсального инструментария для функционализации α -углеродного атома в нитронатах **1** с образованием замещенных оксимов и их О-эфиров, основанного на их трансформации в акцепторы Михаэля – сопряженные нитрозоалкены **В** или *N*-алкокси-*N*-винилнитрениевые катионы **С**.

2) Изучение синтетического потенциала получаемых α -функционализированных оксимов и их эфиров, в первую очередь с использованием процессов восстановления. Разработка селективных методов их трансформации в ценные азот-содержащие продукты – функционализированные амины, пирролидины, пирролидоны, пирролизидины и т.д.

3) Демонстрация эффективности предлагаемой стратегии для решения задач направленного синтеза конкретных целевых молекул, представляющих интерес с точек зрения прикладной и фундаментальной химии.

Поскольку ключевое место в диссертационной работе занимает разработка методологии C–H функционализации α -углеродного атома в нитронатах **1**, в литературном обзоре рассмотрены известные способы введения заместителей в α -положение азометин-*N*-оксидов (нитронатов и нитронов).

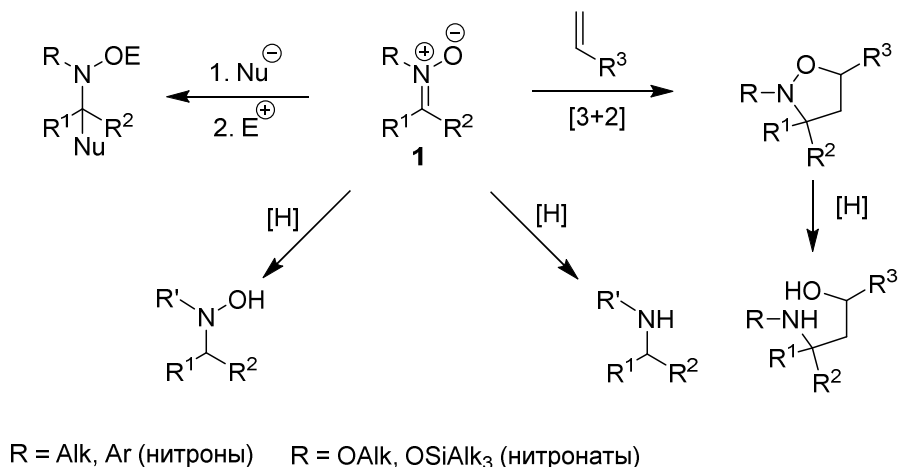
“The nitron group bears a marked resemblance to the carbonyl group both with respect to nucleophilic attack and in facilitating the removal of a proton under basic conditions from an α -carbon atom” (R. F. C. Brown, V. M. Clark, A. Todd, J. Chem. Soc., 1959, 2105-2108)

2. Функционализация α -углеродного атома в азометин-*N*-оксидах (Литературный обзор)

2.1. Основные тенденции в реакционной способности азометин-*N*-оксидов **1**

Классические превращения азометин-*N*-оксидов **1** (нитронов и нитронатов) включают процессы дипольного циклоприсоединения, реакции нуклеофильного присоединения с участием атома углерода связи C=N, а также восстановление C=N-O фрагмента [2, 25, 26].

Схема 2.1.1



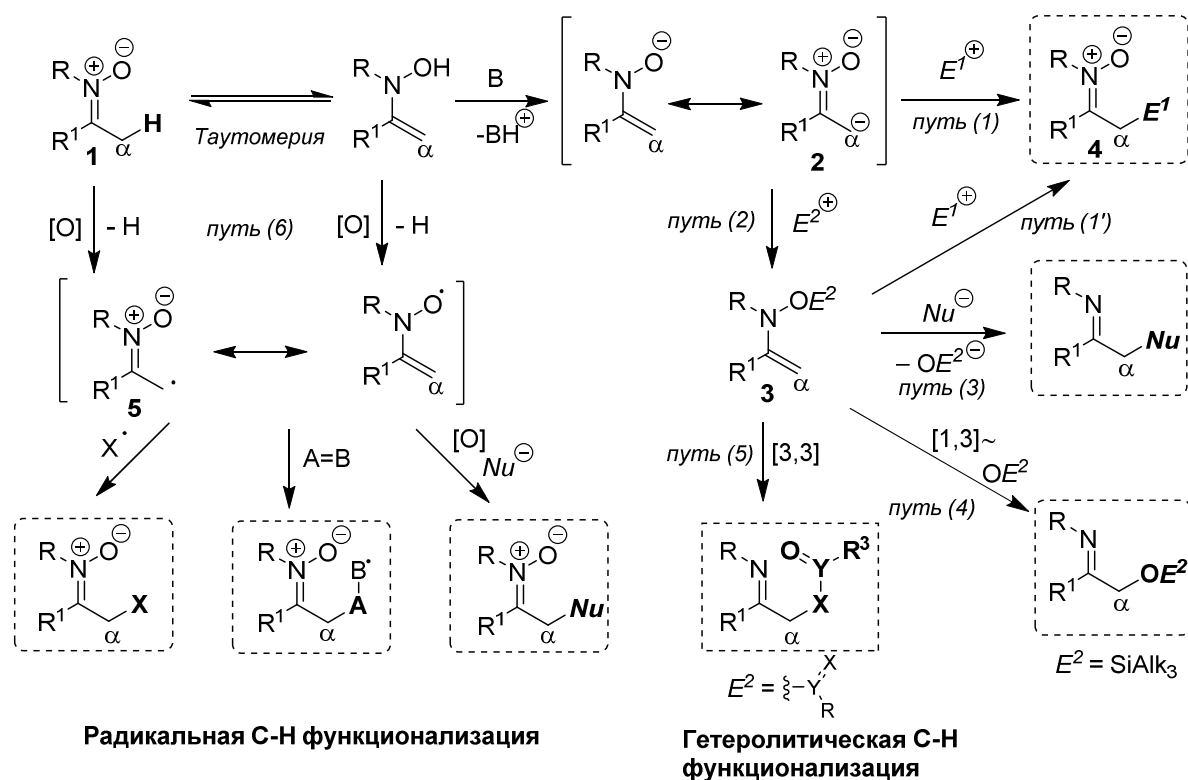
С другой стороны, двойная связь углерод-азот, изоэлектронная карбонильной группе, активирует α -углеродный атом, создавая возможности для замещения атома водорода в этом положении на гетероатом или функциональную группу. В подобных превращениях азометин-*N*-оксиды **1** могут выступать в роли

α -С-нуклеофильных, α -С-электрофильных и α -С-радикальных синтонов, как показано на Схеме 2.1.2.

Как и карбонильная группа, нитронная и нитронатная функции повышают С-Н кислотность α -углеродного атома, благодаря чему становится возможной равновесная генерация *N*-гидроксиенаминовых таутомеров (Схема 2.1.2). Отрыв протона из α -положения нитронов и нитронатов **1** ведет к образованию изоструктурных енолят-анионам сопряженных карбанионов **2**, которые могут реагировать с электрофилами E^1 по α -углеродному атому (Схема 2.1.2, путь (1)).

Присоединение жестких электрофилов E^2 по атому кислорода в анионах **2** приводит к *N*-окси-енаминам **3** (Схема 2.1.2, путь (2)), которые будучи аналогами енаминов и силиленолоятов могут присоединять электрофилы E^1 по атому углерода, давая продукты **4** (Схема 2.1.2, путь (1')).

Схема 2.1.2



С химией *N*-окси-енаминов **3** связана способность азометин-*N*-оксидов **1** выступать в роли α -С-электрофильных синтонов. Наличие лабильной связи N–O в этих соединениях открывает возможности для реализации процессов S_N'

замещения группы OE^2 (Схема 2.1.2, путь (3)), а также [1,3] (Схема 2.1.2, путь (4)) и [3,3] (Схема 2.1.2, путь (5)) сигматропных перегруппировок. Эти превращения приводят к замене атома водорода в α -положении нитронов и нитронатов на нуклеофильную группу.

Наконец, при одноэлектронном окислении нитронов или их таутомеров образуются сопряженные радикалы **5**, в которых значительная часть спиновой плотности находится на α -углеродном атоме (Схема 2.1.2, путь 6). Винилнитроксильные радикалы **5** заметно более реакционноспособны по сравнению с обычными нитроксилами и легко вступают в реакции димеризации, присоединения к нейтральным молекулам и дальнейшего окисления, приводя к α -замещенным нитронам.

В настоящем обзоре рассмотрены химические трансформации и синтетические последовательности, в которых нитроны и нитронаты выступают в роли α -С-синтонов, а также применение этих превращений в направленном органическом синтезе ценных азот-содержащих продуктов. Хотя отдельные реакции функционализации α -углеродного атома ранее затрагивались в обзорах и монографиях, посвященных химии нитронов [26, 27] или нитронатов [2, 27], данный обзор является первой попыткой систематизировать имеющиеся данные о таких процессах и рассмотреть нитронную группу как аналог карбонильной группы в контексте реакционной способности ее α -положения.

Следует отметить, что предметом рассмотрения являются нитроны и нитронаты алифатического и алициклического ряда. *N*-Оксиды ароматических гетероциклических соединений, реакционная способность которых в значительной степени отличается от нитронов и нитронатов, выходят за рамки настоящего обзора. Для ознакомления с химией гетероциклических *N*-оксидов можно рекомендовать недавно опубликованный обзор [27].

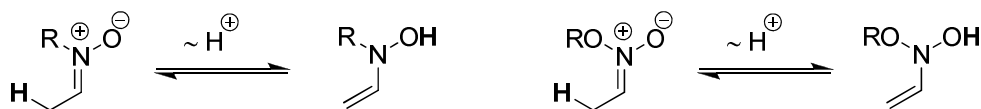
2.2. Таутомерия в нитронах и нитронатах. Активация α -углеродного атома через образование *N*-окси-енаминов

По аналогии с карбонильными соединениями и имидами для нитронов и нитронатов можно ожидать таутомеризацию с переносом протона от α -углеродного атома к атому кислорода (Схема 2.2.1).

Схема 2.2.1

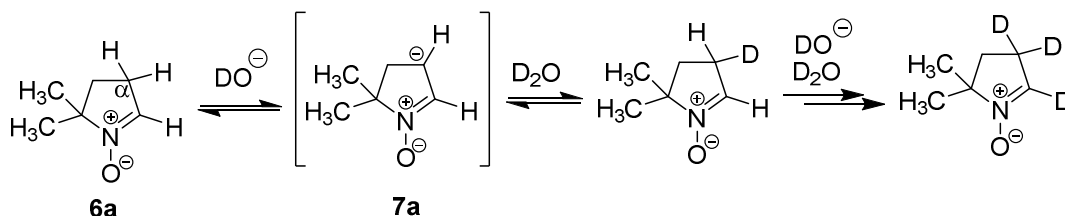
Нитроны

Нитронаты



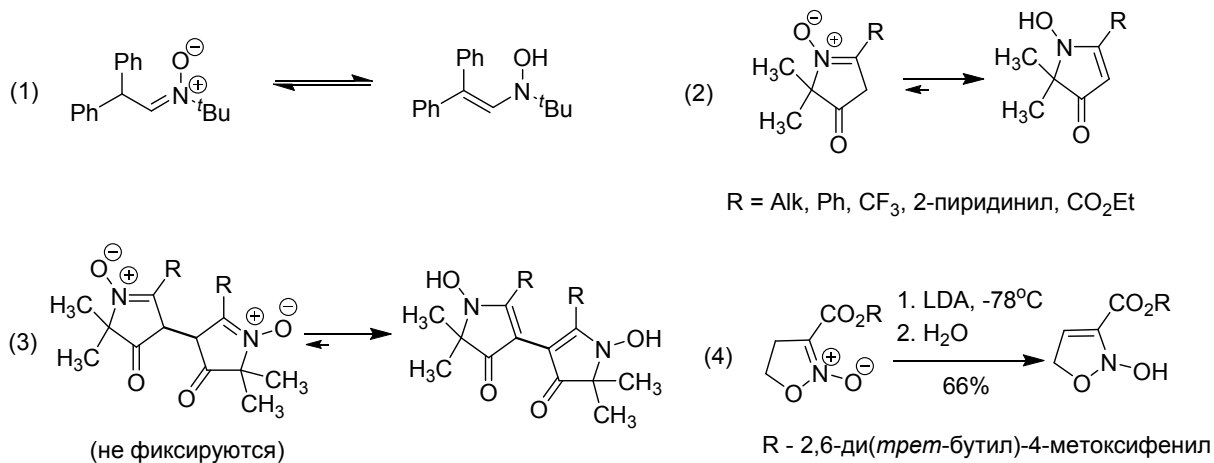
Для нитронов такая нитрон-*N*-гидроксиленаминовая таутомерия была экспериментально подтверждена реакцией дейтериевого обмена водорода в α -положении к C=N-O группе в щелочных условиях (на примере циклического нитрона **6a**) [28, 29]. Данное превращение, по-видимому протекает через промежуточную генерацию анионов типа **7a** (Схема 2.2.2). Для ациклических нитронов имеются данные о дейтериевом обмене протонов в α -положении в основных [30] и кислых условиях [31].

Схема 2.2.2



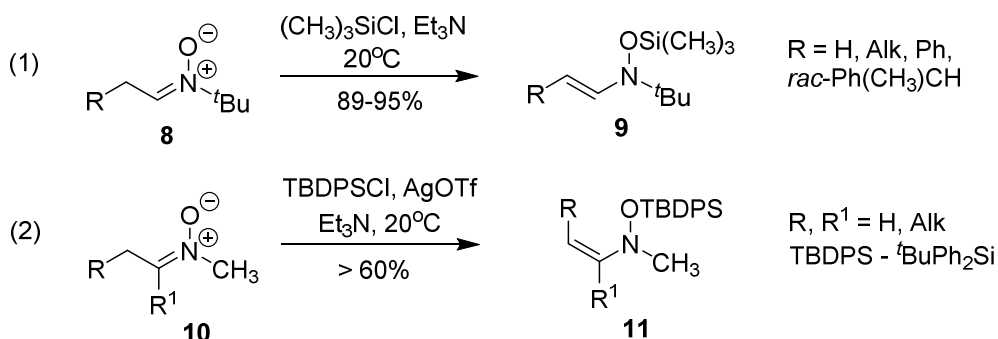
Для некоторых ациклических нитронов [32], а также пятичленных циклических нитронов [33-35] и нитронатов [36] имеются примеры фиксации и выделения *N*-окси-енаминовых таутомерных форм в индивидуальном виде при наличии функциональных групп, стабилизирующих двойную связь углерод-углерод за счет сопряжения (Схема 2.2.3).

Схема 2.2.3



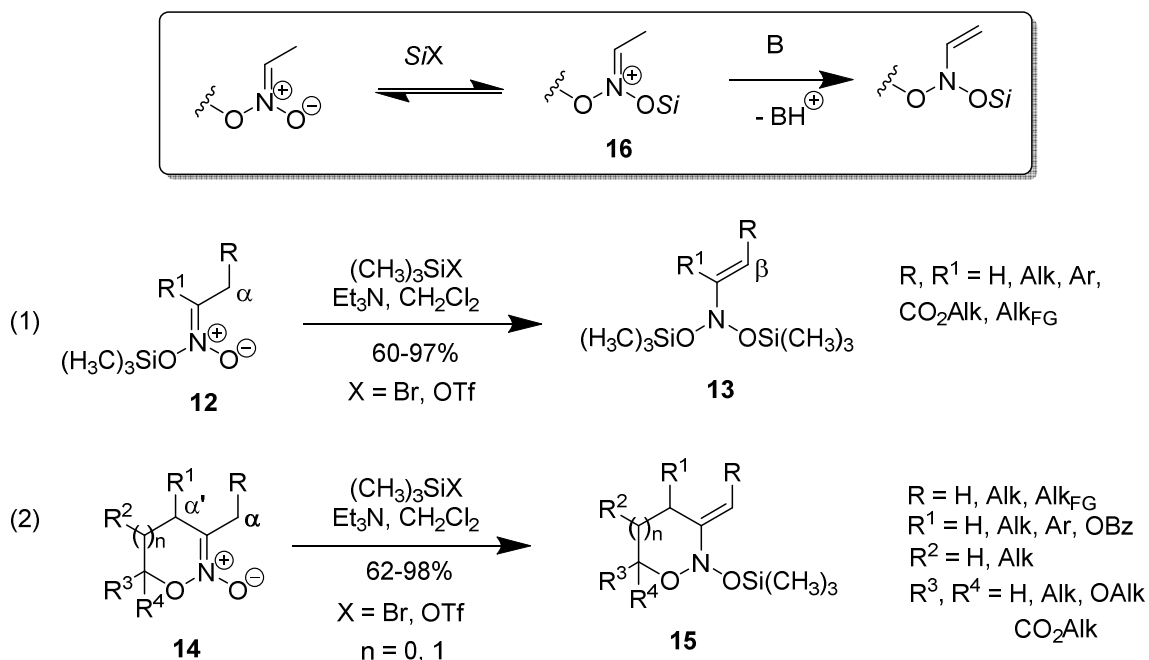
N-Окси-енаминовые таутомеры нитронов и нитронатов могут быть зафиксированы путем силилирования, которое протекает исключительно по атому кислорода, как показано Торсселом [37], Симхеном [4, 6] и Иоффе [2, 5]. Так, *N*-силоксиенамины **9** получают взаимодействием *N*-*трет*-бутил-замещенных альднитронов **8** с триметилсилилхлоридом в присутствии триэтиламина в хлористом метиле или бензоле (Схема 2.2.4, уравнение (1)) [37, 38]. Для получения *O*-*трет*-бутилдифенилсилиловых (TBDPS) производных **11** из *N*-метил-замещенных нитронов **10** Ким и соавторы [39] использовали соответствующий силилтрифлат, генерированный *in situ* из TBDPSCl и трифлата серебра (Схема 2.2.4, уравнение (2)). Продукты **11**, как правило, не выделялись, а использовались сразу в последующих трансформациях (см. Схему 2.5.11 в разделе 2.5.2). Следует отметить, что в случае *N*-метил-замещенных нитронов **10** предпочтительнее образуются *цис*-изомеры **11**, а для субстратов **8**, несущих *трет*-бутильную группу на атоме азота – исключительно *транс*-изомеры *N*-силоксиенаминов **9**.

Схема 2.2.4



Для получения силиловых эфиров *N*-окси-енаминов из нитронатов, как правило, требуются мощные силилирующие реагенты, такие как триалкилсилилбромиды и трифлаты. Таким путем количественно могут быть получены как ациклические *N,N*-бис(силокси)енамины **13** из *O*-силилнитронатов **12** [4, 5, 40], так и циклические *N*-алкокси,*N*-силоксиенамины **15** из соответствующих нитронатов **14** (Схема 2.2.5) [41]. Экспериментально показано, что в этом случае происходит сначала присоединение силилирующего агента по атому кислорода с образованием бис(окси)иминиевых катионов **16**, а уже затем отрыв протона из α -положения [42].

Схема 2.2.5



Синтез ациклических *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** обычно осуществляется напрямую путем двойного силилирования соответствующих нитросоединений без выделения промежуточных силилнитронатов [4, 5, 40]. Образование *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** и **15** характеризуется высокой региоселективностью – образуются исключительно енамины с терминальной двойной связью, т.е. протон отщепляется от наименее замещенного α -углеродного атома (а не из положения α') [5, 40, 41]. Если $\text{R} \neq \text{H}$ в нитронатах **12** и **14**, то получают интернальные *N,N*-

бис(силокси)енамины **13** и **15**, причем только в виде изомеров с *транс*-расположением заместителей R и N(OSi)₂ [5]. Основным ограничением этой реакции является невозможность получения *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** и **15** с двумя алкильными заместителями в β-положении ввиду их нестойкости [43].*

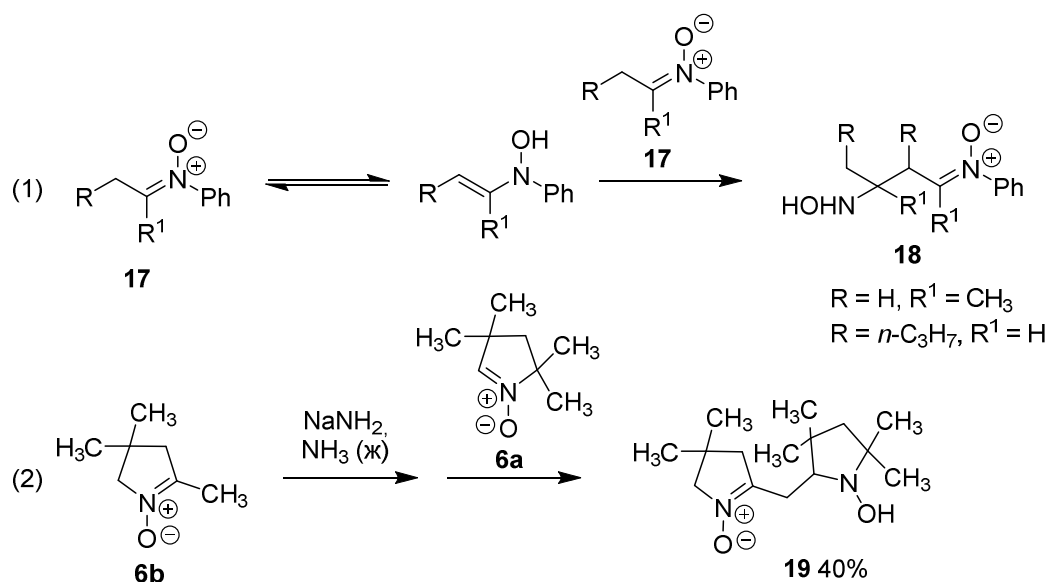
Подвижность атома водорода в α-положении нитронов и нитронатов приводит к тому, что они должны вступать в основно-катализируемые реакции с электрофилами. Однако исследования нуклеофильности нитронов и нитронатов пока весьма ограничены.

2.3. Нитроны как α-С-нуклеофилы

2.3.1 Реакции нитронов с C-электрофилами

Первой открытой реакцией этого типа является спонтанная димеризация *N*-арил-замещенных нитронов **17** с образованием гидросиламинов **18** (Схема 2.3.1, уравнение (1)) [44-47].

Схема 2.3.1



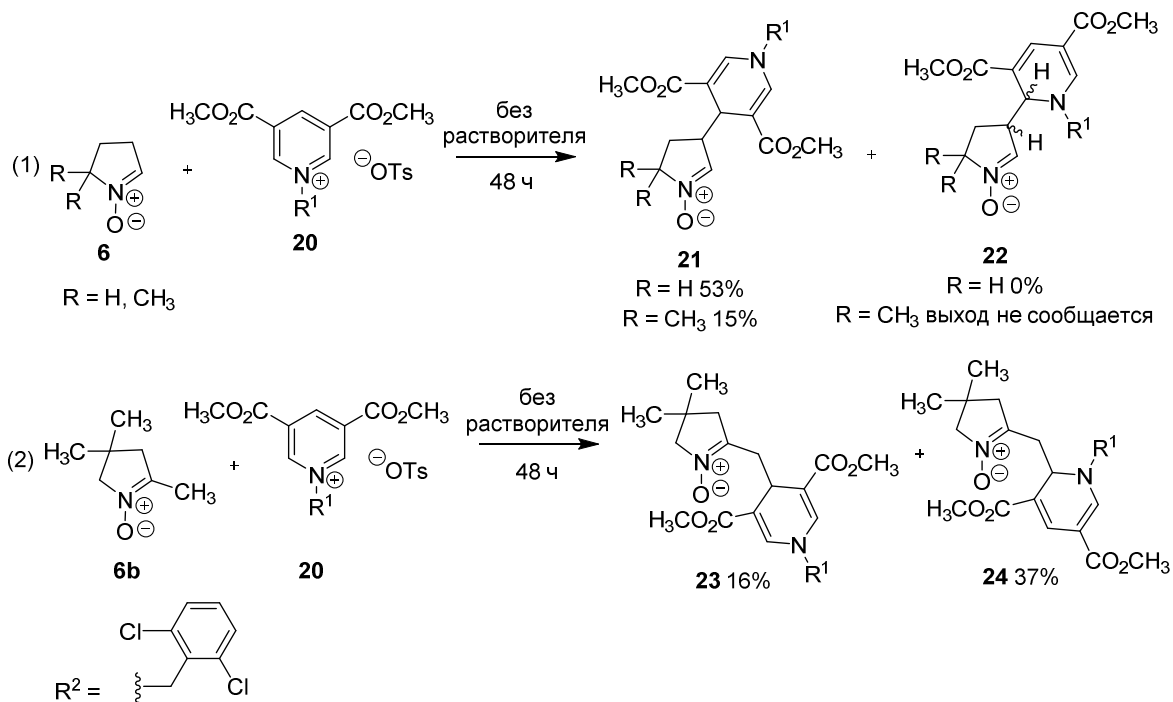
Исследования механизма образования димеров типа **18** [32] показали, что они возникают в результате реакции Манниха, в которой одна молекула нитрона

* Лишь один пример такого *N,N*-бис(силокси)енамина **13** удалось наблюдать в условиях низкотемпературного ПМР-мониторинга при силилировании триметилсилилнитроната, полученного из 2-метил-1-нитропропана [43].

выступает как C-электрофил, а вторая после енолизации – как α -C-нуклеофил [48]. Это, в частности, подтверждается тем фактом, что кросс-димеризация циклических нитронов **6** протекает под действием сильных оснований, таких как амид натрия (Схема 2.3.1, уравнение (2)) [49, 50].

По похожей схеме циклические альднитроны **6** вступают в реакции конденсации с пиридиновыми солями **20**, приводя к смесям изомерных дигидропирролидинов **21** и **22** [51]. Интересно, что в случае кетонитрона **6b**, содержащего два α -углеродных атома, в реакцию вступает только метильная группа (нитроны **23** и **24**).

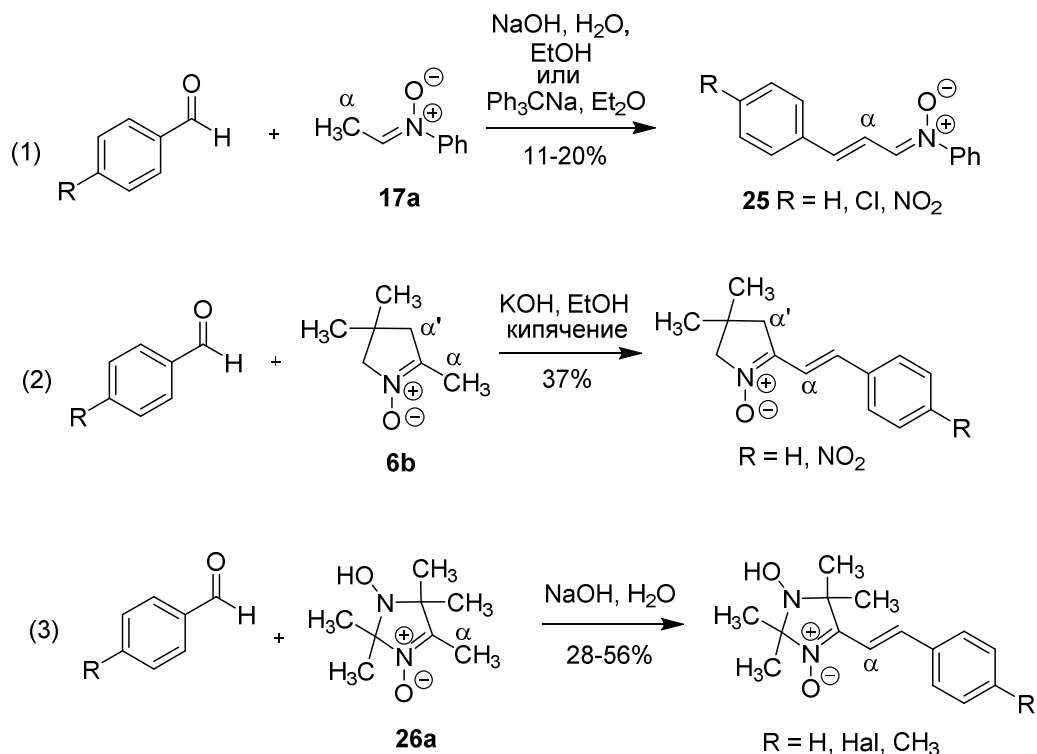
Схема 2.3.2



В ранних работах по изучению химии нитронов было продемонстрировано, что они могут вступать в основно-катализируемые реакции с карбонильными соединениями в присутствии сильных оснований с образованием продуктов конденсации альдольно-кетонового типа [52]. Так, конденсация *N*-фенилнитрона ацетальдегида (**17a**) с ароматическими альдегидами в присутствии гидроксида натрия или трифенилметилнатрия приводила к нитронам еналей **25** с *транс*-конфигурацией C,C-связи (Схема 2.3.3, уравнение (1)). Аналогичная “нитрон-

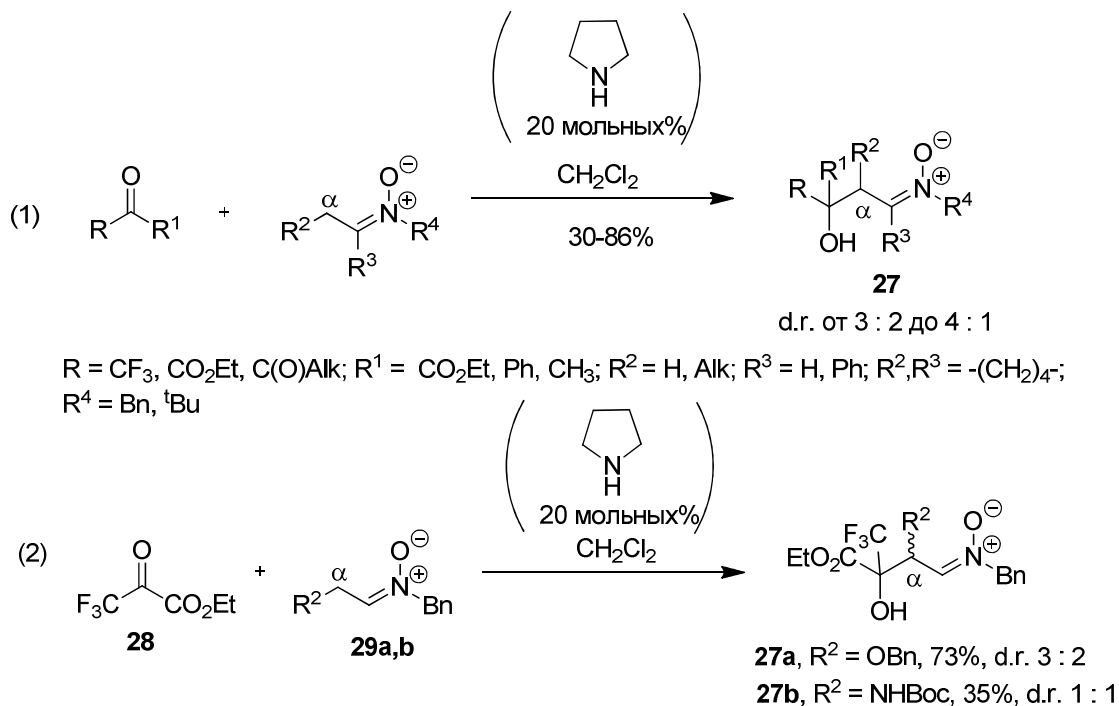
кетоновая” конденсация наблюдалась Тоддом [48], а позднее Хансеном [53], Володарским [54, 55] и Григорьевым [56, 57] при взаимодействии циклических нитронов **6b** и **26a** с ароматическими альдегидами (Схема 2.3.3, уравнения (2) и (3)). Однако, все эти реакции протекают в довольно жестких условиях и дают продукты с низкими выходами.

Схема 2.3.3



Систематически реакции альдольного типа с участием нитронов как α -С-нуклеофилов изучены Йоргенсеном и соавторами в 2002 году [31]. Ими показано, что нитроны взаимодействуют с электронодефицитными кетонами, такими как α -кетозэфиры, α,β -дикетоны и трифторметилкетоны, с образованием функционализированных β -гидроксинитронов **27** (Схема 2.3.4). В этой реакции α -углеродный атом нитрона выступает в роли нуклеофила присоединяясь к карбонильной группе второго реагента (Схема 2.3.4, уравнение (1)) [31].

Схема 2.3.4



Наиболее легко протекает конденсация нитронов с этил 1,1,1-трифторпируватом **28**. При этом реакция ускоряется при добавлении 20 мольных% пирролидина, который выступает в роли органокатализатора.

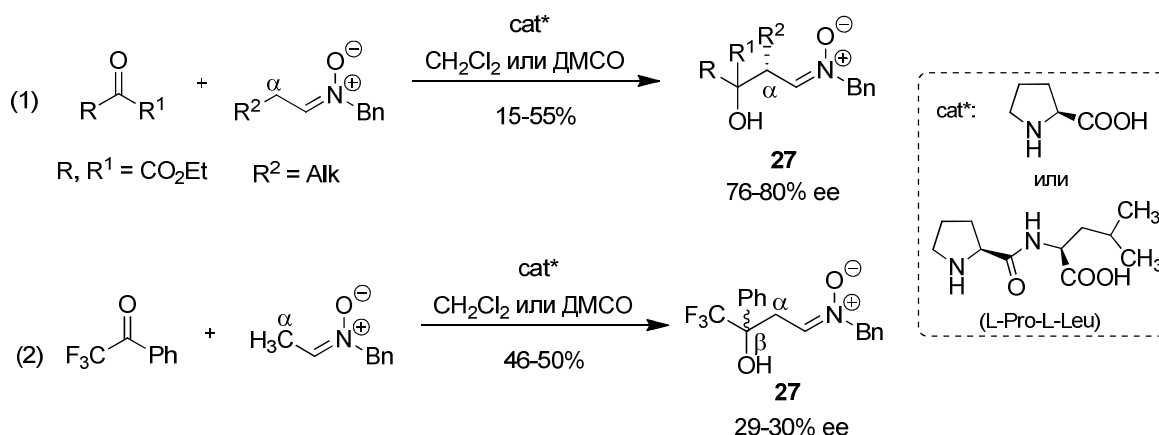
В реакцию с этил 1,1,1-трифторпируватом **28** были успешно вовлечены различные типы альднитронов – производные ацетальдегида и альдегидов, содержащих один заместитель у α-углеродного атома. Так, *N*-бензил-замещенный нитрон **29a**, полученный из 2-бензилоксиацетальдегида, вступал в пирролидин-катализируемую конденсацию с кетоэфиром **28** давая полифункционализированный нитрон **27a** с выходом 73% и соотношением диастереомеров 3:2 (Схема 2.3.4, уравнение (2)). *N*-бензил нитрон **29b**, полученный из *N*-Вос-аминоацетальдегида, оказался менее реакционноспособным – соответствующий продукт **27b** был получен с выходом только 35% (Схема 2.3.4, уравнение (2)) [31].

Помимо альднитронов, в реакцию нитрон-альдольной конденсации с кетоэфиром **28** вступают и некоторые кетонитроны, однако выходы продуктов в этом случае заметно ниже. Так, аддукты *N*-бензилнитронов ацетофенона (R² = H, R³ = Ph) и циклогексанона (R², R³ = -(CH₂)₄-) с трифторпируватом **28** были

получены с выходами 31% и 34%, соответственно (Схема 2.3.4, уравнение (1)). В то же время, в аналогичной реакции с *N*-бензилнитроном цикlopентанона ($R^2, R^3 = -(CH_2)_3-$) соответствующий продукт был зафиксирован лишь в следовых количествах.

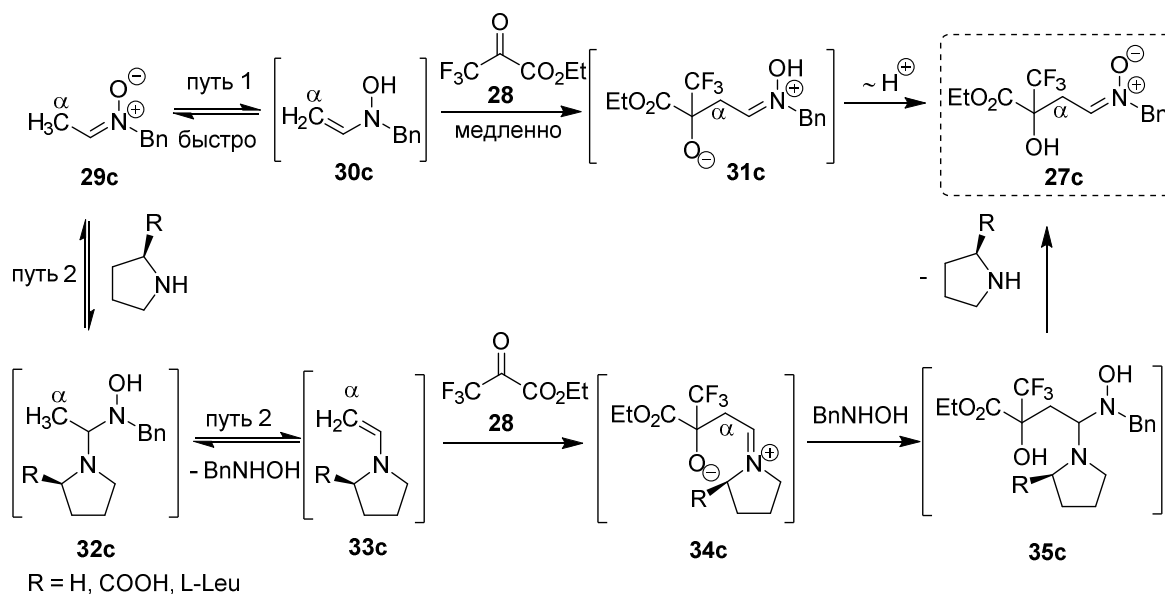
Использование в качестве органокализаторов хиральных вторичных аминов, таких, как L-пролин и дипептид L-Pro-L-Leu, позволяет получать энантиомерно обогащенные β-гидроксинитроны **27**. Как и следует ожидать, наилучшие уровни энантиоиндукции (ее 76-80%) наблюдаются при образовании стереоцентра при α-углеродном атоме нитрона **27** (Схема 2.3.5, уравнение (1)). Формирование стереоцентра при β-углеродном атоме продукта **27** проходит с весьма умеренными значениями энантиомерного избытка (порядка 30%) (Схема 2.3.5, уравнение (2)) [31].

Схема 2.3.5



Кинетические исследования реакции нитрона **29с** с кетоэфиром **28** показали [31], что добавление органокализатора кардинально изменяет механизм образования продуктов конденсации (Схема 2.3.6). В отсутствие пирролидинового катализатора (путь 1) реакция протекает по типу альдольной конденсации, и первым шагом является быстрое установление равновесия между **29с** и таутомерным *N*-гидроксиленамином **30с** (Схема 2.3.6). Последующее взаимодействие таутомера **30с** с кетоэфиром **28**, приводящее к тетраэдрическому интермедиату **31с** является лимитирующей стадией. Миграция протона в интермедиате **31с** завершает образование продукта **27с**.

Схема 2.3.6



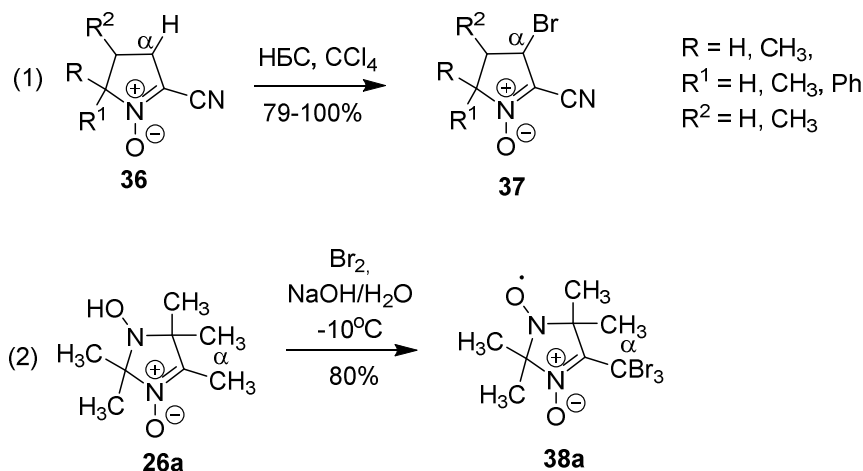
При наличии в реакции смеси пирролидина становится возможным его присоединение как нуклеофила по двойной связи C=N нитрона **29c**, приводящее к обратимой генерации аминального интермедиата **32c** (путь 2). Отщепление от него бензилгидроксиламина дает енамин **33c**, который реагируя с трифторметилпируватом **28**, образует иминиевый интермедиат **34c**. Дальнейшее присоединение бензилгидроксиламина к иминиевому катиону **34c** и отщепление пирролидина от интермедиата **35c** приводят к конечному нитрону **27**. Таким образом, механизм пирролидин-катализируемой реакции нитронов с карбонильными соединениями сходен с классическим енаминовым катализом альдольной реакции [31].

2.3.2 Реакции галогенирования и нитрозирования нитронов

В литературе описано множество примеров успешного бромирования нитронов в α -положение с помощью молекулярного брома или НБС. Бромирование, по-видимому, протекает через генерацию *N*-оксиенаминовых таутомеров нитронов, которые реагируют с бромирующим реагентом по A_dE механизму (как и галогенирование кетонов, протекающее через енольные таутомеры) [54, 58]. Как показано на Схеме 2.3.7 (уравнение (1)) при обработке

циклических 2-циано-замещенных нитронов НБС в CCl_4 образуются 3-бром-пирролин-*N*-оксиды **37** с хорошими выходами [59].

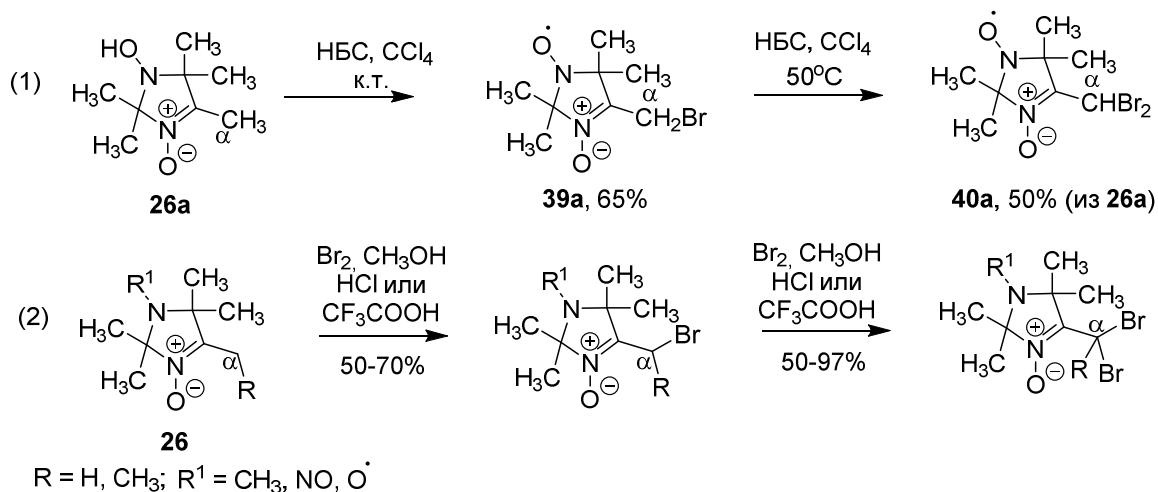
Схема 2.3.7



Реакция имидазолил-*N*-оксида **26a** с бромом в щелочной среде приводит к исчерпывающему бромированию α -метильной группы (Схема 2.3.7, уравнение (2)). Результирующий 2-трибромметил замещенный имидазолил-*N*-оксид **38a** образуется в виде нитроксильного радикала из-за окисления гидроксиламинового фрагмента. В этом примере прослеживается очевидная аналогия с галогенированием кетонов в щелочной среде [54].

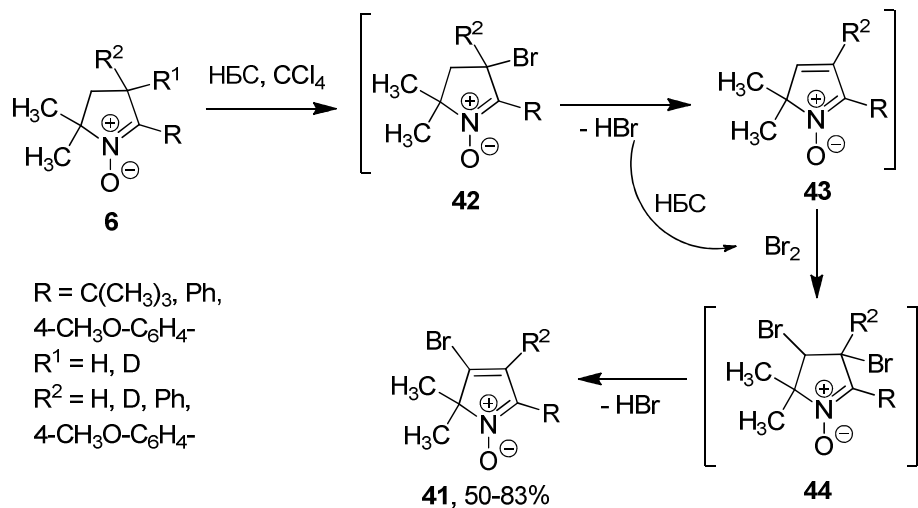
С использованием НБС авторам удалось осуществить контролируемое бромирование имидазолил-*N*-оксида **26a**. При комнатной температуре получается исключительно продукт монобромирования **39a**, а при умеренном нагревании (50°C) – дибромметил-замещенный имидазолил-*N*-оксид **40a** (Схема 2.3.8, уравнение (1)) [60, 61]. Как и в реакции с бромом, продукты **39a** и **40a** образуются в виде нитроксильных радикалов, которые могут быть восстановлены цинком до соответствующих гидроксиламинов [60]. Контролировать степень бромирования в имидазолил-*N*-оксидах **26** можно также используя в качестве реагента бром в метанольном растворе HCl (Схема 2.3.8, уравнение (2)) [58].

Схема 2.3.8



Бромирование 2-*трет*-бутил- и 2-арил-замещенных пирролин-*N*-оксидов **6** с помощью НБС приводит к более глубоким трансформациям, продуктами которых являются 4-бром-замещенные 2*H*-пирролы **41** (Схема 2.3.9). Возникающие на первой стадии 3-бром-пирролин-*N*-оксиды **42** претерпевают элиминирование HBr с образованием 2*H*-пиррол-1-оксидов **43**. Последние бромуются выделяющимся молекулярным бромом с образованием промежуточных дибромидов **44**, отщепление HBr от которых дает финальные продукты **41** [59, 62-64].

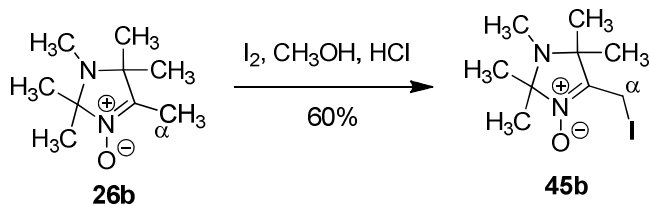
Схема 2.3.9



На примере имидазолил-*N*-оксида **26b** показано, что иодирование нитронов протекает медленнее, чем бромирование. При действии на нитрон **26b** иода в

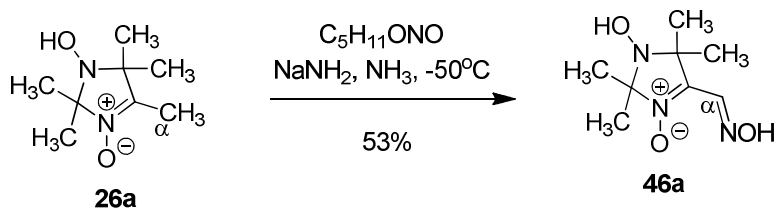
соляной кислоте образуется 2-иодметильное производное **45b**, которое дальше не иодируется (Схема 2.3.10) [58].

Схема 2.3.10



Циклические нитроны типа **26** легко нитрозируются в α -положение [54, 58]. Так, в реакции имидазолил-*N*-оксида **26a** с амилнитритом в присутствии амида натрия был выделен оксим **46a** с умеренным выходом [54].

Схема 2.3.11



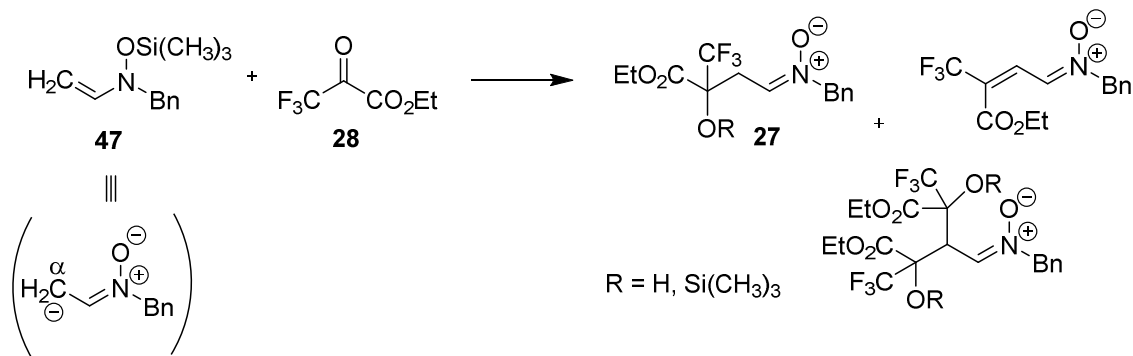
2.3.3. Присоединение электрофилов к *O*-силиловым эфирам *N*-оксиенаминов

Силиловые эфиры *N*-оксиенаминов **47** по аналогии с силиленолями могут рассматриваться как удобные синтетические эквиваленты α -С-анионов нитронов. Однако, химия *O*-силиловых эфиров *N*-оксиенаминов **47** пока остается малоизученной.

В литературе описан один пример нитрон-альдольной реакции с участием *O*-TMS-*N*-оксиенамина **47** и карбонильного соединения (этил 1,1,1-трифторпирувата) [31]. В этой реакции с низкой конверсией была получена сложная смесь β -гидрокси-нитронов **27**, образующихся в результате моно- и ди-присоединения, их силиловых эфиров, а также продукта элиминирования.*

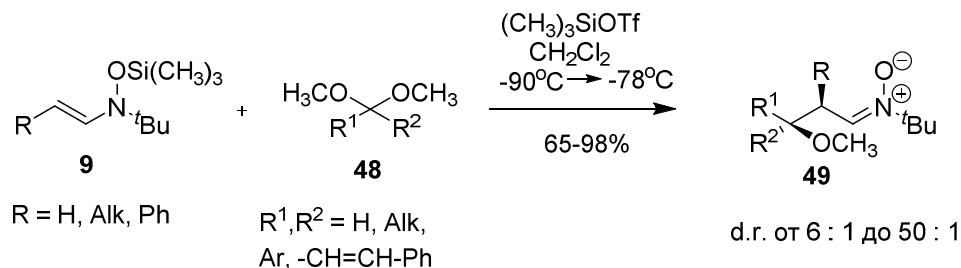
* К сожалению, выходы продуктов авторами не сообщаются.

Схема 2.3.12



Ляпкало и соавторы [38] предложили эффективную процедуру для осуществления нитрон-альдольной реакции с участием силиловых эфиров *N*-трет-бутил-*N*-оксиенаминов **9** и диметилацеталей (диметилкеталей) **48** в присутствии стехиометрического количества кислоты Льюиса – триметилсилилтрифлата (Схема 2.3.13). Подобные условия (процедура Нойори) широко используются при сочетании диалкилацеталей и кеталей с триметилсилиловыми эфирами енолов [65].

Схема 2.3.13

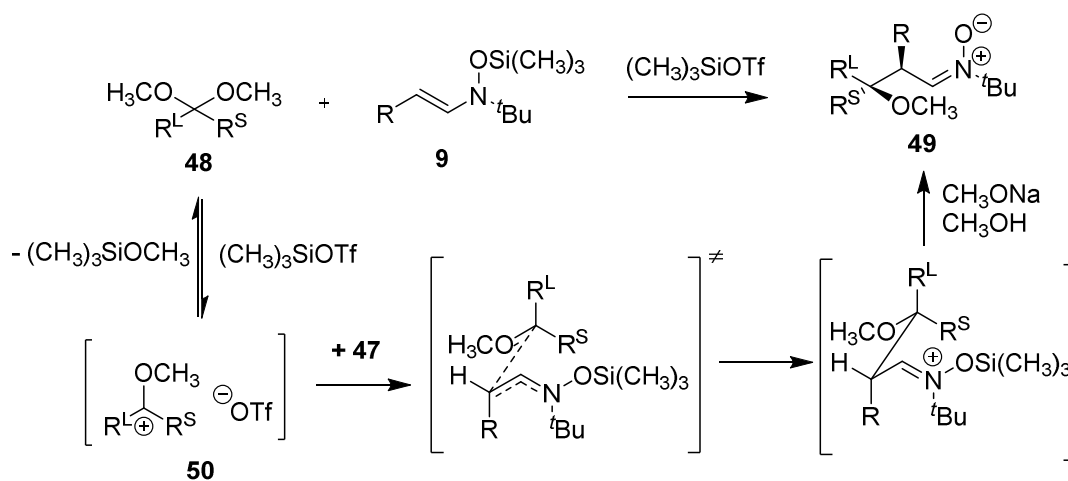


В реакцию с образованием аддуктов **49** были эффективно вовлечены силиловые производные нитронов ацетальдегида и моно- α -замещенных альдегидов, а также ацетали и кетали различных алифатических и ароматических кетонов и альдегидов. Единственным значимым ограничением является природа заместителей у атомов кислорода в ацеталях и кеталях – наиболее гладко в реакцию вступают диметильные производные, соответствующие дибензильные производные оказались значительно менее реакционноспособными [38].

Важным достоинством реакции является ее высокая стереоселективность – при использовании прохиральных *N*-силокси-енаминов **9** ($\text{R} \neq \text{H}$) и ацеталей

(кеталей) **48** образуются преимущественно *син*-изомеры аддуктов **49**. Этот стереохимический результат авторы [38] объясняют минимизацией стерических отталкиваний заместителей при присоединении промежуточных карбокатионов **50** к *N*-силоксиенаминами. Наиболее выгодным в переходном состоянии является *анти*-перипланарное расположение группы R *N*-силоксиенамина и самого объемного заместителя (R^L) катиона **50**, приводящее к продуктам **49** с наблюдаемой стереохимией.

Схема 2.3.14



R^L - объемный заместитель; R^S - маленький заместитель

2.4. Нитронаты как α -С-нуклеофильные синтоны

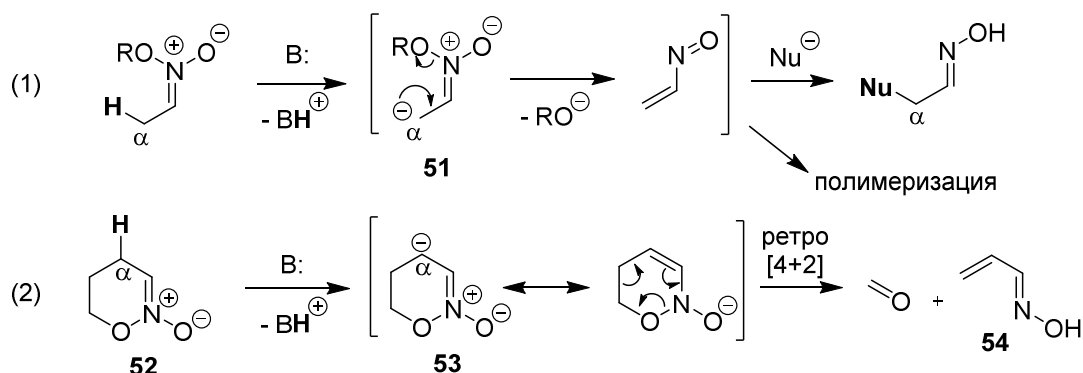
2.4.1 Прямое электрофильное присоединение к нитронатам

В отличие от нитронов примеры прямого присоединения электрофилов в α -положение нитронатов практически отсутствуют. Причины трудностей в реализации α -нуклеофильной реакционной способности нитронатов, по-видимому, заключаются в нестабильности карбанионов, возникающих в результате их депротонирования (Схема 2.4.1) [66].

Наличие уходящей группы OR (R – алкил, силил) в карбанионе **51** открывает возможности, связанные с ее элиминированием и образованием высокореакционноспособных сопряженных нитрозоалкенов (Схема 2.4.1, уравнение (1)). Поскольку последние являются акцепторами Михаэля, легко реагирующими с нуклеофилами, в этих условиях проявляется α -С-электрофильная,

а не α -С-нуклеофильная реакционная способность нитронатов (см. раздел 2.6.2) [66].

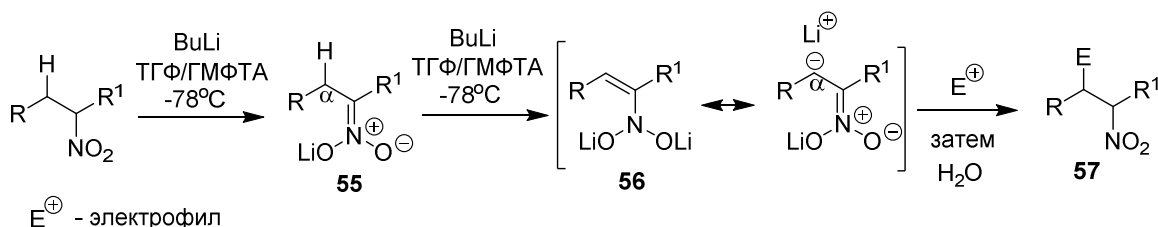
Схема 2.4.1



Кроме того, карбанионы **53**, образующиеся при депротонировании шестичленных циклических нитронатов **52**, быстро распадаются по схеме ретро-[4+2]-циклоприсоединения в ен-оксиды **54** (Схема 2.4.1, уравнение (2)) [67].

Зеебах предложил элегантное решение проблемы элиминирования оксигруппы в анионах типа **51** за счет использования литиевых нитронатов. В этом подходе нитроалканы при обработке *n*-бутиллитием дают литиевые нитронаты **55**, действие на которые второго эквивалента бутиллития приводит к стабильным при -78°C дилитиевым *N,N*-бис(окси)енаминам **56** (т.н. “суперенаминам”) (Схема 2.4.2) [68].

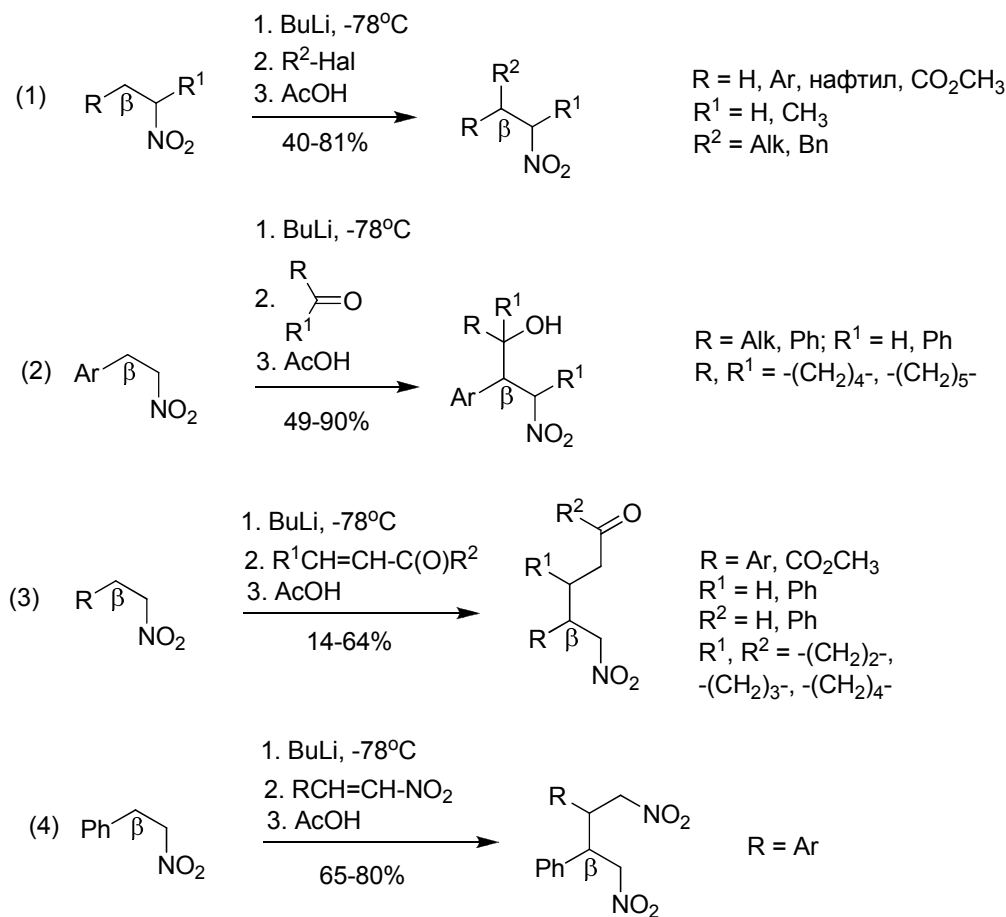
Схема 2.4.2



Эти дианионы легко реагируют с различными электрофилами, такими как алкилгалогениды [68-70], альдегиды, кетоны [68-70] и акцепторы Михаэля – α,β -ненасыщенные карбонильные соединения [69, 70] и нитроалкены [68] (Схемы 2.4.2 и 2.4.3). После кислотной обработки выделяемыми продуктами сочетания являются β -замещенные нитросоединения **57**. Следует отметить, что в процесс могут

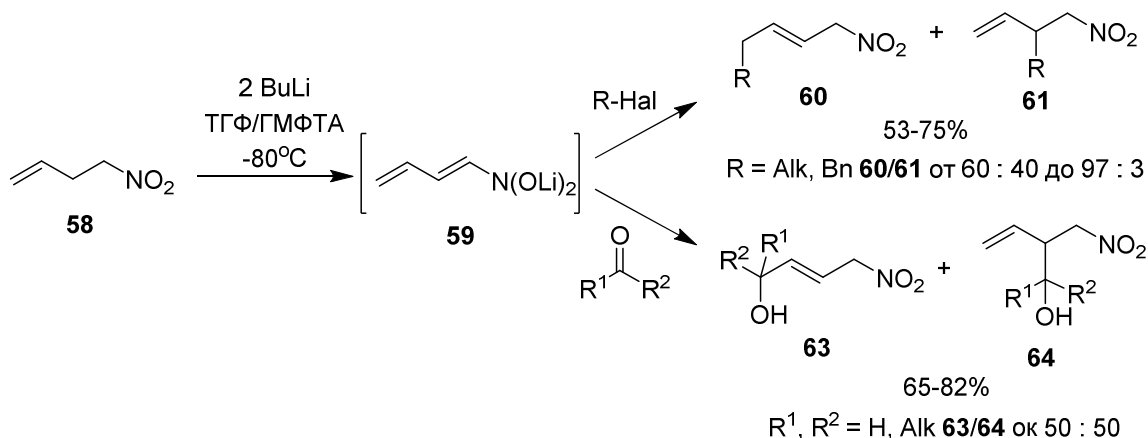
вовлечены не только нитросоединения, содержащие активирующий заместитель при β -углеродном атоме ($R = Ar, CO_2CH_3$), но и обычные нитроалканы, такие как 2-нитропропан ($R = H$ на Схеме 2.4.3) [68, 69]. Фактически, данную группу превращений можно рассматривать как способ C–H функционализации β -положения алифатических нитросоединений.

Схема 2.4.3



Нитросоединения с винильной группой в β -положении (**58**) при литировании образуют сопряженные дианионы **59**, которые могут реагировать с электрофилами как β -, так δ -углеродными атомами (Схема 2.4.4) [71]. В реакциях с алкил- и бензилгалогенидами продукты δ -присоединения **60** преобладают над аддуктами **61**. В то же время, конденсация с алифатическими альдегидами и кетонами приводит к практически эквимольным смесям изомерных аддуктов β - и δ -присоединения **63** и **64**.

Схема 2.4.4



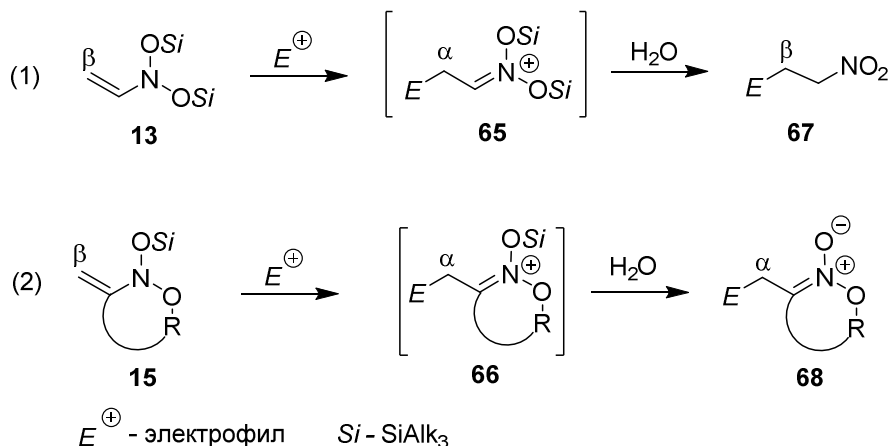
2.4.2. Присоединение электрофилов к *N,N*-бис(силокси)енаминам и *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминам

Очевидно, что сложность реализации α -С-нуклеофильных свойств нитронатов заключается в их низкой С–Н кислотности и трудности генерации соответствующих карбанионов. С другой стороны, *N,N*-бис(окси)енамины **13** и **15**, получающиеся при силилировании нитронатов (Схема 2.2.5) являются удобными и стабильными эквивалентами вышеуказанных карбанионов.

Присоединение электрофилов к *N,N*-бис(окси)енаминам **13** и **15** систематически изучено в работах Иоффе и Дильмана [7, 72-75], которые показали, что этот процесс является удобным способом получения α -замещенных нитронатов и β -замещенных нитроалканов.

Общая схема взаимодействия *N,N*-бис(окси)енаминов **13** и **15** с электрофилами представлена на Схеме 2.4.5. Присоединение электрофила происходит по более электронодонорному β -углеродному атому енаминов **13** и **15** с образованием *N,N*-бис(окси)иминиевых катионов **65** и **66**, которые в ряде случаев могут быть зафиксированы спектрально [7]. Их десилилирование путем водно-щелочной (или спиртово-щелочной) обработки приводит к соответствующим замещенным нитроалканам **67** или циклическим нитронатам **68**.

Схема 2.4.5



Следует отметить, что из-за присутствия двух окси-групп у атома азота нуклеофильность бис(окси)енаминов **13** и **15** заметно ниже нуклеофильности классических енаминов [7, 8]. В частности, не удастся провести их алкилирование ни метилиодидом, ни бензилбромидом [4].

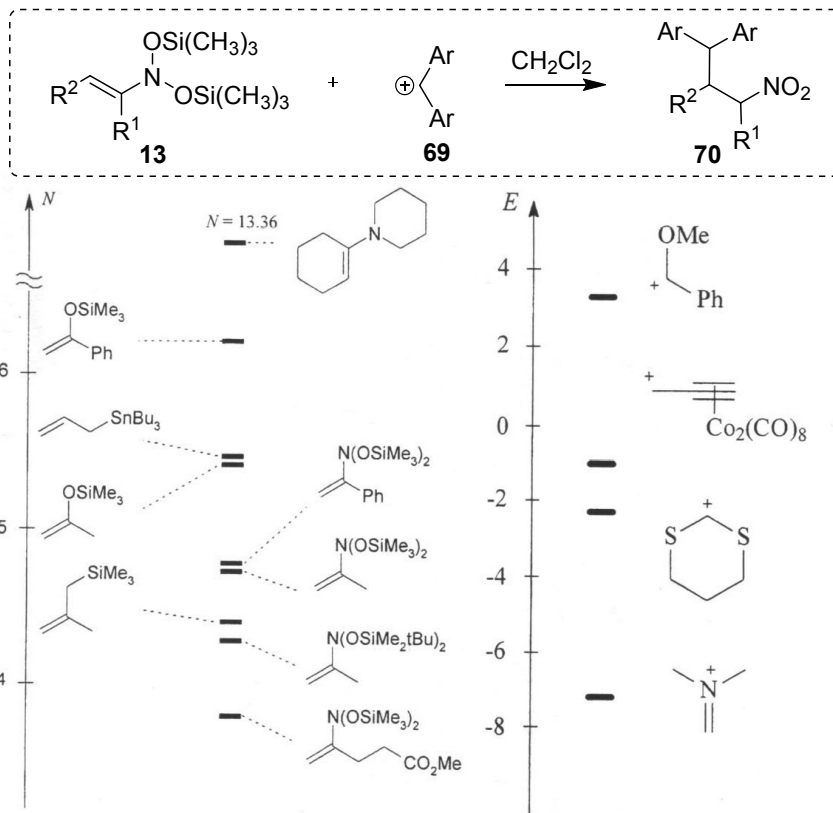
В работе [7] с целью определения границ применимости *N,N*-бис(окси)енаминов **13** в реакциях с электрофилами, было проведено специальное измерение их нуклеофильности с помощью метода Майера [76]. Этот метод основан на измерении кинетики взаимодействия субстрата с набором реперных электрофилов.* В данном случае в качестве таких электрофилов были использованы диарилметановые карбокатионы **69** с известными параметрами электрофильности *E* (Схема 2.4.6) [7]. Катионы **69** брались в виде стабильных тетрафторборатных солей, или же генерировались действием триметилсилилтрифлата на соответствующие хлориды Ar₂CHCl, ацетаты Ar₂CHОAc или триметилсилиловые эфиры Ar₂CHOSi(CH₃)₃. В результате реакции электрофильного присоединения получались нитро-производные **70**.

* Согласно методу Майра, кинетика взаимодействия нуклеофила с электрофилом может быть описана линейным уравнением (1):

(1) $\lg k (20^\circ\text{C}) = s(E + N)$

где *k* - константа скорости реакции, *N* - параметр нуклеофильности, *E* - параметр электрофильности, *s* - нуклеофил-специфичный параметр, не зависящий от природы электрофильной компоненты, и имеющий величину от 0.6 до 1.2). Измерение скорости взаимодействия исследуемого нуклеофила с рядом реперных электрофилов позволяет получить значение нуклеофильности *N*. Значения параметров *E* и *N* позволяют полуколичественно рассчитать константу скорости реакции для выбранной пары нуклеофил-электрофил и оценить таким образом возможность их взаимодействия.

Схема 2.4.6

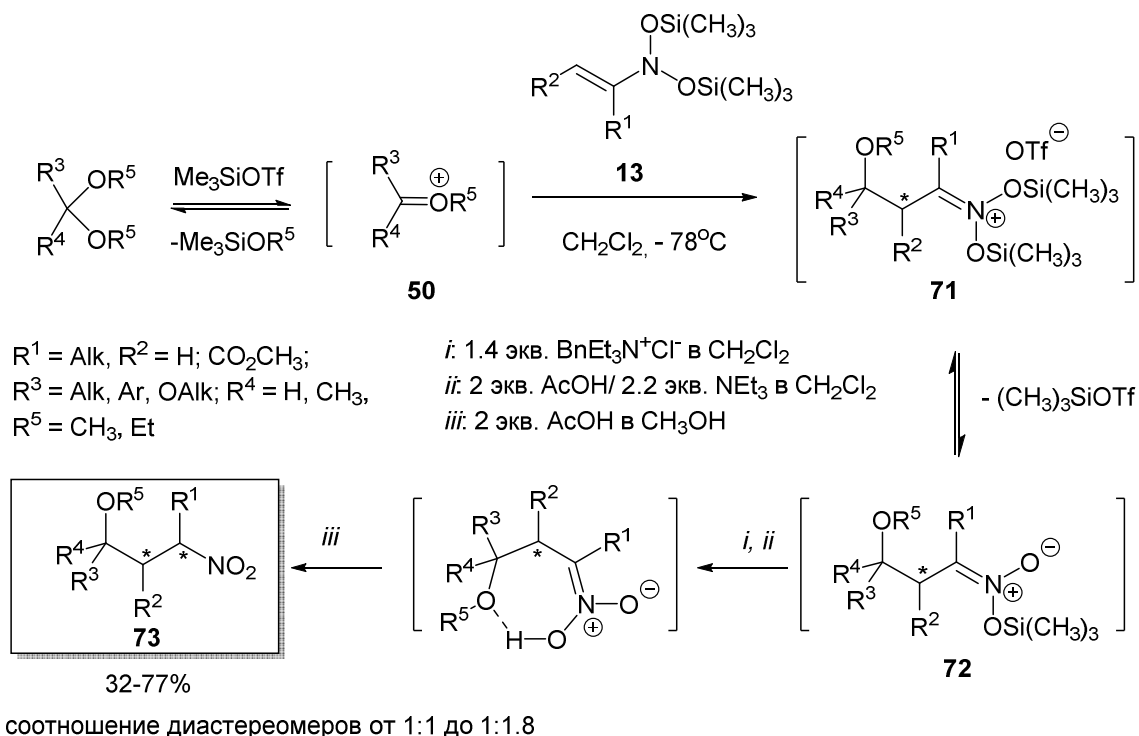


На Схеме 2.4.6 графически представлены значения нуклеофильности и электрофильности по Майру для *N,N*-бис(окси)енаминов **13** и некоторых классических электрофилов и нуклеофилов. Как видно из этих данных, нуклеофильность енаминов **13** примерно на 9 порядков меньше нуклеофильности обычных *N,N*-диалкиленаминов, и составляет от 4 до 5.5 единиц по шкале Майра, что близко к силиленолятам и аллилсиланам [7]. Поэтому *N,N*-бис(окси)енамины **13** могут взаимодействовать с приемлемой скоростью только с электрофилами, имеющими параметр *E* более -9 по шкале Майра (в этом случае константа скорости при 20°C должна составлять $\sim 10^{-5} \text{ л·моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ и более) [77]. Таким образом, только сильные электрофилы, такие как стабилизированные карбокатионы, могут эффективно присоединяться по двойной связи углерод-углерод *N,N*-бис(окси)енаминов **13**.

2.4.2.1 Присоединение стабилизированных карбокатионов к *N,N*-бис(силокси)енаминам

Как и рассмотренные ранее *N*-силоксиенамины, *N,N*-бис(силокси)енамины **13** легко реагируют с карбоксониевыми катионами **50**, генерируемыми из ацеталей под действием кислот Льюиса (Схема 2.4.7) [72]. Продуктами этой реакции являются γ -алкокси-замещенные нитросоединения **73**, получающиеся, как правило, с высокими выходами.

Схема 2.4.7



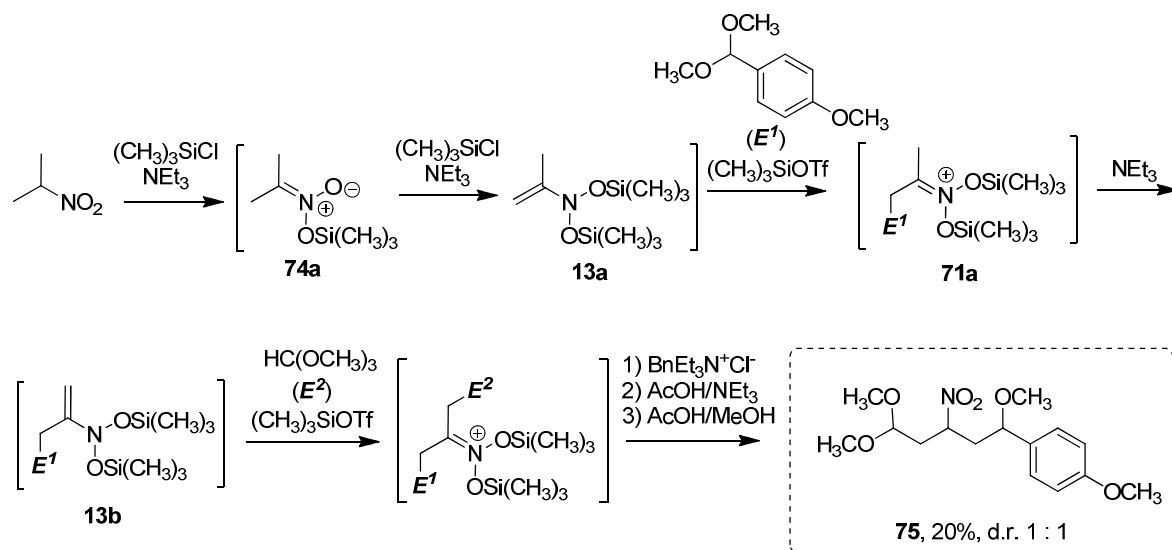
Поскольку и сами *N,N*-бис(силокси)енамины **13**, и первичные продукты их реакции с электрофилами – силилнитронаты **72** – неустойчивы к действию кислот Льюиса [2], генерация карбоксониевых катионов **50** из ацеталей должна проводиться в очень мягких условиях. Успешное сочетание *N,N*-бис(окси)енаминов **13** с ацеталами возможно лишь при низких температурах (-78°C) с использованием силильной кислоты Льюиса (CH₃)₃SiOTf в стехиометрическом количестве. В результате электрофильного присоединения карбоксониевого катиона **50** к молекуле *N,N*-бис(окси)енамина **13** образуется иминиевый ион **71**. Для его мягкого десилилирования в нитронат **72** в реакционную

смесь добавляется $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$. Последующий протолиз образующихся силилнитронатов **72** приводит к стабильным продуктам сочетания – γ -алкоксинитросоединениям **73**. Следует отметить, что при использовании интернальных *N,N*-бис(окси)енаминов **13** ($\text{R}^2 \neq \text{H}$) и прохиральных ацеталей ($\text{R}^3 \neq \text{R}^4$) заметной стереоизбирательности в реакции не наблюдалось [72].

Основным ограничением реакции является невозможность синтеза продуктов сочетания ацеталей с бис(силокси)енаминами **13**, полученными из первичных нитросоединений ($\text{R}^1 = \text{H}$). В этом случае соответствующие бис(силокси)иминиевые катионы **71** оказываются более реакционноспособными по отношению к исходным бис(окси)енаминам **13**, чем карбоксониевые катионы **50** [72].

На основе кислотно-промотируемой реакции бис(окси)енаминов **13** с ацеталами был предложен простой метод функционализации обеих метильных групп 2-нитропропана (Схема 2.4.8) [72].

Схема 2.4.8

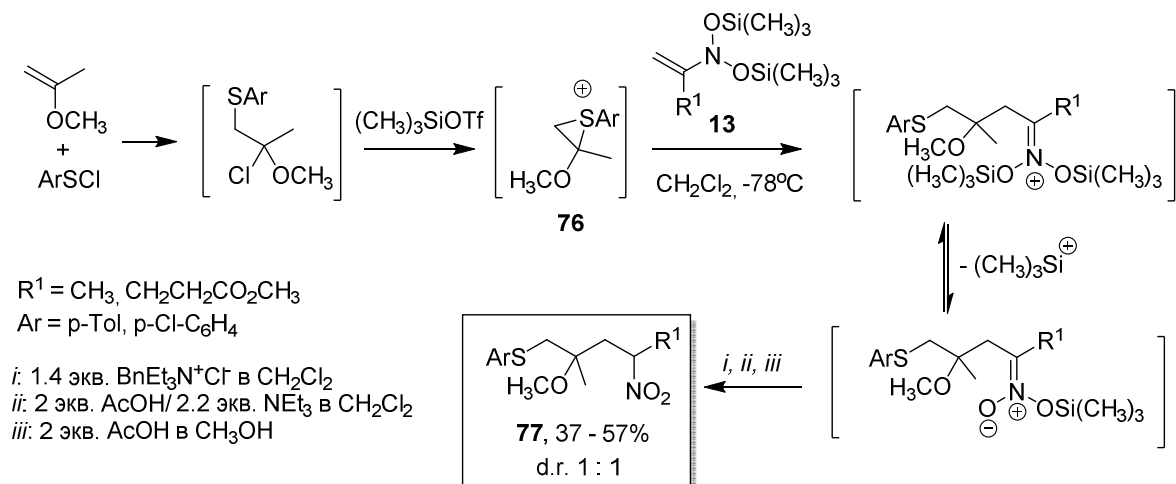


На первом этапе 2-нитропропан трансформируется в соответствующий *N,N*-бис(окси)енамин **13a** путем силилирования через промежуточное образование силилнитроната **74a**. Взаимодействие **13a** с первым ацеталем (электрофил E^1) приводит к *N,N*-бис(силокси)иминиевому иону **71a**, который при обработке триэтиламином образует новый *N,N*-бис(силокси)енамин **13b**. Последний далее

вовлекался в реакцию со вторым электрофилом E^2 (метилортоформиатом), давая после протолиза функционализированное нитросоединение **75** с общим выходом 20% (смесь диастереомеров в соотношении 1:1, Схема 2.4.8). Необходимо подчеркнуть, что все эти превращения, приводящие к двойной функционализации 2-нитропропана, проводились по *one pot* процедуре путем последовательного прибавления необходимых реагентов в реактор [72].

Другим типом С-электрофилов, изученных в реакции с *N,N*-бис(силокси)енаминами, были эписульфониевые катионы **76**, генерируемые из метоксипропена, арилсульфенилхлоридов и $(CH_3)_3SiOTf$ при $-78^\circ C$ (Схема 2.4.9) [73]. Продукты сочетания – функционализированные нитросоединения **77** – образуются с высокими и умеренными выходами, как правило, в виде эквимольных смесей диастереомеров.

Схема 2.4.9



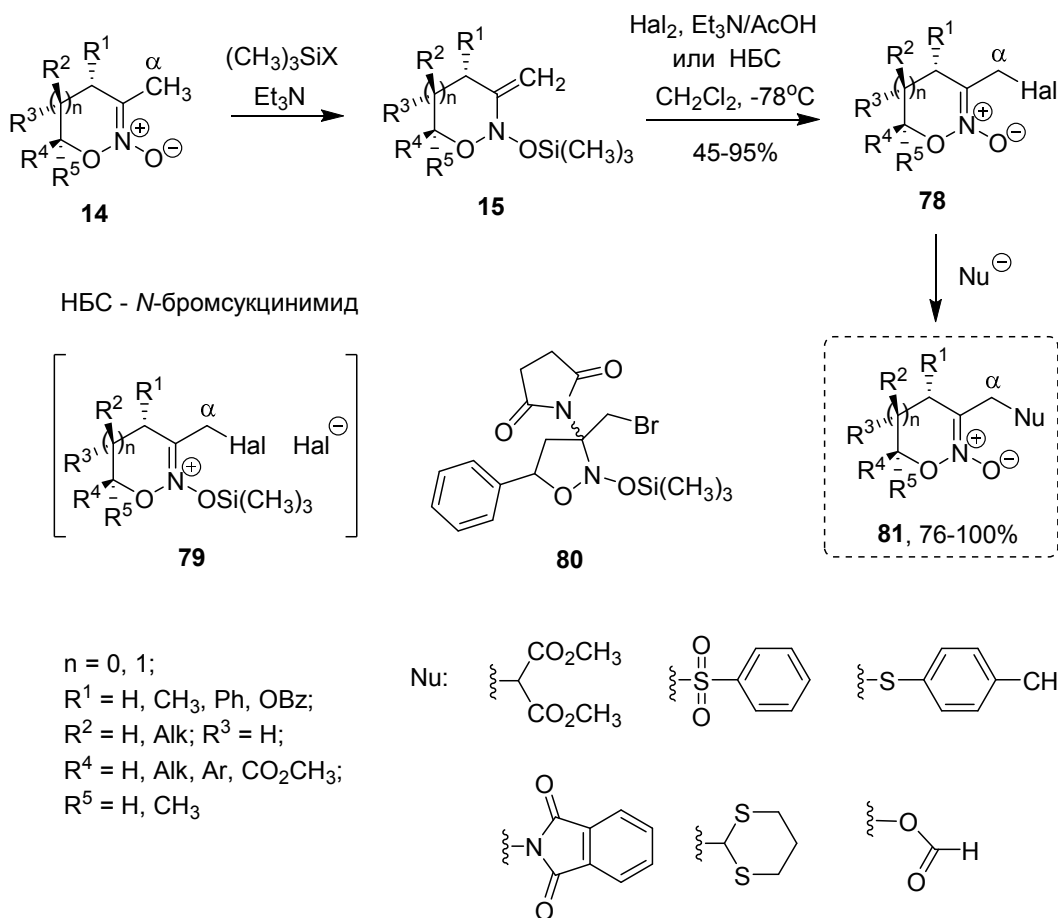
Как и в реакции с ацетальми, здесь также накладываются ограничения на использование *N,N*-бис(силокси)енаминов из первичных нитросоединений ($R^1 \neq H$). Кроме того, в реакцию не вступают α -незамещенные виниловые эфиры (этилвиниловый эфир, дигидропиран). Авторы [73] полагают, что в этих условиях менее стабилизированные незамещенные эписульфониевые катионы **76** не генерировались. Повышение температуры процесса приводило к разложению *N,N*-бис(окси)енаминов **13** под действием триметилсилилтрифлата.

2.4.2.2 Взаимодействие *N,N*-бис(силокси)енаминов с другими электрофилами

Помимо С-электрофилов, в реакциях с *N,N*-бис(силокси)енаминами **13** и **15** были изучены некоторые гетероэлектрофилы, а именно, галогены [74] и арилсульфенилхлориды [73]. Эти электрофилы обладают достаточно высокой активностью, поэтому применение кислот Льюиса здесь не требуется.

N-Алкокси,*N*-силоксиенамины **15**, полученные силилированием циклических нитронатов **14**, гладко реагируют с элементарными галогенами (бромом и иодом) или *N*-бромсукцинимидом (НБС) в хлористом метиле при -78°C в присутствии триэтиламина и уксусной кислоты с образованием соответствующих α -галогензамещенных нитронатов **78** [75, 78] (Схема 2.4.10).

Схема 2.4.10



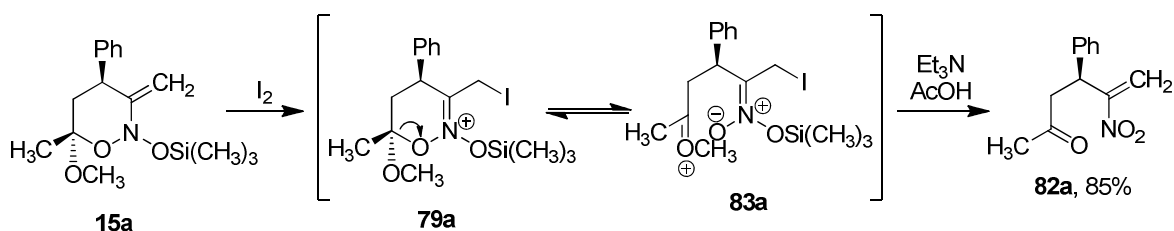
Присутствие в реакционной смеси ацетат-аниона необходимо для десилилирования промежуточно образующегося *N,N*-бис(силокси)иминиевого

катиона **79** и связывания образующегося галогенсилана Me_3SiX , вызывающего протекание побочных реакций. Участие интермедиатов типа **79** в процессе подтверждается выделением продуктов их перехвата на сукцинимид-анион – нитрозоацеталей **80** – при бромировании пятичленных циклических *N,N*-бис(окси)енаминов **15** ($n = 0$) с помощью НБС.

Галоген в нитронатах **78** может быть легко замещен на различные С, N и S-нуклеофилы с образованием продуктов **81**. Таким образом, трехстадийная последовательность, показанная на Схеме 2.4.10 может рассматриваться как удобный способ функционализации α -положения циклических нитронатов [75, 78].

В случае шестичленных циклических *N,N*-бис(окси)енаминов **15**, несущих алкоксильный заместитель реакция галогенирования приводит не к галогеннитронатам типа **78**, а к функционализированным нитроалкенам **82** (см. пример на Схеме 2.4.11). Причиной здесь, по-видимому, является легкое раскрытие 1,2-оксазинового цикла в иминиевом катионе **79a** с образованием кабоксониевого катиона **83a**. Последний в результате отщепления триметилсилилиодида и деметилирования под действием ацетата триэтиламмония превращается в нитроалкен **82a**.

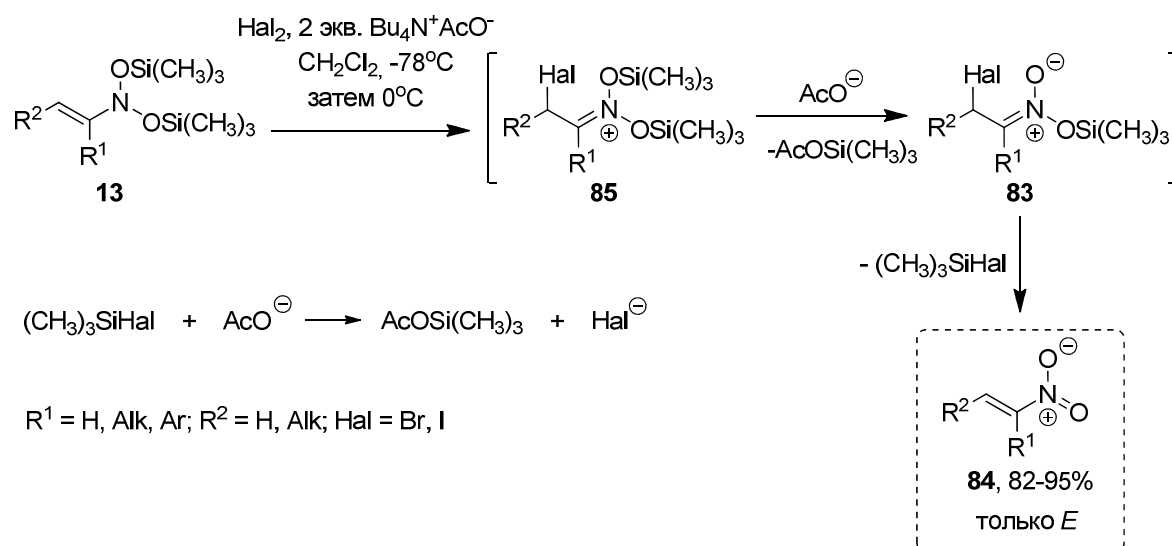
Схема 2.4.11



Сопряженные нитроалкены получают также при галогенировании ациклических *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** элементарными бромом и иодом в хлористом метиле при -78°C в присутствии ацетата тетрабутиламмония [74] (Схема 2.4.12). Образующиеся первоначально α -галогензамещенные силилнитронаты **83** не могут быть выделены, т.к. они быстро отщепляют молекулу триметилсилилгалогенида, давая соответствующие сопряженные нитроалкены **84**. В процесс могут успешно вовлекаться разнообразные терминальные и интернальные *N,N*-бис(силокси)енамины **13**, в том числе, полученные из

первичных нитросоединений (сравни с присоединением карбоксониевых катионов к **13**, Схема 2.4.7 и обсуждение к ней). В этом случае образующиеся реакционноспособные *N,N*-бис(силокси)иминиевые катионы **85** ($R^1 = H$) быстро десилилируются под действием ацетат-аниона в нитронаты **83** и поэтому не вступают в побочный процесс сочетания с исходными *N,N*-бис(окси)енаминами **13**. Конечные нитроалкены **84** образуются с высокими выходами, причем исключительно в виде *E*-изомеров.

Схема 2.4.12



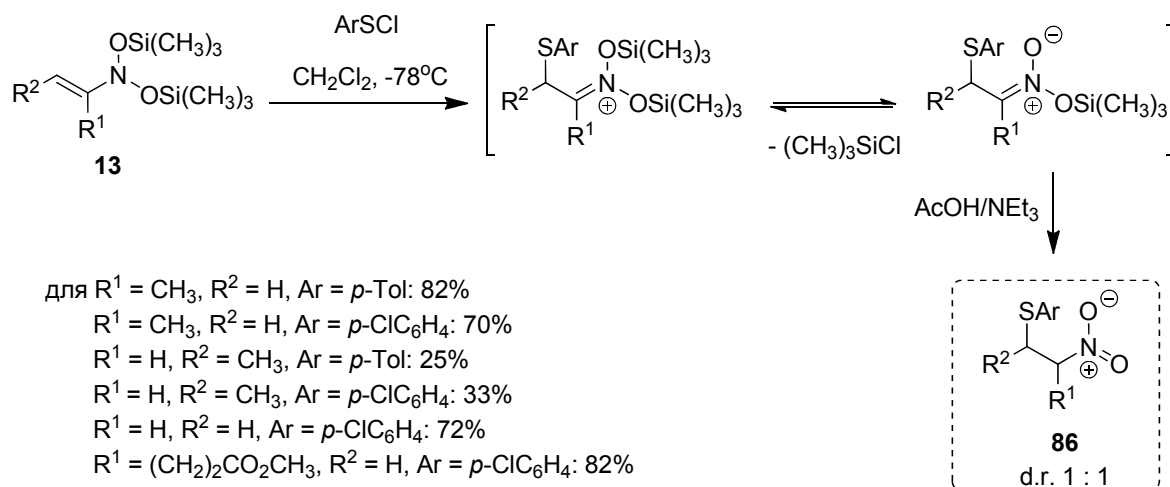
Суммарно, процесс галогенирования, показанный на Схеме 2.4.12, можно рассматривать как окисление нитрозоацетального фрагмента в нитро-группу, или же как двухстадийное дегидрирование углеродного скелета в алифатических нитросоединениях – предшественниках енаминов **13** [74]. Помимо данного метода, прямое селективное окисление нитроалканов в нитроалкены раньше осуществлялось только с использованием селеновых реагентов на ограниченном числе примеров, при этом удавалось достичь лишь умеренных выходов [79].

Хотя в двух рассмотренных выше случаях (Схемы 2.4.11 и 2.4.12) не происходит функционализации α -углеродного атома нитронатов (или β -углеродного атома нитроалкана), результирующие сопряженные нитроалкены могут быть легко модифицированы за счет различных процессов присоединения по кратной связи. Так, являясь сильными акцепторами Михаэля, они могут легко реагировать с нуклеофилами по двойной связи, а также выступать в роли

гетеродиенов и диенофилов в реакциях Дильса-Альдера [3, 80]. Все эти превращения приводят к разнообразным функционализированным нитросоединениям и нитронатам в диастерео- и энантиомерно чистом виде. Благодаря этому реакции галогенирования *N,N*-бис(окси)енаминов **13** могут представлять интерес для применения в направленном органическом синтезе.

Близкими аналогами галогенов в реакциях с алкенами являются органические сульфенилгалогениды. Эти электрофилы гладко реагируют с *N,N*-бис(силокси)енаминами **13** при -78°C , приводя к β -(арилтио)нитросоединениям **86** (Схема 2.4.13) [73]. В эту реакцию, как и в реакцию галогенирования, успешно вовлекаются *N,N*-бис(силокси)енамины **13**, генерированные не только из вторичных, но и из первичных нитросоединений ($\text{R}^1 = \text{H}$). Отметим, что в случае интернальных енаминов ($\text{R}^2 \neq \text{H}$) продукты **86** получают в виде эквимольных смесей диастереоизомеров.

Схема 2.4.13



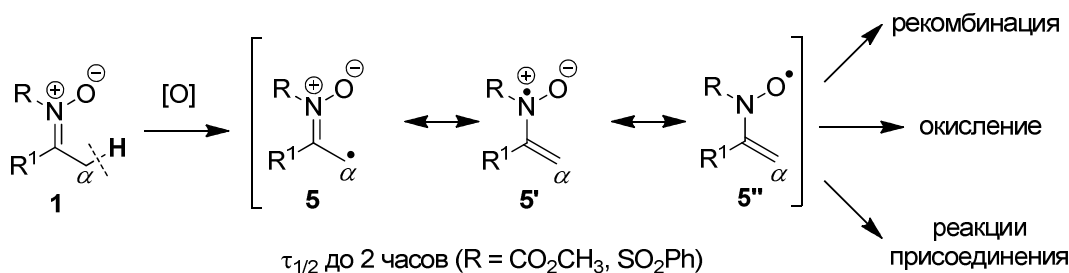
2.5. Нитроны и нитронаты как α -С-радикальные синтоны

Теоретически нитронная и нитронатная функции должны эффективно стабилизировать неспаренный электрон в α -положении за счет образования сопряженных нитроксильных структур, тем самым создавая возможности для разнообразных радикальных трансформаций. Однако, если для нитронов подобные реакции занимают важное место среди способов функционализации α -положения

[33, 81-84], то для нитронов радикальные процессы с участием α -углеродного атома практически не известны.

В результате взаимодействия нитронов **1** с радикальными реагентами или неорганическими окислителями происходит отщепление атома водорода от α -углеродного атома с образованием радикала **5**. В структуре **5** неспаренный электрон локализован не только на атоме углерода, но и на атомах азота и кислорода, что отражается винилнитроксильными структурами **5'** и **5''** (Схема 2.5.1).

Схема 2.5.1



Из-за наличия спиновой плотности на атоме углерода, виниламининоксильные радикалы значительно более реакционноспособны, чем обычные нитроксильные, и легко вступают в дальнейшие трансформации [83]. Время жизни радикалов **5**, как правило, очень мало, однако при наличии стабилизирующего электроноакцепторного заместителя R, оно может быть достаточным для их наблюдения спектральными методами [85].

Винилнитроксильные радикалы **5** могут вступать в радикальные реакции присоединения, приводящие в результате к продуктам радикального замещения атома водорода в исходных нитронах на гетероатом. В присутствии окислителей, возможно дальнейшее окисление радикалов **5** с образованием катионов, реагирующих далее с подходящим нуклеофилом. В отсутствие радикальных перехватчиков радикалы **5** димеризуются, как правило, своими C-концами. Наконец, для радикальных интермедиатов **5** характерны реакции присоединения по кратной связи, приводящие к образованию стабильных нитроксильных радикалов.

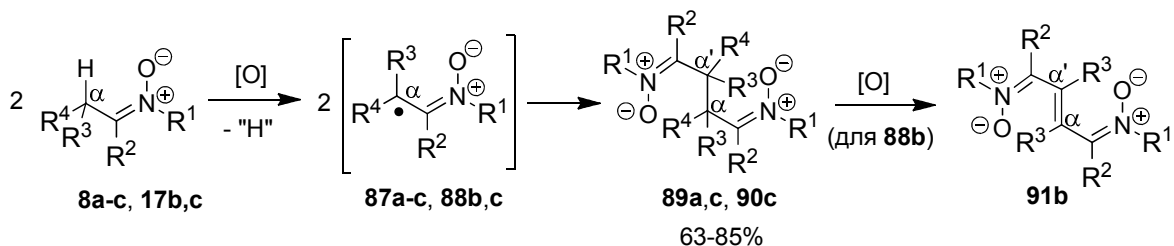
С другой стороны, в некоторых работах по изучению радикальных реакций нитронов предполагается, участие их таутомеров – *N*-оксиенаминов – в качестве

ключевых интермедиатов [81, 82]. В этой ситуации имеется интерес к стабильным и легкодоступным силиловым эфирам таутомеров нитронов и нитронатов (*N*-окси- и *N,N*-бис(окси)енаминам) как к субстратам для реакций радикального присоединения по кратной связи [39, 86]. В этих реакциях наиболее полно проявляется способность нитронов и нитронатов выступать в качестве α -С-радикальных синтонов.

2.5.1 Реакции радикальной димеризации нитронов

При окислении нитронов **8** и **17** диоксидом свинца или пероксидом никеля в разбавленных растворах генерируются соответствующие винилнитрооксидные радикалы **87** и **88** (Схема 2.5.2) [83]. Время жизни радикалов **87a,b** и **88c** достаточно для их обнаружения методом ЭПР. Радикалы **87c** и **88b** зафиксировать нельзя, так как они быстро вступают в реакции с предшествующими им нитронами **8c** и **17b**, соответственно, с образованием продуктов спин-захвата (см. раздел 2.5.2).

Схема 2.5.2

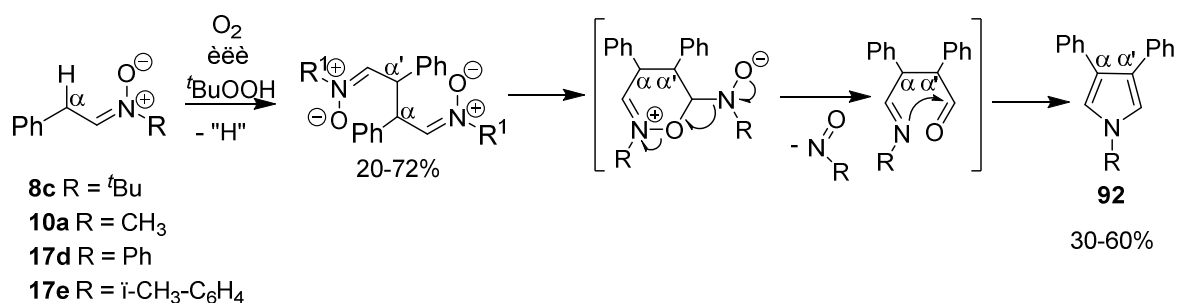


8a, 87a, 89a : $R^1 = tBu$, $R^2 = COOCH_3$, $R^3 = COOCH_3$, $R^4 = H$
8b, 87b: $R^1 = tBu$, $R^2 = H$, $R^3 = 3,5-tBu_2C_6H_3$, $R^4 = 3,5-tBu_2C_6H_3$
8c, 87c, 89b: $R^1 = tBu$, $R^2 = H$, $R^3 = Ph$, $R^4 = H$
17b, 88b, 91b: $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, $R^3 = Ph-CO$, $R^4 = H$
17c, 88c, 90c: $R^1 = Ph$, $R^2 = H$, $R^3 = Ph-CO$, $R^4 = Ph$

Радикалы **87a,c** и **88c** легко вступают в реакции димеризации своими α -С-концами с образованием динитронов **89a,c** и **90c**, соответственно, с хорошими выходами [83-85]. Димер **90b** выделить не удалось, т.к. он сразу окислялся до ен-нитронов **91b** (Схема 2.5.1), а для стерически нагруженного радикала **87b** образования димера вообще не наблюдалось [83].

Образующиеся димеры нитронов не всегда стабильны и могут претерпевать дальнейшие более глубокие превращения. Так, димеры полученные окислением нитронов **8c**, **10a**, **17d** и **17e** кислородом или *трет*-бутилгидропероксидом, медленно разлагаются с образованием соответствующих пирролов **92** (при нагревании скорость разложения увеличивается) (Схема 2.5.3). Механизм образования пирролов включает последовательную внутримолекулярную циклизацию одной нитронной группы на другую, отщепление нитрозосоединений R-NO с образованием промежуточных альдиминов и их циклизацию в пирролы по типу реакции Пааля-Кнорра [84].

Схема 2.5.3

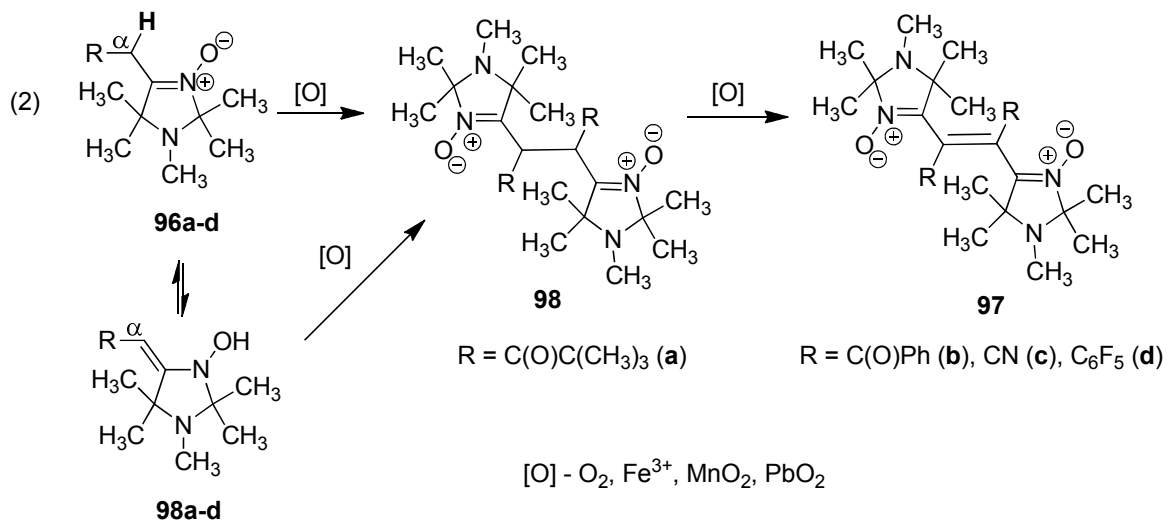
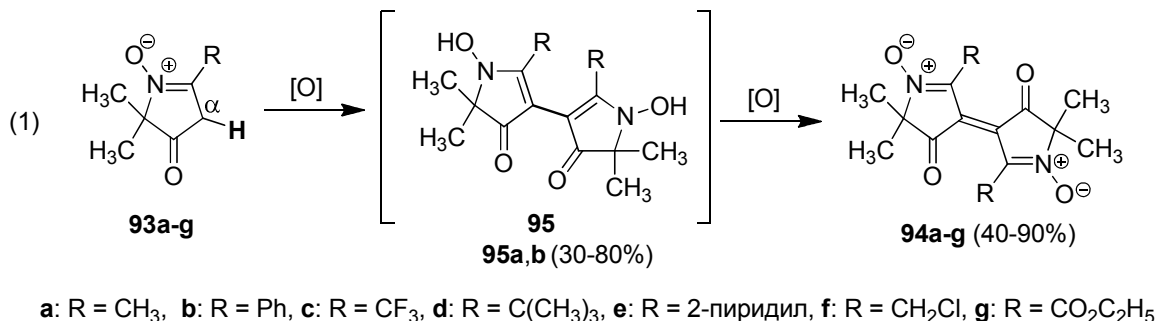


Циклические пирролин *N*-оксиды **93**, содержащие карбонильную группу в β -положении по отношению к нитронной группе, легко окисляются кислородом воздуха, солями трехвалентного железа и диоксидами марганца и свинца. Реакция протекает за несколько минут и завершается образованием интенсивно окрашенных димеров алкилиденового типа **94** (Схема 2.5.4, уравнение (1)) [33]. Образование этих продуктов, очевидно, протекает через генерацию винилнитроксидных радикалов, их димеризацию α -С-концами с образованием аддуктов **95** и последующее окисление. В некоторых случаях промежуточные димеры **95** были выделены (например, **95a,b**). В присутствии диоксидов марганца или свинца они количественно окисляются в ен-нитроны **94a,b**.

Похожим образом 3-имидазолин-3-оксиды **96** (Схема 2.5.4, уравнение (2)), окисляются диоксидами марганца или свинца, образуя в конечном итоге димеры **97** (выход авторами [33] не сообщается). Окисление имидазолоксидов **96** протекает медленнее, чем производных пирролина **93** – и здесь, как правило, могут быть

легко выделены первоначальные продукты окисления – димеры **98** (в случае R – пивалоил продукт **98a** стабилен к дальнейшему окислению).

Схема 2.5.4

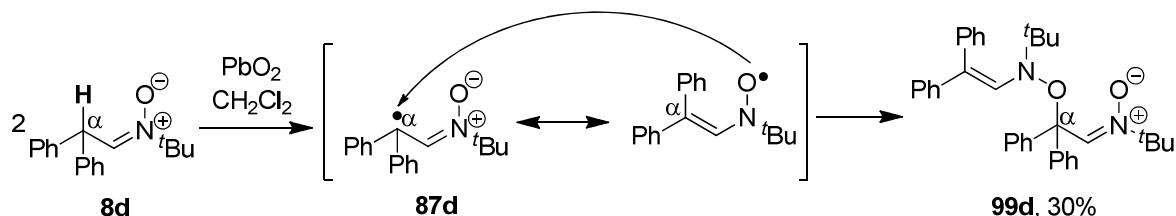


Стоит отметить, что образование димеров из циклических нитронов типа **96** возможно лишь, если заместитель R обладает выраженным отрицательным мезомерным эффектом. Попытки получить путем окислительной димеризации диоксиды **97**, в которых R – алкильный заместитель, атом галогена или азидо-группа, оказались безуспешными [33]. Авторы полагают, что винилнитроксильные радикалы генерируются при окислении не нитронов, а их таутомеров – N-оксиенаминов **98**, концентрация которых значительно выше, если заместитель R является электроноакцептором с -M эффектом.

Аурихом и соавторами описан один пример димеризации винилнитроксильных радикалов **87d**, генерированных из α-дифенилнитрона, своими α-C,O-концами с образованием димера **99d** (Схема 2.5.5) [82]. Причиной

здесь, по-видимому, являются пространственные трудности рекомбинации α -С, α -С-концами, создаваемые четырьмя фенильными группами.

Схема 2.5.5



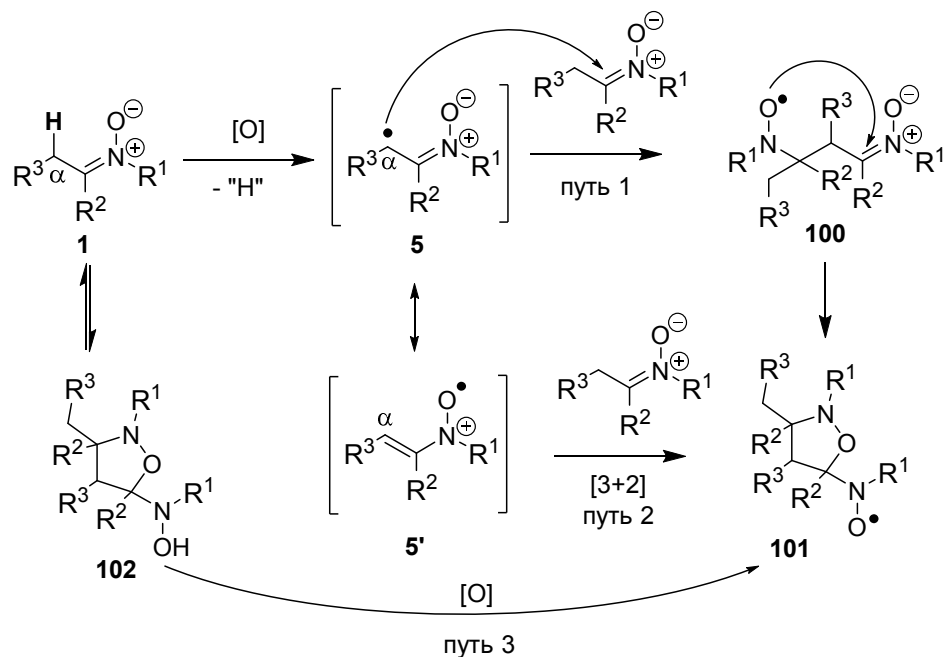
Таким образом, димеризация с образованием новой С–С или С–О связи в β -положении относительно винильной группы является основным направлением реакции винилнитроксидов, генерируемых при окислении нитронов.

2.5.2 Реакции присоединения винилнитроксидных радикалов к нейтральным молекулам

Винилнитроксильные радикалы, генерируемые при окислении нитронов, помимо процессов димеризации, легко вступают в реакции присоединения к нейтральным молекулам. Это приводит к насыщению двойной связи углерод-углерод и образованию стабильных нитроксильных радикалов. Одним из таких процессов является присоединение винилнитроксильных радикалов к исходным нитронам, изученный Аурихом и соавторами с помощью метода ЭПР (Схема 2.5.6) [85].

В результате реакции присоединения нитронов **1** к радикалам **5**, возникающим при окислении первых, образуются новые радикалы **100**, концентрация которых зависит от условий окисления и растворителя. Образование нитроксильных радикалов **100** является результатом присоединения β -углеродного атома винилнитроксидов **5** к α -углеродному атому соответствующих нитронов **1** (Схема 2.5.6, путь (1)). Внутримолекулярная циклизация радикалов **100** может давать нитроксилы **101**.

Схема 2.5.6

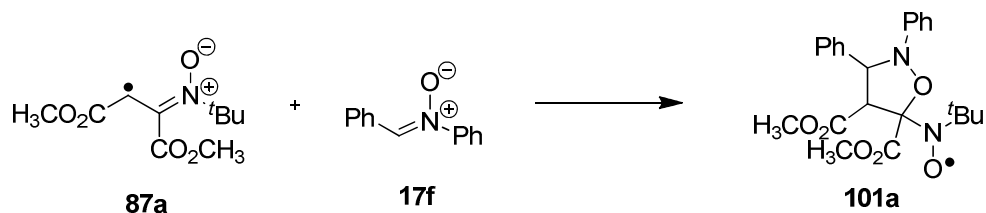


[O] - PbO₂ или пероксид никеля;

R¹ = ^tBu, Ar, C(CH₃)₂CN; R² = H, CO₂CH₃; R³ = Alk, Ph CO₂CH₃, C₆H₅SO₂

Альтернативными путями образования нитроксилов **101** являются 1,3-дипольное циклоприсоединение нитронов **1** к винилнитроксидам **5** (Схема 2.5.6, путь (2)), а также димеризация нитронов с образованием циклических димеров **102** и их последующее окисление (путь 3). Протекание реакции по пути (1) или (2) подтверждается образованием несимметричного нитроксильного радикала **101a** реакцией спин-захвата между нитроном **17f** и нитроксидом **87a** (Схема 2.5.7) [85].

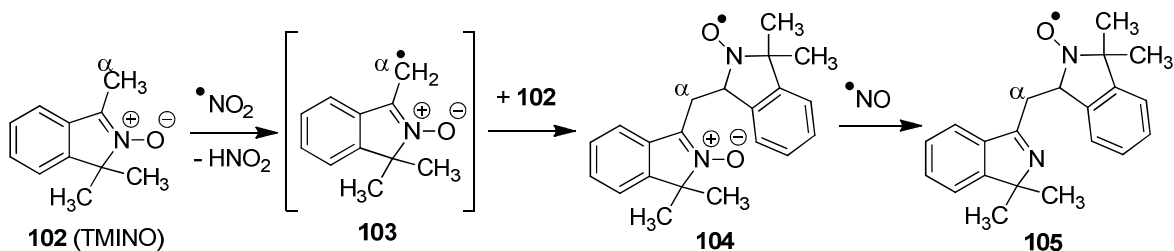
Схема 2.5.7



Присоединение винилнитроксильного радикала по α -углеродному атому нитрона наблюдалось методом ЭПР и для циклических субстратов (Схема 2.5.8) [87]. В частности, при окислении нитрона **102** (TMINO) диоксидом азота генерируется винилнитроксил **103**, который является коротко-живущим и присутствует в низких стационарных концентрациях. Реакция между радикалом

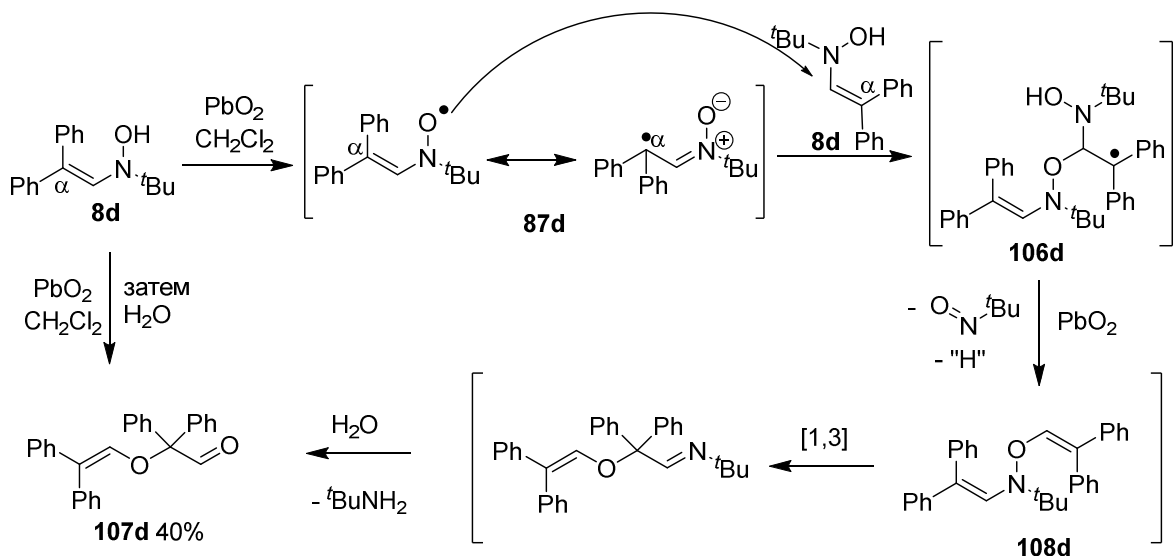
103 и TMINO приводит к более стабильному “димерному” нитрон-нитроксиду **104** [87]. В результате дезоксигенирования **104** под действием NO образуется пирролин-нитроксил **105** (Схема 2.5.8). Оба нитроксильных радикала генерируются в достаточно высоких концентрациях, как показано методом ЭПР.

Схема 2.5.8



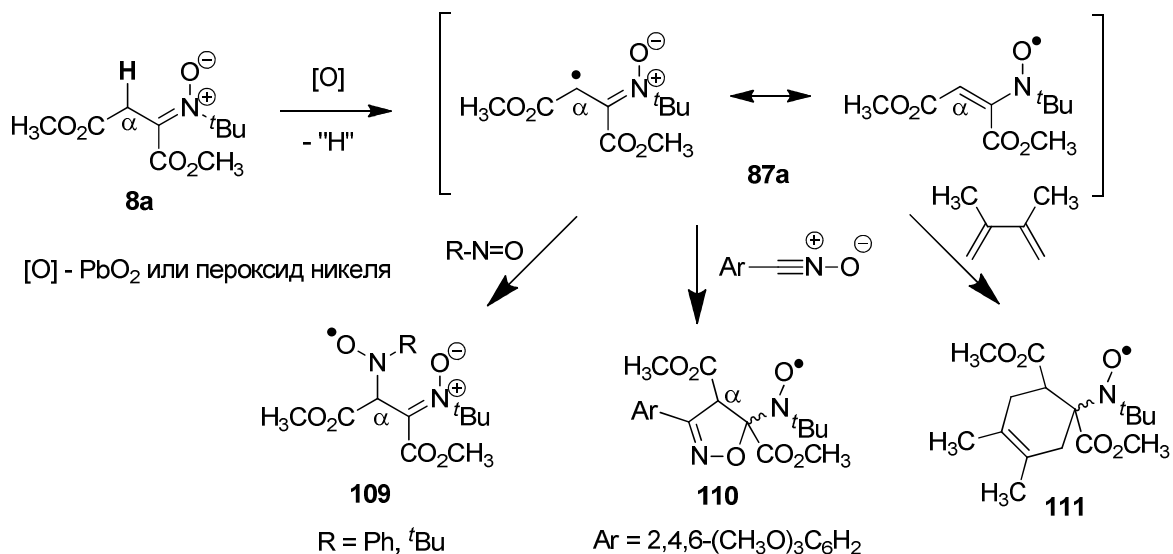
В случае винилнитроксильных радикалов, дважды замещенных по α -углеродному атому (в частности, **87d**), присоединение к нитронам протекает не α -С-, а менее стерически загруженным О-концом (Схема 2.5.9). При дальнейшем окислении возникающего спинового аддукта **106d** образуется альдегид **107d**. Этот процесс, вероятно, включает окислительное отщепление $^t\text{BuN=O}$ от **106b** с образованием дивинилгидроксиламина **108d**, который претерпевает [1,3]-сигматропную перегруппировку и после гидролиза дает альдегид **107d** [32, 83].

Схема 2.5.9



Помимо нитронов в реакции с винилнитроксильными радикалами могут вступать нитрозосоединения, нитрилоксиды и диены (Схема 2.5.10), приводя к формальным продуктам присоединения по двойной связи С,С нитроксила [83]. Так, в реакции винилнитроксила **87a** с нитрозосоединениями образуются нитроксильные радикалы **109**. При этом атом азота нитрозосоединения присоединяется по α -углеродному атому винилнитроксильного радикала. В реакциях с нитрилоксидами и диенами образуются циклические нитроксильные радикалы **110** и **111**, соответственно, в результате формального циклоприсоединения по двойной связи винилнитроксила **87a** (Схема 2.5.10). По мнению авторов [83], наиболее вероятно, что образование продуктов **110** и **111** протекает двухступенчато.

Схема 2.5.10



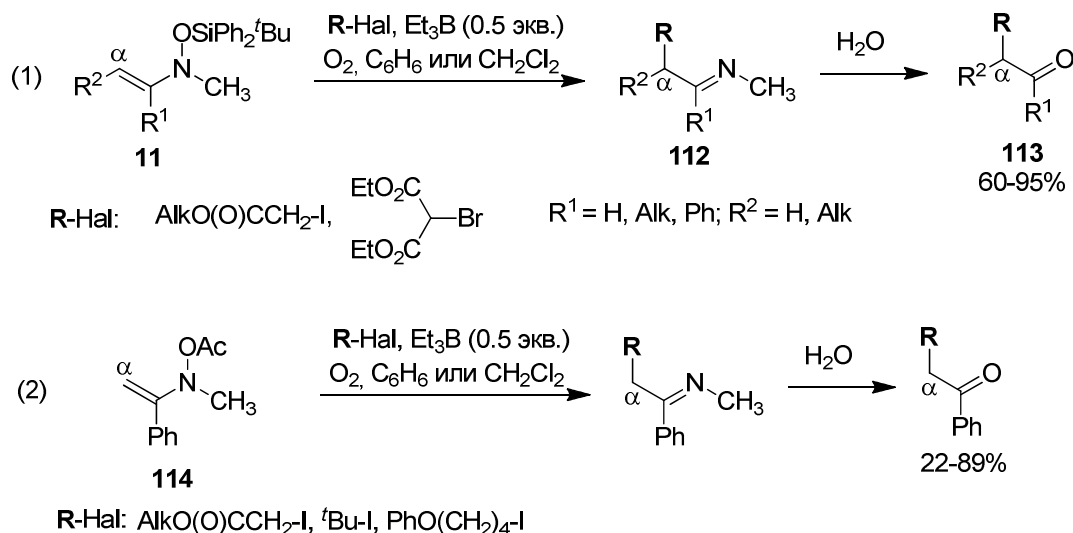
2.5.3 Радикальные реакции с участием силиловых эфиров таутомеров нитронов и нитронатов - *N*-(силокси)енаминов и *N,N*-бис(силокси)енаминов

Силиловые эфиры таутомеров нитронов и нитронатов также могут служить субстратами для радикальных реакций. В этих процессах после присоединения радикала по двойной связи углерод-углерод происходит гомолитический разрыв слабой связи N—O с выбросом R_3SiO -радикала.

Ким и соавторы [39] предложили процедуру радикального алкилирования *N*-оксиенаминов **11** действием алкил иодидов и бромидов в присутствии инициатора — системы триэтилбор- O_2 (Схема 2.5.11, уравнение (1)). Реакция приводит к α -

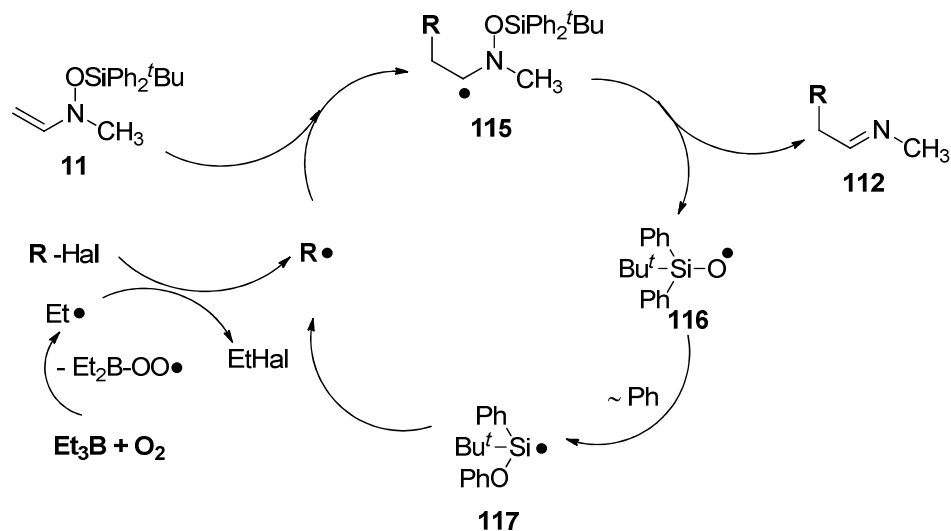
замещенным кетонам **113** после гидролиза промежуточно возникающих иминов **112**. В этих условиях в сочетание с галогенидами могут быть также вовлечены стабильные *N*-ацилоксиенамины **114** (Схема 2.5.11, уравнение (2)). Наиболее легко в реакции с *N*-ацилоксиенаминами **114** вступают алкилгалогениды, содержащие электроноакцепторные группы – этил броммалонат и алкилиодацетаты. В случае неактивированных субстратов выходы продуктов **113** не превышают 35%.

Схема 2.5.11



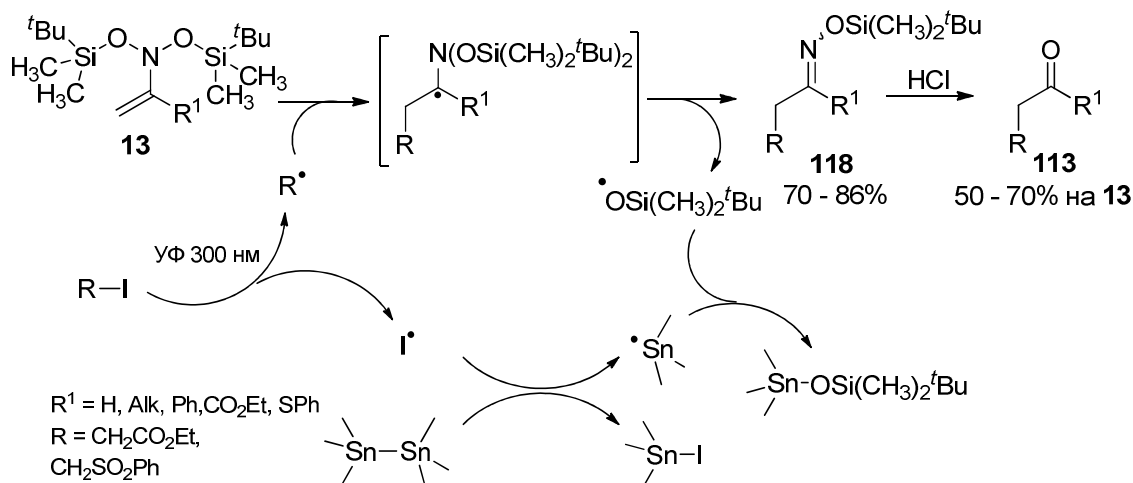
Механизм радикального алкилирования *N*-оксиенаминов включает три ключевые стадии (Схема 2.5.12): (1) инициирование реакции за счет переноса атома галогена от алкилгалогенида на этильный радикал, образующийся из триэтилбора и кислорода; (2) присоединение алкильного радикала R' по кратной связи углерод-углерод енамина **11** с последующим гомолитическим разрывом связи N–O в возникающем радикале **115**; (3) радикальная перегруппировка силоксильного радикала **116** в силильный **117**, который далее ведет цепной процесс.

Схема 2.5.12



Как и *N*-оксиенамины **11**, в реакции радикального присоединения легко вступают и *N,N*-бис(силокси)енамины **13**. Кимом и соавторами [86] успешно проведено радикальное алкилирование *N,N*-бис(окси)енаминов **13** алкилиодидами (Схема 2.5.13).

Схема 2.5.13

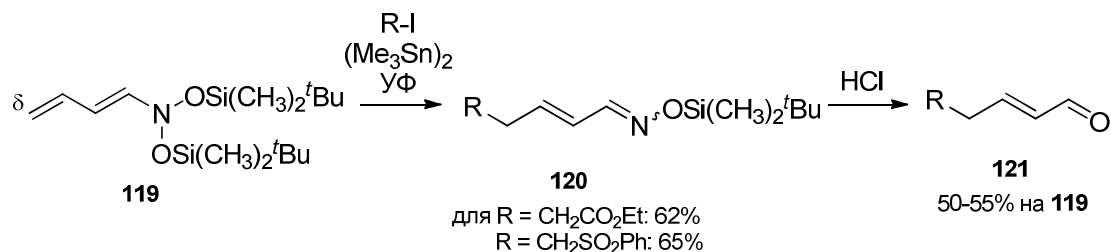


Генерация радикалов $\text{R}^\bullet$ из алкилиодидов проводилась в условиях УФ-облучения (300 нм) в присутствии гексаметилдистаннана как перехватчика атомарного иода и силоксильных радикалов. Присоединение радикала $\text{R}^\bullet$ к двойной связи углерод-углерод в **13** и последующее элиминирование радикала $^t\text{BuMe}_2\text{SiO}^\bullet$

приводило к образованию α -замещенных силиловых эфиров оксимов **118**. Их гидролиз соляной кислотой давал соответствующие α -замещенные кетоны **113** с выходом 50 – 70% на исходные *N,N*-бис(силокси)енамины **13** [86].

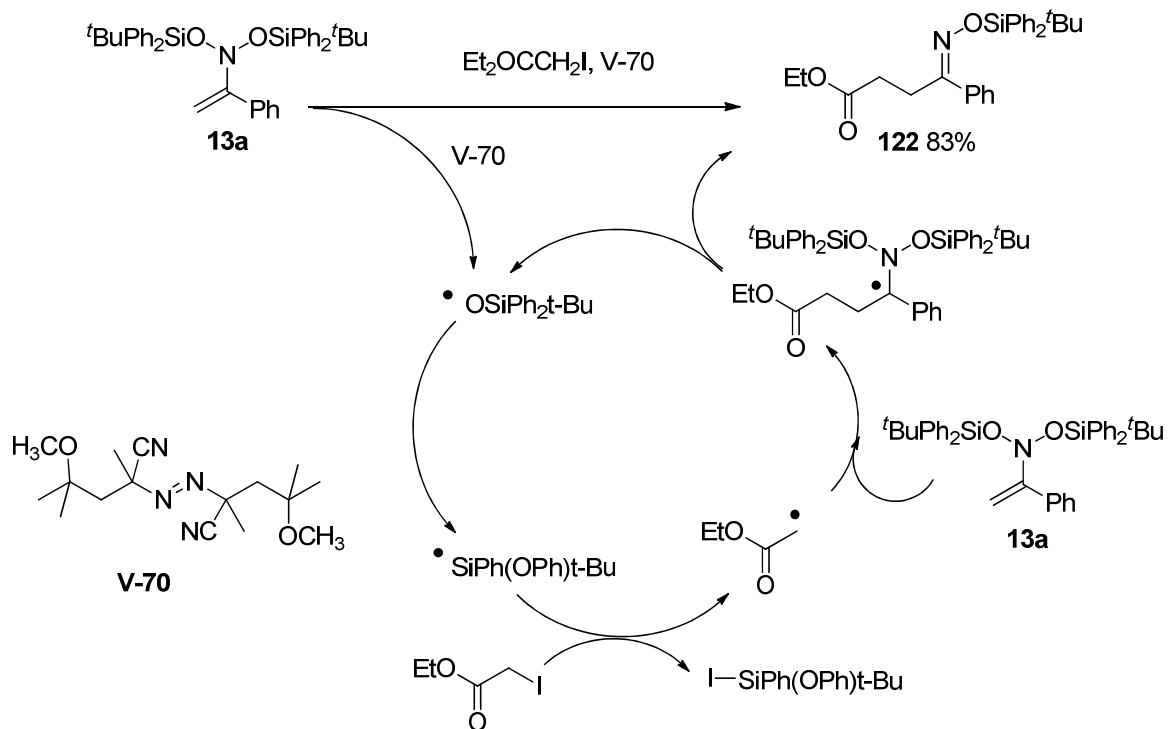
Бис(силокси)енамин **119**, содержащий терминальную двойную связь, сопряженную с енаминовой системой, подвергается радикальному алкилированию в δ -положение по отношению к *N,N*-бис(силокси)амино-группе с образованием силиловых эфиров оксимов еналей **120** (Схема 2.5.14) [86]. Последние могут быть гидролизрованы до соответствующих еналей **121**.

Схема 2.5.14



Радикальное алкилирование *N,N*-бис(окси)енаминов **13** может быть осуществлено и без использования высокотоксичных соединений олова (Схема 2.5.15) [86]. Для этого в качестве инициатора был использован азодинитрил V-70 (Схема 2.5.14), генерировавший радикал $^t\text{BuPh}_2\text{SiO}^\cdot$ из исходного *N,N*-бис(силокси)енамина **13a**. Силоксильный радикал $^t\text{BuPh}_2\text{SiO}^\cdot$ претерпевал перегруппировку с миграцией фенильной группы, давая более стабильный кремний-центрированный радикал $^t\text{BuPh}(\text{OPh})\text{Si}^\cdot$. Последний реагируя с этил-2-иодацетатом приводил к радикалу $\text{EtO}_2\text{CCH}_2^\cdot$, последующее присоединение которого к *N,N*-бис(окси)енамину **13a** давало конечный продукт **122** и новый радикал $^t\text{BuPh}_2\text{SiO}^\cdot$, замыкая цикл цепного процесса.

Схема 2.5.15

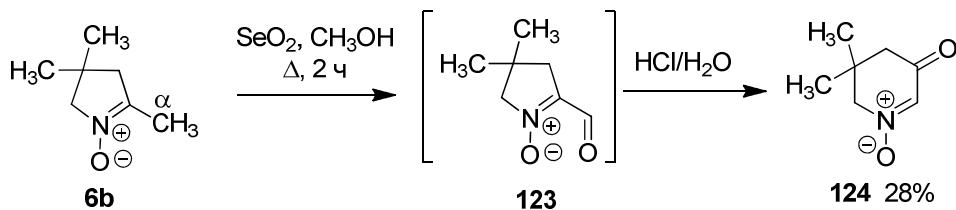


Таким образом, радикальные реакции *N*-оксиенаминов представляются весьма эффективным методом двухстадийной функционализации α-углеродного атома в нитронах и нитронатах. В частности, эти реакции позволяют вводить алкильные заместители к α-углеродному атому, что не может быть достигнуто с помощью электрофильных и нуклеофильных реакций нитронов, нитронатов и их таутомеров.

2.5.4. Реакции окисления α-положения в нитронах

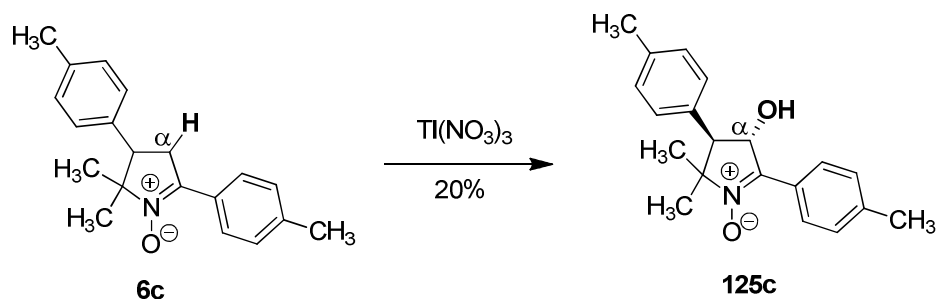
Как и в кетонах, α-углеродный атом в циклических нитронах легко подвергается окислению. Так, при обработке циклического нитрона **6b** диоксидом селена Тодд и соавторы наблюдали образование циклического кетона **124** после кислотной обработки реакционной смеси (Схема 2.5.16) [88]. Авторы предполагают, что первоначальным продуктом окисления является альдегид **123**, который перегруппировывается в кетон **124** при действии соляной кислоты.

Схема 2.5.16



При обработке 1-пирролин-оксида **6с** нитратом таллия (III) происходит замещение водорода в α -положении на OH-группу с образованием 3-гидрокси-замещенного нитрона **125с** в виде *транс*-изомера (Схема 2.5.17) [89].

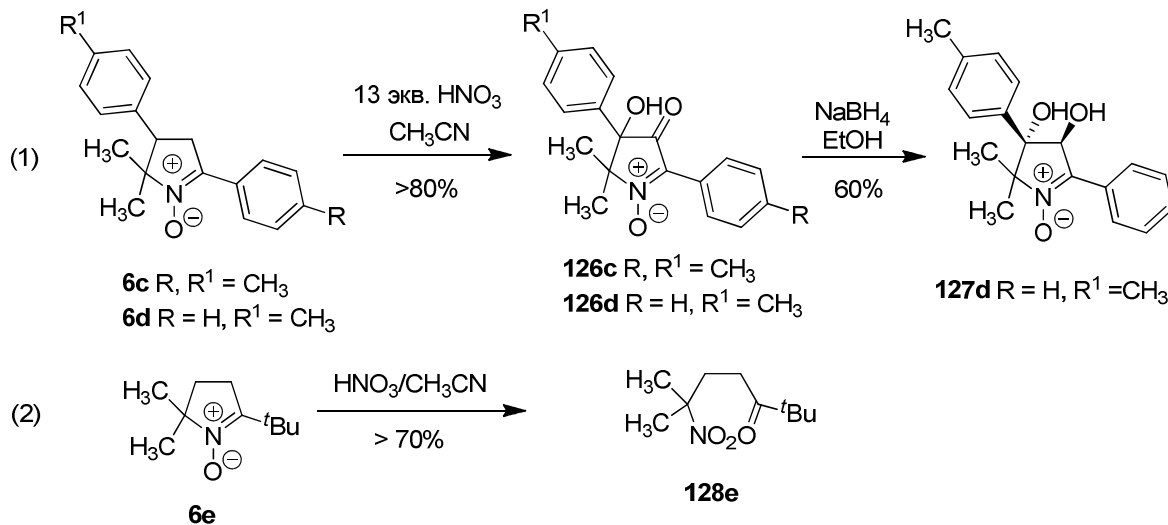
Схема 2.5.17



Более глубокое окисление α -углеродного атома в пятичленных циклических нитронах было достигнуто с помощью азотной кислоты [89]. В результате обработки диарилпирролин-1-оксидов **6с,d** избытком азотной кислоты в ацетонитриле образуются 2-гидрокси-3-оксонитроны **126с,d** с высоким выходом (Схема 2.5.18, уравнение (1)). Восстановление оксонитрона **126d** борогидридом натрия стереоселективно дает диол **127d**.

Данный метод не применим к 1-пирролин-1-оксидам **6** незамещенным по положениям C-3 и C-4. В реакции нитрона **6е** с азотной кислотой основным продуктом является γ -нитро-1,2-дикетон **128е** (Схема 2.5.18, уравнение (2)).

Схема 2.5.18

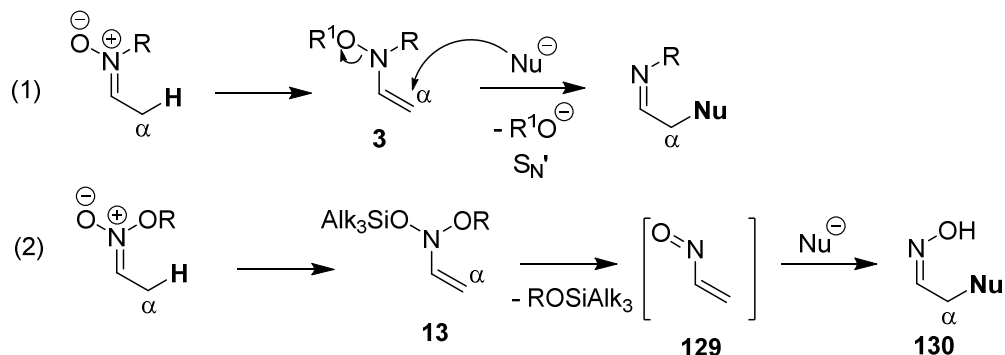


Примеры селективного окисления α -положения в нитронатах в литературе не известны.

2.6. Нитроны и нитронаты как α -С-электрофильные синтоны

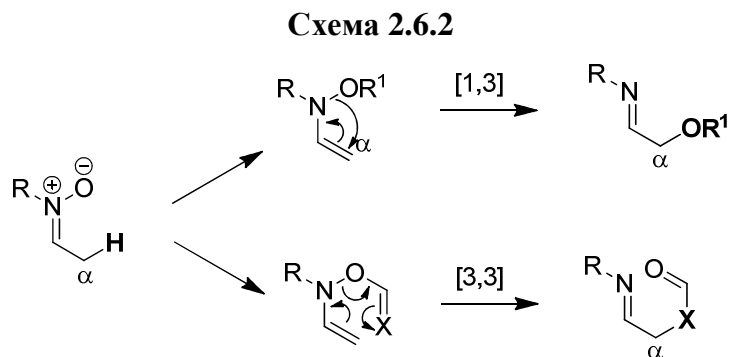
Сами по себе нитроны и нитронаты в химических реакциях не выступают в качестве α -С-электрофилов. Эта составляющая реакционной способности проявляется для их таутомеров – *N*-оксиенаминов – и их *O*-эфиров **3**. Благодаря наличию уходящей группы у атома азота, производные *N*-оксиенаминов могут реагировать с нуклеофильными реагентами с гетеролитическим разрывом связи *N*–*O* с образованием иминов (Схема 2.6.1, уравнение (1)). Данная трансформация может рассматриваться как формальное S_{N}' замещение группы *OR* у атома азота на нуклеофил.

Схема 2.6.1



N,N-Бис(окси)енамины **13**, будучи нитрозоацетальми, могут служить источниками сопряженных нитрозоалкенов **129**, которые являются высокоактивными акцепторами Михаэля (Схема 2.6.1, уравнение (2)) [9]. Их реакция с нуклеофилами приводит к α -замещенным оксимами **130**.

Структура *N*-оксиенаминов благодаря наличию кратной связи и слабой связи азот-кислород создает возможности для осуществления различных перициклических процессов [n,3]. Эти превращения приводят к разрыву связи N–O и образованию связи между бывшим α -углеродным атомом нитрона и электроноизбыточным (нуклеофильным) гетероатомом, как правило, атомом кислорода или азота (Схема 2.6.2) [27].



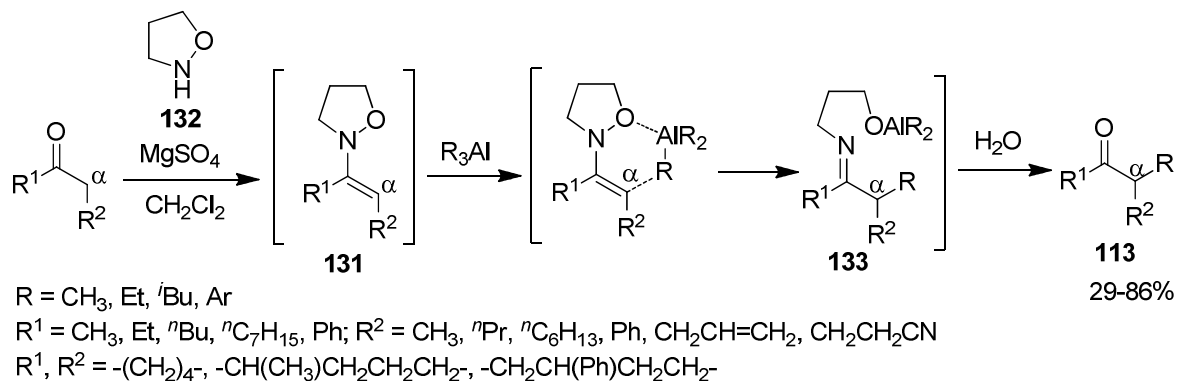
По своему результату эти процессы идентичны реакциям нуклеофильного присоединения к *N*-оксиенаминам, что делает целесообразным их совместное рассмотрение в одной главе.

2.6.1 Реакции *N*-оксиенаминов с нуклеофилами

Примеры реакций присоединения нуклеофилов в α -положение нитронов в литературе не описаны. В тоже время, известно, что циклические *O*-алкил *N*-оксиенамины типа **131** обладают обращенной полярностью по сравнению с обычными енаминами и реагируют с нуклеофилами с разрывом связи N–O. Этот процесс лежит в основе метода обращения полярности α -положения в карбонильных соединениях, предложенном Мийата и соавторами (Схема 2.6.3) [90]. В этом методе, сначала генерируют *N*-винилизоксазолидиновые

интермедиаты **131** конденсацией кетонов с изоксазолидином **132** *in situ*. Их обработка алюминийорганическими реагентами R_3Al приводит к нуклеофильному присоединению группы R к бывшему α -углеродному атому кетона и сопутствующему разрыву связи $N-O$ с образованием иминов **133**. Гидролиз последних приводит к целевым α -замещенным кетонам **113**. Таким образом, в этой последовательности реализуется формальное присоединение нуклеофила в α -положение кетона.

Схема 2.6.3



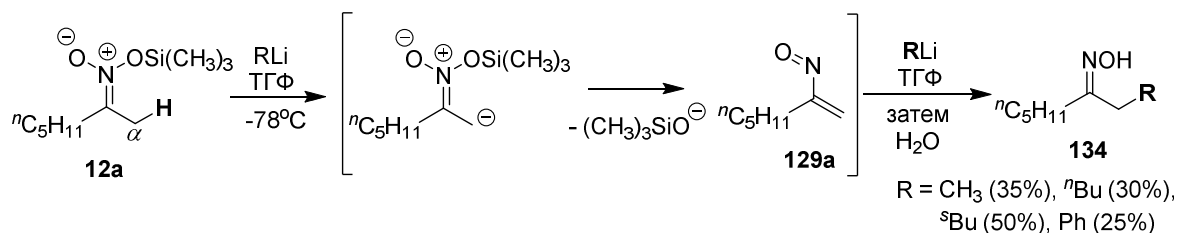
Учитывая легкость присоединения алюминий органических соединений к интермедиатам **131**, можно полагать, что и N -оксиенамины, генерируемые при таутомеризации нитронов и нитронатов, а также их силиловые эфиры могут реагировать с нуклеофилами по аналогичной схеме. Однако в литературе сведения о подобных превращениях отсутствуют.

2.6.2 Введение нуклеофилов в α -положение нитронатов через N,N -бис(силокси)енамины

Впервые использование нитронатов как α -C-электрофильных синтонов реализовал Зеебах в 1981 году [66]. В предложенном им процессе триметилсилилнитронат **12a**, генерированный из 2-нитрогептана, реагируя с двумя эквивалентами органолитиевого реагента, давал замещенные оксимины **134** (Схема 2.6.4). Механизм этого превращения, по-видимому, включает генерацию нитрозоалкена **129a** через депротонирование α -положения в силилнитронате под действием RLi и последующее отщепление триметилсиланолят-аниона.

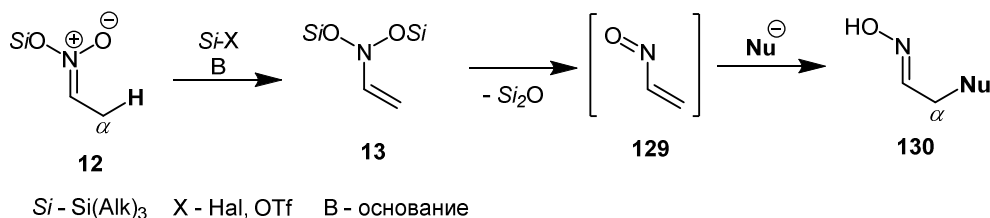
Присоединение второго эквивалента органолитиевого реагента к акцептору Михаэля **129a** приводит после гидролиза к оксима **134**. Однако выходы продуктов **134**, как правило, умеренные.

Схема 2.6.4



Более перспективным способом введения заместителей в α -положение нитронатов представляется двухстадийная последовательность, включающая трансформацию нитронатов в *N,N*-бис(силокси)енамины **13** и их реакцию с нуклеофилами. В результате образуются функционализированные оксимы **130** (Схема 2.6.5) [2, 7, 23, 91, 92]. В сочетании с силильными производными нитронатов **13** были успешно вовлечены анионы некоторых C–H кислот и амины.

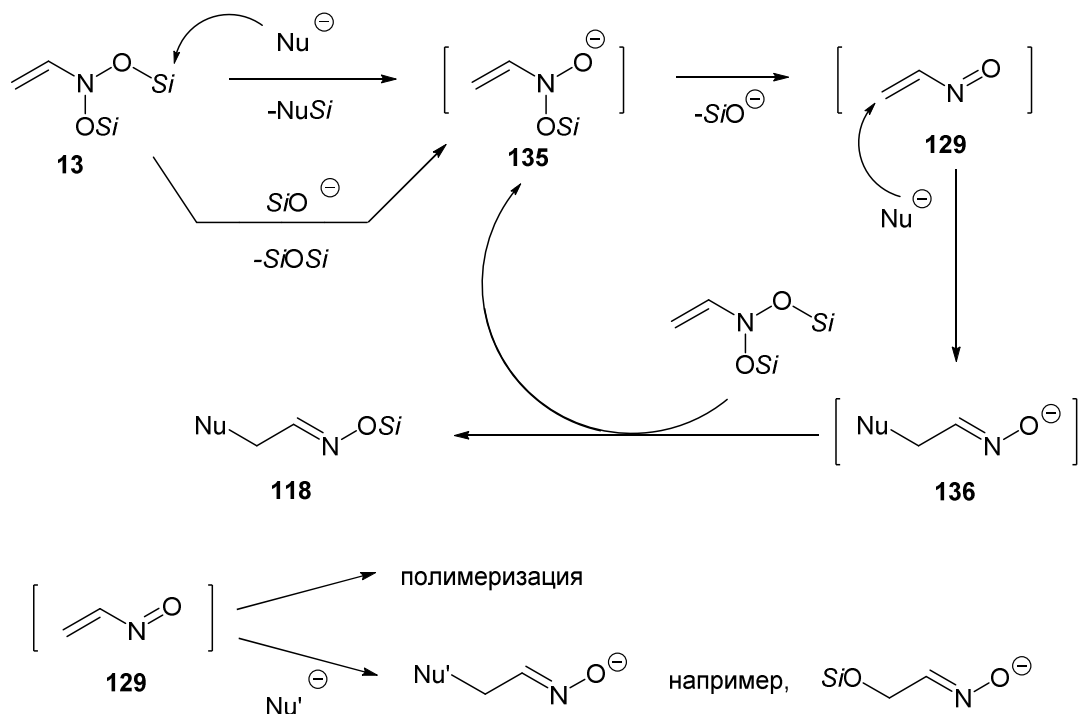
Схема 2.6.5



Изучение механизма взаимодействия *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с нуклеофилами показало, что первоначальная атака нуклеофила происходит по атому кремния силокисильной группы [9, 93]. Это приводит к аниону **135**, который, элиминируя силокисильный анион, превращается в нитрозоалкен **129** (Схема 2.6.6). Последний, являясь акцептором Михаэля, атакуется нуклеофилом Nu^- с образованием аниона оксима **136**. Анион **136**, в свою очередь, реагирует со следующей молекулой бис(окси)енамина **13**, превращаясь в продукт – силиловый эфир оксима **118**, вызывая генерацию следующей молекулы нитрозоалкена **129** и силокисильного аниона SiO^- . Силокисильный анион, образующийся на каждом цикле

процесса, может инициировать образование нитрозоалкена **129** из *N,N*-бис(силокси)енамина **13** (Схема 2.6.6).

Схема 2.6.6



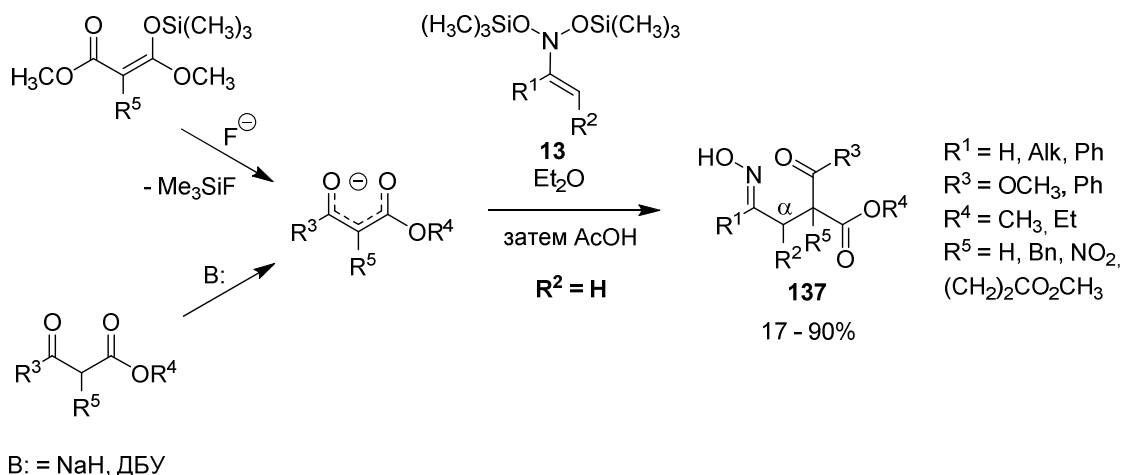
Иными словами, реакция *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с нуклеофилами представляет собой цепной процесс, в котором нитрозоалкены **129** выступают в роли ключевых интермедиатов. Участие **129** подтверждается их перехватом с помощью донорных диполярофилов и визуальным наблюдением голубой окраски, характерной для нитрозосоединений [9]. Побочные продукты, наблюдаемые в реакции *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с нуклеофилами (продукты присоединения присутствующих в системе сторонних нуклеофилов Nu' , в том числе и силоксильного аниона*) также косвенно свидетельствуют об участии нитрозоалкенов **129** как интермедиатов (Схема 2.6.6) [9, 93].

Из C-нуклеофилов в реакцию с *N,N*-бис(силокси)енаминами **13** были успешно вовлечены анионы некоторых 1,3-дикарбонильных соединений [23], нитронат-анионы [94, 95], а также цианид-анион [92]. Так, сочетание енаминов **13** с малоновым эфиром и его производными, а также этилбензоилацетатом приводит к

* Подробнее о превращении енаминов **13** в α -силоксиоксимы см. в разделе 2.6.3.1.

соответствующим функционализированным оксимами **137** с выходами от умеренных до хороших (Схема 2.6.7). В кросс-сочетание с *N,N*-бис(силокси)енаминами **13** не могут быть вовлечены 1,3-дикетоны (ацетилацетон и димедон), что авторы связывают с недостаточной нуклеофильностью их анионов [23].

Схема 2.6.7

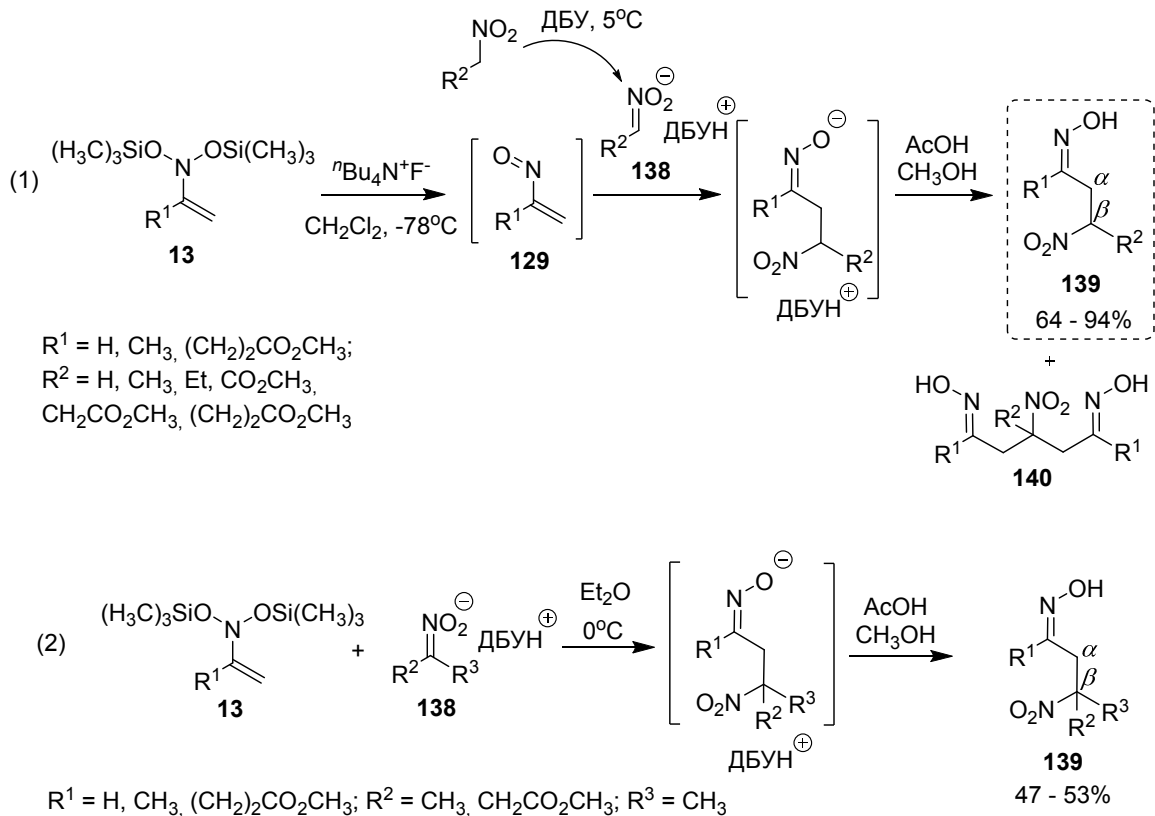


Сочетание *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с нитронат-анионами **138**, генерированными из нитроалканов и ДБУ, приводит к β-нитро-замещенным оксимами (Схема 2.6.8) [94, 96]. Для генерации реагирующих нитрозоалкенов **129** из *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** реакцию необходимо проводить в присутствии стехиометрического количества фторида тетрабутиламмония при низкой температуре (-78°C). Такая методика оказалась весьма эффективной при использовании первичных ДБУ-нитронатов **138**, и соответствующие продукты **139** были получены с хорошими выходами (Схема 2.6.8, уравнение (1)). Основным побочным процессом здесь является бис-оксиминоалкилирование нитронатов **138**, приводящее к диоксимами **140**.

Анионы вторичных нитросоединений ($\text{R}^3, \text{R}^4 \neq \text{H}$ на Схеме 2.6.8, уравнение (2)), ввиду своей более низкой реакционной способности, плохо реагируют с нитрозоалкенами при столь низких температурах. Поэтому, взаимодействие енаминов **13** с вторичными ДБУ-нитронатами **138** проводилось в отсутствие фторид-иона при 0°C в среде диэтилового эфира [96]. Генерация нитрозоалкенов

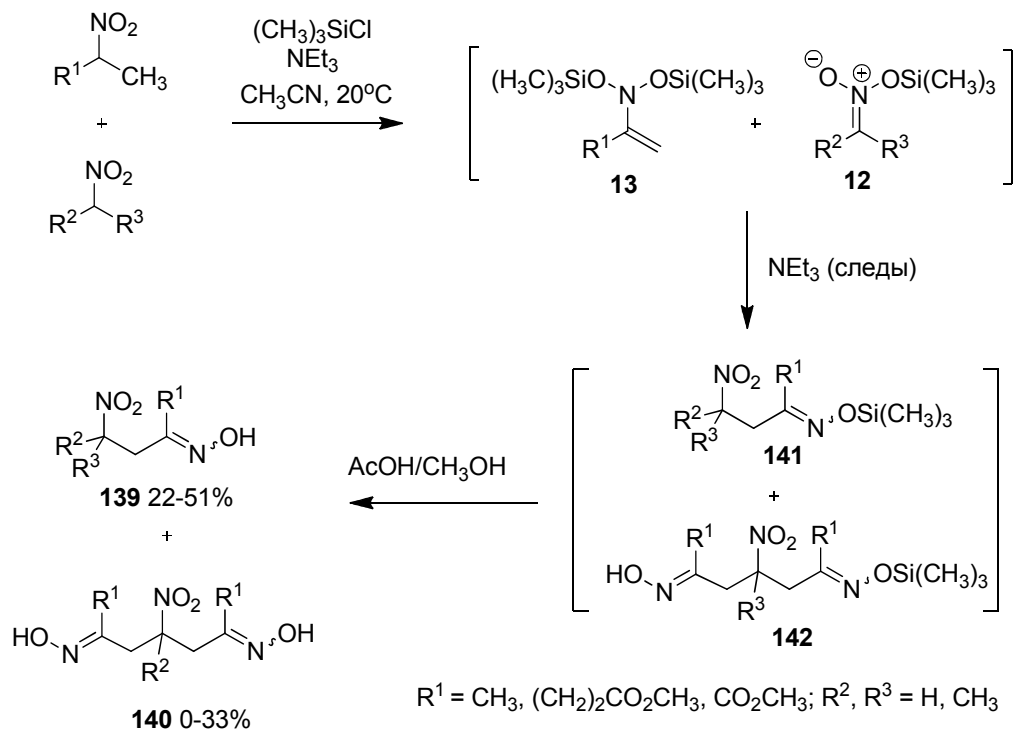
129 из *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** происходит в этом случае под действием нитронат-аниона.

Схема 2.6.8



Стабильные триметилсилилнитронаты **12** в присутствии каталитических количеств триэтиламина также можно использовать в реакции C,C-кросс-сочетания вместо ДБУ-нитронатов **138** (Схема 2.6.9) [94]. В этом случае меньшие выходы в реакции в значительной мере компенсируются простотой процедуры. Фактически генерация и сочетание двух силилнитронатов осуществляется по *one pot* процедуре, путем последовательного добавления двух нитроалканов к избытку силилирующего агента $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NEt}_3$ в ацетонитриле. Образующиеся в результате этого продукты **141** и **142** могут быть гладко десилилированы в соответствующие оксимы **139** и **140** действием уксусной кислоты в метаноле.

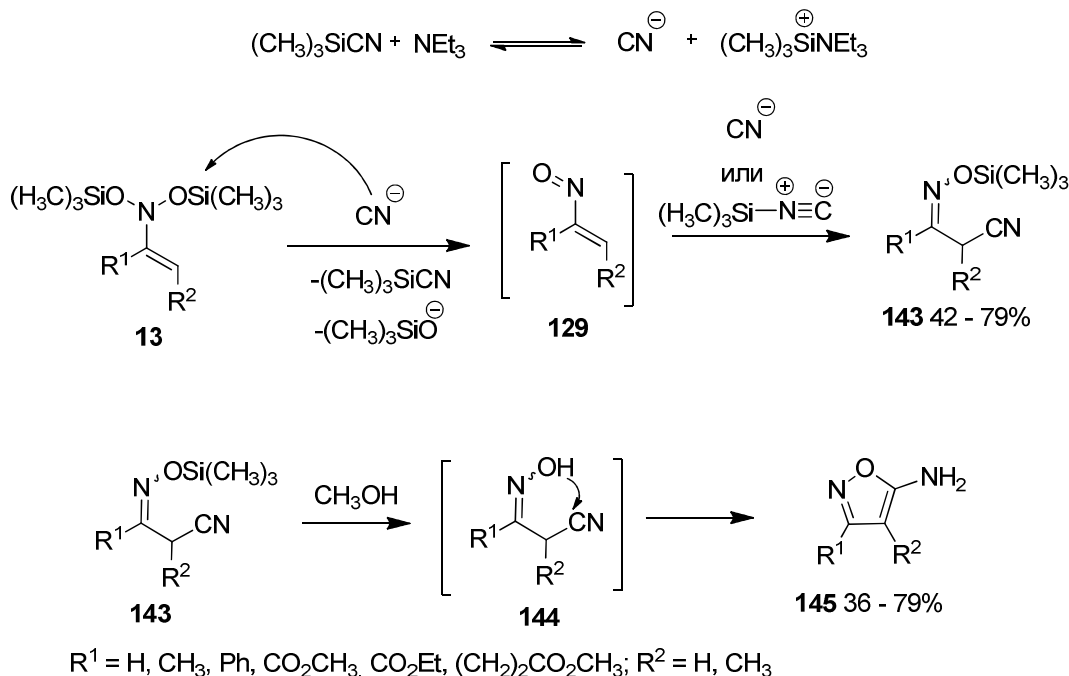
Схема 2.6.9



Следует обратить внимание, что в рассмотренные реакции как с ДБУ-нитронатами **138**, так и триметилсилилнитронатами **12** успешно вступают только *N,N*-бис(силокси)енамины **13** с терминальной двойной С,С-связью, в случае интернальных субстратов слишком велика доля побочных реакций [94-96].

Еще одним С-нуклеофилом, успешно вовлеченным в реакцию с *N,N*-бис(силокси)енаминами **13**, является цианид-анион [92]. Так, сочетание енаминов **13** с триметилсилилцианидом в присутствии каталитических количеств триэтиламина приводит к силиловым эфирам α-цианооксимов **143** (Схема 2.6.10). Роль триэтиламина, по-видимому, состоит в обратимой генерации свободного цианид-иона из (CH₃)₃SiCN, под действием которого и образуется реагирующий нитрозоалкеновый интермедиат **129** (Схема 2.6.10, уравнение (1)). При этом нуклеофилом, присоединяющимся к промежуточному нитрозоалкenu **129**, может быть как цианид-анион, так и триметилсилилизоцианид (о существовании равновесия R₃SiCN ↔ R₃SiN⁺≡C⁻ см. [97]).

Схема 2.6.10

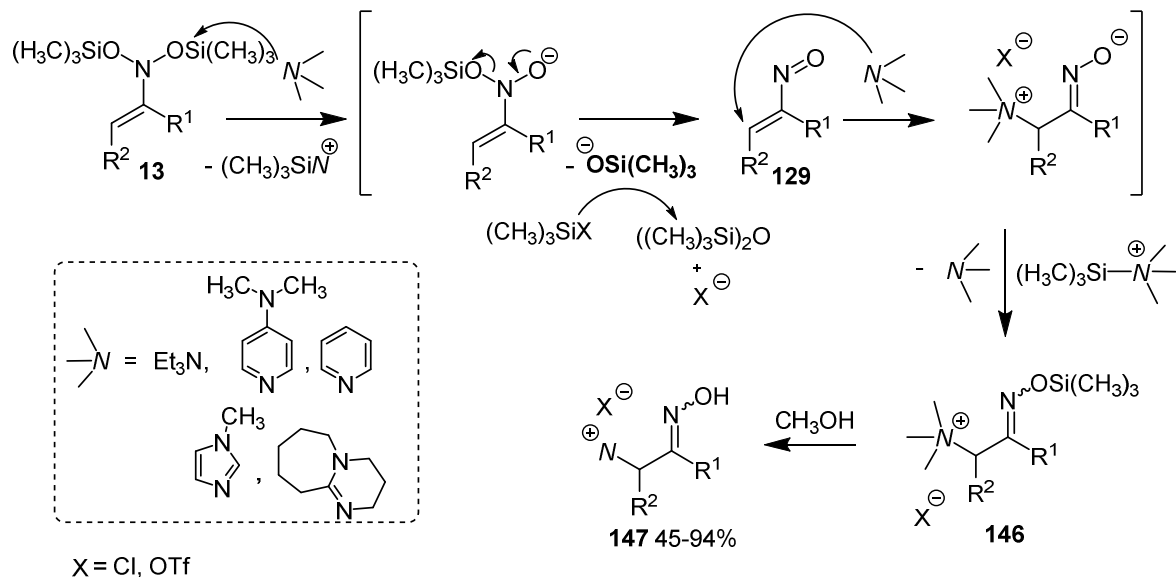


Десилилирование эфиров α -цианооксимов **143** под действием метанола приводит к 5-аминоизоксазолам **145** (выходы 36-79% на исходные енамины **13**), которые получают путем внутримолекулярной циклизации нестабильных α -цианооксимов **144** (Схема 2.6.10) [92].

N,N-Бис(силокси)енамины **13** довольно легко реагируют с такими *N*-нуклеофилами как третичные амины [98] и азотистые гетероциклы [9, 99] приводя к соответствующим α -амино-замещенным оксимаам **147**. Эта реакция является эффективным способом введения четвертичного амино-фрагмента в α -положение силилнитронатов (или β -положение соответствующих нитросоединений, Схема 2.6.11).

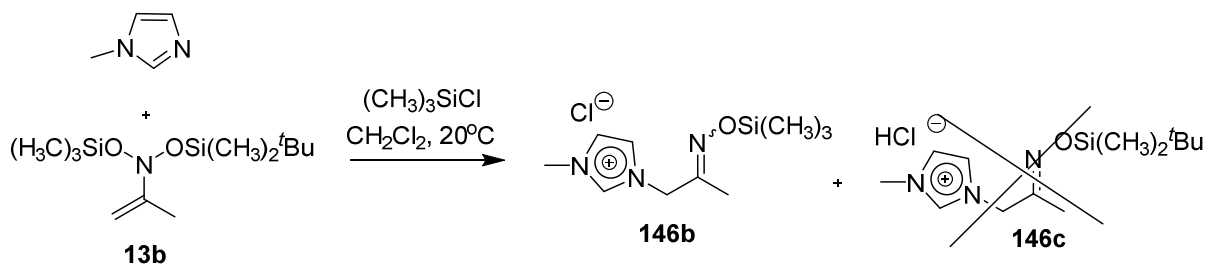
N,N-Бис(силокси)енамины **13** способны кватернизовать третичные амины и ароматические азотистые гетероциклы (пиридины, *N*-алкилимидазолы и ДБУ) с образованием четвертичных аммонийных солей типа **146** [98]. Реакция проводится в присутствии силилирующего агента (триметилсилилхлорида или триметилсилилтрифлата), который служит для связывания триметилсилоксильного аниона, образующегося при генерации **129**. Метанолиз силиловых эфиров **146** дает свободные оксимаы **147**.

Схема 2.6.11



Сочетание с аминами, по-видимому, протекает аналогично взаимодействию *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с другими нуклеофилами, т.е. через первоначальную атаку амина по атому кремния и генерацию нитрозоалкенов **129** (Схема 2.6.11). Это подтверждается тем, что в реакции *N*-метилимидазола с несимметричным *N,N*-бис(силокси)енамином **13b**, содержащим два разных триалкилсилильных фрагмента *трет*-бутилдиметил- и триметил-силильные группы), образуется исключительно продукт **146b** с триметилсилильной группой (Схема 2.6.12) [98].

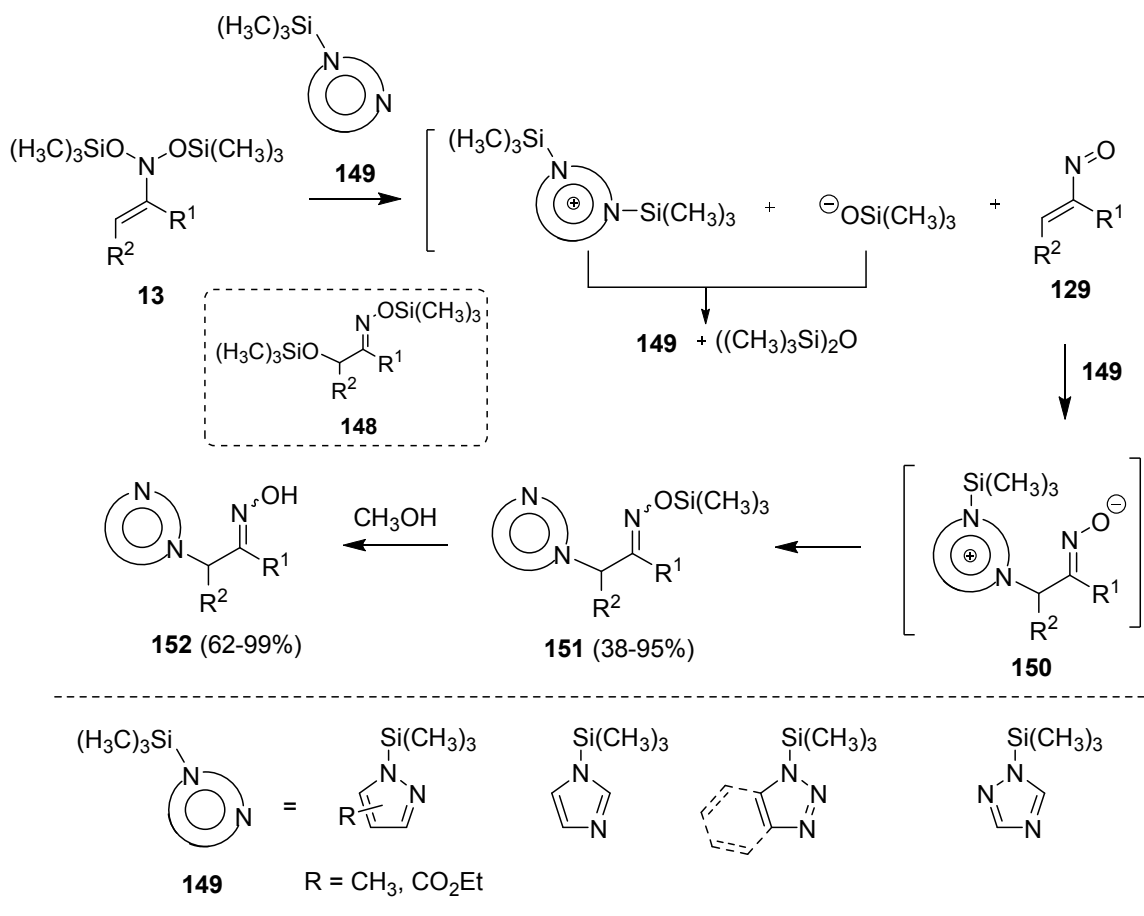
Схема 2.6.12



В отличие от пиридинов и *N*-алкилимидазолов взаимодействие бис(силокси)енаминов **13** с N-H-содержащими полиазолами проходит

неселективно и в основном приводит к α -силилоксиоксимам **148**.^{*} Однако повысить селективность C,N-сочетания удалось за счет использования *N*-триметилсилильных производных азолов **149** (Схема 2.6.13) [9].

Схема 2.6.13

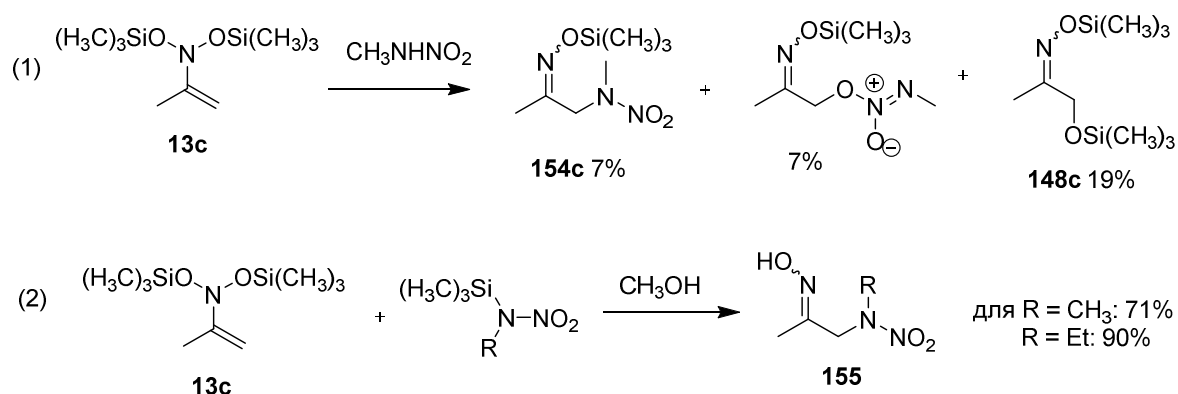


Как предполагается, генерация нитрозоалкенов **129** из енаминов **13** происходит под действием самого триметилсилилазола **149**, или триэтиламина, добавляемого как катализатора (в случае стерически затрудненных азолов **149**, не обладающих достаточной нуклеофильностью). Нитрозоалкены **129** реагируют с силилазолом **149**, давая четвертичные соли **150**, которые претерпевают миграцию силильной группы с образованием эфиров оксимов **151**. Метанолиз продуктов **151** приводит к α -азолилоксиам **152**. В случае триазолов **149**, имеющих несколько нуклеофильных атомов азота, наблюдается образование смесей региоизомеров [9].

^{*} Авторы связывают это с достаточно высокой кислотностью NH полиазолов, подробнее см. раздел 2.6.3.1.

Как и NH-азолы, другие NH-кислоты – *N*-нитраминами **153** – в свободном виде нельзя использовать для сочетания с бис(силокси)енаминами **13**, поскольку в этом случае превалируют побочные реакции, в первую очередь, перегруппировка в α -силилоксиоксимины **148** (Схема 2.6.14, уравнение (1)) [100]. Однако использование триметилсилильных производных нитрамина **154** позволило успешно проводить сочетание с образованием целевых оксимов **155** с хорошими выходами* (Схема 2.6.14, уравнение (2)) [100].

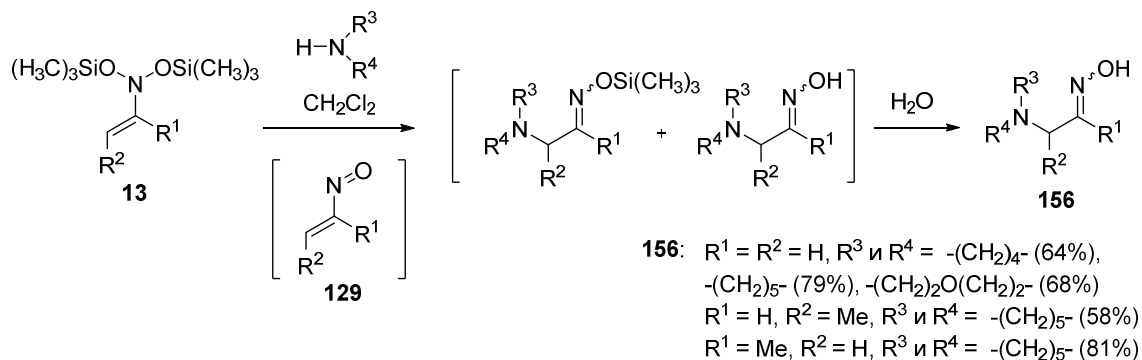
Схема 2.6.14



Взаимодействие *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с вторичными аминами циклического и ациклического строения гладко приводит к α -аминооксимами **156** после обработки реакционной смеси водой (Схема 2.6.15) [4, 93]. Как и в реакциях с азолами, механизм этого процесса, вероятно, включает генерацию нитрозоалкенов **129** как ключевых интермедиатов, однако каких-либо прямых подтверждений этого авторы не приводят.

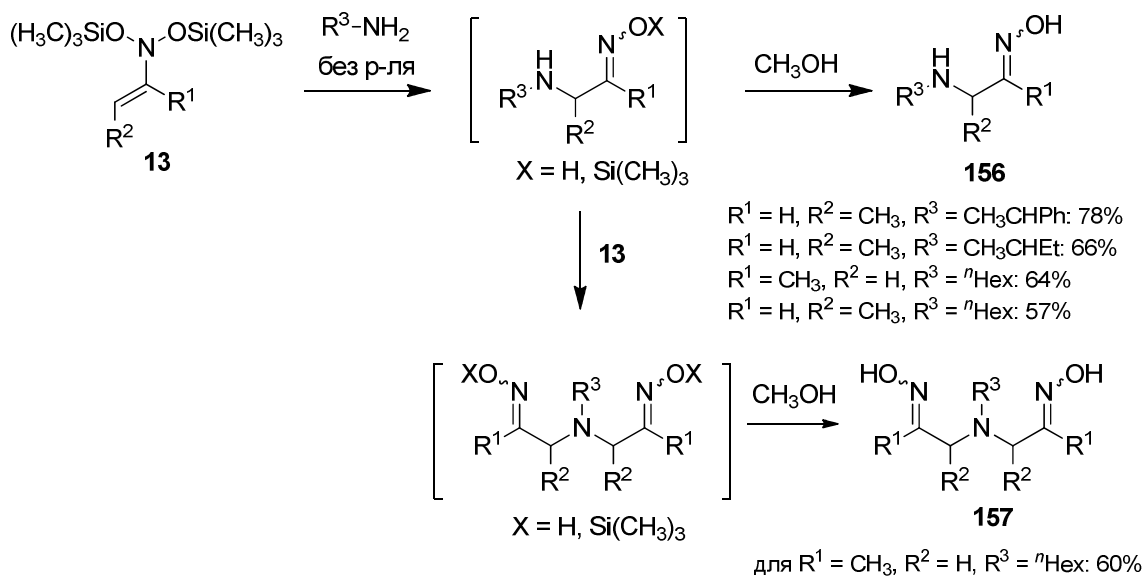
* Вероятно, здесь инициатором реакции также служит триэтиламин, поскольку исследователи отмечают, что наибольших выходов удается достичь при использовании **13**, содержащих следы триэтиламина после получения.

Схема 2.6.15



Получить аминоксими типа **156** можно и из первичных аминов при использовании интернальных *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** с $R^2 \neq H$ (Схема 2.6.16) [93]. В случае терминальных енаминов **13** с $R^2 = H$ авторы отмечают образование смесей моно- и ди-оксимов **156** и **157**. Добиться преобладания моно-оксимов **156** можно за счет использования большого избытка амина. Кроме того, для гексиламина удалось получить соответствующий продукт бис-оксиминоалкилирования **157** с умеренным выходом.

Схема 2.6.16



Несмотря на очевидную перспективность реакции силильных производных нитратов **13** с нуклеофилами, область применения и общность этого процесса в литературе точно не определены. Круг нуклеофилов, изученных в реакции с *N,N*-

бис(силокси)енаминами **13**, весьма узкий и исчерпывается в основном анионами некоторых C–H кислот [23, 92, 94], а также гетероциклическими аминами [9]. Стратегию α -C–H функционализации, показанную в общем виде на Схеме 2.6.5, удалось реализовать лишь для силилнитронатов, причем не замещенных по α -положению. В то же время, класс широко доступных O-алкилнитронатов остается в этом контексте совершенно не изученным.

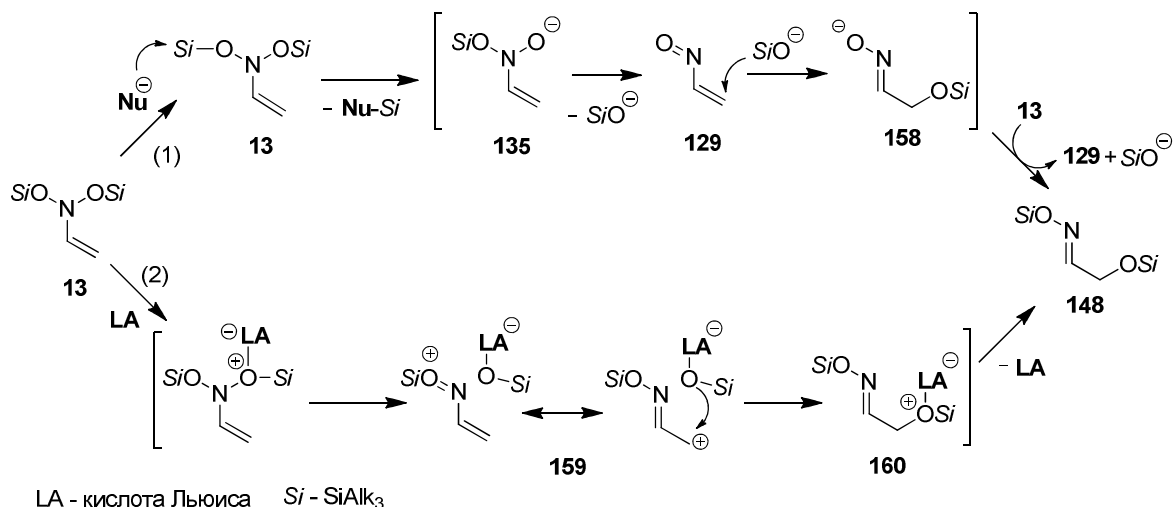
2.6.3 [n,3]-Сигматропные перегруппировки как способ функционализации α -углеродного атома в нитронах и нитронатах

2.6.3.1 [1,3]-Сигматропная перегруппировка в N-окси-енаминах

[1,3]-Сигматропная перегруппировка в N-окси-енаминах сопровождается разрывом слабой связи азот-кислород и переносом группы OR от атома азота к атому углерода. Такой процесс весьма легко протекает для силиловых эфиров таутомеров нитронатов – N,N-бис(силокси)енаминов **13** и **15** – и часто сопутствует как побочный во всех их превращениях (см., например, Схему 2.6.13) [4, 9, 101, 102]. В то же время, для силиловых эфиров таутомеров нитронов (N-силокси-енаминов **9** и **11**, Схема 2.2.4) подобная перегруппировка не наблюдалась.

В работе [101] изучено превращение N,N-бис(силокси)енаминов **13** в α -оксиоксимы **148** и найдены оптимальные условия для его осуществления. Авторами показано, что реакция может протекать как некоторыми нуклеофилами (NaOH, Me₃SiONa), так и кислотами Льюиса (AcOH, TsOH, TfOH, TiCl₄, AlEt₃, AgOTf, Zn(OTf)₂) (Схема 2.6.17).

Схема 2.6.17



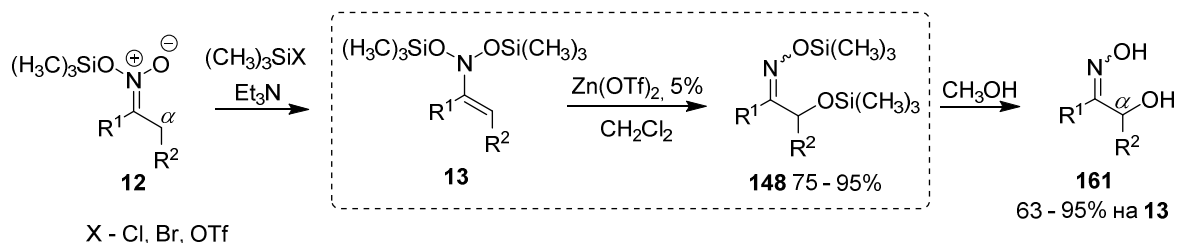
В обоих процессах перегруппировка, по-видимому, протекает постадийно (асинхронно). В первом случае роль нуклеофила состоит в генерации из бис(силокси)енамина **13** нитрозоалкена **129** и триалкилсилоксильного аниона SiO⁻, которые затем реагируют с образованием аниона силоксиоксима **158** (Схема 2.6.17, путь (1)). Последний, реагируя со следующей молекулой *N,N*-бис(силокси)енамина **13**, дает продукт **148**, а также новую молекулу нитрозоалкена **129** и триалкилсилоксильный анион. Таким образом, процесс протекает по цепному механизму. Однако, участие в реакции нитрозоалкенового интермедиата **129**, склонного к полимеризации и к реакциям с любыми другими присутствующими в системе нуклеофилами, не позволяет достичь максимальной селективности [1,3]-перегруппировки.

Более эффективным оказался вариант с использованием кислоты Льюиса (Схема 2.6.17, путь (2)) [101]. В этом случае, как предполагается, происходит генерация катионного интермедиата **159**, который реагирует со своим противоионом LAOSi в составе ионной пары с образованием комплекса **160**. Отщепление кислоты Льюиса дает финальный α-силоксиоксим **148**.

Для успешного осуществления перегруппировки кислота Льюиса LA должна отвечать нескольким требованиям: не дезактивировать триалкилсилоксильный анион и быть ненуклеофилогенной. Таким условиям в первую очередь отвечают производные трифторметалсульфоновой кислоты. В результате “скрининга” различных трифлатов металлов было найдено [101], что трифлат цинка является

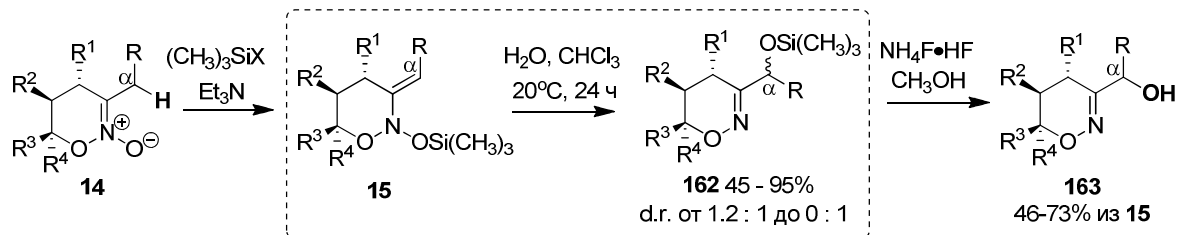
наиболее эффективным реагентом для осуществления перегруппировки *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** в α -силокси-оксими **148** (Схема 2.6.18). Метанолизом силиловых эфиров **148** могут быть получены свободные α -гидрокси-оксими **161**. С помощью последовательности, показанной на Схеме 2.6.18, можно эффективно ввести гидроксигруппу в α -положение *O*-силилнитронатов.

Схема 2.6.18



Трифлат цинка не промотирует [1,3]-перегруппировку в циклических *N*-силокси,*N*-алкокси-енаминах **15**, которые являются силильными производными циклических нитронатов **14**. В этих условиях образуются лишь сложные смеси продуктов, вероятно, вызванные миграцией не только экзоциклической силоксильной группы, но и эндоциклического алкокси-фрагмента, а также другими побочными процессами. Добиться селективной миграции триметилсилилокси-группы к бывшему α -углеродному атому нитроната удалось лишь используя в качестве промотора воду в хлороформе (Схема 2.6.19) [102]. Результирующие силиловые эфиры **162** десилилируются действием $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$ с образованием циклических *O*-эфиров α -гидрокси-оксимов **163**. Эти продукты являются изомерами исходных циклических нитронатов **14**, а вся трехстадийная процедура, показанная на Схеме 2.6.19, приводит к переносу атома кислорода от атома азота нитронатной группы к α -углеродному атому. Стоит отметить, что эта процедура применима только к наиболее реакционноспособным циклическим *N*-силокси,*N*-алкокси-енаминам **14** с интернальной двойной связью ($\text{R} \neq \text{H}$).

Схема 2.6.19

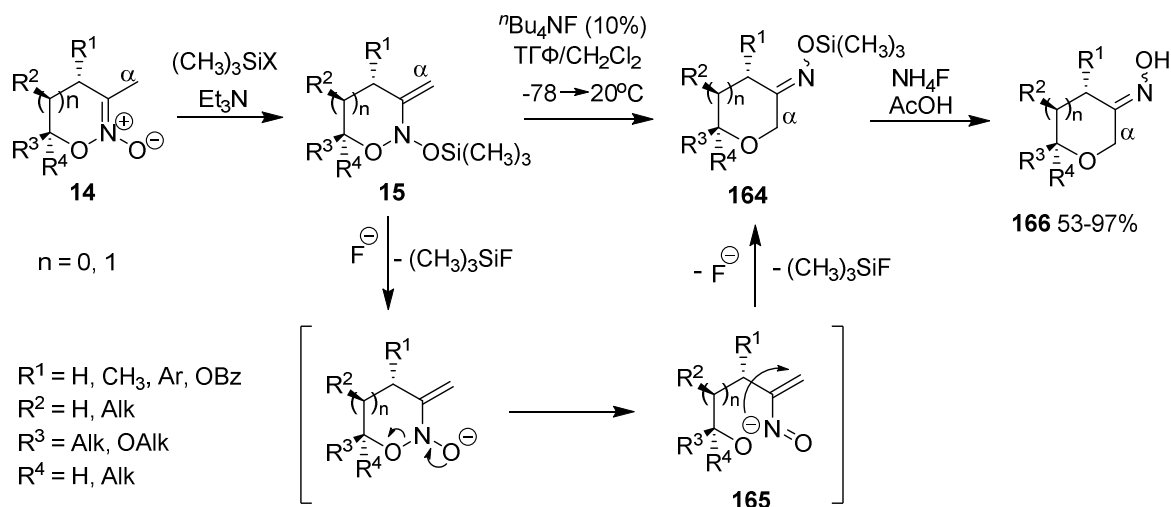


$\text{R} = \text{CH}_3, \text{Et}, \text{Ar}, \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^1 = \text{Ar}$; $\text{R}^2 = \text{H}, \text{Alk}$; $\text{R}^3 = \text{Alk}, \text{OCH}_3$; $\text{R}^4 = \text{H}, \text{Alk}$

Действием жестких нуклеофилов на циклические *N*-силокси,*N*-алкокси-енамины **15** удалось селективно реализовать миграцию экзоциклической алкоксильной группы с образованием силиловых эфиров оксимов пиранонов и фуранонов **164** [103]. Наиболее эффективным катализатором этого процесса оказался безводный фторид тетрабутиламмония в количестве 10 мольных%. Как и в случае *N,N*-бис(силокси)енаминов **13** (см. Схему 2.6.17) атака нуклеофила (фторид-аниона) по атому кремния приводит к генерации нитрозоалкенового интермедиата **165**, сопровождающейся раскрытием цикла. Последующая внутримолекулярная атака алкоксид-аниона по β -углеродному атому двойной $\text{C}=\text{C}$ связи в нитрозоалкене **165** ведет к оксиму пирановой или фурановой структуры **164** (Схема 2.6.20). Метанолиз силиловых эфиров **164** дает свободные оксимы **166**.

Таким образом, двухстадийная процедура, показанная на Схеме 2.6.20, может рассматриваться как изомеризация циклических нитронатов с переносом эндоциклического атома кислорода к α -углеродному атому.

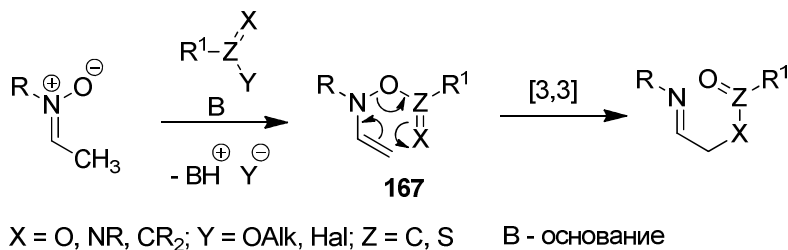
Схема 2.6.20



2.6.3.2 [3,3]-Сигматропная перегруппировка в *N*-окси-енаминах

Введение дополнительной кратной связи к атому кислорода *N*-окси-енаминой структуры приводит к системе **167**, способной претерпевать [3,3]-сигматропную перегруппировку Коупа (Схема 2.6.21) [104]. Подобный процесс открывает перспективы для введения самых разнообразных заместителей к α -углеродному атому нитронов и нитронатов. Однако пока, этот подход более-менее полно реализован лишь для нитронов, нитронаты в этом контексте остаются практически не изученными.

Схема 2.6.21

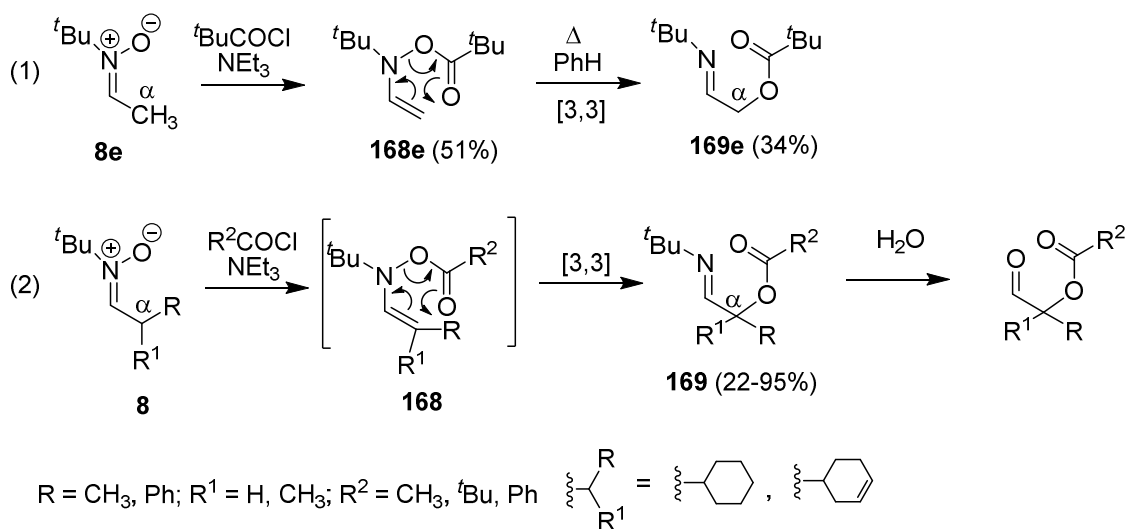


Наиболее простым способом генерации *N*-оксиенаминов типа **167** является реакция ацилирования нитронов (Схема 2.6.22). В литературе описано немало примеров синтеза α -ацилокси-замещенных иминов – продуктов [3,3]-сигматропной перегруппировки **167** – путем взаимодействия нитронов с ацилирующими агентами

[105-107] (Ранние сообщения о [3,3]-сигматропной перегруппировке при ацилировании нитронов см. [48, 108].)

Подробные исследования реакции нитронов с хлорангидами карбоновых кислот в присутствии оснований проведены Куммисом и Коатесом [105, 109]. Так, при взаимодействии *N*-*трет*-бутилнитрона **8e**, не имеющего заместителей у α -углеродного атома, с пивалоилхлоридом был получен стабильный *N*-винил-О-пивалоилгидроксиламин **168e** (Схема 2.6.22, уравнение (1)) [105]. Его нагревание в кипящем бензоле приводило к α -*трет*-бутилкарбокси-замещенному имину **169e** в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки.

Схема 2.6.22

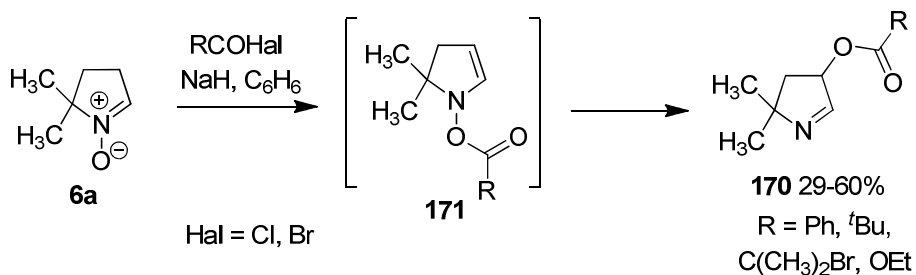


Введение заместителей к α -углеродному атому нитронов приводит к существенному облегчению перегруппировки *N*-винил-О-пивалоилгидроксиламинов **168** [105]. Так, в реакциях *N*-*трет*-бутилнитронов **8**, содержащих алкильные или фенильную группу у α -углеродного атома, соответствующие *N*-винил-О-ацилгидроксиламины **168** не были выделены, поскольку они мгновенно претерпевали перегруппировку в ацилоксиимины **169** (Схема 2.6.22, уравнение (2)). Образующиеся имины **169** легко гидролизуются до соответствующих альдегидов (Схема 2.6.22, уравнение (2)).

В реакцию ацилирования с последующей [3,3]-сигматропной перегруппировкой вступают и циклические нитроны, например, 1-пирролин-*N*-

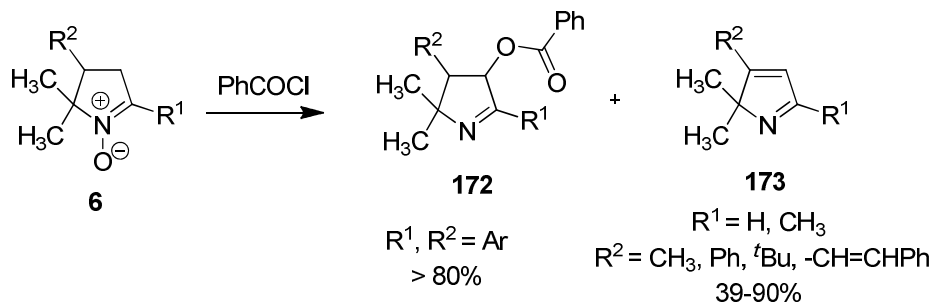
оксиды **6** (Схема 2.6.23) [29, 110].* Получение соответствующих 3-ацилокси-замещенных пирролинов **170** из циклического нитрона **6a** может быть успешно достигнуто с использованием галогенангидридов карбоновых кислот, а также этилхлоркарбоната. Промежуточные *N*-ацилокси-енамины **171** в этих реакциях не фиксировались.

Схема 2.6.23



Взаимодействие 2,4-дизамещенных 1-пирролин 1-оксидов **6** с одним эквивалентом бензоилхлорида в ацетонитриле при комнатной температуре приводит к образованию смесей 2*H*-пирролов **173** и 3-бензоилокси-1-пирролинов **172**, соотношение которых зависит от природы заместителей R^1 и R^2 (Схема 2.6.24) [62, 111]. Образование 2*H*-пирролов **173** происходит в результате элиминирования бензойной кислоты от первоначальных продуктов перегруппировки **172**. Образование 2*H*-пирролов **173** из 2,4-дизамещенных 1-пирролин 1-оксидов **6** также наблюдается при действии уксусного ангидрида [112].

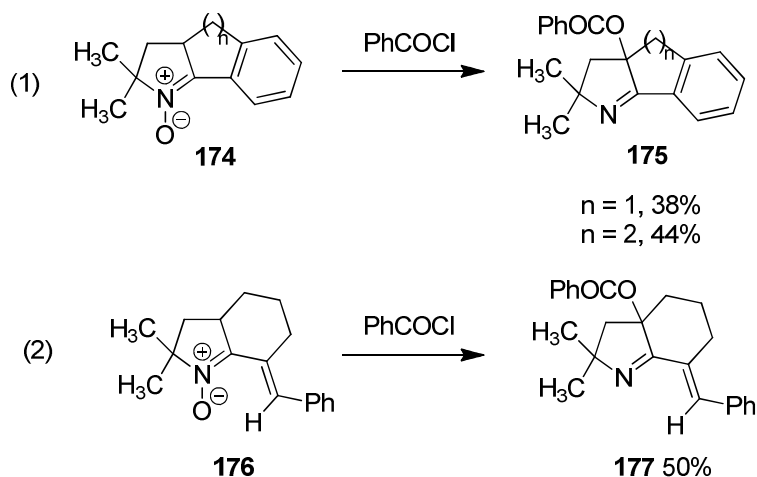
Схема 2.6.24



* О подобных перегруппировках в ряду *N*-оксидов ароматических гетероциклических систем (перегруппировка Беккельхейде) см. обзор [27].

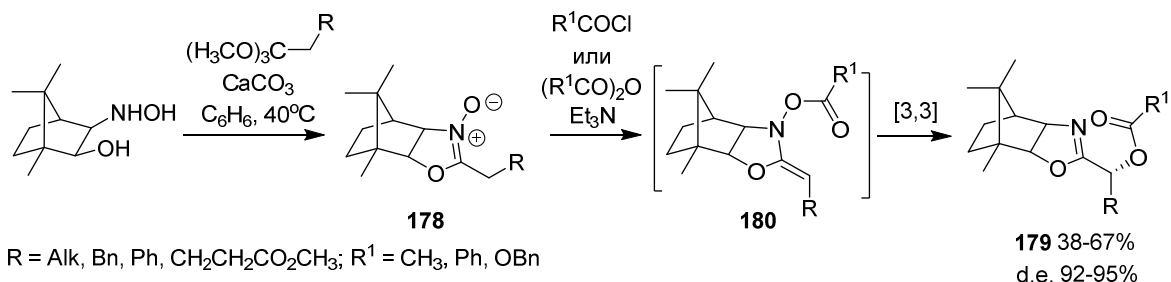
В реакцию бензоилирования могут быть вовлечены полициклические нитроны типа **174** и **176** с образованием соответствующих α -бензоилокси-замещенных конденсированных пирролинов **175** и **177** со средними выходами (Схема 2.6.25) [113, 114].

Схема 2.6.25



[3,3]-Сигматропная перегруппировка *N*-ацилокси-енаминов может быть реализована в асимметрическом варианте. Так, Далко и соавторы ацилированием камфорных производных оксазолин-*N*-оксидов **178** стереоселективно получили оптически чистые α - ацилоксизамещенные оксазолины **179** (Схема 2.6.26) [115].

Схема 2.6.26

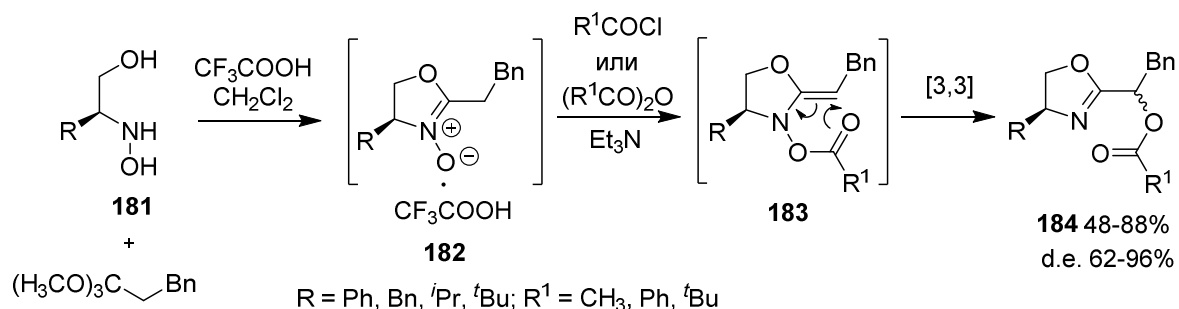


Исходные оксазолин-*N*-оксиды **178** были получены конденсацией гидроксиламино-изо-борнеола с ортоэфирами (Схема 2.6.26). Гидролитическая лабильность нитронов **178** препятствует их выделению, поэтому ацилирующие агенты необходимо вводить непосредственно в реакционную смесь вместе с

триэтиламино (или смесью триэтиламина с 4-диметиламинопиридином). Образующиеся первичные продукты ацилирования **180** быстро претерпевают [3,3] сигматропную перегруппировку в ацилокси-замещенные оксазолины **179**, которые выделяются с умеренными выходами и высокой диастереоселективностью (d.e. 92-95%) [115].

Похожий процесс был реализован с использованием *N*-гидрокси-1,2-аминоспиртов **181** в качестве хиральных вспомогательных реагентов (Схема 2.6.27) [116].

Схема 2.6.27

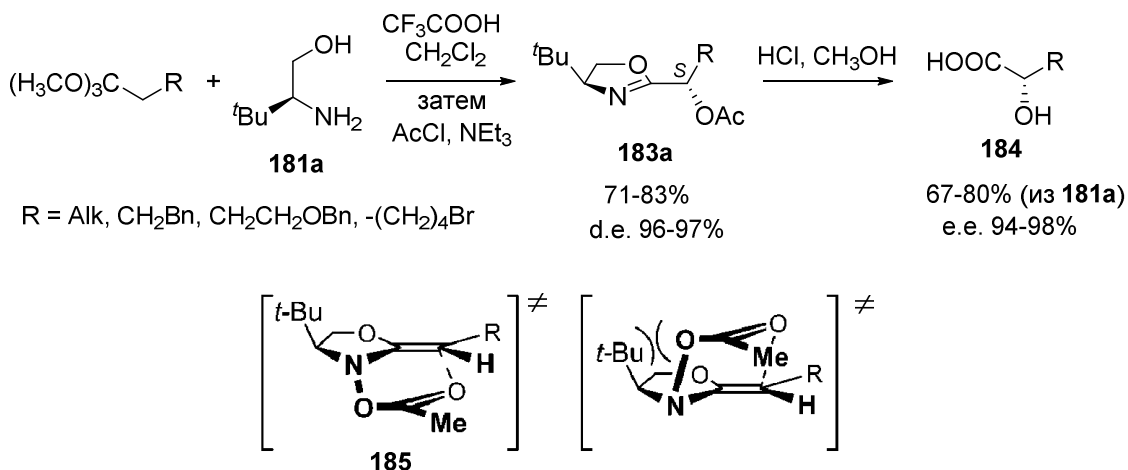


В этой стратегии конденсацией ортоэфира 3-фенилпропионовой кислоты с гидроксиламинами **181** в присутствии CF_3COOH количественно генерируют соли оптически-активных оксазолин *N*-оксидов **182** [116]. Последующая обработка этих интермедиатов ацилирующим агентом в присутствии триэтиламина ведет к образованию *O*-ацилированных *ен-N,O*-ацеталей **183**. Последние быстро претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку с образованием конечных α -ацилокси-оксазолинов **184**. Ацилоксиимины типа **184** были получены с хорошими выходами с использованием таких ацилирующих агентов как ангидриды и хлорангидриды карбоновых кислот (Схема 2.6.27). С менее реакционноспособным ди(*трет*-бутил)дикарбонатом (Boc_2O) образования продуктов **184** не наблюдалось.

Диастереомерный состав продуктов **183** сильно зависит от стерических требований заместителя R в хиральном *N*-гидрокси- β -аминоспирте **181**. Наилучшая диастереоселективность была достигнута при использовании *N*-гидрокси-*трет*-лейцинола **181a**. Образующиеся продукты **183a** имеют *S*-конфигурацию стереоцентра, связанного с ацилокси-группой [116]. Высокая стереоселективность процесса показывает, что перегруппировка является согласованным процессом,

протекающим через циклическое переходное состояние **185** с *Z*-конфигурацией двойной С,С-связи. (Схема 2.6.28). В переходном состоянии ацетокси-группа располагается *транс* к объемному *трет*-бутильному заместителю, что и приводит к наблюдаемой *S*-конфигурации продукта.

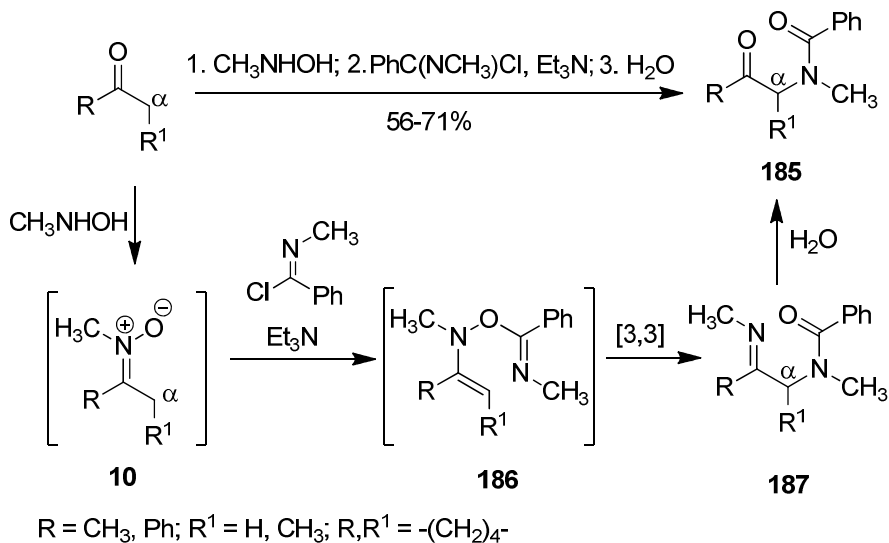
Схема 2.6.28



Процесс, показанный на Схеме 2.6.28, может быть использован и для трансформации замещенных *орто*-эфиров в хиральные α -ацетокси оксазолидины **183a** с хорошими выходами. Последние могут быть легко конвертированы в энантиомерно чистые α -оксикислоты **184**.

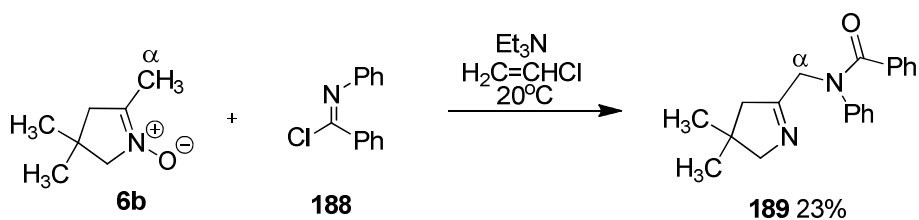
В реакции с нитронами были исследованы не только ацилирующие реагенты, но и другие электрофилы с кратной связью, в частности галогенимидаты, бромциан, сульфохлориды, тиоимидаты, и алкины. Так, взаимодействием *N*-метилбензолкарбоксимидоилхлорида с нитронами **10**, генерированными *in situ* из кетонов и *N*-метилгидроксиламина, были получены *N*-метилбензамидокетоны **185** с хорошими выходами (Схема 2.6.29) [117]. Образование этих продуктов, по-видимому, протекает через О-имидоилирование нитронов **10**, приводящее к оксиенаминам **186**, которые быстро претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку. Образующиеся *N*-метилимины **187** гидролизуются при водной обработке с образованием конечных бензамидокетонов **185**. Формально, этот многостадийный процесс можно рассматривать как способ амидирования α -положения в кетонах.

Схема 2.6.29



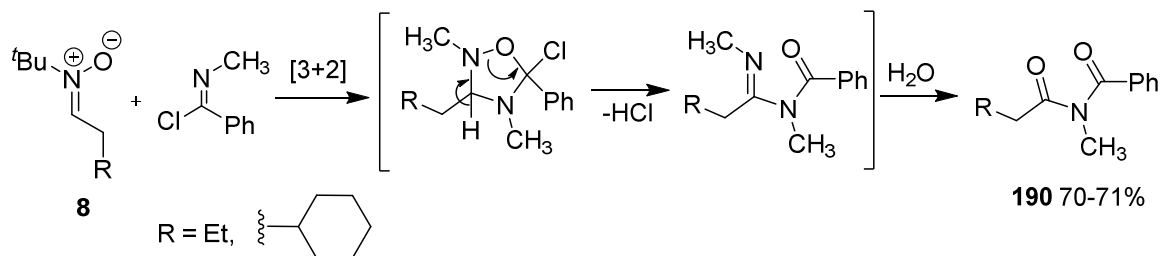
Аналогичный процесс был осуществлен Абрамовичем на циклическом нитроне – 2,4,4-триметил-пирролин-*N*-оксиде **6b** – под действием *N*-фенилбензолкарбоксимидоилхлорида **188** и триэтиламина (Схема 2.6.30) [118]. В результате такой функционализации метильной группы в **6b** был получен бензамидо-замещенный пирролин **189**.

Схема 2.6.30



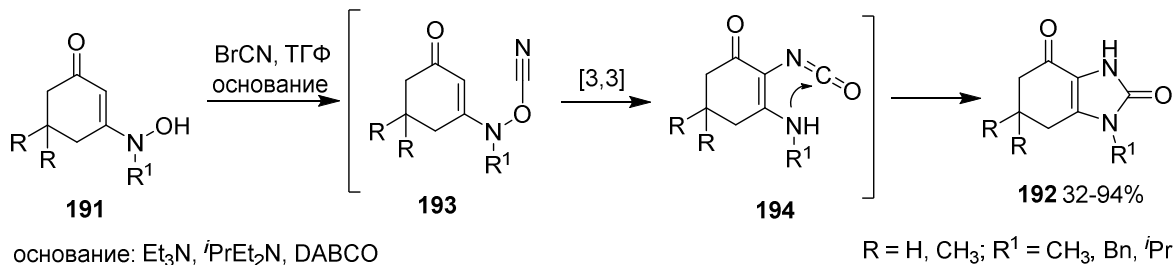
В отличие от реакций ацилирования, образование продуктов [3,3]-сигматропной перегруппировки в реакции с галогенимидатами наблюдается только для кетонитронов. Альднитроны в аналогичных условиях дают имида **190**, как результат [3+2]-циклоприсоединения нитрона **8** по C=N связи имидата и последующей фрагментации (Схема 2.6.31) [118].

Схема 2.6.31



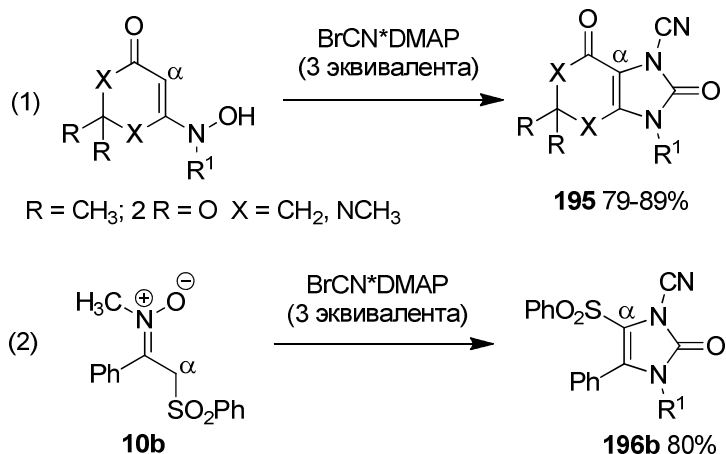
Рейс и соавторы показали, что реакция ен-гидроксиламинов **191** с бромцианом в присутствии азотистого основания приводит к образованию бициклических имидазолонов **192** (Схема 2.6.32). Механизм образования этих продуктов включает О-цианирование атома кислорода в таутомерах нитронов **191**, [3,3]-сигматропную перегруппировку интермедиатов **193** с образованием цианатов **194** и их циклизацию в конечные имидазолонны **192** [107].

Схема 2.6.32



Использование избытка комплекса бромциана с 4-диметиламинопиридином (DMAP) приводит к дополнительному цианированию амидной NH-группы с образованием имидазолонов **195** (Схема 2.6.33). Примечательной в этом контексте является способность реагента BrCN*DMAP трансформировать сульфонитрон **10b** в *N*-цианоимидазолон **196b** с высоким выходом [106, 107].

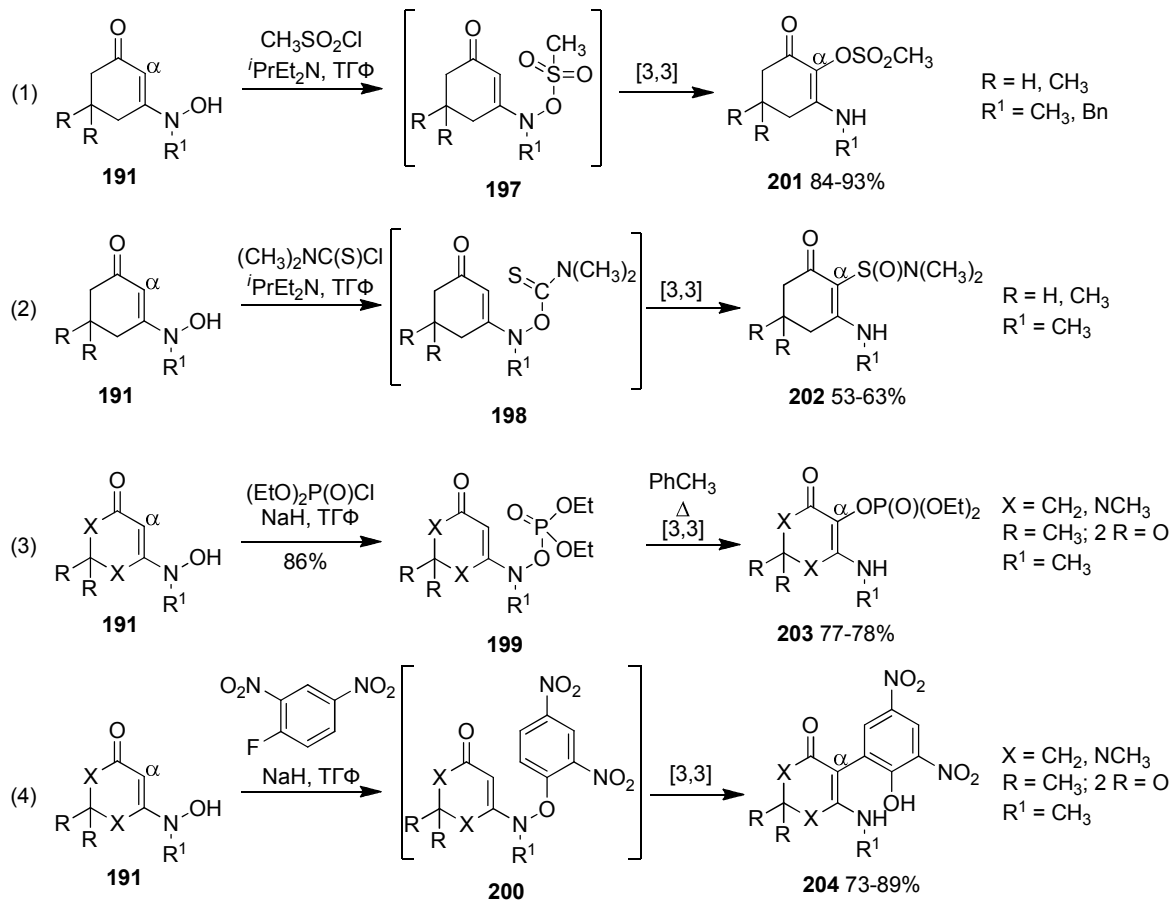
Схема 2.6.33



Рейс и соавторы [106, 107] детально изучили взаимодействие циклических *ен*-гидроксиламинов **191** с различными сера-, фосфор- и углерод-центрированными электрофилами (Схема 2.6.34, уравнения (1)-(4)). Во всех этих случаях протекает присоединение электрофила по атому кислорода с образованием *O*-замещенных *N*-окси-енаминов **197-200**, которые претерпевают [3,3]-сигматропную перегруппировку в циклические α -*O*- и *S*-замещенные енаминоны **201-204**. Интересно, что в случае диэтилхлорфосфата промежуточный *O*-фосфорилированный *N*-окси-енамин **199** стабилен при комнатной температуре и превращается в продукт **203** только при кипячении в толуоле.

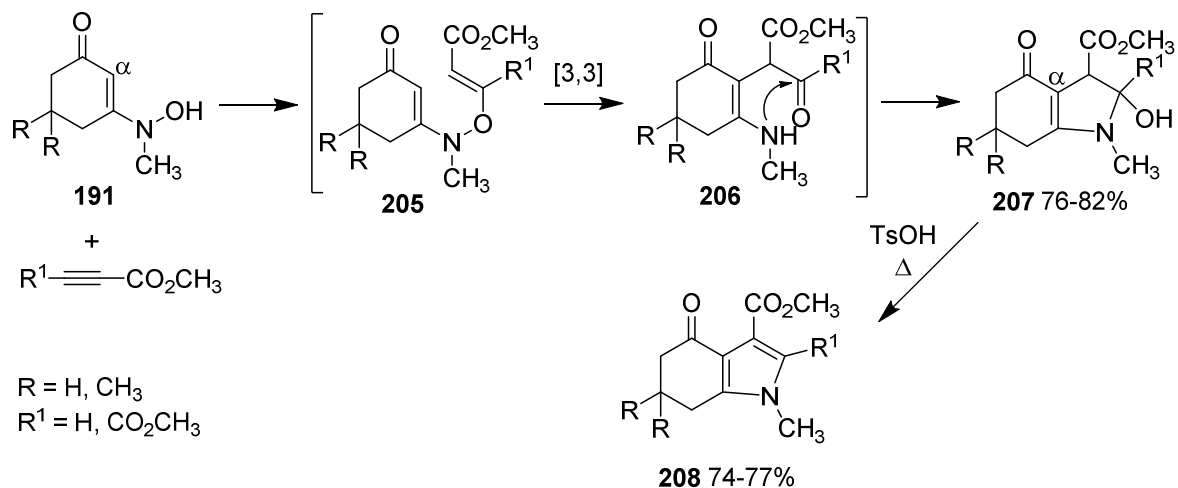
Используя в качестве электрофила 2,4-динитрофторбензол можно осуществлять арилирование α -положения в *ен*-гидроксиламинах **191** (Схема 2.6.34, уравнение (4)).

Схема 2.6.34



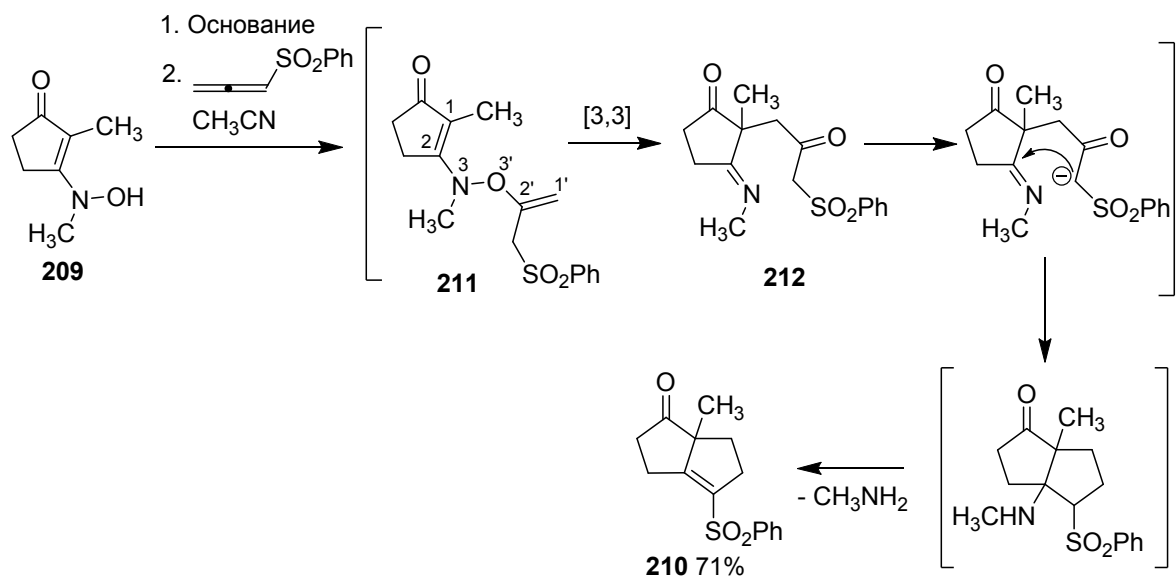
Сходный процесс можно реализовать используя в качестве электрофилов электронодефицитные алкины (Схема 2.6.35) [107]. Кетоэфиры **206**, образующиеся в результате [3,3]-перегруппировки промежуточно возникающих О-винил-гидроксиламинов **205**, циклизуются в пирролины **207**. Последние при нагревании в присутствии TsOH отщепляют воду и превращаются в пирролы **208**.

Схема 2.6.35



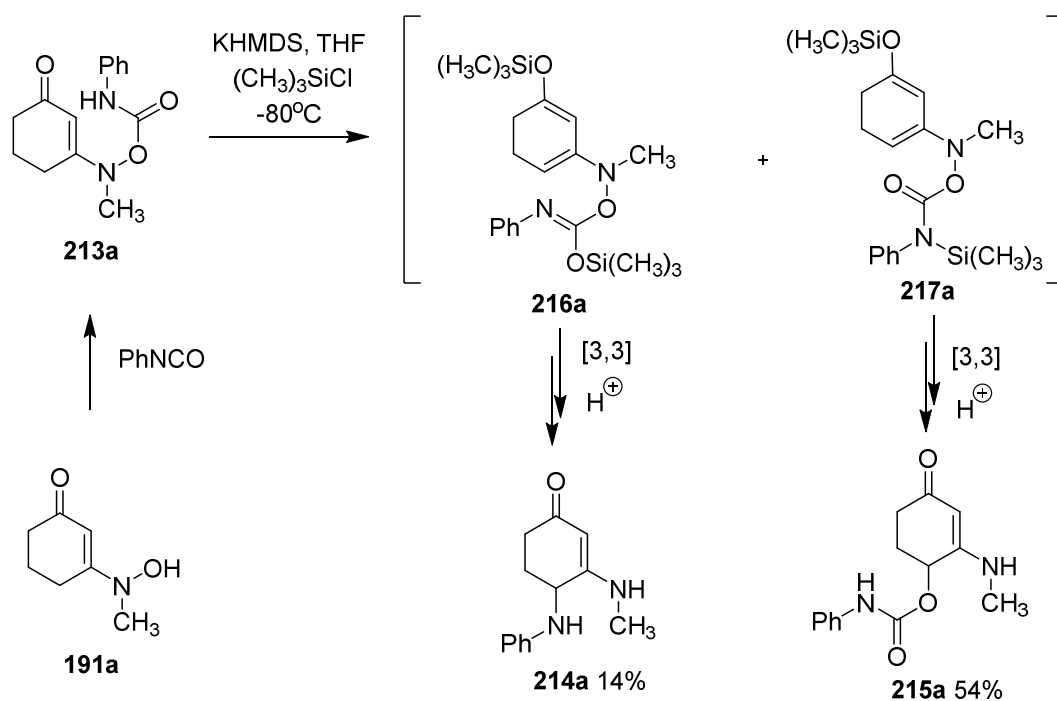
Реакция *N*-гидрокси-енамина **209** с электрофильным сульфофенил-замещенным алленом в присутствии основания приводит к пенталену **210** с хорошим выходом (Схема 2.6.36) [104]. Этот продукт по предположению авторов является результатом присоединения аллена по гидроксигруппе, последующей [3,3]-сигматропной перегруппировки интермедиата **211** и циклизации результирующего кетонимина **212** с элиминированием метиламина.

Схема 2.6.36



Взаимодействие *N*-гидрокси-енамина **191a** с фенилизотиоанатом и основанием Хьюнига привело к О-карбомойл-замещенному производному **213a**, который оказался стабильным и не претерпевал [3,3]-сигматропную перегруппировку при нагревании (Схема 2.6.37) [107]. Однако при его обработке гексаметилдисилазидом калия и триметилсилилхлоридом были выделены продукты **214a** и **215a**. Эти продукты соответствуют [3,3]-сигматропным перегруппировкам в аминодиенах **216a** и **217a**, которые возникают при силилировании енамина **213a**.

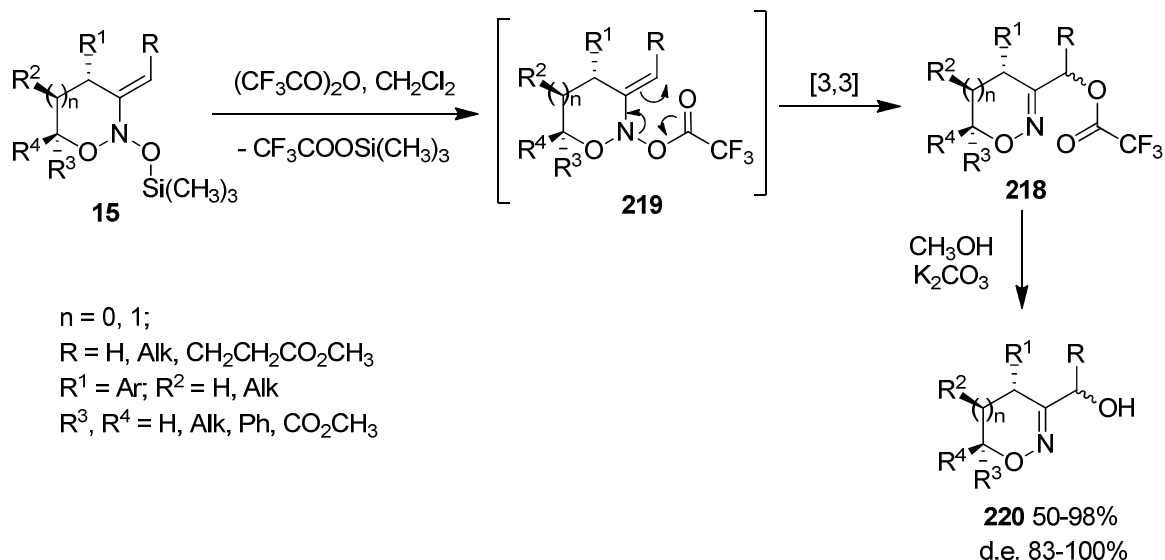
Схема 2.6.37



Рассмотренные выше процессы [3,3]-сигматропных перегруппировок относятся к химии производных нитронов и их таутомеров – *N*-гидроксиенаминов. В то же время, для родственных им нитронатов примеры подобных превращения в реакциях с электрофилами (например, при ацилировании) не описаны. Тем, не менее известны превращения, которые дают основания полагать, что [3,3]-сигматропные перегруппировки возможны и в ряду производных нитронатов. Так, в результате взаимодействия *N,N*-бис(окси)енаминов **15** с трифторуксусным ангидридом образуются трифторацетокси-замещенные циклические эфиры

оксимов **218** [119]. Эти продукты, по мнению авторов, возникают в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки соответствующих смешанных *O*-трифторацелированных *N,N*-бис(окси)енаминов **219**, образующихся при замещении силильной группы на трифторацетильную. Однако, интермедиаты **219** являются гипотетическими, их образование в реакции подтвердить не удалось.

Схема 2.6.38



Трифторацетаты **218** могут быть выделены, однако удобнее проводить их мягкий метанолиз *in situ* в стабильные 3-гидроксиметил-производные **220**. Таким образом, результат этой трансформации аналогичен рассмотренной выше [1,3]-сигматропной перегруппировке *N,N*-бис(окси)енаминов **15** (сравни со Схемой 2.6.19) [102]. Стоит, однако отметить, что процедура, показанная на Схеме 2.6.38 носит значительно более общий характер и применима к субстратам **15** как с интернальной ($R \neq \text{H}$), так и с терминальной двойной C,C-связью ($R = \text{H}$) [119].

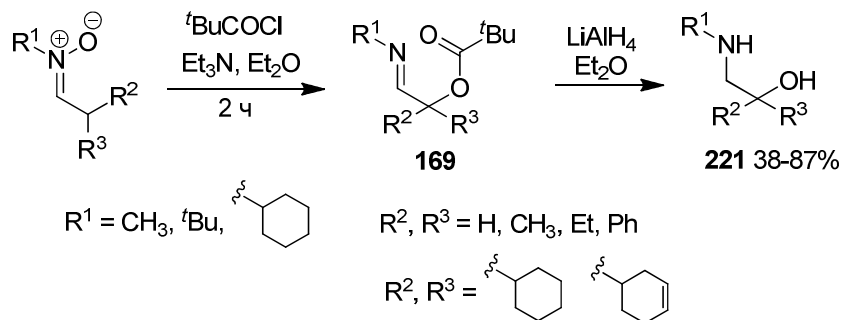
Таким образом, [3,3]-сигматропная перегруппировка в ряду *N*-оксиенаминов является весьма эффективным инструментом функционализации α -положения в нитронах. В то же время, возможности функционализации нитронов с помощью подобных процессов в литературе пока не реализованы.

2.7. Применение процессов функционализации α -углеродного атома нитронов и нитронатов в направленном органическом синтезе

Несмотря на большой синтетический потенциал, реакции функционализации α -углеродного атома в нитронах весьма редко использовались в направленном синтезе целевых молекул. Единственные описанные примеры основаны на реакции ацилирования нитронов, приводящей к α -функционализированным имидам в результате [3,3]-сигматропной перегруппировки промежуточных О-ацил-винилгидроксиламинов. При этом примеры использования функционализации α -углеродного атома в нитронатах в направленном синтезе в литературе отсутствуют.

Одним из первых примеров применения реакций функционализации α -положения в нитронах является синтез вицинальных *N*-алкиламиноспиртов **221**, которые обладают широким спектром биологической активности [109]. В этом подходе нитроны под действием ацилирующего реагента трансформируются в α -ацилоксиимины **169**, которые далее восстанавливаются алюмогидридом лития (Схема 2.7.1). С помощью этого метода могут быть получены *N*-алкиламиноспирты **221** с самым различным характером замещения.

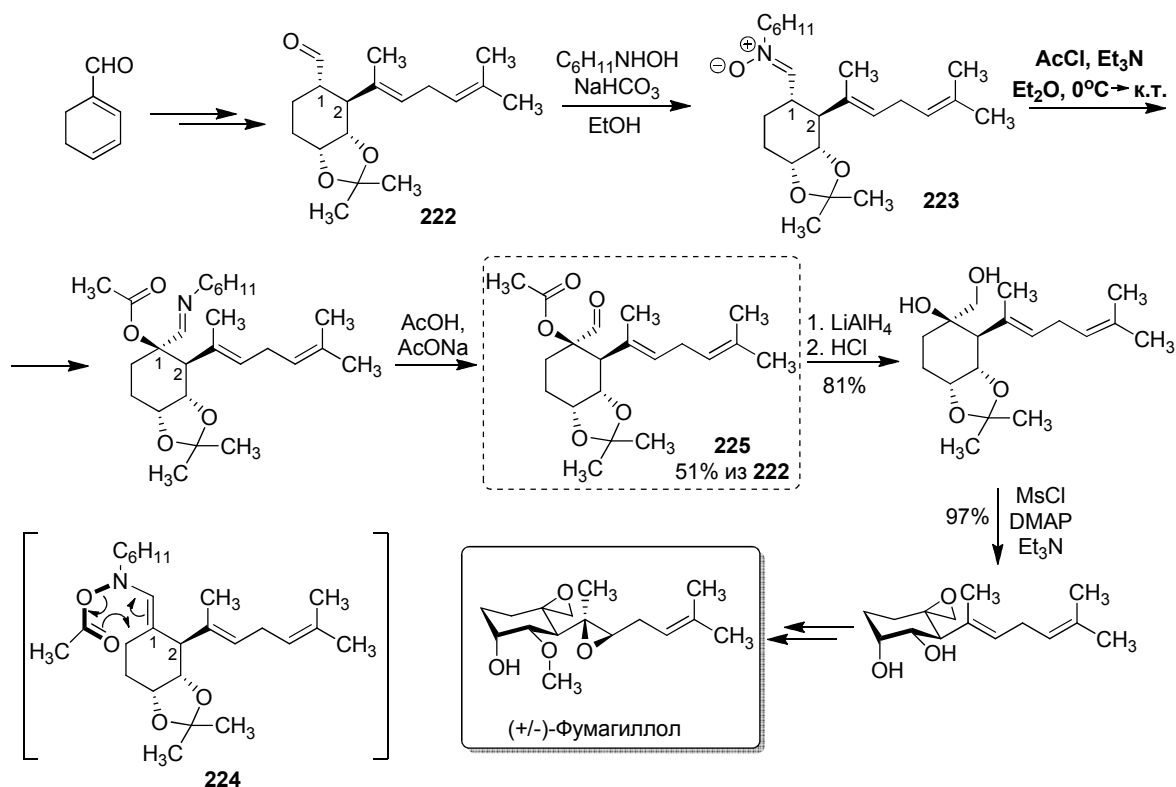
Схема 2.7.1



Последовательность ацетилирование-перегруппировка нитронов была использована Соренсеном и соавторами в качестве ключевой стадии в полном синтезе природного антимикробного агента фумагиллола (Схема 2.7.2) [120]. В предложенной стратегии, введение ацетокси-группы в положение С-1 альдегида **222** было достигнуто путем его трансформации в нитрон **223** с последующим ацилированием и гидролизом. Стоит отметить, что [3,3]-сигматропная

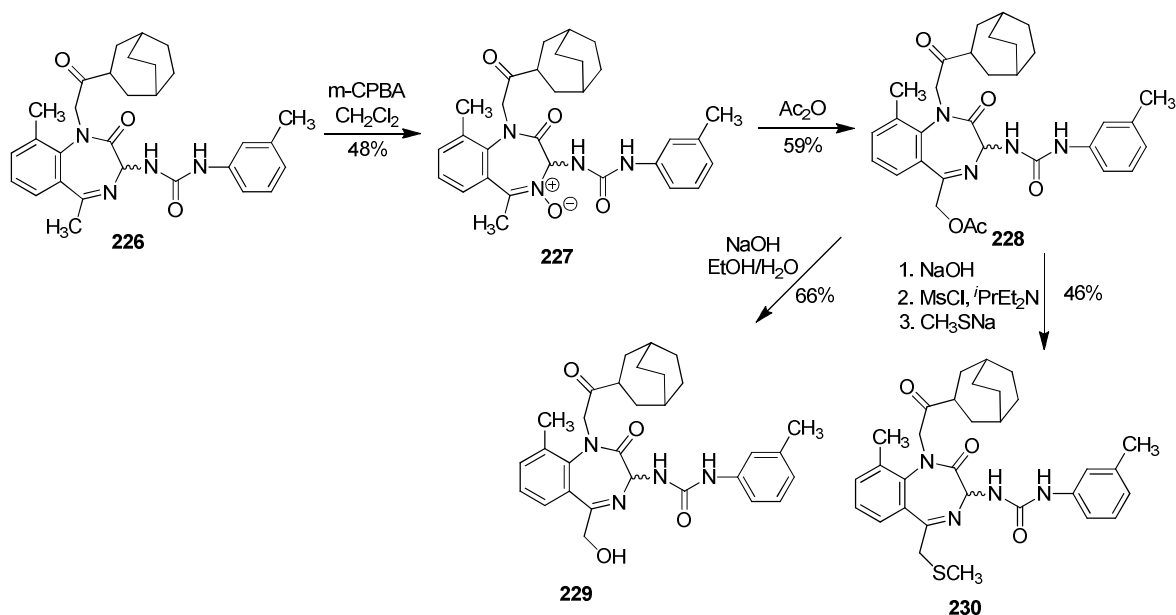
перегруппировка промежуточного О-ацилированного винилгидроксиламина **224** протекает стереоселективно, приводя лишь к 1,2-*цис*-изомеру α -ацетоксиимина **225**.

Схема 2.7.2



Ещё одним успешным примером применения реакции ацилирования нитронов является синтез биоактивных 5-алкил-9-метил-1,4-бензодиазепинов, являющихся двойными антагонистами рецепторов ССК-А и ССК-В (Схема 2.7.3) [121]. В этом синтезе функционализация метильной группы в боковой цепи бензазепина **226** была проведена путем окисления в соответствующий нитрон **227** и его ацилирования, проходящего с [3,3]-сигматропной перегруппировкой. Применение этой последовательности привело к необходимому ацетоксиметил-замещенному бензазепину **228** с удовлетворительным выходом. Последний был далее использован для получения целевых гидроксильного и тиометильного производных **229** и **230**, которые и стали объектами для исследования биологической активности.

Схема 2.7.3



Таким образом, в отличие от карбонильных соединений, которые являются α -нуклеофилами, нитроны и нитронаты в зависимости от условий могут выступать в качестве α -нуклеофильных, α -электрофильных и α -радикальных синтонов. Это обуславливает весьма высокий синтетический потенциал процессов α -функционализации нитронов и нитронатов для органического синтеза.

В тоже время, широкое применение процессов α -C-H функционализации нитронов и нитронатов в органическом синтезе пока выглядит затруднительным. Главной причиной этого, по-видимому, является то, что данные о реакциях с участием α -положения нитронов и нитронатов довольно обрывочны, неоднородны и не обобщены в единую концепцию. Так, систематически отработаны лишь условия введения электрофилов в α -положение нитронов и нитронатов. Радикальные процессы с участием α -положения весьма характерны для нитронов, но не известны для нитронатов. Аналогичным образом, [3,3]-сигматропные перегруппировки подробно изучены в ряду нитронов, в то время как для нитронатов такие процессы неизвестны. Наконец, за исключением весьма узкого

круга нуклеофилов, практически не изученными остаются превращения, в которых нитроны и нитронаты выступают в качестве α -C-электрофилов.

В целом, на основании анализа данных приведенных в литературном обзоре, можно заключить, что процессы функционализации α -углеродного атома в большей степени развиты для нитронов, чем для нитронатов. В этой ситуации не удивляет, что если для нитронов в литературе имеются единичные примеры использования таких превращений в направленном синтезе, то для нитронатов они полностью отсутствуют.

3. Обсуждение результатов

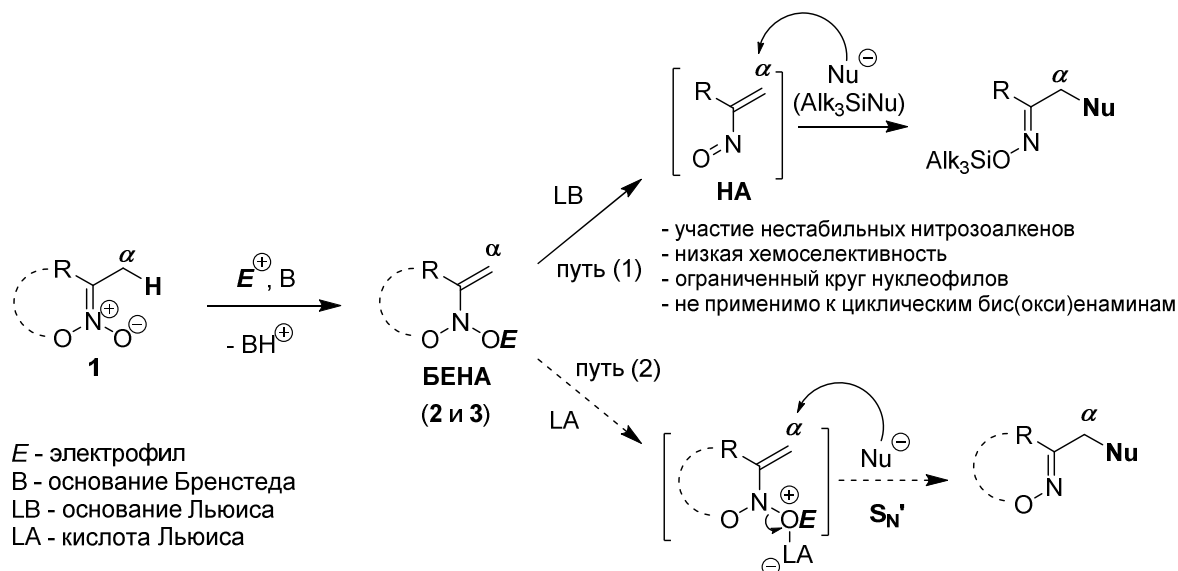
Для решения задач, сформулированных во введении, исследования в рамках диссертационной работы проводились по трем основным направлениям. Первое связано с разработкой новых, универсальных и эффективных методов функционализации α -положения в нитронатах. Здесь основное внимание было уделено малоизученным, но в то же время весьма перспективным процессам введения нуклеофилов в α -положение нитронатов, движущей силой которых является разрыв слабой связи N–O. Второе направление включало разработку методологических основ использования продуктов функционализации нитронатов – α -замещенных оксимов и их производных – в синтезе практически значимых классов органических соединений, таких как функционализированные амины, 1,2-диамины, гидроксилламины, неприродные аминокислоты, а также гетероциклические системы ряда пирролидина, пирролизидина и других. В рамках этих исследований, в первую очередь, разрабатывались методы регио- и стереоселективного восстановления оксимино-группы в полученных α -функционализированных оксимах и их производных. Наконец, третьим важнейшим направлением стало применение разработанных в работе методов α -функционализации нитронатов в направленном синтезе целевых молекул, в частности, диастереомерно- и энантиомерно чистых фармакологически активных веществ. Эта часть работы имела целью продемонстрировать высокий потенциал развиваемой в диссертационной работе стратегии для решения конкретных задач органического синтеза.

3.1 Разработка новых методов C–N функционализации α -положения в нитронатах. Трансформация нитронатов в α -замещенные оксимы и их производные

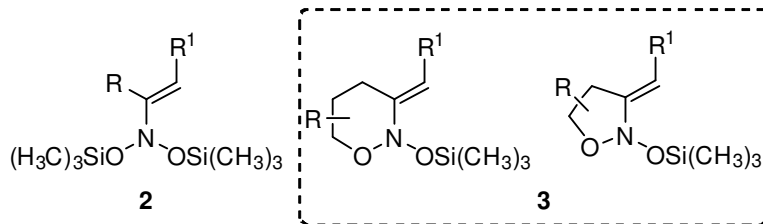
Целью этой части диссертационной работы стало качественное расширение арсенала известных методов функционализации α -углеродного атома в нитронатах различных типов. По аналогии с химией нитронов можно ожидать, что наиболее

перспективным способом активации α -углеродного атома в нитронатах **1**^{*} является их трансформация в *N,N*-бис(окси)енамины **БЕНА**, которая может быть осуществлена с помощью силилирования или ацилирования (см. разделы 2.2 и 2.6.3.2 в литературном обзоре). В результате такого превращения бывший α -углеродный атом нитроната **1** оказывается в составе двойной углерод-углеродной связи, и, соответственно, становится активным для реакций присоединения (Схема 3.1.1).

Схема 3.1.1



Ранее работах лаборатории №42 ИОХ РАН (С. Л. Иоффе, А. Д. Дильман и И. М. Ляпкало) продемонстрировано, что в условиях активации основаниями Льюиса *N,N*-бис(окси)енамины **2** ($E = Si(CH_3)_3$) могут служить источниками сопряженных нитрозоалкенов (**НА**) – высокореакционноспособных акцепторов Михаэля (Схема 3.1.1, путь (1)).[†] Эти интермедиаты могли быть перехвачены на нуклеофилы (Nu^-) с образованием α -замещенных оксимов (см. главу 2.6.2). Однако круг изученных нуклеофилов был довольно узким и



^{*} В Литературном обзоре и Обсуждении результатов принята независимая нумерация соединений.

[†] См. также раздел 2.6.2 в Литературном обзоре.

исчерпывался в основном простыми С-нуклеофилами (цианид-, малонат- и нитронат-анионы), а также вторичными и третичными аминами. В реакции с этими нуклеофилами ранее успешно вовлекались лишь ациклические терминальные *N,N*-бис(силокси)енамины **2** ($R^1 = H$). Интернальные енамины **2** ($R^1 \neq H$), а также наиболее интересные с синтетической точки зрения циклические *N*-алкокси-*N*-силоксиенамины **3** не давали продуктов присоединения нуклеофилов по двойной С,С-связи. В этой связи, для определения области применения этой методологии требовалось расширение круга нуклеофилов и нахождение условий их сочетания с различными типами *N,N*-бис(окси)енаминов.

Для решения этой проблемы в настоящей работе предложена альтернатива механизму отщепление/нуклеофильное присоединение в *N,N*-бис(окси)енаминах **2** и **3** – новый процесс S_N' замещения силилокси-группы на нуклеофил с разрывом связи N–O и образованием новой связи C–Nu (Схема 3.1.1, путь (2)).

Поскольку силокси-группа является плохой уходящей группой, для реализации предлагаемого S_N' процесса, очевидно, необходима активация связи N–O с помощью кислоты Льюиса (LA), в качестве которой может выступать ион металла или электрофильный атом неметалла. Можно предположить, что за счет вариации природы кислоты Льюиса могут быть найдены условия для успешного сочетания широкого круга нуклеофилов с *N,N*-бис(окси)енаминами **2** и **3**. В случае несимметричных *N*-алкокси-*N*-силоксиенаминов циклического строения **3** подбор кислоты Льюиса может позволить селективно активировать одну из двух неэквивалентных связей N–O.

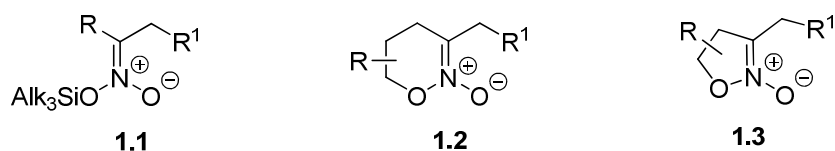
Кроме того, ожидалось, что генерация *N,N*-бис(окси)енаминов **2** и **3** из нитронатов может быть совмещена с последующим промотируемым кислотой Льюиса нуклеофильным S_N' замещением группы OSiAlk₃ в рамках одnoreакторного (one-pot) процесса. Подобный подход мог позволить осуществить одностадийную функционализацию α -углеродного атома нитроната с разрывом семиполярной связи N–O и образованием α -замещенного О-эфира оксима. Следует подчеркнуть, что в литературе отсутствуют примеры подобных металл-промотируемых процессов функционализации α -положения как для нитронатов, так и для родственных соединений – нитронов.

Таким образом, для создания общей методологии функционализации α -углеродного атома в нитронатах **1** была выбрана стратегия их электрофильной активации через трансформацию в *N,N*-бис(окси)енамины **2** и **3**. При этом основные усилия были сосредоточены на двух направлениях: (1) расширение круга нуклеофилов для присоединения к бис(окси)енаминам **2** в условиях активации основаниями Льюиса через генерацию сопряженных нитрозоалкенов (Схема 3.1.1, путь (1)); (2) разработка новой методологии сочетания бис(окси)енаминов циклической и ациклической структуры **2** и **3** с нуклеофилами в условиях активации кислотами Льюиса (Схема 3.1.1, путь (2)).

3.1.1 Выбор объектов исследования и их получение

Учитывая практическую направленность исследований (полный синтез целевых молекул), важным обстоятельством являлось детальное определение области применения разрабатываемых методов функционализации α -положения в нитронатах **1**. При переходе от модельных субстратов к синтезу целевых структур необходимо иметь максимальную уверенность в применимости и эффективности предлагаемых процедур к каждому конкретному случаю. Поэтому при выборе объектов исследования стояла цель максимально охватить круг доступных на настоящее время типов нитронатов **1** (Рисунок 3.1.1).

Рисунок 3.1.1

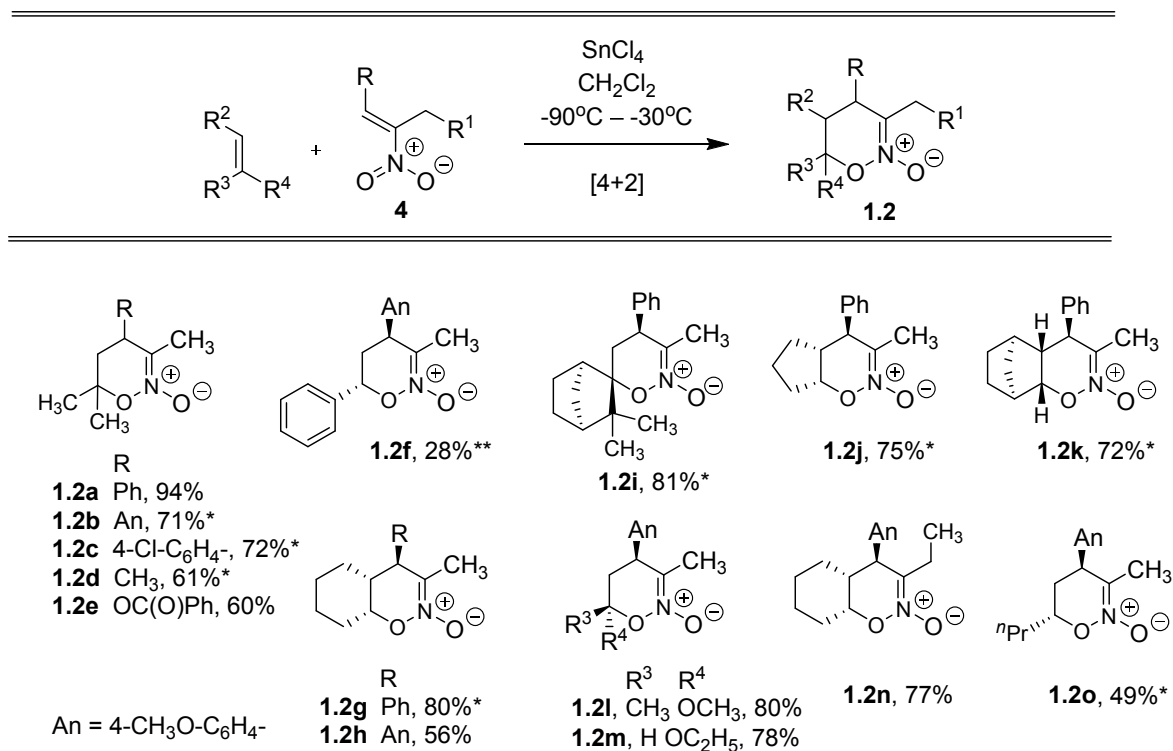


Для исследований была выбрана широкая группа ациклических и циклических нитронатов с различным характером замещения (Рисунок 3.1.1). В ряду нитронатов ациклического строения были выбраны наиболее синтетически значимые О-силил-нитронаты **1.1** (Рисунок 3.1.1), легко генерируемые *in situ* путем силилирования алифатических нитросоединений по стандартным процедурам.*

* Силилнитронаты **1.1** в силу своей гидролитической лабильности были генерированы *in situ* и не выделялись в ходе получения из них *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** (см. Схему 3.1.4).

С точки зрения стереоселективного синтеза сложных азот-содержащих соединений наибольший интерес представляют циклические О-алкилнитронаты. Так, шестичленные циклические нитронаты **1.2** благодаря тандемному [4+2]/[3+2] подходу развитому Денмарком [18, 122], зарекомендовали себя как удобные предшественники целого ряда алкалоидов [18, 25, 122-124], а также органокализаторов для асимметрических трансформаций [125]. Стереоселективный синтез модельных шестичленных циклических нитронатов **1.2** был легко осуществлен по реакции [4+2]-циклоприсоединения сопряженных нитроалкенов **4** к олефинам, промотируемой тетрахлоридом олова (Схема 3.1.2) [41, 122]. Использование хиральных алкенов позволяет получать энантиомерно чистые нитронаты (например, продукт **1.2i** полученный из камфена). Циклическим нитронатам типа **1.2**, как наиболее перспективным интермедиатам для использования направленном органическом синтезе, уделено основное внимание в настоящем исследовании.

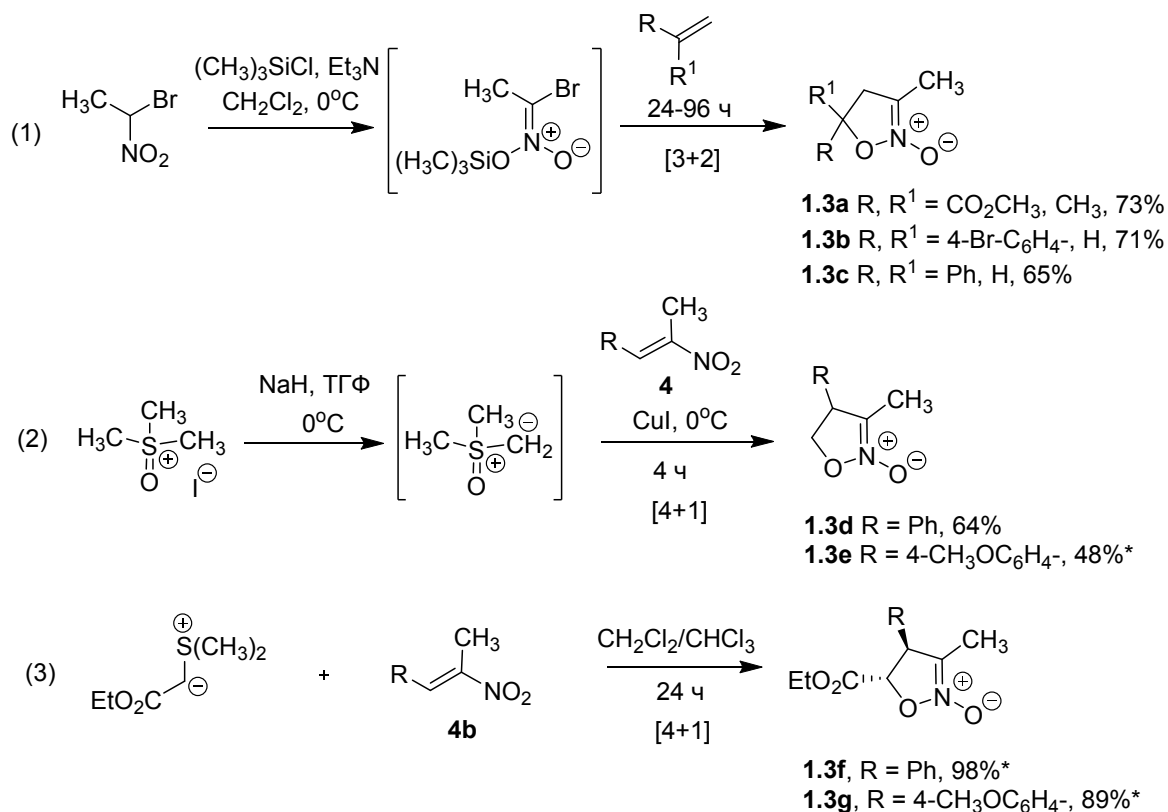
Схема 3.1.2



* - ранее не описаны; ** - также выделено 25% 4,6-цис-изомера (**1.2f'**).

Пятичленные циклические нитронаты **1.3** (Рисунок 3.1.1) традиционно менее доступны по сравнению с шестичленными аналогами, и примеры их использования в органическом синтезе пока весьма ограничены. Однако в последние годы разработан ряд новых методов получения пятичленных циклических нитронатов **1.3**, в том числе энантиомерно чистых, с помощью органокаatalитических процессов [11-13, 16, 17]. Это, в свою очередь, приводит к возрастанию интереса к нитронатам этого типа как к ключевым полупродуктам в стереоселективном синтезе азот-содержащим биоактивным молекул [13]. Кроме того, функционализированные изоксазолины, получаемые в соответствии с предлагаемой стратегией из пятичленных циклических нитронатов, представляют интерес с точки зрения фармакологической активности (о биоактивных изоксазолинах см. обзор [126]). Поэтому представители этого типа нитронатов также вошли в круг модельных субстратов для настоящего исследования.

Схема 3.1.3



* - ранее не описаны

Для получения модельных нитронатов **1.3** использовались известные подходы, основанные на [3+2]-циклоприсоединении к алкенам О-силилнитронатов, производных α -бромнитроалканов [127] (Схема 3.1.3, уравнение (1)), или [4+1]-аннелировании нитроалкенов с серными илидами [128] (Схема 3.1.3, уравнения (2) и (3)). Во всех случаях продукты были получены с хорошими выходами в аналитически чистом виде. Нитронаты **1.3f,g** образуются стереоселективно и имеют 4,5-*транс* расположение заместителей.

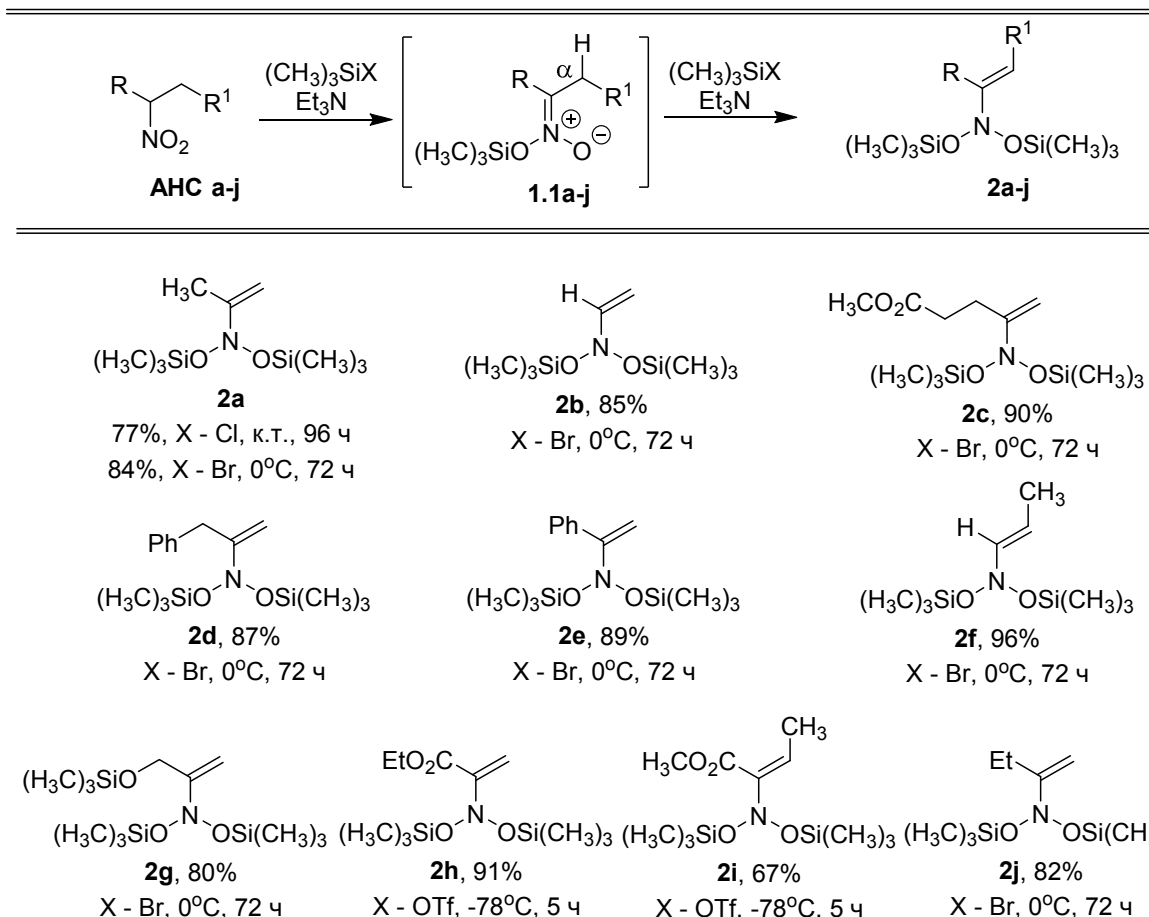
3.1.2 Трансформация модельных нитронатов в *N,N*-бис(окси)енамины

Как было показано ранее (см. раздел 2.2 Литературного обзора), силилирование О-силил-нитронатов **1.1** в присутствии триэтиламина приводит к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2**. Однако синтез этих соединений удобнее и эффективнее осуществлять напрямую двойным силилированием алифатических нитросоединений (АНС) через генерацию нитронатов **1.1 in situ** (Схема 3.1.4) [5, 40]. *N,N*-бис(силокси)енамины **2** получают с выходами, близкими к количественным и химической чистотой, как правило, более 95%. При необходимости, низкомолекулярные продукты **2a,b,f** могут быть дополнительно очищены перегонкой в вакууме. *N,N*-Бис(окси)енамины **2d**, **2g** и **2j** получены впервые.

Циклические нитронаты **1.2a-m** и **1.3a-d** были трансформированы в соответствующие *N*-силокси,*N*-алкоксиенамины **3.2a-n** и **3.3a-g** с использованием сходной процедуры – обработкой триметилсилилбромидом или триметилсилилтрифлатом в присутствии триэтиламина (3.1.5) [41]. Продукты **3.2a-m** и **3.3a-g**, как правило, образуются с высокими выходами и не требуют дополнительной очистки.

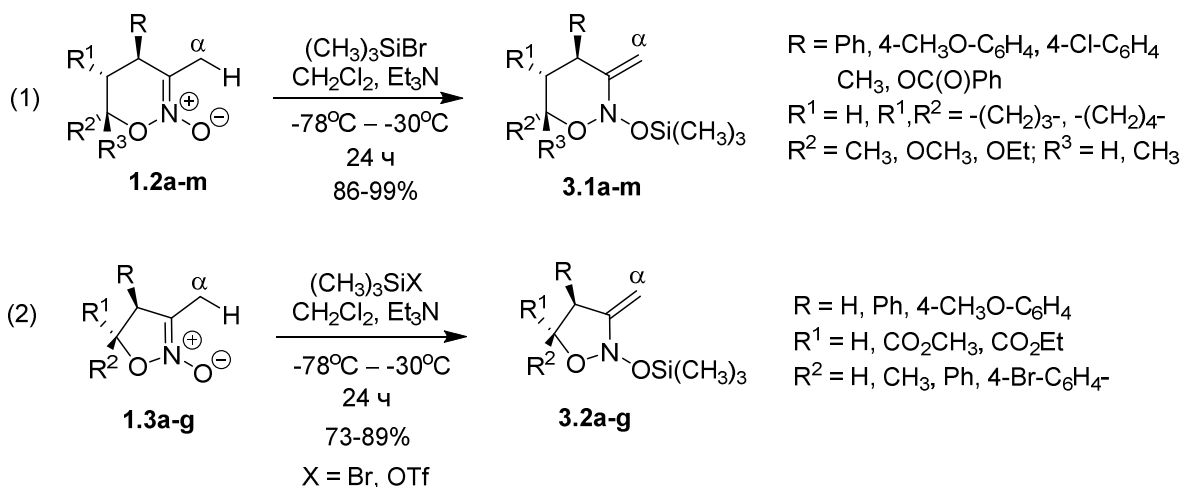
Ввиду лабильности, все *N,N*-бис(окси)енамины **2** и **3** хранились в растворе в хлористом метиле (концентрация 0.5-1.0 М) при -30°C и в таком виде использовались в экспериментах (если не указано иное).

Схема 3.1.4



* Продукт **2g** получен силилированием 2-нитро-1-пропанола 4-х кратным избытком системы $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$ /триэтиламин.

Схема 3.1.5*

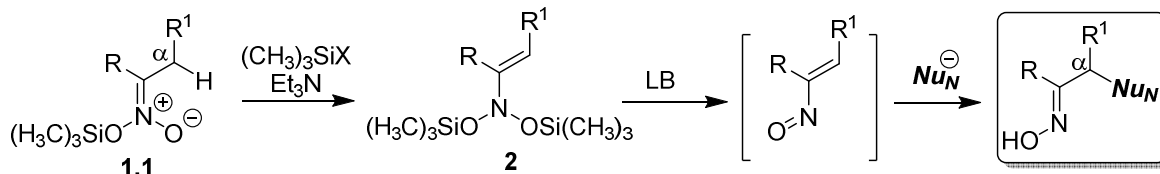


* Конкретные структуры исходных нитронатов **1.2a-m** и **1.3a-g** приведены на Схеме 3.1.2

3.1.3 Разработка методов сочетания *N,N*-бис(окси)енаминов с *N*-нуклеофилами – азид-ионом и аминами - при катализе основаниями Льюиса

Первой задачей в рамках разработки новых методов α -функционализации нитронатов **1** стало расширение круга нуклеофилов, вводимых в сочетание с *N,N*-бис(силокси)енаминами **2** в условиях основного катализа (Схема 3.1.6).

Схема 3.1.6



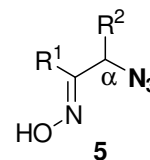
LB - основание Льюиса

NuN^- - *N*-нуклеофил

Ранее в реакции с *N,N*-бис(силокси)енаминами **2** довольно подробно были исследованы С-нуклеофилы (см. раздел 2.6.2). В то же время, присоединение гетеронуклеофилов (в частности, *N*-нуклеофилов), было изучено в существенно меньшей степени, и многие синтетически значимые *N*-нуклеофилы остались вне поля зрения исследователей. В этой части работы наши усилия были сосредоточены на разработке методов присоединения к бис(окси)енаминам **2** таких *N*-нуклеофилов, как азид-анион, первичные амины, полиамины и аммиак.

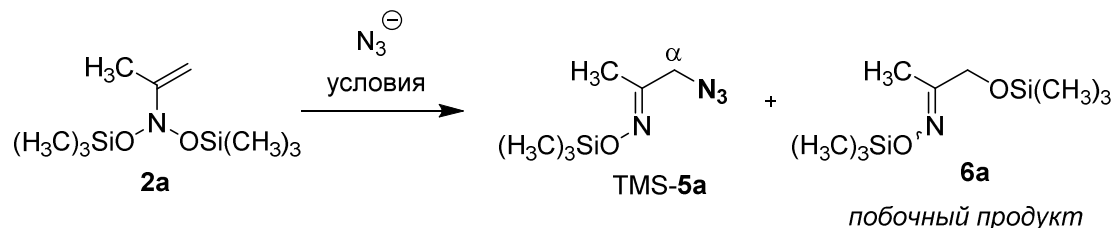
3.1.3.1 Синтез α -азидо-замещенных оксимов и их силиловых эфиров из *N,N*-бис(окси)енаминов

Азид-анион является одним из наиболее синтетически ценных и универсальных *N*-нуклеофилов, а азидо-группа представляет интерес как синтетический эквивалент амино-группы и триазольного цикла – важнейших фармакофорных фрагментов [129, 130]. В этой связи нами были предприняты попытки нахождения условий для селективного присоединения азид-аниона к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2** с целью получения ранее малодоступного класса соединений – α -азидооксимов **5**. Для этого нами было исследовано взаимодействие модельного *N,N*-



бис(силокси)енамина **2a** с доступными источниками азид-аниона – NaN_3 и триметилсилилазидом – в различных условиях (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1



№	Реагенты и условия ^a	Выход, % ^б	
		TMS-5a	6a
1	1 экв. NaN_3 , ДМФ, 1 ч	~10	~10
2	1 экв. NaN_3 , Et_2O , 1 ч	~10	-
3	1 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20°C, без растворителя, 48 ч	73	18
4	2 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20°C, без растворителя, 48 ч	79	10
5	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20°C, без растворителя, 48 ч	88	3
6	1 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), 6 ч	86	12
7	2 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), 6 ч	87	9
8	3 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), 6 ч	90	5
9	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C,^б CH_2Cl_2, NEt_3 (5 %), 6 ч	95	-
10	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , H_2O (10 %), 24 ч	43	41
11	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), H_2O (10 %), 24 ч	67	28
12	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^б CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), ГМФТА (5 %), 24 ч	71	20
13	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20-40°C, ^з CH_2Cl_2 , NEt_3 (5 %), 6 ч	88 ^a	-
14	5 экв. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, 20°C, ^з без растворителя, 48 ч	61 ^a	12

Примечания к таблице: ^a В экспериментах 1-12 и 13-14 использовалось соответственно 1 и 100 ммоль енамина **2a**. ^б Выход определен методом ЯМР с внутренним стандартом (толуол). ^в В процессе прибавления енамина **2a** наблюдается кратковременный подъем температуры. ^з Через некоторое время после прибавления **2a** наблюдается значительный подъем температуры.

Взаимодействие азидата натрия с модельным бис(окси)енамином **2a** приводило лишь к сложным смесям продуктов, в которых доля целевого силилового эфира α -азидооксима TMS-**5a** не превышала 10% (Таблица 3.1.1, №1, 2). В качестве одного из побочных продуктов был зафиксирован α -силокси-оксим **6a**, который является продуктом 1,3-миграции триметилсилилокси-группы в исходном енаmine **2a** (подробнее о механизме образования продуктов типа **6** см. раздел 2.6.3.1 Литературного обзора).

Замена азидата натрия на триметилсилилазид привела к существенному возрастанию выхода целевого силилового эфира α -азидооксима TMS-**5a** (Таблица 3.1.1, № 3). Эта реакция была изучена нами более подробно с широкой вариацией условий проведения процесса (соотношение реагентов, природа растворителя, природа добавок). Как видно из данных в Таблице 3.1.1 (№ 3 – 8), основным побочным продуктом в реакции енамина **2a** с триметилсилилазидом является вышеупомянутый α -силокси-оксим **6a**. Его выход зависит от ряда факторов, в частности от количества триметилсилилазида по отношению к субстрату, степени разбавления реакционной смеси, а также наличия добавок. Заметно уменьшить долю продукта перегруппировки **6a** удалось за счет использования избытка триметилсилилазида (2-5 эквивалентов, сравни эксперименты № 3 – 5 в Таблице 3.1.1) в хлористом метиле, а также добавления каталитического количества триэтиламина (Таблица 3.1.1, № 6). В отсутствие триэтиламина в экспериментах часто наблюдался значительный индукционный период с последующим быстрым разогревом реакционной смеси (обсуждение механизма образования продуктов TMS-**5a** и **6a** см. в разделе 3.1.3.3).

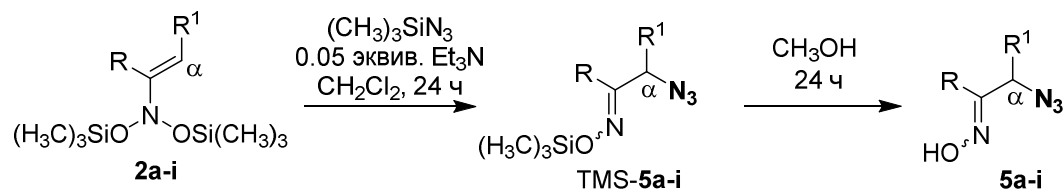
Чистота триметилсилилазида, как оказалось, оказывает существенное влияние на соотношение продуктов TMS-**5a** и **6a**. Так, при использовании $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, содержащего следы HN_3 , выход продукта перегруппировки **6a** значительно увеличивается. Это также подтверждается тем, что добавление в реакционную смесь воды приводило к увеличению доли продукта **6a** (Таблица 3.1.1, № 10, 11). Кроме того, выход α -силокси-оксима **6a** возрастает при наличии в $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ следов ГМФТА, который использовался как растворитель при его получении (Таблица 3.1.1, № 12).

Важной с практической точки зрения особенностью реакции является ее легкая масштабируемость, а также возможность проведения без растворителя. Так, в оптимизированных условиях реакция была успешно проведена на 100 ммоль *N,N*-бис(силокси)енамина **2a** без заметного падения выхода продукта (Таблица 3.1.1, № 13). Следует отметить ключевую роль триэтиламина как катализатора при масштабировании – в его отсутствии выход продукта TMS-**5a** заметно падал (Таблица 3.1.1, № 14). Интересно, что в этом эксперименте наблюдался значительный индукционный период, после которого происходил бурный разогрев реакционной смеси.

Оптимизированные условия были распространены на серию *N,N*-бис(силокси)енаминов **2**, содержащих заместители различной природы (Таблица 3.1.2). В реакцию одинаково хорошо вступали не только терминальные, но и интернальные *N,N*-бис(силокси)енамины **2f** и **2i** (№ 6 и 9 в Таблице 3.1.2). Стоит отметить, что интернальные енамины **2f** и **2i** не давали продуктов сочетания с большинством нуклеофилов, исследованных ранее (см. раздел 2.6.2).

Силильные производные TMS-**5a-i** получались с выходами близкими к количественным и высокой чистотой по данным ¹H ЯМР с внутренним стандартом. Они могли быть дополнительно очищены фракционированием в вакууме или флеш-хроматографией на силикагеле. Мягкое десилилирование производных TMS-**5a-i** действием избытка метанола приводило к аналитически чистым оксима **5a-i** с количественным выходом. При метанолизе продукта TMS-**5g** происходило также снятие триметилсилильной группы с первичного гидроксила (№ 7 в Таблице 3.1.2).

Таблица 3.1.2. Изучение субстратной специфичности реакции *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** с триметилсилилазидом

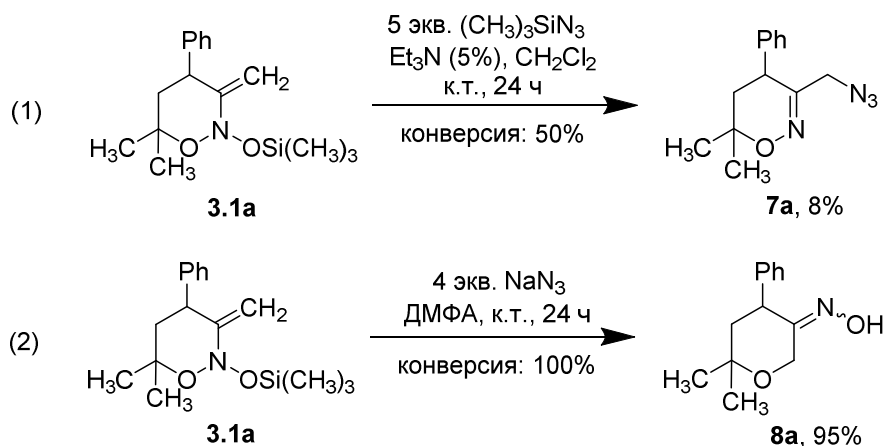


№	2,5	R ¹	R ²	Эквив. (CH ₃) ₃ SiN ₃	Выход TMS-5 из 2, % ^a	E/Z	Выход 5 из 2, %	E/Z
1	a	CH ₃	H	5	95 (87)	Только <i>E</i>	87	6 : 1
2	b	H	H	2	89 (84)	13 : 10	79	3 : 4
3	c	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	H	3	94 (–)	3 : 1	85	2 : 1
4	d	CH ₂ Ph	H	2	~100 (91)	4 : 1	91	3 : 2
5	e	Ph	H	2	~100 (93)	2 : 1	95	5 : 1
6	f	H	CH ₃	5	90 (82)	16 : 1	80	3 : 1
7	g	CH ₂ OSi(CH ₃) ₃	H	2	98 (–)	3 : 5	92 ^б	5 : 4
8	h	CO ₂ Et	H	2	91 (–)	14 : 1	87	13 : 1
9	i	CO ₂ CH ₃	CH ₃	2	96 (–)	12 : 1	93	10 : 1

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР с внешним стандартом (толуол или нитрометан). В скобках приведены выходы, рассчитанные на выделенные продукты (в случаях, когда продукты дополнительно очищались). ^б В продукте **5g** R¹ = CH₂OH.

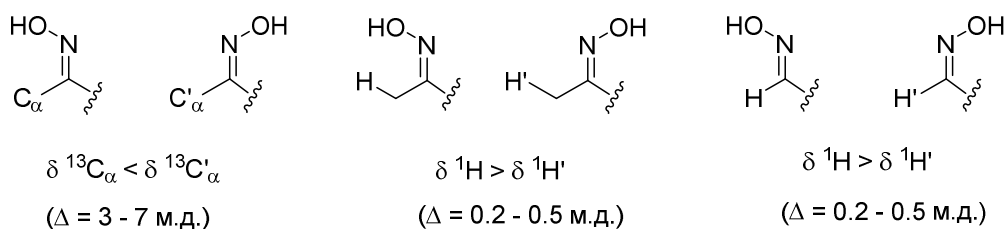
К сожалению, разработанный метод оказался не применим к циклическим *N,N*-бис(окси)енаминам типа **3**. Так, в реакции модельного *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** с триметилсилилазидом в присутствии триэтиламина наблюдалась низкая конверсия исходного субстрата и образование сложной смеси продуктов, в которой целевой азид **7a** составлял менее 10% (Схема 3.1.7 уравнение (1)). Интересно, что при взаимодействии енамина **3a** с азидом натрия в ДМФА конверсия была полной, однако продуктом неожиданно оказался оксим 2-пиранона **8a** (Схема 3.1.7, уравнение (2)).

Схема 3.1.7



Строение всех полученных продуктов было подтверждено данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{14}N , ИК-спектроскопии и элементарным анализом (для гидролитически стабильных оксимов **5a-i**). Определение конфигурации оксимино-группы здесь и в дальнейшем было проведено методом ЯМР по известным зависимостям химических сдвигов атомов углерода и водорода при оксимино-группе от ее конфигурации (см. Рисунок 3.1.2) [131].

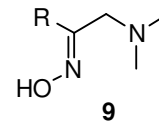
Рисунок 3.1.2



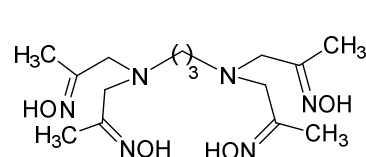
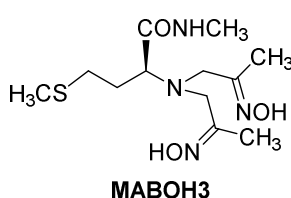
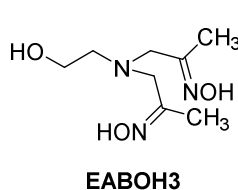
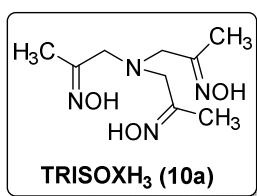
Таким образом, последовательность, включающая трансформацию *O*-силилнитронатов **1.1** в *N,N*-бис(силокси)енамины **2** и последующее присоединение к ним триметилсилилазида может рассматриваться как эффективный метод введения азидо-группы в α -положение ациклических нитронатов.

3.1.3.2 Синтез α -амино-замещенных оксимов и полиоксимов из *N,N*-бис(окси)енаминов

Известны немногочисленные примеры присоединения аминов к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2**, однако они в основном исчерпываются вторичными аминами (см. раздел 2.6.2 Литературного обзора). Продуктами *S,N*-сочетания являются третичные амины **9**, содержащие β -оксиминоалкильный заместитель в качестве одного из заместителей (β -оксиминоалкиламины или α -аминооксимы **9**).



β -Оксиминоалкиламины достаточно широко представлены в литературе, что обусловлено их использованием как лигандов для получения комплексов переходных металлов [132-135]. В этом контексте особый интерес представляют α -аминооксимы, содержащие два и более β -оксиминоалкильных фрагмента. Комплексы металлов с такими хелатирующими полиазотистыми лигандами активны в каталитических процессах аэробного окисления спиртов [134] и полимеризации алкенов [136]. Например, комплекс никеля (II) с трис(β -оксиминоалкил)амином **TRISOXH₃** (**10a**) в щелочных условиях поглощает молекулярный кислород и катализирует реакции биомиметического окисления метанола, первичных спиртов и аминов [134, 137].



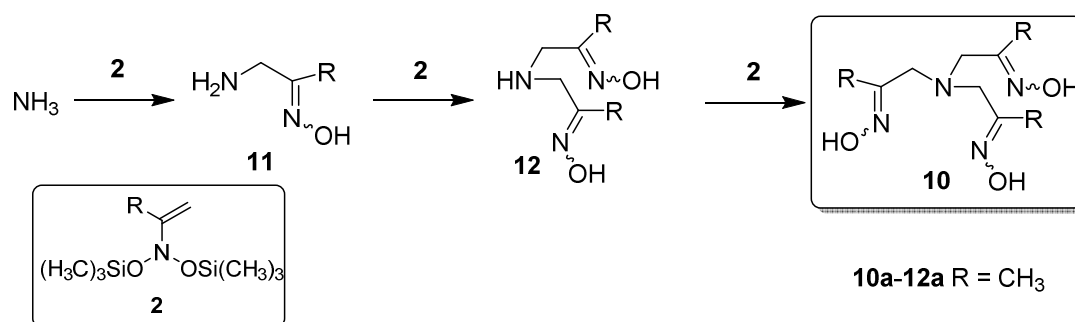
Синтез поли(β -оксиминоалкил)аминов представляет собой непростую задачу. Литературные методы их получения, основанные на замещении галогена в α -галогеноксоимах на амино-группу [132, 133, 138-142], неселективны и не обеспечивают доступа к широким библиотекам таких лигандов. Причиной этого является быстрая генерация из α -галогеноксимов нестабильных и склонных к полимеризации сопряженных нитрозоалкенов [141], которые и присоединяются к аминам. Учитывая, что бис(силокси)енамины **2** позволяют генерировать эти реакционноспособные интермедиаты более контролируемо и в более мягких

условиях [9], использование их как алкилирующих агентов для аминов выглядит более предпочтительным. В этой связи, разработка процедур многократного присоединения бис(окси)енаминов **2** к аммиаку, первичным аминам и полиаминам должна позволить создать общий и эффективный подход к получению β -оксиминоалкиламинов самого разнообразного строения.

Реакция N,N-бис(силокси)енаминов с аммиаком. Синтез трис(β -оксиминоалкил)аминов

Аммиак имеет три N-H протона и может, соответственно, подвергаться последовательному алкилированию тремя молекулами *N,N*-бис(окси)енамина **2** (Схема 3.1.8).

Схема 3.1.8



Взаимодействие аммиака с *N,N*-бис(силокси)енаминами **2** ранее не изучалось, вероятно, поскольку исследователями *априори* предполагалась низкая хемоселективность процесса. В тоже время, реакция трёхкратного присоединения бис(окси)енаминов **2** к аммиаку может рассматриваться как метод синтеза симметричных трис(β -оксиминоалкил)аминов (трис-оксимов) **10**, аналогов лиганда **TRISOXH₃**. Это может решить проблему малой доступности лигандов **10** и тем самым способствовать изучению каталитических свойств их комплексов с d-металлами и определению влияния заместителей при оксимино-группе на активность катализаторов.*

* До настоящей работы в литературе были описаны только два представителя класса трис(β -оксиминоалкил)аминов – оксимы **10a** (**TRISOXH₃**) и **10e** (**TRISPhOXH₃**).

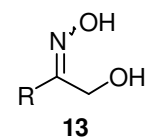
На модельном *N,N*-бис(силокси)енамине **2a** были проварьированы условия алкилирования, изучено влияние растворителя, количества и формы вводимого аммиака (газообразный, раствор в воде, метаноле или дихлорметане или же генерируемый из гексаметилдисилазана под действием метанола непосредственно в реакционной смеси) на выход и соотношение продуктов моно-, бис- и трис-присоединения **11a**, **12a** и **10a**, соответственно. Результаты некоторых из этих экспериментов представлены в Таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3. Изучение влияния условий на реакцию **2a** с аммиаком

№	Условия проведения реакции	Выход 10a , %
1	Насыщенный р-р NH ₃ (1 экв) в CH ₂ Cl ₂ , 2 ч, затем CH ₃ OH, 12 ч	~30
2	0.3 экв ((CH ₃) ₃ Si) ₂ NH в CH ₃ OH, 12 ч	~25
3	Насыщенный р-р NH ₃ (1 экв) в H ₂ O, CH ₃ OH, 2 ч	55
4	NH₃ (газ), CH₂Cl₂, 2 ч, затем CH₃OH, 12 ч	89
5	0.5M NH ₃ (1 экв) в CH ₃ OH, 2 ч	60
6	5M NH ₃ (20 экв) в CH ₃ OH, 2 ч	32 ^a
7	5M NH ₃ (75 экв) в CH ₃ OH, 2 ч	20 ^b

^a В смеси с **11a** (30%) и **12a** (18%); ^b В смеси с **11a** (53%) и **12a** (12%).

Наиболее высокий выход трис-оксима **10a** удалось достичь при длительном барботировании сухого аммиака через раствор бис(силокси)енамина **2a** в хлористом метиле с непосредственно следующим добавлением метанола для завершения реакции и десилилирования продукта (Таблица 3.1.3, эксперимент №4). При использовании в качестве растворителя метанола или воды выход снижался, вероятно, из-за конкурентного присоединения растворителя, выступающего как нуклеофил, и побочной реакции перегруппировки бис(окси)енамина **2a**, приводящей после гидролиза к образованию в α-гидроксиоксима **13a**.^{*}



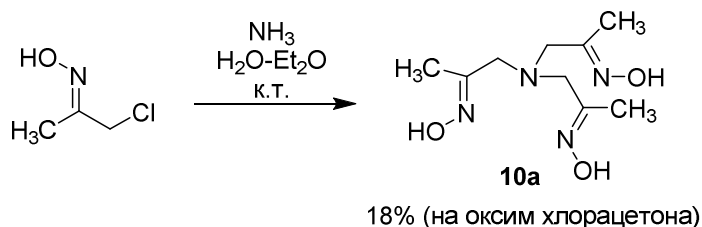
R = CH₃ (**13a**)

^{*} См. раздел 2.6.3.1 в Литературном обзоре.

Соотношение реагентов также влияет на выход трис-оксима **10a** и промежуточных продуктов **11a** и **12a**. При использовании многократного избытка аммиака (75 экв.) основным продуктом становился α -аминооксим **11a** (выход 53%), при этом доля трис-оксима **10a** составляла всего 20%, а диоксима **12a** – 12% (Таблица 3.1.3, эксперимент №7).

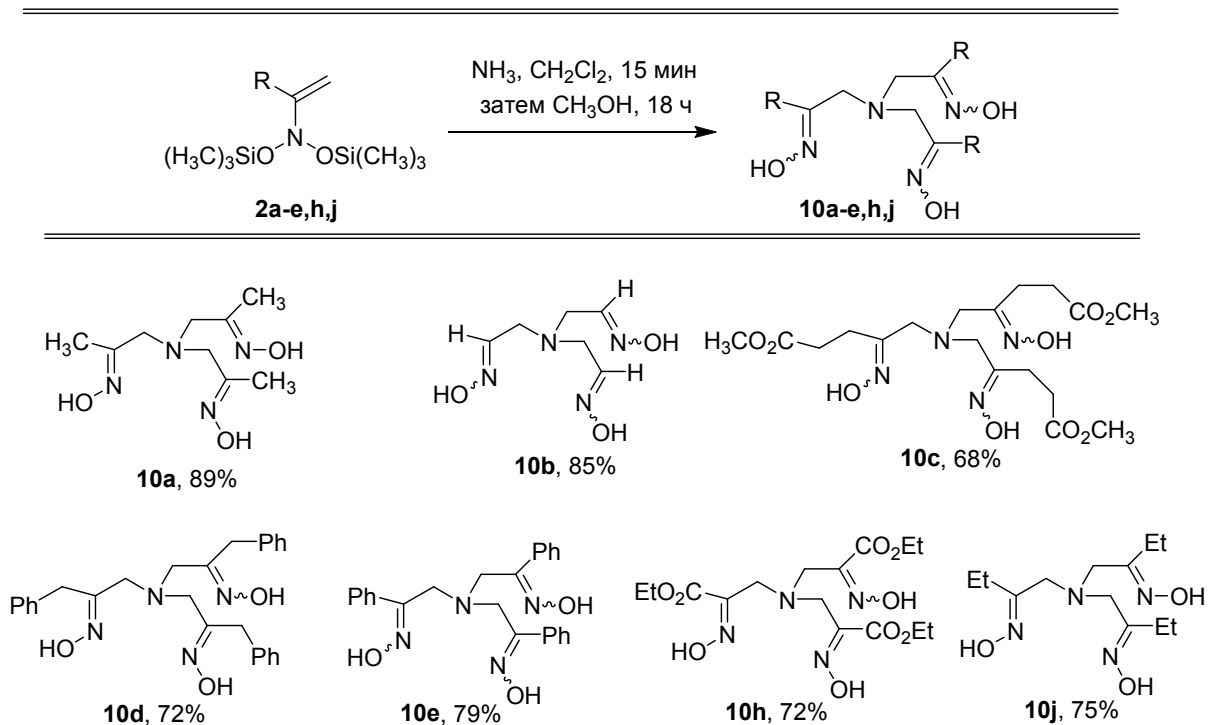
Для сравнения, выход трис-оксима **10a** (лиганд **TRISOXH3**), полученного по литературной методике, взаимодействием оксима хлорацетона с аммиаком, составляет всего 18% (Схема 3.1.9) [133]. Таким образом, разработанная методика получения этого лиганда из *N,N*-бис(силокси)енамина **2a** и аммиака выглядит заметно более эффективной (сравни с экспериментом № 4 в Таблице 3.1.3).

Схема 3.1.9



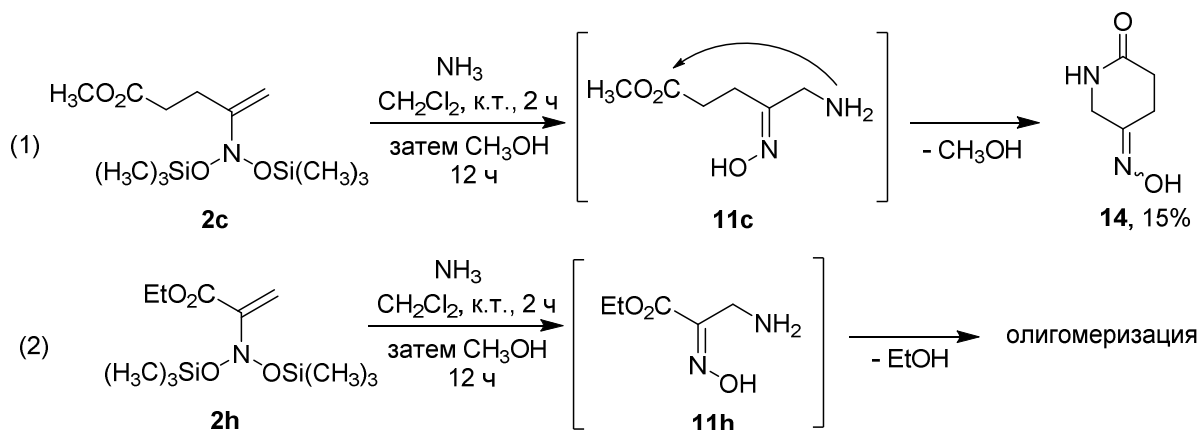
Оптимизированная процедура была распространена на серию терминальных *N,N*-бис(силокси)енаминов **2a-e,h,j** (Схема 3.1.10). Во всех случаях удалось достичь высоких выходов целевых трис-оксимов **10a-e,h,j**. В случае оксимов **10a,e,h** выделение проводилось путем их кристаллизации, остальные продукты были выделены флэш-хроматографией на силикагеле. Немаловажно отметить и то, что реакция была легко масштабирована на количества десятков миллимоль.

Схема 3.1.10



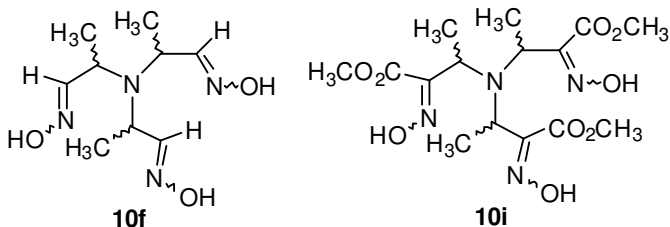
Основными зафиксированными побочными продуктами были соответствующие моно- и бис(оксиминоалкил)амины **11** и **12**, а также α -гидроксиоксимины **13** (в количестве 5-10%). Кроме того, реакция аммиака с енаминами **2c** и **2h** осложнялась конденсацией образующейся на первой стадии первичной amino-группы в моно- β -оксиминоалкиламинах **11** со сложноэфирной группой (Схема 3.1.11).

Схема 3.1.11



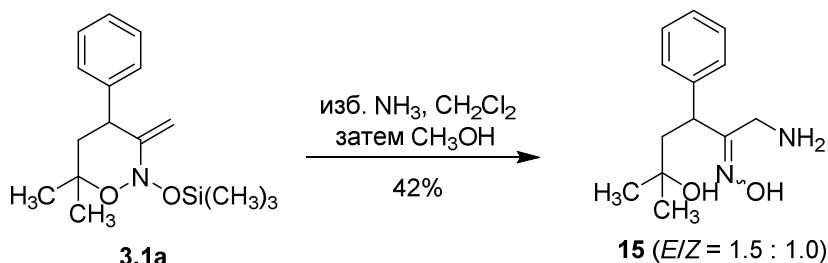
В первом случае был выделен шестичленный лактам **14** с выходом 15% (продукт циклизации первичного амина **11c**), а во втором – смолообразные неидентифицируемые продукты поликонденсации эфира β-аминокислоты **11h**.

N,N-бис(силокси)енамины **2f** и **2i** с интернальной двойной C,C-связью в реакции с аммиаком также образовывали соответствующие трис-оксимы **10f** и **10i**, которые были идентифицированы в реакционных смесях методами ЯМР и масс-спектрометрии. Однако, ввиду чрезвычайно сложного изомерного состава этих продуктов (три диастереомера, каждый из которых может иметь до четырех геометрических изомеров) адекватно охарактеризовать эти продукты не представлялось возможным.



Единственным выявленным ограничением разработанного метода является невозможность получения продуктов тройного присоединения к аммиаку *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминов **3**. Так, в реакции аммиака с модельным шестичленным циклическим *N,N*-бис(окси)енамином **3.1a** был получен только продукт моно-присоединения **15** (Схема 3.1.12). Интересно, что присоединение аммиака сопровождалось раскрытием 1,2-оксазинового цикла.

Схема 3.1.12



Структура и чистота известных ранее трис-оксимов **10a** (TRISOXH₃) и **10e** (TRISPhOXH₃) были подтверждены спектральными характеристиками (ЯМР ¹H и ¹³C, ИК) и температурами плавления, которые хорошо согласуются с литературными данными. Впервые полученные трис-оксимы **10b-d,h,j** были полностью охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии, ИК-

спектроскопии и масс-спектрометрии. Индивидуальность и чистота этих продуктов подтверждены результатами элементного анализа.

Трис-оксимины **10** выделяются в виде смесей геометрических изомеров по оксимино-группам. Определение конфигурации оксимино-группы в этих продуктах было сделано на основании известных эмпирических правил зависимости химических сдвигов α -заместителей в спектрах ЯМР, показанных на Рисунке 3.2.1 (подробнее см. также Таблицу 3.1.6 и обсуждение к ней). Соотношение изомеров варьировалось в широких пределах (от примерно равного соотношения всех четырех возможных изомеров – *E,E,E*, *E,E,Z*, *E,Z,Z*, *Z,Z,Z* в случае **10b** - до одного индивидуального изомера (**10a**)).

Таким образом, предложенный подход к синтезу трис-оксиминов **10** с использованием О-силилнитронатов как непосредственных предшественников обладает рядом преимуществ по сравнению с литературным методом, заключающимся в алкилировании аммиака оксимины α -галогенкетонами [133]. Реакция *N,N*-бис(силокси)енаминов с аммиаком селективна, выходы трис-оксиминов составляют 68-89%, она характеризуется простотой экспериментального оформления и выделения продуктов. Главное же преимущество состоит в возможности синтеза широкого спектра трисоксиминов с самыми разнообразными заместителями (из массива доступных нитросоединений), получение которых другими методами крайне проблематично.

*Синтез поли(β -оксиминоалкил)аминов присоединением первичных аминов и полиаминов к *N,N*-бис(силокси)енаминам*

Исследования взаимодействия *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** с аммиаком показало эффективность этих превращений для введения нескольких оксиминоалкильных групп к атому азота. Это, в свою очередь, открывает путь к получению массивов лигандов, содержащих несколько β -оксиминоалкильных фрагментов, а также дополнительные функциональные группы и асимметрические атомы углерода. Для изучения этой возможности было изучено взаимодействие функционализированных первичных аминов, а также ди- и полиаминов с енаминами **2**.

Реакция аминов RNH_2 (Таблица 3.1.4) с необходимым количеством енамина **2a** (это количество определялось числом N-H протонов в исходном амине) проводилась в хлористом метиле. После выдержки реакционной смеси при комнатной температуре в течение суток и десилилирования действием метанола продукты выделялись кристаллизацией (**20** и **21**) или флэш-хроматографией на силикагеле. Структура продуктов и достигнутые выходы представлены в Таблице 3.1.4.

Таблица 3.1.4. Структуры и выходы полиоксимов **16** – **22**

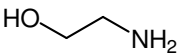
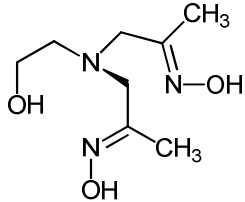
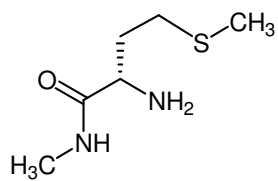
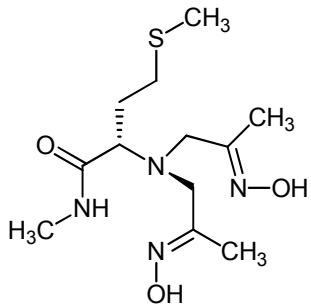
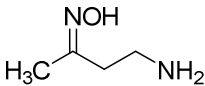
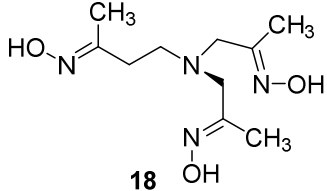
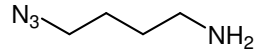
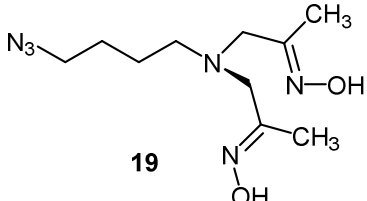
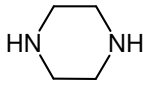
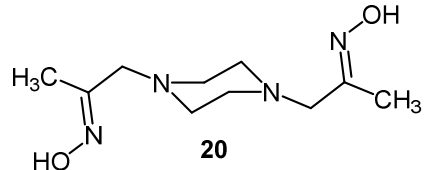
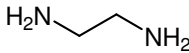
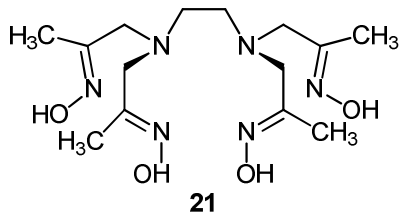
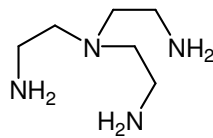
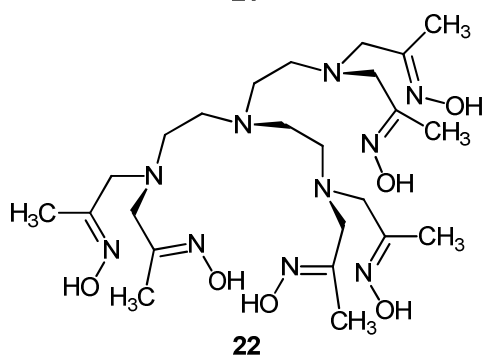
№	2	RNH_2	Структура продукта	Выход, %
1	a		 16 (EABOXH₂)	85 ^a
2	a		 17 (MABOXH₂)	48 ^a
3	a		 18	92 ^a
4	a		 19	77 ^a

Таблица 3.1.4. Структуры и выходы полиоксимов 16 – 22 (продолжение)

5	a			92 ^a
6	a			99 ^b
7	a			64 ^c

^a Использовалось 2 эквивалента *N,N*-бис(окси)енамина **2a**; ^b использовалось 4 эквивалента *N,N*-бис(окси)енамина **2a**; ^c использовалось 7 эквивалентов *N,N*-бис(окси)енамина **2a**.

Взаимодействие **2a** с моноэтаноламином и *N*-метиламидом метионина привело к известным лигандам **16** (**ЕАВОХН₂**) и **17** (**МАВОХН₂**) с выходами 85% и 48% (Таблица 3.1.4, №1,2) (ранее исследователям удалось достичь выходов 72% и 40%, соответственно, при использовании в качестве оксиминоалкилирующего реагента аддукта триэтиламина и оксима хлорацетона ([132])). Невысокий выход **МАВОХН₂** (**17**) обусловлен, вероятнее всего, пониженной нуклеофильностью амино-группы в амидах аминокислот. Аналогичным образом был получен трис-оксим **18**. Важно отметить, что возможных побочных продуктов оксиминоалкилирования по гидрокси-группе и амидной функции в этих экспериментах обнаружено не было.

Реакции **2a** со специально полученным 4-азидо-1-аминобутаном [143] привели к соответствующему бис-оксиму **19** (Таблица 3.1.4, № 4), содержащему азидо-группу в алкильном радикале.* Азидо-группа может быть использована для

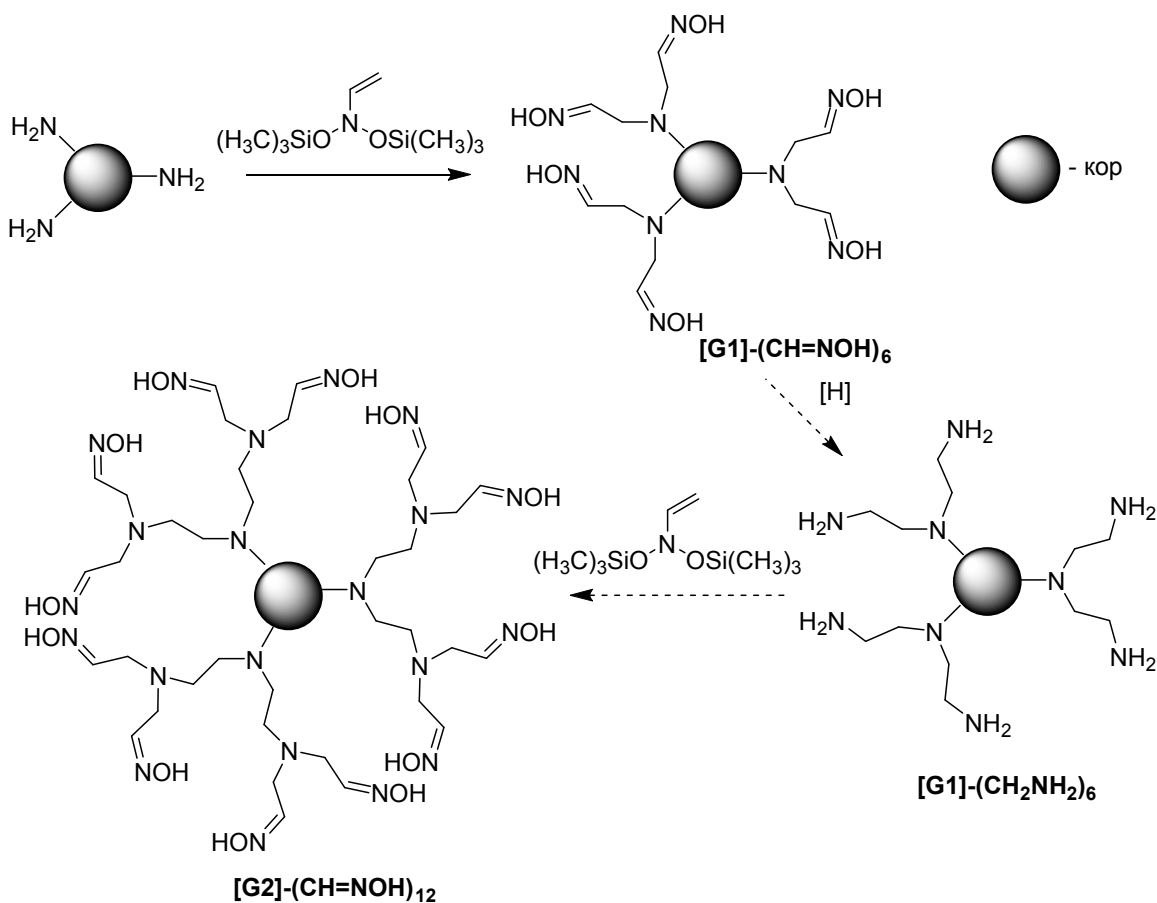
* Совместно с учащимися Московского Химического Лицея Каракулиной О. М. и Корейской Академии Наук Ким На Ян и Ким Джи Су.

иммобилизации лиганда на каком-либо субстрате или полимерной подложке по реакции [3+2] циклоприсоединения [144], или же может быть восстановлена до amino-группы [145].

Пиперазин, содержащий два N–H протона при разных атомах азота был также успешно подвергнут бис-оксиминоалкилированию под действием двух эквивалентов енамина **2a** (Таблица 3.1.4, № 5).

Высокая эффективность и селективность реакции оксиминоалкилирования сохраняется при присоединении нескольких остатков *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** к полиаминам. Это было показано успешным синтезом тетра- и гекса-оксимов **21** и **22** из этилендиамина и трис(аминоэтил)амин, соответственно (Таблица 3.1.4, № 6,7). Реакция енаминов **2** с полиаминами может найти применение в синтезе дендримеров и дендронов. Принцип такого синтеза показан на Схеме 3.1.13 - оксимино-фрагменты в первоначальном продукте присоединения $[G1]-(CHNOH)_6$ могут быть трансформированы в amino-группы, оксиминоалкилирование которых будет приводить к дендримеру второго поколения $[G2]-(CHNOH)_{12}$.

Схема 3.1.13



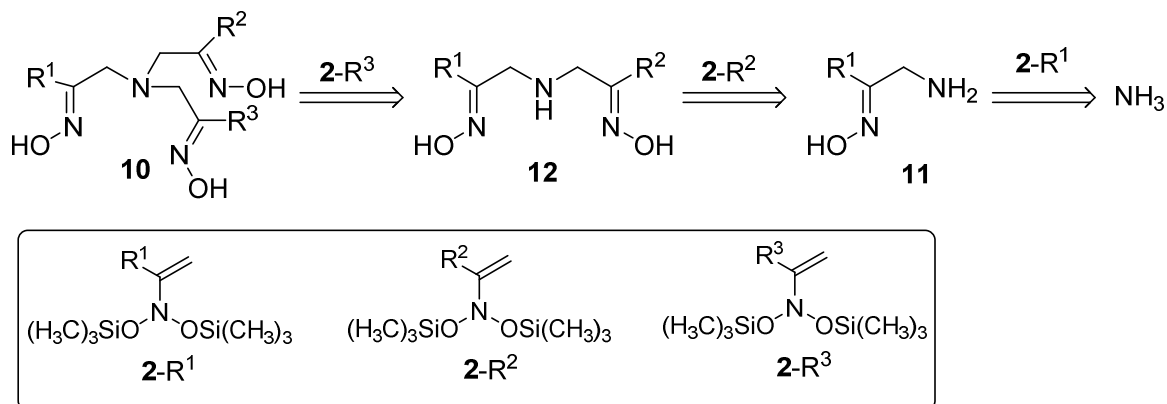
Важно отметить, что как и в реакции с аммиаком, при взаимодействии аминов с избытком *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** продуктами всегда являются третичные амины, в то время как образования четвертичных аммонийных солей не наблюдалось.

Структура и чистота ранее известных диоксимов **11** (**ЕАВОХН₂**) и **12** (**МАВОХН₂**) подтверждены совпадением спектральных характеристик и температур плавления с литературными данными [132]. Новые лиганды **18-22** полностью охарактеризованы с применением комплекса современных физико-химических методов: спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. Элементный состав продукта **22** подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

Синтез несимметрично-замещенных трис(β-оксиминоалкил)аминов на основе реакции N,N-бис(силокси)енаминов с аминами

Высокая селективность реакции присоединения аминов к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2** позволяет получать поли(β-оксиминоалкил)амины, содержащие разные заместители у оксимино-групп. Возможность реализации такого подхода была продемонстрирована на примере модулярного синтеза несимметрично-замещенных трис(β-оксиминоалкил)аминов **10** – несимметричных аналогов известного лиганда **TRISOXH3** (**10a**). До настоящей работы в литературе не было описано ни одного примера подобных несимметрично-замещенных β-оксиминоалкиламиновых лигандов.

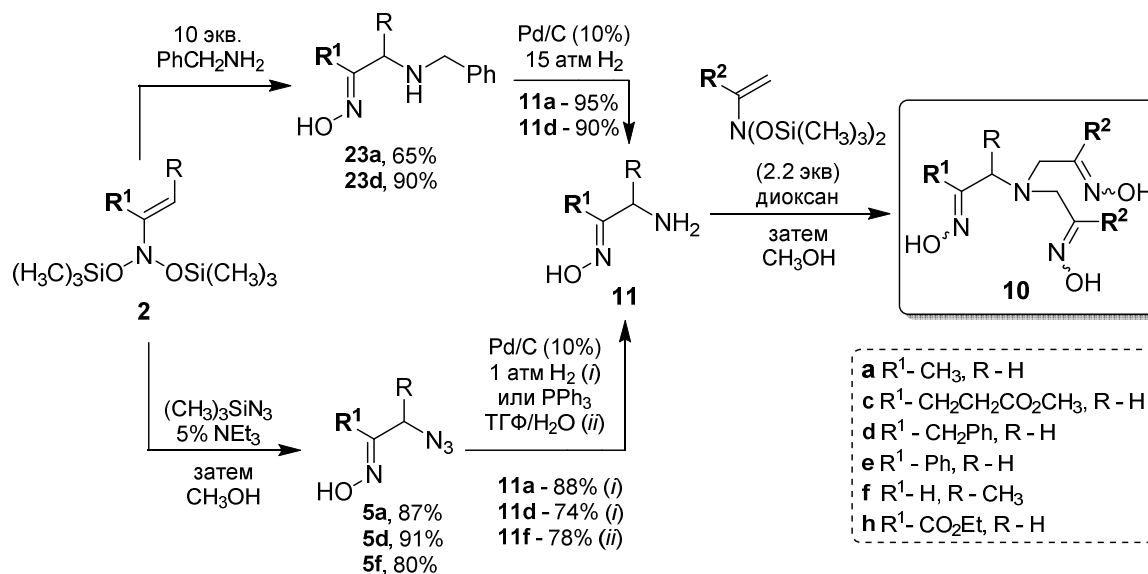
Схема 3.1.14



Для синтеза несимметричных трис-оксимов **10** необходимо последовательно вводить остатки двух или трех различных *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** к молекуле аммиака (Схема 3.1.14). Однако, как указывалось выше (Таблица 3.1.3 и обсуждение к ней), реакцию енаминов **2** с аммиаком сложно селективно остановить на образовании промежуточных продуктов **11** и **12**, а разделение их весьма трудоемко. Поэтому нами было решено использовать в качестве нуклеофилов синтетические эквиваленты аммиака – бензиламин и азид-анион. В случае бензиламина снятие защитной бензильной группы после присоединения первой молекулы енамина **2** должно открывать возможность для присоединения последующих оксиминоалкильных групп, позволяя тем самым селективно собирать молекулу несимметричного трис-оксима **10**. Похожим образом, после присоединения азид-аниона к енамину **2**, азидо-группа может быть восстановлена до первичного амина, к которому затем могут быть присоединены два новых оксиминоалкильных остатка.

Синтез трис-оксимов **10** с двумя одинаковыми и одним отличным заместителями ($R^1 \neq R^2 = R^3$) может быть осуществлен двумя способами: или введением одной β -оксиминоалкильной группы, а затем двух других (метод А), или же, наоборот, сначала двух, а затем одной, не тождественной им (метод Б). Реализация этих подходов показана на Схемах 3.1.15 (метод А), 3.1.16 (метод Б) и в Таблице 3.1.5.

Схема 3.1.15



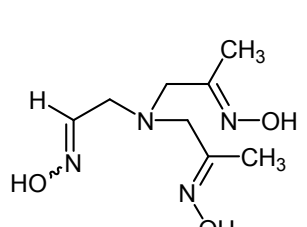
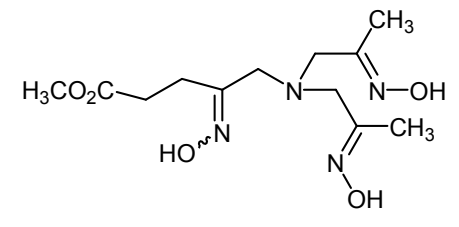
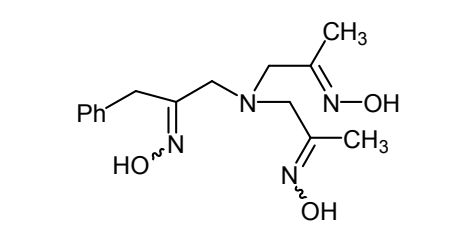
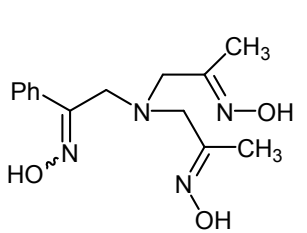
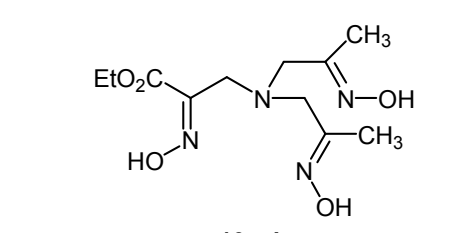
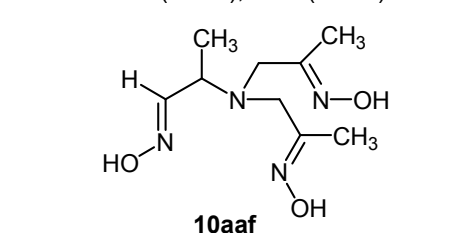
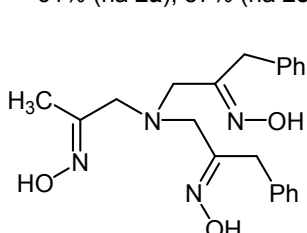
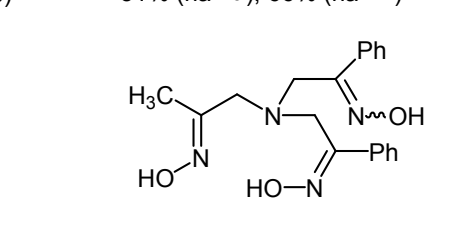
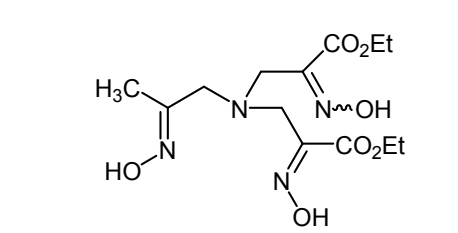
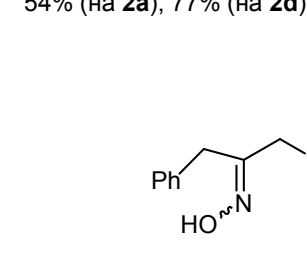
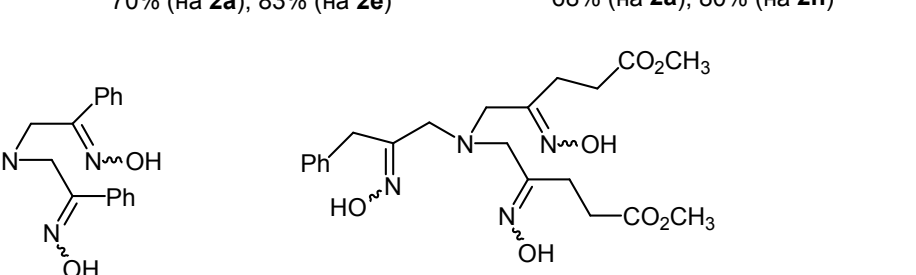
Первый путь (метод А) предполагает в качестве полупродуктов α -аминооксимины **11** (Схема 3.1.15). Предложенный нами метод их получения состоит в присоединении к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2** бензиламина* с образованием оксиминов **23** и последующем снятии бензильной группы каталитическим гидрированием на Pd-C. Альтернативным вариантом получения аминооксиминов **11** является описанное в главе 3.1.3.1 сочетание **2** и $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ с образованием α -азидооксиминов **5** и дальнейшее селективное восстановление азидо-группы (гидрированием на палладиевом катализаторе или же обработкой трифенилфосфином†). Оба варианта обладают сопоставимой эффективностью, но для получения **11a** ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$) успешней оказалось гидрирование α -азидооксимины **5a** (выход 77% на **2a**), а для **11d** ($\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) – путь с использованием бензиламина (выход 83% на **2d**). Однако, аминоальдоксим **11f** мог быть получен только через восстановление азидооксимины **5f** трифенилфосфином, поскольку в условиях каталитического гидрирования оксимино-группа подвергалась восстановлению. α -Аминооксимины **11c** и **11h**, содержащие сложноэфирную группу, неустойчивы (см. Схему 3.1.11), и не могут быть получены по этим методам. Заключительная стадия синтеза – сочетание полученных α -аминооксиминов **11a**, **11d** и **11f** с енаминами **2a,c,e,h** осуществлялось в среде диоксана при комнатной температуре в течение суток с последующим метанолизом реакционной смеси. Для обеспечения полной конверсии α -аминооксимины **11**, использовался небольшой избыток (2.2 экв) енамина **2**.

Для осуществления второго варианта синтеза несимметричных трис-оксиминов **10** (метод Б) был получен вторичный амин **12a** путем двойного алкилирования бензиламина енамином **2a** (соотношение реагентов 2:1) и последующего восстановительного дебензилирования водородом на палладиевом катализаторе. Обработка диоксимины **12a** *N,N*-бис(окси)енаминами **2b-c,h,j** (1.2 экв) в диоксане с последующим метанолизом реакционной смеси приводила к соответствующим несимметричным трис-оксиминам **10**.

* Селективное моноалкилирование достигается использованием 10-кратного избытка амина. Большая часть бензиламина может быть затем легко регенерирована отгонкой из реакционной смеси в вакууме.

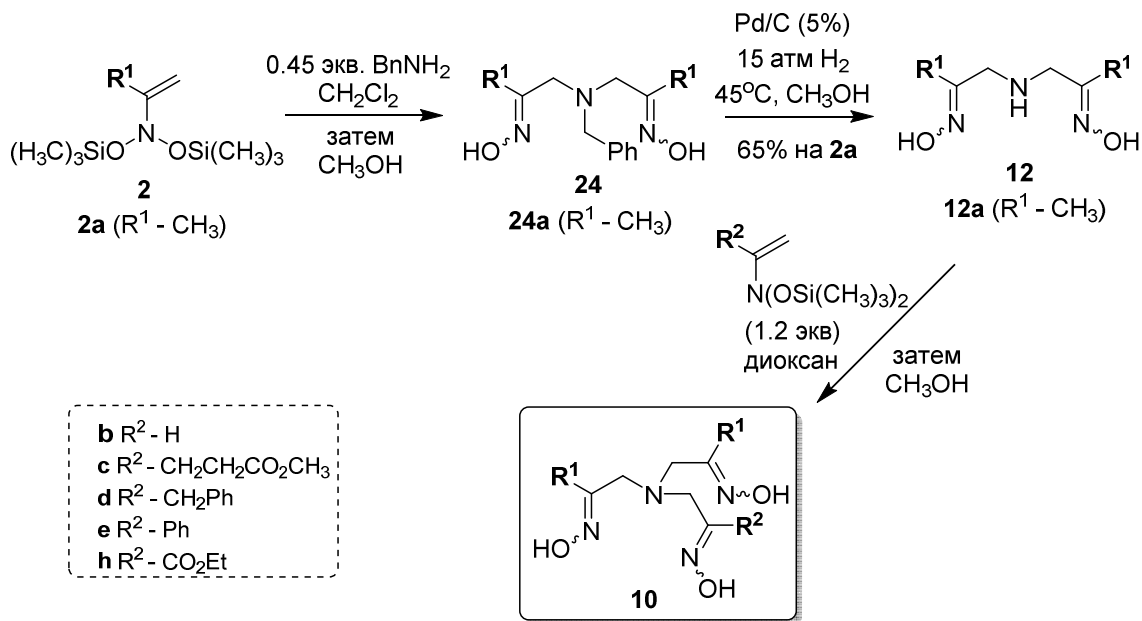
† Подробнее о восстановлении α -азидооксиминов см. раздел 3.2.1.

Таблица 3.1.5. Структуры и выходы несимметричных трис-оксимов 10.

 10aab 41% (на 12a) (метод Б) 27% (на 2a), 34% (на 2b)	 10aac 94% (на 12a) (метод Б) 62% (на 2a), 78% (на 2c)	 10aad 66% (на 11d) (метод А) 60% (на 2a), 54% (на 2d) 79% (на 12a) (метод Б) 51% (на 2a), 65% (на 2d)
 10aae 95% (на 12a) (метод Б) 61% (на 2a), 87% (на 2e)	 10aah 79% (на 12a) (метод Б) 51% (на 2a), 66% (на 2h)	 10aaf 53% (на 11f) (метод А) 48% (на 2a), 33% (на 2f)
 10add 70% (на 11a) (метод А) 54% (на 2a), 77% (на 2d)	 10aee 91% (на 11a) (метод А) 70% (на 2a), 83% (на 2e)	 10aah 88% (на 11a) (метод А) 68% (на 2a), 80% (на 2h)
 10dee 92% (на 11d) (метод А) 76% (на 2d), 84% (на 2e)	 10ccd 85% (на 11d) (метод А) 70% (на 2d), 77% (на 2c)	

Примечания: Выходы в верхней строке приведены для последней стадии в расчете на моно- или бис(β-оксиминоалкил)амины **11** или **12**, соответственно. Выходы в нижней строке рассчитаны на соответствующие исходные *N,N*-бис(силокси)енамины **2** (указаны в скобках). В нумерации продуктов **10** буквы обозначают комбинацию оксиминоалкильных остатков.

Схема 3.1.16



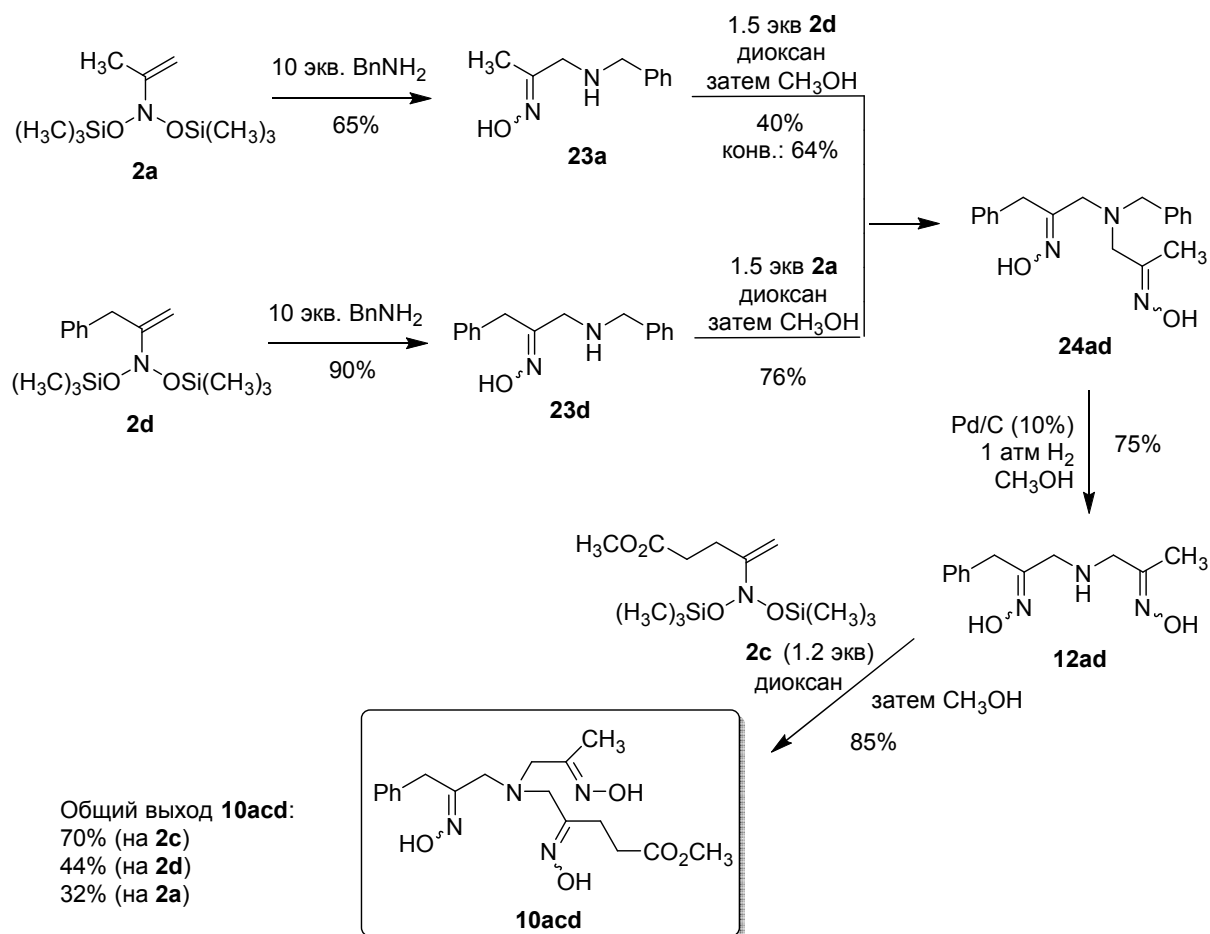
Выделение продуктов **10** в обоих методах осуществлялось флэш-хроматографией на силикагеле. Структуры продуктов и их выходы (на финальной стадии и общие выходы в расчете на енамины **2**) представлены в Таблице 3.1.5.

Оба рассмотренных подхода показывают высокую эффективность, и выбор используемого варианта определяется, прежде всего, характером заместителей в конечном трис-оксиме **10**. Общим правилом является необходимость введения β -оксиминоалкильного остатка, содержащего сложноэфирную группу, на последней стадии, поскольку соответствующие амины **11** и **12** нестабильны из-за конденсации незащищенной вторичной или первичной амино-группы со сложноэфирной функцией.

Предложенная нами стратегия может быть адаптирована для получения трис-оксимов **10**, в которых все три β -оксиминоалкильных заместителя неэквивалентны, что было проиллюстрировано четырехстадийным синтезом продукта **10acd** (Схема 3.1.17). Ключевой интермедиат – несимметричный бис(β -оксиминоалкил)бензиламин **24ad** – был первоначально получен путем присоединения второго оксиминоалкильного остатка **2d** к β -оксиминоалкил-бензиламину **23a**. Однако, что из-за значительной стерической загруженности вторичной амино-группы в **23a**, присоединение объемного енамина **2d** протекает с

низким выходом и неполной конверсией. Добиться заметного повышения выхода продукта **24ad** удалось за счет изменения порядка введения оксиминоалкильных фрагментов. Так, более низкая реакционная способность *N,N*-бис(силокси)енамина **2d** приводит к большей селективности моноалкилирования бензиламина. В то же время, бóльшая активность енамина **2a** (менее стерически затруднен, чем **2d**) увеличивает конверсию и выход продукта **24ad** при сочетании с вторичным амином **23d**. Последующее восстановительное дебензилирование **24ad** и сочетание образующегося диоксима **12ad** с третьим *N,N*-бис(силокси)енамином **2c** дало целевой полностью несимметричный трис-оксим **10acd** с хорошим общим выходом.

Схема 3.1.17



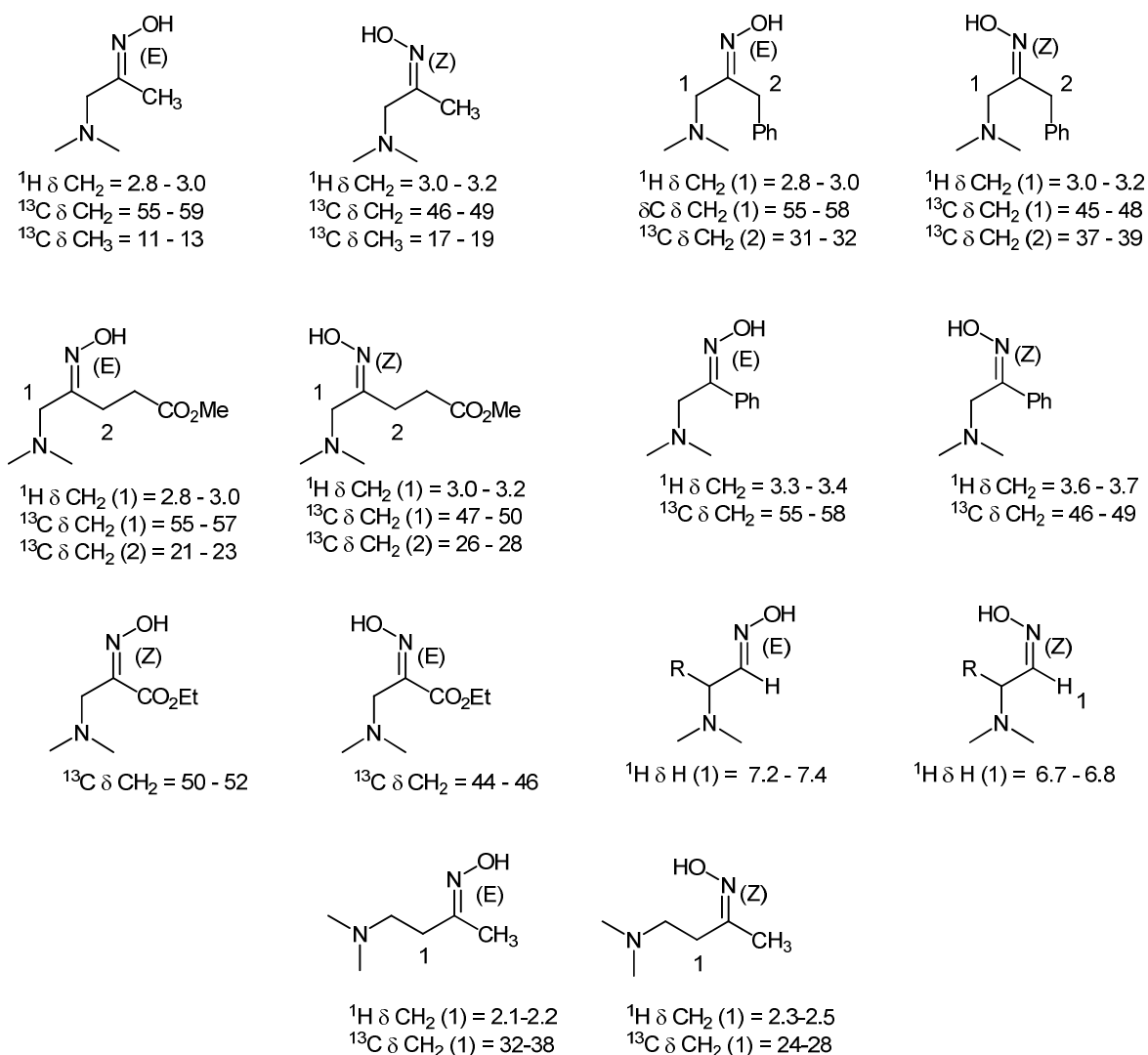
Подобный подход с использованием защитных групп, очевидно, может быть использован для синтеза других типов полиоксиминовых лигандов несимметричного строения.

Структура несимметричных трис-оксимов **10** и их предшественников подтверждена данными одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, элементным анализом и масс-спектропии высокого разрешения. Большинство из продуктов выделяются в виде смесей геометрических изомеров, соотношение которых меняется со временем. Изомеры часто имели заметное различие в хроматографической подвижности, и в ряде случаев могли быть разделены колоночной хроматографией.

Установление конфигурации оксимино-групп в несимметричных трис-оксимах **10** заслуживает отдельного обсуждения. Для большинства трис-оксимов в спектрах ЯМР присутствовали сигналы обоих *E*- и *Z*-изомеров для каждого оксиминоалкильного фрагмента. В этих случаях были использованы известные эмпирические правила зависимости химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C от конфигурации (см. Рисунок 3.1.2 на стр. 100). Различие для *E*- и *Z*- изомеров обычно составляет 0.2-0.4 м.д. для ядер ^1H и 5-7 м.д. для ^{13}C (Рисунок 3.1.3).

Этот метод неприменим для установления конфигурации трис-оксимов **10**, полученных в виде индивидуальных изомеров. В этих случаях определение конфигурации оказалось возможным осуществить на основании того факта, что в ряду трис-оксимов **10** симметричного и несимметричного строения (а также оксимов **11**, **12**, **23** и **24**) химические сдвиги ядер одинаковых оксиминоалкильных фрагментов очень близки и мало зависят от природы и конфигурации остальных оксиминоалкильных групп. На Рисунке 3.1.3 представлены диапазоны химических сдвигов, характерных для конкретных оксиминоалкильных фрагментов. Иными словами, конфигурацию оксимино-групп в трис-оксимах **10** можно установить на основании сравнения химических сдвигов со значениями для аналогичных фрагментов в оксимах с уже известной стереоконфигурацией.

Рисунок 3.1.3 Зависимость химических сдвигов от конфигурации в различных оксиминоалкильных остатках.

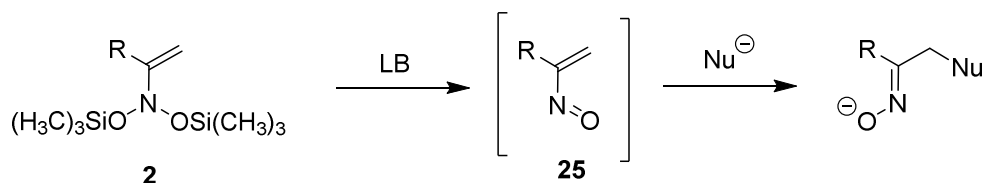


Таким образом, используя предложенную методологию, из массива доступных алифатических нитросоединений (или силилнитронатов) и аминов (аммиака) можно направленно синтезировать широчайший спектр поли(β -оксиминоалкил)аминовых лигандов, большинство из которых были ранее недоступны. Особенно важно, что модулярный подход, основанный на последовательном введении оксиминоалкильных фрагментов к атому азота, позволяет получать комбинаторные библиотеки этих лигандов, содержащих различные заместители у оксимино-групп.

3.1.3.3 Механизм присоединения *N*-нуклеофилов к *N,N*-бис(окси)енаминам

Описанные ранее в литературе примеры присоединения нуклеофилов к бис(силокси)енаминам **2** протекают через промежуточное образование нестабильных сопряженных нитрозоалкенов **25** (см. главу 2.6.2 Литературного обзора и Схему 3.1.18). Эти интермедиаты, являясь сильными акцепторами Михаэля, непосредственно реагируют с нуклеофилами.

Схема 3.1.18

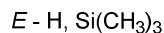


LB - основание Льюиса

В изученных в настоящей работе процессах присоединения к *N,N*-бис(силокси)енаминам **2** триметилсилилазида, аммиака и алифатических аминов, по-видимому, реализуется сходный механизм. Одним из косвенных подтверждений этого является тот факт, что во многих реакциях в первый момент наблюдается кратковременная голубоватая окраска (УФ-Вид, λ_{max} 738 нм), свидетельствующая о генерации нитрозо-группы.

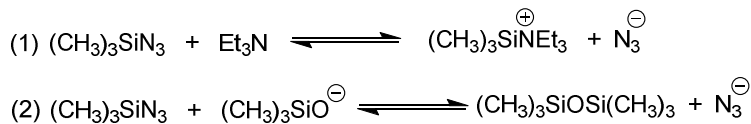
Генерация нитрозоалкенов **25** из *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** промотируется основанием Льюиса LB, которое обратимо атакует атом кремния приводя к расщеплению нитрозоацетального фрагмента. В реакции **2** с аминами R'NH₂ (или аммиаком), в роли основания Льюиса LB, очевидно, выступает нуклеофильный атом азота самого амина (Схема 3.1.19). Присоединение амина (или *N*-триметилсилиламина) к акцепторам Михаэля **25** приводит к продуктам С,*N*-сочетания – α -аминооксима. Процесс повторяется до тех пор, пока атом азота в изначальном амине не станет третичным.

Схема 3.1.19



В реакции сочетания *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** с триметилсилилазидом, генерация нитрозоалкенов **25** происходит иным образом (Схема 3.1.20). Экспериментально показано, что триэтиламин в каталитических количествах значительно ускоряет реакцию сочетания $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ с енаминами **2**. В то же время, сам триэтиламин медленно реагирует с енаминами **2**. Другим важным наблюдением является то, что *N,N*-бис(силокси)енамины **2** при взаимодействии с азидом натрия в ДМФА быстро разлагаются с появлением голубоватой окраски (см. эксперимент №1 в Таблице 3.1.1). По-видимому, атом кремния в *N,N*-бис(силокси)енаминах **2** атакуется азид-анионом (обратимо генерируется в системе $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3/\text{Et}_3\text{N}$) с образованием анионов **26**, которые расщепляются с образованием нитрозоалкенов **25** (Схема 3.1.20).

Схема 3.1.20



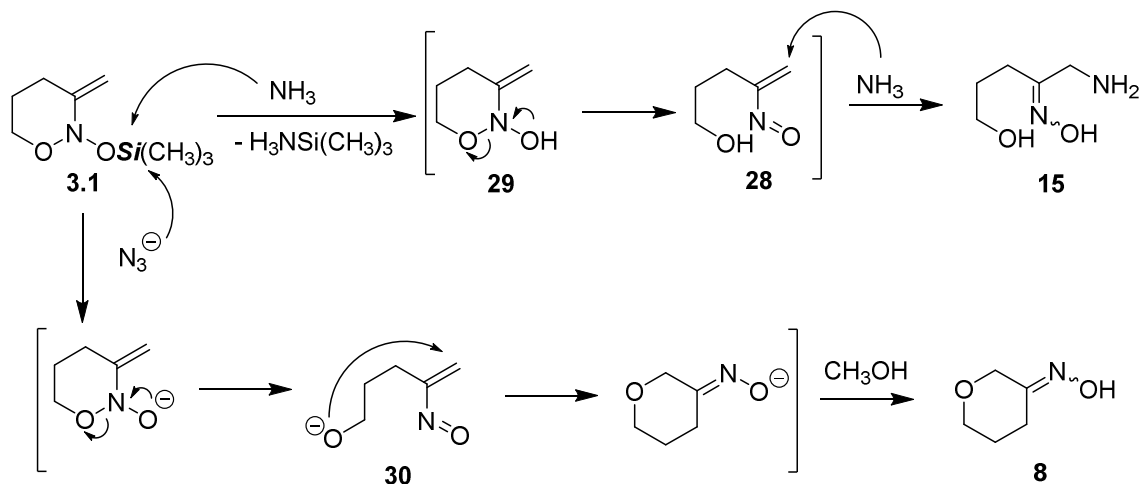
При расщеплении нитрозоацеталей **2** под действием N_3^- выделяется триметилсилилокси-анион,^{*} который быстро реагирует со следующей молекулой *N,N*-бис(силокси)енамина **2** с образованием нитрозоалкена **25**. Это приводит к быстрому накоплению высокореакционноспособных нитрозоалкенов **25** в реакционной смеси и, соответственно, их деградации (например, за счет процессов полимеризации [141]). Расщепление енаминов **2** до нитрозоалкенов может протекать и под действием окси-анионов **27**, возникающих при присоединении азид-аниона к нитрозоалкенам **25**. По этой причине, при использовании в качестве источника N_3^- азид-аниона натрия, наблюдается низкая селективность и множество побочных процессов.

Для достижения максимальной эффективности сочетания азид-аниона с бис(силокси)енаминами **2** необходимо поддерживать низкую стационарную концентрацию нитрозоалкенов **25**. Это наиболее эффективно достигается за счет перехвата окси-анионов избытком триметилсилазида. В таких условиях генерация нитрозоалкенов происходит более контролируемым образом, что сводит к минимуму побочные процессы (полимеризации и реакции со сторонними нуклеофилами), обеспечивая высокую селективность в процессах нуклеофильного присоединения.

Циклические *N*-алкокси,*N*-силоксиенамины типа **3.1** в реакциях с нуклеофилами менее реакционноспособны, чем их ациклические аналоги **2**, о чем в частности свидетельствует низкая конверсия **3.1a** в реакции с триметилсилазидом (см. Схему 3.1.7). Тем не менее, в реакции **3.1a** с аммиаком удалось получить продукт C,N-сочетания – аминоксид **15** (см. Схему 3.1.12). Раскрытие цикла может быть объяснено участием нитрозоалкенов **28** как ключевых интермедиатов. Как видно из Схемы 3.1.21, атака основания Льюиса LB на атом кремния в циклическом *N,N*-бис(окси)енамине **3.1** приводит к образованию полунитрозоацетала **29**, который быстро претерпевает раскрытие цикла с образованием нитрозоалкена **28**. Присоединение аммиака к этому сопряженному нитрозоалкену дает ациклический α -аминоксид **15**.

^{*} А не триметилсиланол, как в случае сочетания с аминами, сравни со Схемой 3.1.19.

Схема 3.1.21



В случае генерации нитрозоалкенов из циклических енаминов **3** под действием азид-аниона вместо присоединения наблюдается другой процесс – рециклизация анионов **30** в оксимы пиранонов типа **8** (Схема 3.1.21).*

Таким образом, сочетание *N,N*-бис(окси)енаминов с нуклеофилами прототируется основаниями Льюиса, роль которых состоит в расщеплении нитрозоацетального фрагмента с образованием высокореакционноспособных α -нитрозоалкенов. Последние и реагируют с нуклеофилами по схеме 1,4-присоединения. Такой процесс протекает эффективно для ациклических *N,N*-бис(силокси)енаминов типа **2**, при условии если в реакционной системе нитрозоалкены генерируются контролируемо в низкой стационарной концентрации.

Подводя итоги этой части работы, следует отметить, что удалось расширить круг нуклеофилов, способных присоединяться к ациклическим *N,N*-бис(силокси)енаминам **2**, за счет таких синтетически значимых *N*-нуклеофилов, как азид-анион, аммиак, функционализированные первичные амины (в т.ч. производные природных аминокислот) и полиамины. При этом была впервые показана эффективность *N,N*-бис(силокси)енаминов **2** как удобных и селективных реагентов для введения сразу нескольких оксиминоалкильных групп в молекулу

* Подробнее о таких процессах см. раздел 2.6.3.1 (Схема 2.6.10).

амин. В то же время, эти процедуры оказались совершенно не применимы к циклическим *N*-алкокси-*N*-силокси-енаминам типа **3**, которые в этих условиях либо мало реакционноспособны, либо дают смеси продуктов с низким содержанием целевых продуктов сочетания с нуклеофилами.

3.1.4 Разработка методов металл-промотируемого S_N' замещения *N*-окси-группы в *N,N*-бис(окси)енаминах

Проведенные здесь и ранее исследования взаимодействия *N,N*-бис(окси)енаминов с нуклеофилами в условиях катализа (промотирования) основаниями Льюиса выявили ряд недостатков в этих процессах. Во-первых, участие в качестве интермедиатов крайне лабильных и реакционноспособных нитрозоалкенов приводит к образованию побочных продуктов и ограничению круга нуклеофилов, успешно вводимых в сочетание с *N,N*-бис(силокси)енаминами **2**. Во-вторых, реакции с наиболее интересными с синтетической точки зрения циклическими *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминами **3** проходят неселективно и сопровождаются раскрытием цикла.* На наш взгляд, эти недостатки сильно ограничивают применение реакций нуклеофильного присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** и **3** в тонком органическом синтезе.

Для решения этой проблемы нами предложен подход, основанный на промотируемом кислотами Льюиса процессе на S_N' замещения силилокси-группы на нуклеофил с разрывом связи N–O и образованием новой связи C–Nu (см. Схема 3.1.1, путь (2)). В этом процессе не участвуют нестабильные сопряженные нитрозоалкены, что автоматически исключает целый ряд побочных процессов, связанных с их полимеризацией и реакциями со сторонними нуклеофилами. Кроме того, вариация природы кислоты Льюиса открывает более гибкие возможности для поиска условий хемоселективного сочетания *N,N*-бис(окси)енаминов **2** и **3** различной структуры с самыми разнообразными нуклеофилами.

* Это, в частности, может приводить к потере стереохимической информации, имевшейся в исходном нитронате (см. раздел 3.1.4.6).

3.1.4.1 Реакция *N,N*-бис(окси)енаминов с галогенидами металлов. Введение атома галогена в α -положение нитронатов

Галогенид-анионы являются простейшими и универсальными нуклеофильными частицами – благодаря высокой нуклеофильности они легко вводятся в органическую молекулу и, могут быть легко замещены на другие функциональные группы. Поэтому при разработке обсуждаемого в этой главе подхода к функционализации нитронатов значительное внимание было уделено именно реакциям введения галогена в их α -положение.

Как обсуждалось выше (см. Схему 3.1.1), для реализации S_N' замещения триметилсилилокси-группы в *N,N*-бис(окси)енаминах **2** и **3** требуется активация N–O связи с помощью кислоты Льюиса. Мы предположили, что использование в реакции с *N,N*-бис(окси)енаминами галогенидов металлов и неметаллов, сочетающих в себе одновременно источник галогенид-аниона и свойства кислоты Льюиса, позволит эффективно осуществить S_N' замещение триметилсилилокси-группы с образованием целевых O-эфиров α -галоген-замещенных оксимов.

Взаимодействие циклических *N,N*-бис(окси)енаминов с галогенидами металлов

Для проверки этой гипотезы было исследовано взаимодействие модельного циклического *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** с серией бромидов металлов главной и побочной подгрупп, а также с бромидом некоторых неметаллов (Таблица 3.1.6).

Так, в реакции *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** с HBr действительно было зафиксировано образование целевого 3-бромометил-замещенного 1,2-оксазина **31a** с невысоким выходом, а также гидрокси-производного **32a** (Таблица 3.1.6, № 1). При использовании менее кислого бромида триэтиламония, конверсии исходного *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** не наблюдалось (Таблица 3.1.6, № 2). Аналогичный результат имел место при использовании бромидов лития и кальция (Таблица 3.1.6, № 3 и 5).

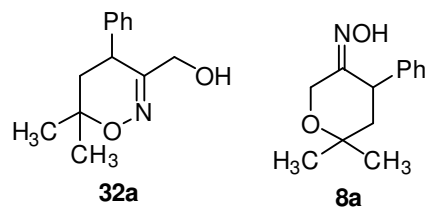
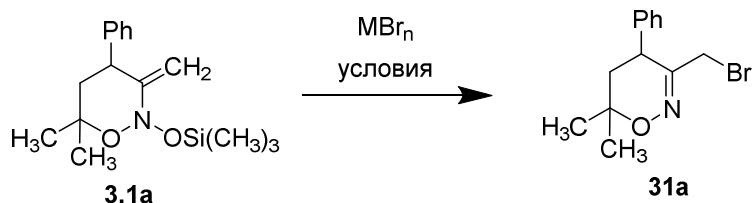


Таблица 3.1.6 Реакция **3.1a** с галогенидами металлов и неметаллов



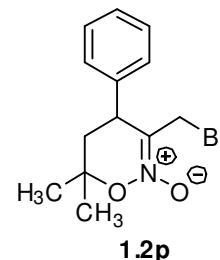
№	Бромид MBr_n (кол-во, эквив.)	Условия	Выход 31a , %
1	HBr (избыток)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , H_2O , 20°C , 1.5 ч	33 ^{a,б}
2	$\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Br}^-$ (2.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	0 ^б
3	LiBr (2.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	следы ^{a,с}
4	MgBr_2 (2.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	71
5	CaBr_2 (2.0 эквив.) ^г	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	0 ^б
6	AlBr_3 (1.0 эквив.)	$\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20°C , 2 ч	0 ^д
7	InBr_3 (1.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	79 ^е
8	Me_3SiBr (1.5 эквив.)	CH_3CN , -30°C , 0.5 ч ^а	65
9	PBr_3 (1.0 эквив.)	CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	30
10	BiBr_3 (1.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	32 ^а
11	NiBr_2 (2.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	14 ^{жс}
12	ZnBr_2 (2.0 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	74 ^з
13	MnBr_2 (2.0 эквив.)	ДМФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	80 ^и
14	CuBr_2 (2.0 эквив.)	$\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 20°C , 2 ч	12 ^к
15	CoBr_2 (2.0 эквив.)	ТГФ/CH_2Cl_2, 20°C, 2 ч	89^л
16	CoBr_2 (0.5 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	77 ^м
17	CoBr_2 (2.0 эквив.)	2 эквив. H_2O , ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	89 ^а
18	CoBr_2 (2.0 эквив.)	МС 4Å, ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	88 ^а
19	CoBr_2 (2.0 эквив.)	4 эквив. Et_3N , ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	90 ^а
20	LiBr (2.0 эквив.) + CoBr_2 (0.1 эквив.)	ТГФ/ CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч	26 ^н

^а Выход определен методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом. ^б Выход **32a**: 23%. ^в Конверсия **3.1a**: 0%. ^с

Конверсия **3.1a**: 35%. ^д Сложная смесь продуктов, содержащая 27% **32a** и 13% **8a**. ^е Выход **32a**: 21%. ^{жс}

Конверсия **3.1a**: 24%. ^з Выход **32a**: 13%. ^и Выход **32a**: 13%. ^к В качестве основного продукта был получен 3-бромометил-замещенный нитронат **1.2p** (27% после колоночной хроматографии). ^л Средний выход по трем экспериментам. ^м Конверсия **3.1a**: 95%. ^н Конверсия **3.1a**: 38%. МС – молекулярные сита.

В реакции енамина **3.1a** с бромидом алюминия была получена сложная смесь продуктов (содержащих продукты **8a** и **32a**), в которой отсутствовал целевой бромид **31a** (Таблица 3.1.6, № 6). Интересно, что бромиды магния и индия, наоборот, приводили к продукту **31a** с весьма хорошими выходами (Таблица 3.1.6, № 4 и 7). В последнем случае в качестве побочного продукта в реакционной смеси после водной обработки был идентифицирован 3-гидроксиметил-замещенный оксазин **32a** (21%). Бромиды фосфора и кремния (PBr_3 и $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$) при взаимодействии с бис(окси)енамином **3.1a** также давали целевой 3-бромометил-замещенный 1,2-оксазин **31a** (Таблица 3.1.6, № 8 и 9), причем во втором случае его выход составлял 65%. Бромид висмута приводил к сложной смеси продуктов, в которой содержалось лишь около 30% целевого продукта (Таблица 3.1.6, № 10). В реакциях с бромиды переходных металлов, являющихся мягкими кислотами Льюиса, продукт **31a** получался с более высокими выходами. Исключениями были бромиды никеля и меди(II). Невысокие выход продукта и конверсия исходного енамина **3a** в реакции с NiBr_2 , скорее всего, обусловлены его низкой растворимостью в органических растворителях (Таблица 3.1.6, № 11). В случае CuBr_2 основным продуктом оказался 3-бромметил-замещенный циклический нитронат **1.2p**, вероятно, возникающий в результате электрофильного бромирования исходного енамина **3.1a** (Таблица 3.1.6, № 14).^{*} Наилучший выход целевого бромоксазина **31a** на модельном *N,N*-бис(окси)енамине **3.1a** был достигнут при использовании раствора бромида кобальта (II) в тетрагидрофуране (Таблица 3.1.6, № 15).



Реакция с бромидом кобальта была изучена более подробно. Как показали дополнительные исследования, для получения бромида **31a** достаточно 0.5 эквивалентов CoBr_2 , т.е. оба атома брома переносятся от кобальта к атому углерода (Таблица 3.1.6, № 16). Однако использование избытка CoBr_2 давало продукт с несколько большим выходом (сравни эксперименты № 15 и 16 в Таблице 3.1.6). Реакция енамина **3.1a** с CoBr_2 малочувствительна к присутствию влаги – процесс протекал одинаково эффективно как в абсолютных условиях (в присутствии молекулярных сит $\text{MS } 4\text{\AA}$), так и в присутствии двух эквивалентов воды (сравни №

^{*} О прямом электрофильном бромировании бис(окси)енаминов **3** см. раздел 2.4.2.2 Литературного обзора.

17 и 18 в Таблице 3.1.6). Кроме того, добавление в реакцию основания (триэтиламина) не влияло существенным образом на образование бромида **3.1a** (Таблица 3.1.6, № 19). Этот результат свидетельствует, что образование **3.1a** протекает как взаимодействие исходного *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** непосредственно с CoBr_2 , а не с HBr , возникающим в результате гидролиза последнего. К сожалению, процесс получения **3.1a** не удалось реализовать в каталитическом варианте с использованием 10 мольных-% CoBr_2 как катализатора и бромида лития в качестве источника бромид-аниона (Таблица 3.1.6, № 19). Вероятно, это обусловлено тем, что возникающий в реакции силоксид кобальта $\text{Co}(\text{OSi}(\text{CH}_3)_3)_2$ достаточно инертен и не превращается в CoBr_2 под действием LiBr (о стабильных комплексах триметилсилоксида кобальта с LiBr см. работу [146]).

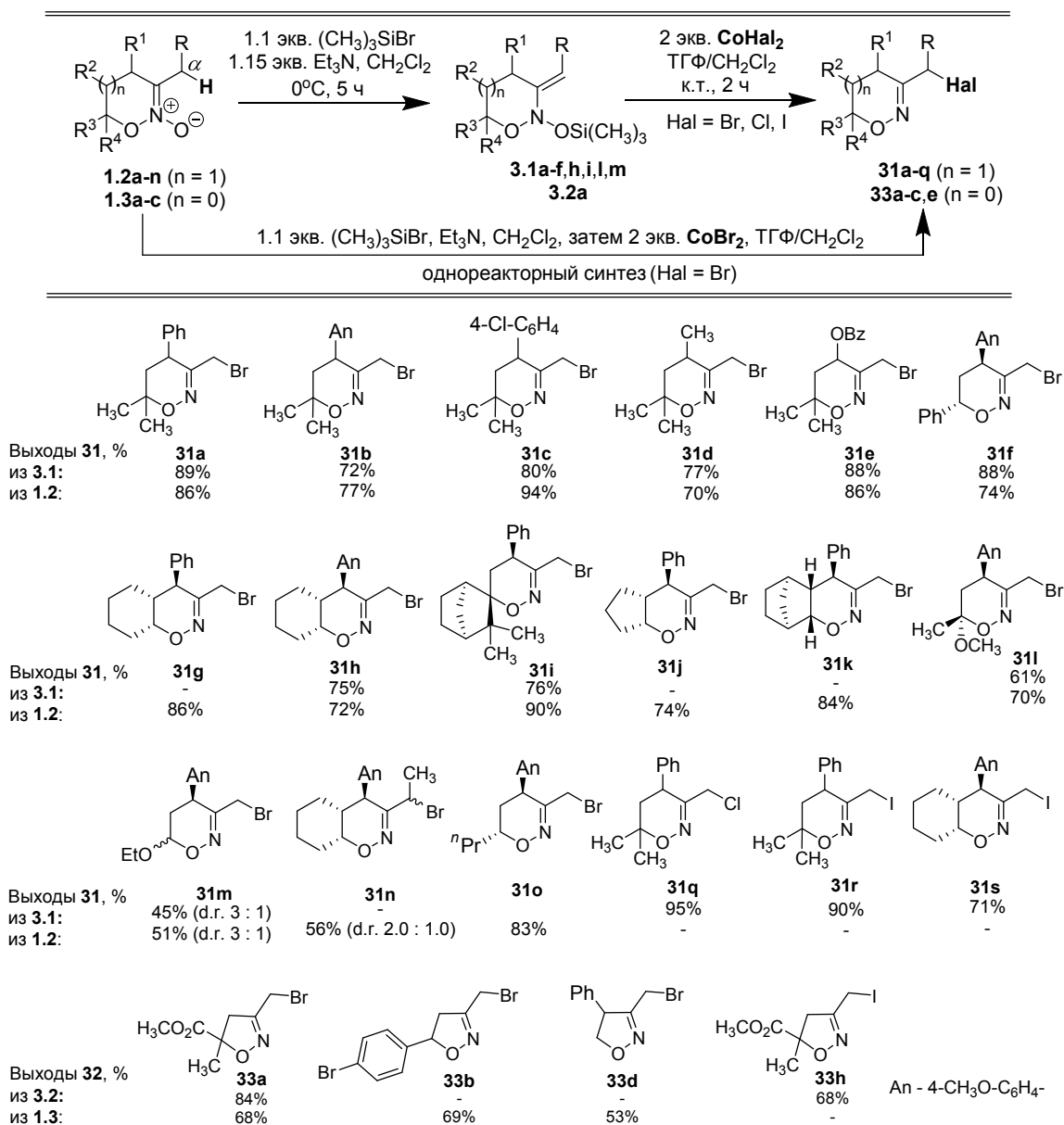
Процедура с CoBr_2 оказалась общей для широкого круга *N,N*-бис(окси)енаминов **3.1a-f,h,i,l,m** разнообразного строения и приводила к целевым продуктам с высокими выходами (Схема 3.1.22). Помимо шестичленных циклических бис(окси)енаминов **3.1** в реакцию с CoBr_2 были успешно вовлечены их пятичленные циклические аналоги **3.2** (на примере синтеза продукта **3.3a**, см. Схему 3.1.22). Бромид кобальта (II) мог быть заменен на хлорид и иодид кобальта (II), в результате чего были с хорошими выходами получены циклические эфиры α -хлор и α -иод оксимов (на примере продуктов **3.1q-s**). В отличие от хлорида, бромида и иодида **3.1a**, **3.1q**, **3.1r**, синтез соответствующего фторида по реакции енамина **3.1a** с CoF_2 или более растворимым $\text{CoF}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ осуществить не удалось.* Стоит подчеркнуть, что циклические эфиры α -галогеноксимов типа **3.1** и **3.3** практически не доступны с помощью других методов.

Получение циклических эфиров α -бром оксимов **3.1** и **3.3** может быть успешно реализовано с помощью одnoreакторной (*one-pot*) процедуры из соответствующих циклических нитронатов **1.2** и **1.3** без выделения промежуточных *N,N*-бис(окси)енаминов (Схема 3.1.22). Для этого проводится силилирование указанных нитронатов триметилсилилбромидом (1.1 эквивалент) с триэтиламином с последующим добавлением в реакционную смесь раствора бромида кобальта в

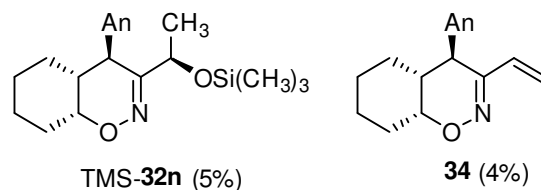
* Наиболее вероятно, что фторид-анион атакует атом кремния, а не атом углерода в енаминах **3**, что приводит к разрушению нитрозоацетального фрагмента и генерации высокореакционноспособных нитрозоалкенов. Подробнее о таких трансформациях см. раздел 3.1.3.3 Обсуждения результатов и раздел 2.6.3.1 Литературного обзора.

ТГФ. Как видно из данных на Схеме 3.1.22 выходы циклических эфиров α -бромоксимов **31**, полученных с помощью одностадийной процедуры, в большинстве случаев превышают или сопоставимы с выходами продуктов, полученных в две стадии. Этот факт, а также лабильность многих *N,N*-бис(окси)енаминов **3.1** и **3.2**, делают предпочтительным применение одностадийной процедуры по сравнению с двухстадийной. Важно отметить, что разработанный процесс позволяет ввести атом брома в α -положение циклического нитроната в одну синтетическую стадию.

Схема 3.1.22



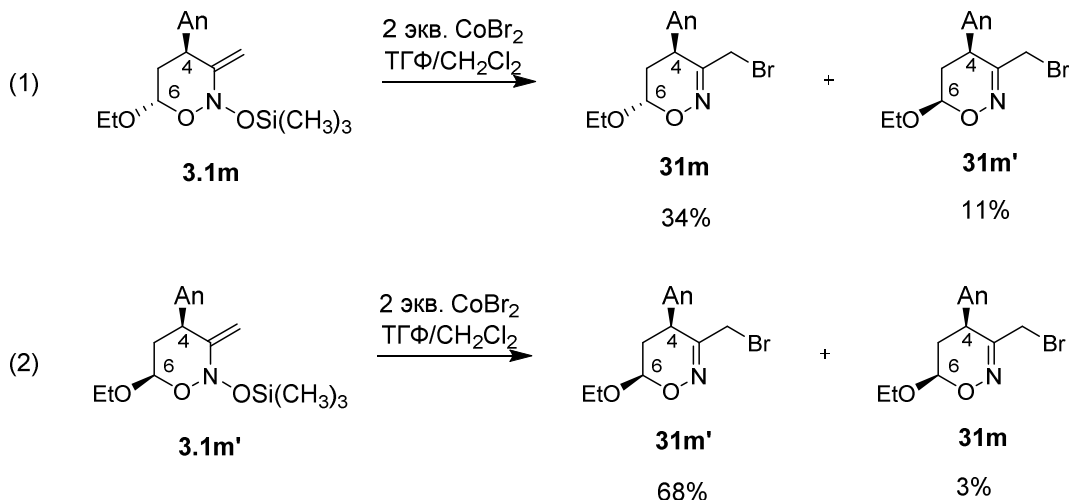
В то же время, синтез эфиров α -иод- и α -хлор-оксимов следует проводить в две стадии: сначала силилированием смесью $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}/\text{Et}_3\text{N}$ получать соответствующие *N,N*-бис(окси)енамины **3**, а затем, после отделения от бромида триэтиламмония водной обработкой, вводить их в реакцию с иодидом или хлоридом кобальта (II). Использование одностадийной процедуры в этом случае приводит к смеси эфиров α -галоген оксимов (см. Схему 3.1.40). Отдельно стоит подчеркнуть возможность получения не только первичных, но и вторичных циклических эфиров α -галогеноксимов из нитронатов **1.2**, содержащих $\text{R} \neq \text{H}$. Это было проиллюстрировано примером успешного получения бромида **31n** (Схема 3.1.22, смесь диастереомеров 2 : 1) из нитроната **1.2n**. Использование двухстадийной процедуры в данном случае труднореализуемо ввиду лабильности интернальных циклических *N,N*-бис(окси)енаминов (таких как **3.1n** [102]). Среди побочных продуктов в реакции получения бромида **31n** были зафиксированы продукты превращений генерированного *in situ* енамина **3.1n** – силиловый эфир TMS-**32n** и винилоксазин **34**.



Однореакторный метод трансформации циклических нитронатов **1.2** в бромиды **31** легко масштабируется, что было продемонстрировано на примере синтеза бромида **31a** из нитроната **1.2a** с сохранением высокого выхода продукта (83%, 20 ммоль целевого продукта).

Отдельного обсуждения заслуживает взаимодействие бромидов металлов с 6-алкокси-замещенными шестичленными циклическими *N,N*-бис(окси)енаминами **3.1** (см. пример **31m** на Схеме 3.1.22). В этом случае существенным фактором, осложняющим процесс, является эимеризация ацетального центра при С-6, чувствительного к кислотам Льюиса (Схема 3.1.23).

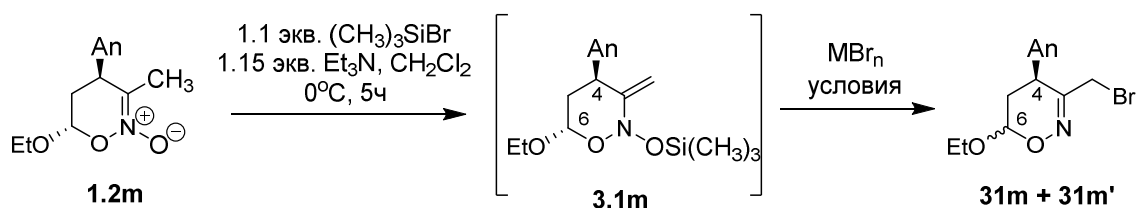
Схема 3.1.23



Так, реакция *N,N*-бис(окси)енамина **3.1m**, содержащего этокси-группу в положении 6, с бромидом кобальта приводит к целевому бромиду лишь с умеренным выходом и в виде смеси основного 4,6-*транс*-изомера (**31m**) и минорного 4,6-*цис*-эпимера (**31m'**) (Схема 3.1.23). Интересно, что в аналогичных условиях изомерный *N,N*-бис(окси)енамин **3.1m'** [41], содержащий этокси-группу в 4,6-*цис*-положении, дает соответствующий продукт **31m'** практически без эпимеризации (количество эпимерного продукта **31m** менее 3%, Схема 3.1.23). В синтезе продукта **31l**, содержащего кетальный атом углерода С-6, его заметной эпимеризации не наблюдается (см. Схему 3.1.22).

Степень эпимеризации и выход продукта **31m**, полученного из *N,N*-бис(окси)енамина **3.1m**, зависят от природы используемого бромида металла MBr_n (Таблица 3.1.7). Так, скрининг ряда бромидов металлов в реакции с продуктом **3.1m**, генерированным *in situ* из нитроната **1.2m**, выявил, что наименьшая степень эпимеризации и наибольший выход продукта наблюдаются при использовании бромида магния в тетрагидрофуране (№ 4 в Таблице 3.1.7).

Таблица 3.1.7. Исследование степени эпимеризации ацетального центра С-6 в реакции **3.1m** с различными бромидами металлов



№	MBr _n (2 эквив.), условия	Выход смеси 31m+31m', % ^a	Соотношение 31m/31m' ^b
1	CoBr ₂ , ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , к.т., 2 ч	51	2.9 : 1.0
2	ZnBr ₂ , ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , к.т., 2 ч	63	4.4 : 1.0
3	MnBr ₂ , ДМФА/CH ₂ Cl ₂ , к.т., 2 ч	56	5.7 : 1.0
4	MgBr₂, ТГФ/CH₂Cl₂, к.т., 2 ч	70	5.8 : 1.0
5	NiBr ₂ , ДМФА/CH ₂ Cl ₂ , к.т., 2 ч	8	0.9 : 1.0
6	InBr ₃ , ТГФ/CH ₂ Cl ₂ , к.т., 2 ч	7	4.0 : 1.0

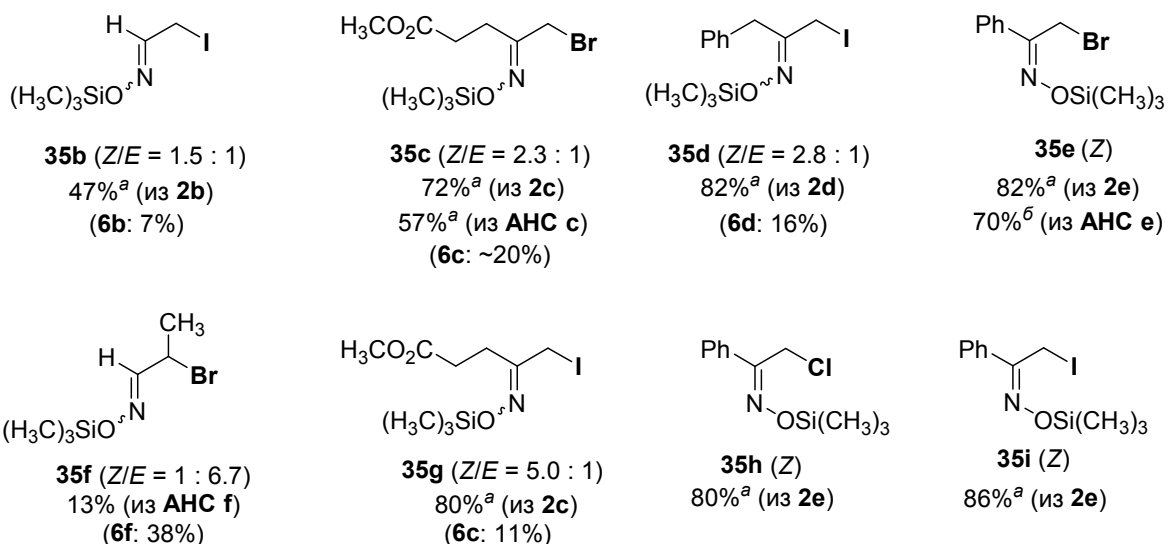
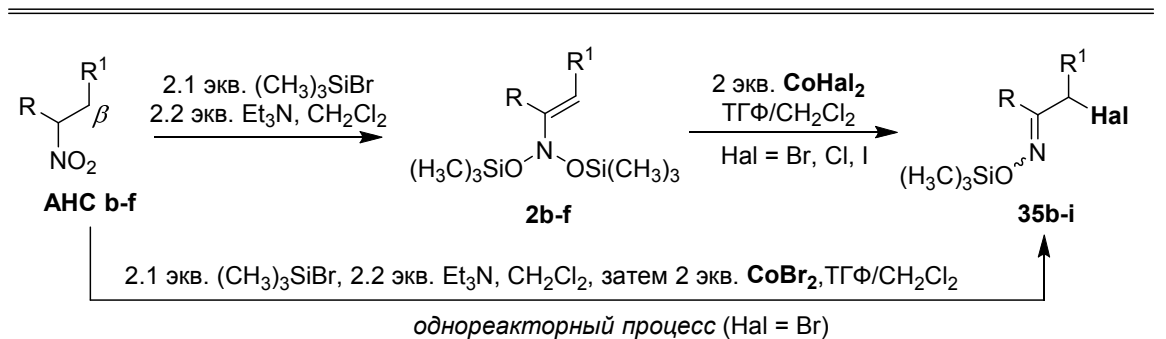
^a Выходы продуктов, выделенных колоночной хроматографией. ^b Соотношение изомеров определено методом ¹H ЯМР реакционных смесей.

Строение полученных циклических эфиров α-галоген оксимов **31** и **32** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементным анализом. Эфиры α-иодоксимов при комнатной температуре на свету разлагаются с выделением молекулярного иода (УФ-Вид, λ_{max} 537 нм в гексане).

Взаимодействие N,N-бис(силокси)енаминов с галогенидами металлов

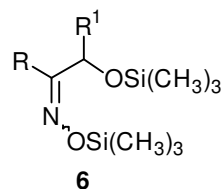
Разработанный метод введения атома галогена в α-положение нитронатов применим к субстратам **2** ациклического строения. Так, продуктами реакции N,N-бис(силокси)енаминов **2b-f** с галогенидами кобальта (II) являются силиловые эфиры α-галогеносимов **35b-i**, образующиеся, как правило, с хорошими выходами (Схема 3.1.24).

Схема 3.1.24



^a Выходы приведены в пересчете на чистоту продуктов, определенную методом ЯМР ¹H с внутренним стандартом (см. Экспериментальную часть).

Основным побочным направлением в реакции с галогенидами кобальта (II) является образование продуктов перегруппировки ациклических бис(силокси)енаминов **2** – силиловых эфиров α-силокси-оксимов **6**. Так, в реакции енамина **2c** с CoBr₂ выход **6c** достигает 20%, а в случае интернального енамина **2f** соответствующий продукт перегруппировки **6f** является основным (выход около 38%), а целевой силиловый эфир α-бромоксида **33f** фиксируется методом ¹H ЯМР лишь в незначительных количествах (Схема 3.1.24).



Наиболее чисто реакция исследованных терминальных *N,N*-бис(окси)енаминов **2** протекает с иодидом кобальта (II) – соответствующие силиловые эфиры α-иодоксимов **35d,g,i** получают с выходами около 80% и практически не содержат

примесей (Схема 3.1.24). Следует отметить, что силиловые эфиры α -иодоксимо в литературе практически не известны (описан лишь один пример такого силилового эфира α -иод-замещенного оксима [147]). Триметилсилиловые эфиры α -бромоксимо также весьма малодоступны – основным методом их получения является радикальное бромирование соответствующих силиловых эфиров оксимо при высокой температуре, предложенное Хасснером [148, 149]. Однако этот метод не отличается общностью, поскольку силиловые эфиры α -бром оксимо **35** термически не стабильны [149]. Кроме того, он не позволяет получать силиловые эфиры первичных α -бромоксимо. Предложенный в диссертационной работе способ существенно расширяет круг доступных в настоящее время силиловых эфиров α -галогеноксимо **35**.

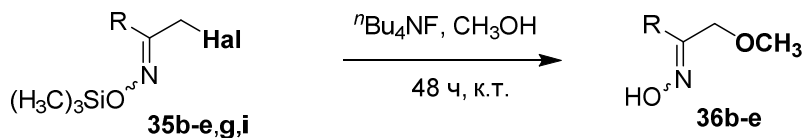
Синтез силиловых эфиров α -бромоксимо **35** может быть осуществлен *one-pot* из соответствующих нитросоединений, что показано на примере получения продуктов **35c** и **35e** (Схема 3.1.24). В этом случае соответствующие *N,N*-бис(силокси)енамины **2c** и **2e** генерируются *in situ* из нитросоединений **АНС c** и **АНС e** путем их двойного силилирования смесью $(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}/\text{Et}_3\text{N}$ (см. раздел 3.1.2 и Схему 3.1.4). Последующее добавление в реакционную смесь раствора бромида кобальта (II) в тетрагидрофуране приводит к целевым эфирам α -бромоксимо **35c** и **35e**. Эта процедура позволяет в одну стадию осуществить C–H функционализацию инертного β -углеродного атома алифатического нитросоединения.

Силиловые эфиры α -галогеноксимо **35b-i** довольно лабильны, они легко гидролизуются и полимеризуются при хранении [148]. Попытки выделения этих продуктов в аналитически чистом виде оказались безуспешными, поскольку они разлагались при хроматографии и перегонке.* В то же время, сырые продукты **35b-i**, полученные как показано на Схеме 3.1.24, демонстрируют высокую степень чистоты (обычно 80-90% по данным ^1H ЯМР с внутренним стандартом). Совокупность данных спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{29}Si , а также ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии электронного удара однозначно подтверждают структуру этих соединений. Кроме того, дополнительным

* Эти продукты разлагались также в условиях проведения масс-спектрометрического анализа высокого разрешения с ионизацией в электроспрее.

свидетельством в пользу идентичности и чистоты продуктов **35b-i** является их легкий метанолиз под действием раствора фторида тетрабутиламмония в метаноле с образованием стабильных α -метоксиоксимонов **36** (Схема 3.1.25).

Схема 3.1.25



36b (R = H): 69% (из **35b**)

36c (R = CH₂CH₂CO₂CH₃): 70% (из **35c**), 72% (из **35g**)

36d (R = CH₂Ph): 74% (из **35d**)

36e (R = Ph): 71% (из **35e**), 62% (из **35i**)

Отнесение сигналов к *E/Z*-изомерам проводилось с использованием известных зависимостей химических сдвигов атомов при оксимино-группе от ее конфигурации (см. Рисунок 3.1.2 на стр. 100).

Стоит отметить, что разработанный здесь общий подход на основе нитронатов лишен целого ряда недостатков, характерных для литературных методов, и позволяет существенно расширить круг доступных на настоящий момент эфиров α -галогенооксимонов как циклического, так и ациклического ряда.

3.1.4.2 Синтез α -нитрокси-замещенных оксимонов и их циклических эфиров из *N,N*-бис(окси)енаминов

Нуклеофильное введение галогена в α -положение нитронатов протекает гладко, однако имеет некоторые недостатки, связанные с эимеризацией положения C-6 в 6-алкокси-замещенных субстратах. В качестве альтернативы галогенид-анионам можно рассматривать нитрат-анион, который обладает одновременно высокой нуклеофильностью в S_N1 процессах и хорошей уходящей способностью. Нитраты металлов, в том числе безводные, являются недорогими неорганическими реагентами, зачастую даже более доступными, чем бромиды и иодиды.

Предполагаемые продукты нуклеофильного присоединения нитрат-аниона к *N,N*-бис(окси)енаминам – α -нитрокси-замещенные оксимоны – представляют интерес

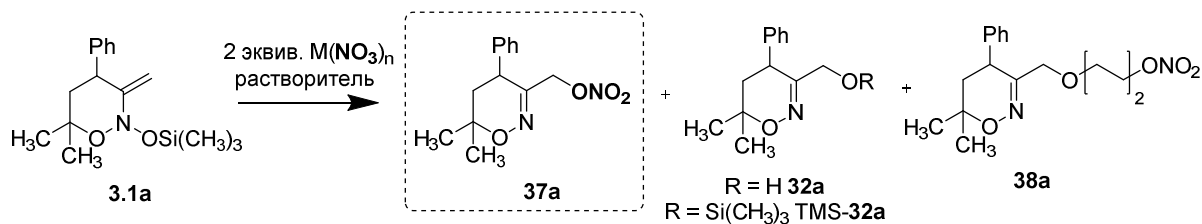
не только как полупродукты в дальнейшем синтезе α -функционализированных производных оксимов, но и как потенциальные NO-доноры и высокоэнергетические соединения. Хотя подобные продукты в литературе практически не известны (единичные достоверно описанные примеры см. в работах [150, 151]), первые попытки получения некоторых их простейших представителей (т.н. “нитрозатов”) взаимодействием олефинов с N_2O_4 относятся еще к XIX веку в работах Гутри [152] и Валлаха [153]. Однако в те времена образование и точное строение этих продуктов не было достоверно установлено.

Для введения нитрокси-группы в α -положение нитронатов было изучено взаимодействие модельного циклического *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** с серией нитратов металлов главной и побочной подгрупп (Таблица 3.1.8). В экспериментах, как правило, были использованы кристаллогидраты, как наиболее доступная форма нитратов металлов. Большинство из исследованных нитратов металлов вводились в реакцию с енаминами **3.1a** в виде растворов в ТГФ, а в случае их малой растворимости использовался ДМФА.

Как видно из данных в Таблице 3.1.8 практически все из исследованных нитратов приводили к желаемому нитро-эфиру **37a** при полной конверсии исходного *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a**. Исключение составил нитрат лития, в реакции с которым наблюдалась невысокая конверсия енамина **3.1a** (Таблица 3.1.8, № 1). Идентифицированными побочными продуктами, сопутствовавшими образованию нитрата **37a**, были 3-гидроксиметилзамещенный-1,2-оксазин **32a** и его О-силиловый эфир TMS-**32a**, а также продукт присоединения ТГФ – диэфир **38a**. В реакциях с нитратами магния, алюминия и галлия целевой нитро-эфир **37a** был получен с умеренными выходами, при этом количество побочного продукта **32a** составляло 17-42% (Таблица 3.1.8, № 2-4).

Нитраты переходных металлов, как правило, давали целевой **37a** с хорошими и умеренными выходами, а количество побочного продукта **32a** составляло порядка 20-30% (Таблица 3.1.8, № 5-14). Следует отметить, что использование безводных нитратов d-металлов, хотя и позволяло предотвратить образование **32a**, не приводило к увеличению выхода целевого нитрата **37a** из-за образования побочных продуктов неустановленной структуры (сравни эксперименты № 7 и 8).

Таблица 3.1.8



№	$M(NO_3)_n$	Растворитель	Время, ч	Выход, % ^a			
				37a	32a	TMS-32a	38a
1	LiNO ₃	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	17 ^б	-	8	-
2	Mg(NO ₃) ₂ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	42	17	7	-
3	Al(NO ₃) ₃ •9H ₂ O	ДМФА/CH ₂ Cl ₂	2.5	53	43	-	-
4	Ga(NO ₃) ₃ •9H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	59	19	-	-
5	Mn(NO ₃) ₂ •H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	42	19	18	4
6	Fe(NO ₃) ₃ •9H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	43	-	-	-
7	Co(NO ₃) ₂ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	59	32	-	6
8	Co(NO ₃) ₂	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	3	55	-	-	6
9	Ni(NO ₃) ₂ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	3	60	29	-	6
10	Cu(NO ₃) ₂ •3H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	54	11	5	-
11	Zn(NO ₃) ₂ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	3	53	32	7	-
12	Cr(NO₃)₃•9H₂O	ТГФ/CH₂Cl₂	2.5	71	21	-	6
13	Cr(NO ₃) ₃ •9H ₂ O	ДМФА/CH ₂ Cl ₂	2.5	41	25	5	-
14	AgNO ₃	ДМФА/CH ₂ Cl ₂	2.5	10	6	-	-
15	Y(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	3	24	56	-	7
16	La(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	16	60	13	-
17	Eu(NO ₃) ₃ •6H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	21	56	4	6
18	NH ₄ NO ₃	ДМФА/CH ₂ Cl ₂	1	35	24	14	-
19	HNO ₃	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	2.5	58	13	5	-
20	LiNO ₃ + 5% мольных Cr(NO ₃) ₃ •9H ₂ O	ТГФ/CH ₂ Cl ₂	3	56 ^б	4	18	-

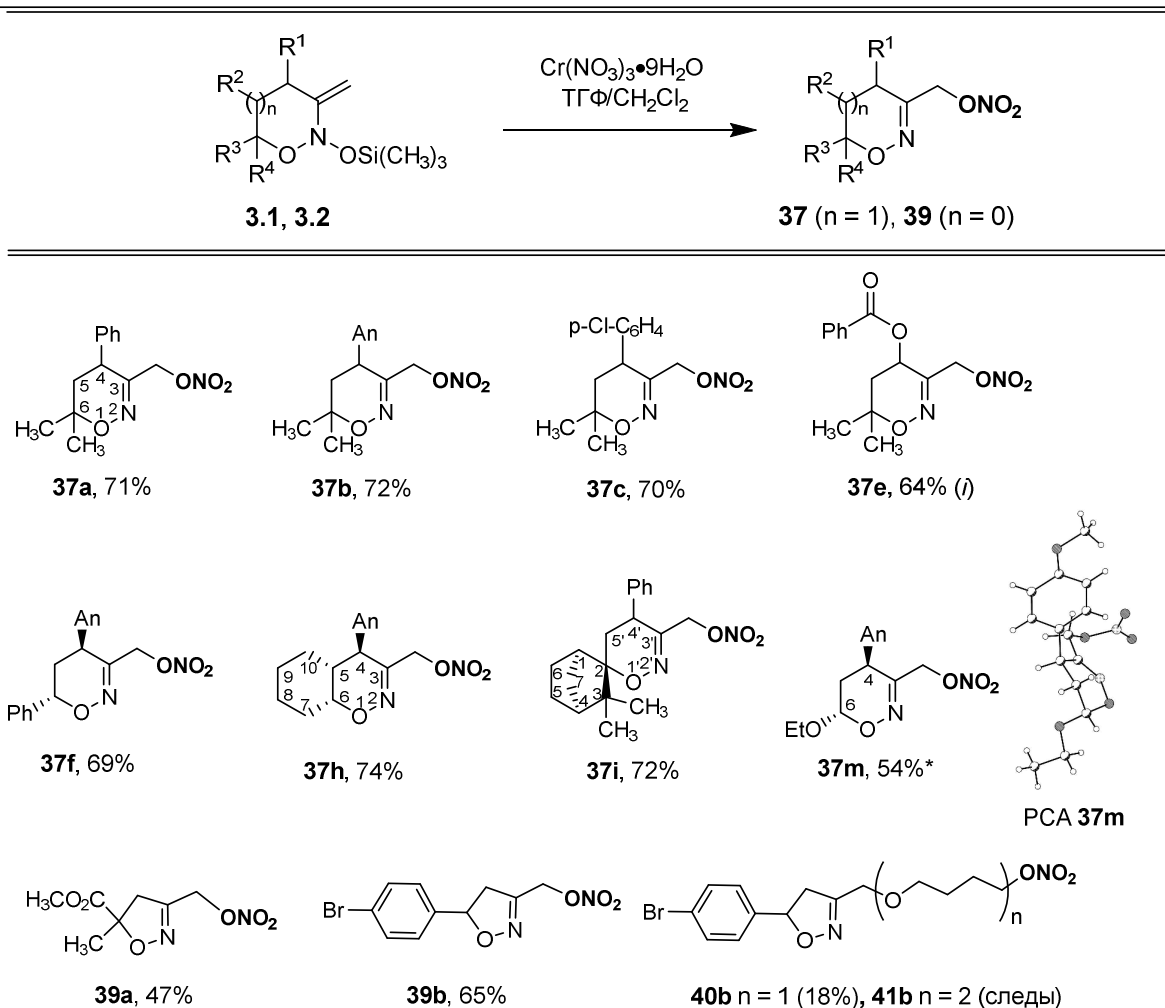
^a Выходы продуктов определены методом ЯМР ¹H с внутренним стандартом. ^б Конверсия – 75%. ^в Конверсия – 82%.

Лучшие результаты были достигнуты при использовании нонагидрата нитрата хрома (III), который давал целевой нитрат с выходом 71% (Таблица 3.1.8, № 12). Использование ДМФА вместо ТГФ в этой реакции приводило к падению выхода целевого нитрата **37a** (Таблица 3.1.8, № 13). Гидрат нитрата иттрия, равно как и нитраты лантана и европия приводили в основном к гидроксид-оксазину **32a**, в то время как выход продукта **37a** не превышал 24% (Таблица 3.1.8, № 15-17). Помимо реакций с нитратами металлов, образование целевого нитро-эфира **37a** наблюдалось в реакциях с нитратом аммония и азотной кислотой (выходы 35% и 61%, соответственно, Таблица 3.1.8, № 18, 19).

Реакция енамина **3.1a** с нитратом хрома была изучена несколько более подробно. Результаты УФ-Вид титрования раствора нитрата хрома в ТГФ раствором *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** свидетельствуют о том, что в ходе реакции большая часть хрома присутствует в форме аква-комплекса $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$. Исходя из этого логично предположить, что реакция может быть проведена в каталитическом варианте с использованием соли хрома как катализатора и нитрата лития в качестве источника нуклеофила. Действительно, добавление 10% мольных нитрата хрома в реакцию **3.1a** с малорастворимым в тетрагидрофуране нитратом лития приводило к высокой конверсии исходного субстрата (82%), однако выход целевого нитрата **37a** составил лишь 56% из-за образования значительных количеств побочных продуктов (Таблица 3.1.8, № 20).

С использованием процедуры с нитратом хрома в ТГФ, была получена серия шести- и пятичленных циклических эфиров α -нитрооксиоксимов **37** и **39** из соответствующих доступных *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминов **3.1** и **3.2** с хорошими выходами (Схема 3.1.26). Для доказательства структуры продукта **37m** был выполнен его рентгено-структурный анализ.

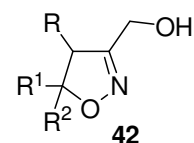
Схема 3.1.26



An - 4-CH₃O-C₆H₄-

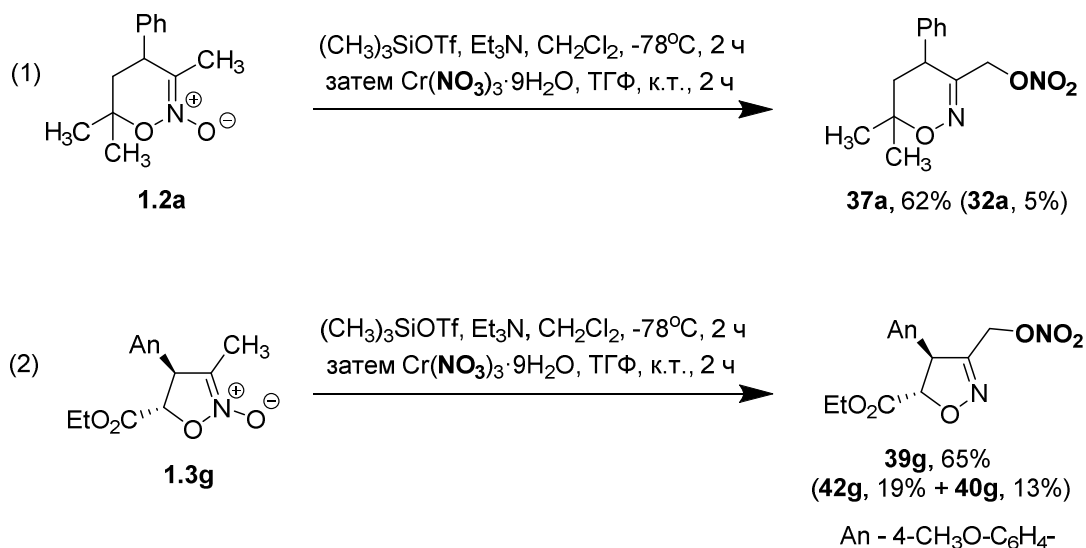
* Продукт содержит небольшое количество 4,6-цис-изомера (*транс/цис* = 13 : 1). Идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 1419082.

Как и в случае модельного енамина **3.1a** главными побочными продуктами в реакциях с другими *N,N*-бис(окси)енаминами были 3-гидрокси-замещенные циклические эфиры гидроксиоксимов **32** и **42** (выходы не более 15%), а также продукты внедрения ТГФ **38** и **40** (обычно не более 5-10%), которые в некоторых случаях были выделены и охарактеризованы. Так, в реакции *N,N*-бис(окси)енамина **3.2b** с нитратом хрома побочный диэфир **40b** был выделен с выходом 18%, а также в следовых количествах методом масс-спектрометрии высокого разрешения был зафиксирован триэфир **41b**, являющийся результатом внедрения двух молекул тетрагидрофурана (Схема 3.1.26).



Получение нитратов **37** и **39** можно осуществлять непосредственно из соответствующих циклических нитронатов **1.2** и **1.3**, являющихся синтетическими предшественниками *N,N*-бис(окси)енаминов **3.1** и **3.2** (Схема 3.1.27). Для этого сначала проводится генерация енаминов **3.1** или **3.2** из нитронатов *in situ* под действием триметилсилитрифтата с триэтиламино, а затем реакционная смесь обрабатывается раствором нитрата хрома в тетрагидрофуране. Такой одnoreакторный процесс проще в экспериментальном оформлении, однако выход продукта **37a** здесь несколько ниже, чем в двухстадийной процедуре с выделением *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** (сравни данные на Схемах 3.1.26 и 3.1.27, уравнение (1)). Использование одностадийной процедуры оправдано и когда соответствующие енамины **3** нестабильны, что было продемонстрировано успешным примером синтеза продукта **39g** (Схема 3.1.27, уравнение (2)).

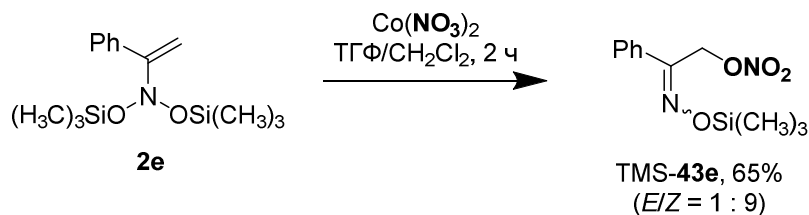
Схема 3.1.27



Процедура с нитратом хрома оказалась неприменима к ациклическим *N,N*-бис(силокси)енаминам **2**. В соответствующих экспериментах наблюдалось лишь образование сложных смесей неидентифицированных продуктов. Интересно, что замена гидрата нитрата хрома на безводный нитрат кобальта (II) в реакции с бис(окси)енамином **2e** дало целевой триметилсилиловый эфир α -нитрокси-оксима TMS-**43e** с выходом 65% (Схема 3.1.28). Однако, в реакциях с другими *N,N*-бис(силокси)енаминами **2b,c** соответствующие нитраты **43b,c** были

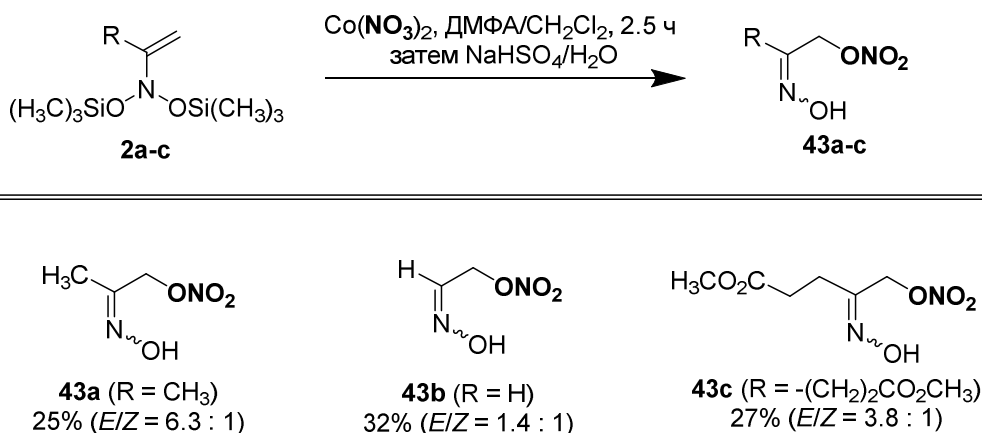
идентифицированы в реакционных смесях методами ^1H ЯМР и ГХ-МС в следовых количествах.

Схема 3.1.28



Проведением реакций с $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ в ДМФА с последующим десилилированием водным раствором NaHSO_4 , были получены лабильные α -нитрокси-оксимины **43a-c** с умеренными выходами (Схема 3.1.29). В частности, с использованием этой процедуры, был впервые получен простейший α -нитрокси-оксимин **43b** (2-(гидроксимино)этил нитрат) из N,N -бис(окси)енамина **2b**. α -Нитрокси-оксимины **43a-c** представляют собой вязкие маслообразные вещества, которые нестабильны при нагревании и медленно разлагаются при комнатной температуре.

Схема 3.1.29



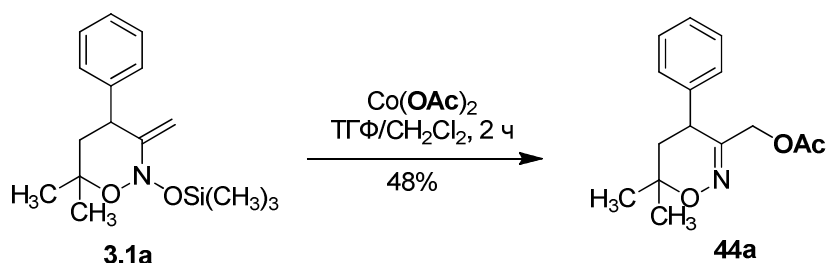
Строение нитрокси-производных **37**, **38**, **39**, **40** и **43** подтверждено данными ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементарным анализом. Во всех полученных соединениях химический сдвиг атома азота ONO_2 -группы в спектрах ЯМР ^{14}N лежит в пределах

-40 ÷ -50 м.д., а в ИК-спектрах присутствует интенсивная полоса при 1630-1650 см⁻¹. Эти данные однозначно указывают на наличие в продуктах нитрокси-группы.

3.1.4.3 Присоединение карбоксилат-анионов к *N,N*-бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса

Подход, предложенный для реализации нуклеофильного присоединения атома галогена или нитрокси-группы к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** и **3** оказался применим и для введения ацетокси-группы, как видно из получения ацетата **44a**, показанного на Схеме 3.1.30.

Схема 3.1.30

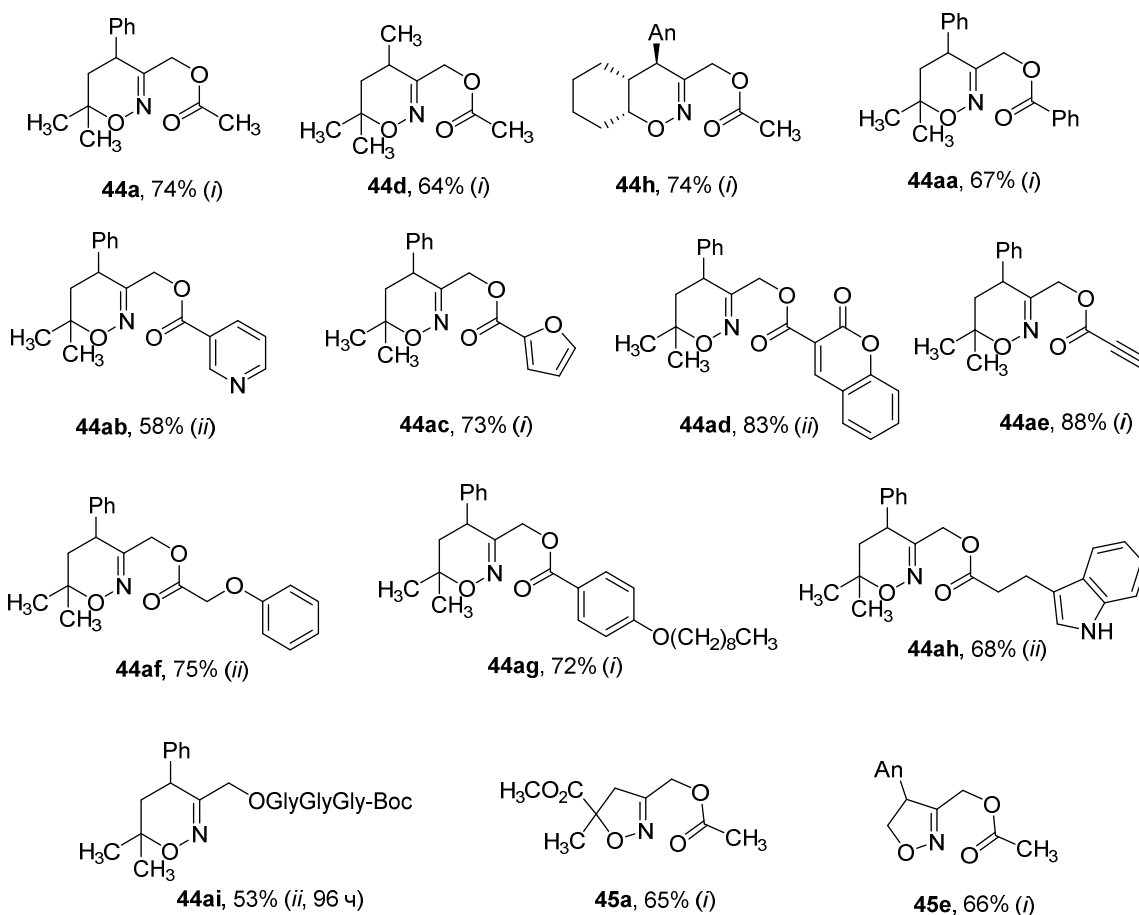
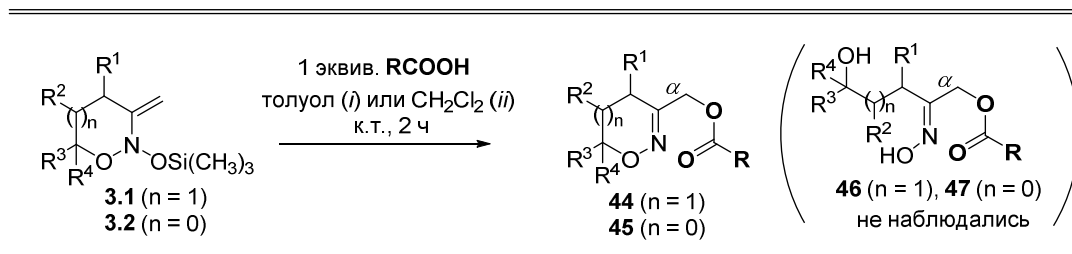


Недостатком здесь, однако, является ограниченная доступность карбоксилатов переходных металлов как реагентов и, как следствие, необходимость их специального приготовления из соответствующих карбоновых кислот. При этом сами исходные карбоновые кислоты можно рассматривать как комбинацию нуклеофильного карбоксилат-аниона и кислоты Льюиса – протона (H⁺). Принципиальная возможность активации N–O связи в *N,N*-бис(окси)енаминах **3** под действием протонных кислот нами была показана в предыдущих главах (например, синтез нитрата **37a** действием азотной кислоты на **3.1a**, см. Таблицу 3.1.8). Карбоновые кислоты обладают умеренной кислотностью по сравнению с галогеноводородами и азотной кислотой, что позволяло рассчитывать на уменьшение вклада побочных процессов в реакции с *N,N*-бис(окси)енаминами **2** и **3**.

Действительно, *N,N*-бис(окси)енамины **3.1** и **3.2** гладко реагировали с различными карбоновыми кислотами в толуоле или CH₂Cl₂ с образованием циклических эфиров α-ацилокси-оксимов **44** и **45**. Стоит отметить, что при этом

происходил исключительно разрыв *экзо*-циклической связи N–O, и образования открыто-цепных продуктов **46** и **47** не наблюдалось.

Схема 3.1.31



В реакцию C–O сочетания гладко вступали карбоновые кислоты, содержащие различные алкильные, арильные заместители и функциональные группы. Среди полученных продуктов стоит отдельно отметить производное триглицина **44ai**. Этот пример демонстрирует возможность использования

разработанного метода для модификации терминальной карбоксильной группы в N-защищенных пептидах.

Таким образом, используя массив коммерчески доступных карбоновых кислот, можно получать широкий спектр различных их производных, несущих фармакофорные изоксазолиновый [126] и 1,2-оксазиновый циклы [154, 155]. Подобные гибридные производные представляют интерес для изучения физиологической активности.

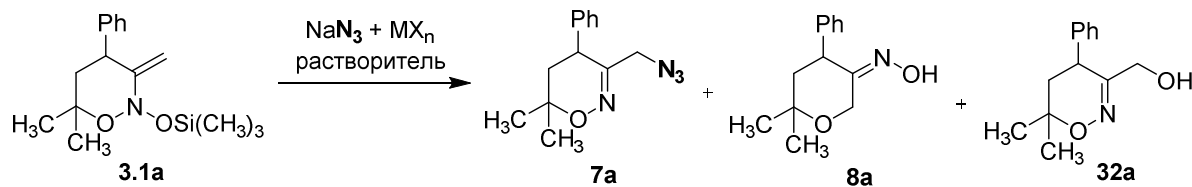
3.1.4.4 Присоединение азид-аниона к N,N-бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса

Как было показано в главе 3.1.3.1, присоединение азид-иона к N,N-бис(силокси)енаминам **2** реализуется в условиях катализа основаниями Льюиса (триэтиламино). Однако, эти условия не применимы к циклическим N-алкокси,N-силоксиенаминам типа **3**. Кроме того, как показано на Схеме 3.1.7 (стр. 100), прямое взаимодействие NaN_3 с модельным бис(окси)енамином **3.1a** приводило не к образованию продуктов продукта присоединения азид аниона, а к оксиму пиранона **8a** (см. уравнение (2) на Схеме 3.1.7).

Учитывая успешное осуществление активации нуклеофильного присоединения к N,N-бис(окси)енаминам **2** и **3** с помощью кислот Льюиса, можно ожидать, что этот процесс будет эффективен и для присоединения азид-иона. В соответствии с таким подходом, оптимальными реагентами для введения азидо-группы в енамины **3** могут быть азиды переходных металлов $\text{M}(\text{N}_3)_n$, которые сочетают в себе одновременно кислоту Льюиса и нуклеофил. Однако, они неустойчивы и взрывоопасны в свободном виде. Проблема стабильности азидов металлов может быть решена за счет их генерации в растворе *in situ* за счет обмена анионами между азидом натрия и солью подходящего металла с ненуклеофильным противоионом. Было исследовано взаимодействие модельного N,N-бис(окси)енамина **3.1a** с системами азид натрия/соль переходного металла (MX_n). В соответствующих экспериментах смесь NaN_3 и соли MX_n в ДМФА выдерживалась

1 час для протекания обмена противоионов,* после чего добавлялся раствор енамина **3.1a**. Результаты этих экспериментов представлены в Таблице 3.1.9.

Таблица 3.1.9



№	Добавка MX_n (эквив.)	NaN_3 (эквив.)	Р-ритель	Выход 7a , % ^a	Выход побочных продуктов, % ^a	
					8a	32a
1	-	4	ДМФА	-	95	-
2	$\text{Co}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2)	4	ДМФА	60	-	-
3	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ДМФА	46	-	34
4	$\text{CuOTf} \cdot \text{PhH}$ (2)	2	ДМФА	69	-	-
5	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ДМФА	71	-	25
6	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ДМСО	65	-	29
7	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	ТГФА	61	-	33
8	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2)	4	CH_3CN	56	-	39 ^b
9	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2)	4	ДМФА	65	3	27
10	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1)	2	ДМФА	65	-	22
11	$\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5)	1	ДМФА	62	-	26

^a Выходы определены методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом. ^b Дополнительно в реакционной смеси фиксировалось образование 5% О-триметилсилилового эфира TMS-**32a**.

Действительно, в реакции енамина **3.1a** с генерированными *in situ* азидами d-металлов (Co, Cu, Zn) наблюдалось образование целевого продукта **7a**, возникающего в результате присоединения азид-иона по кратной связи C,C при сопутствующем разрыве *экзо*-циклической связи N–O (Таблица 3.1.9, № 2 – 5).

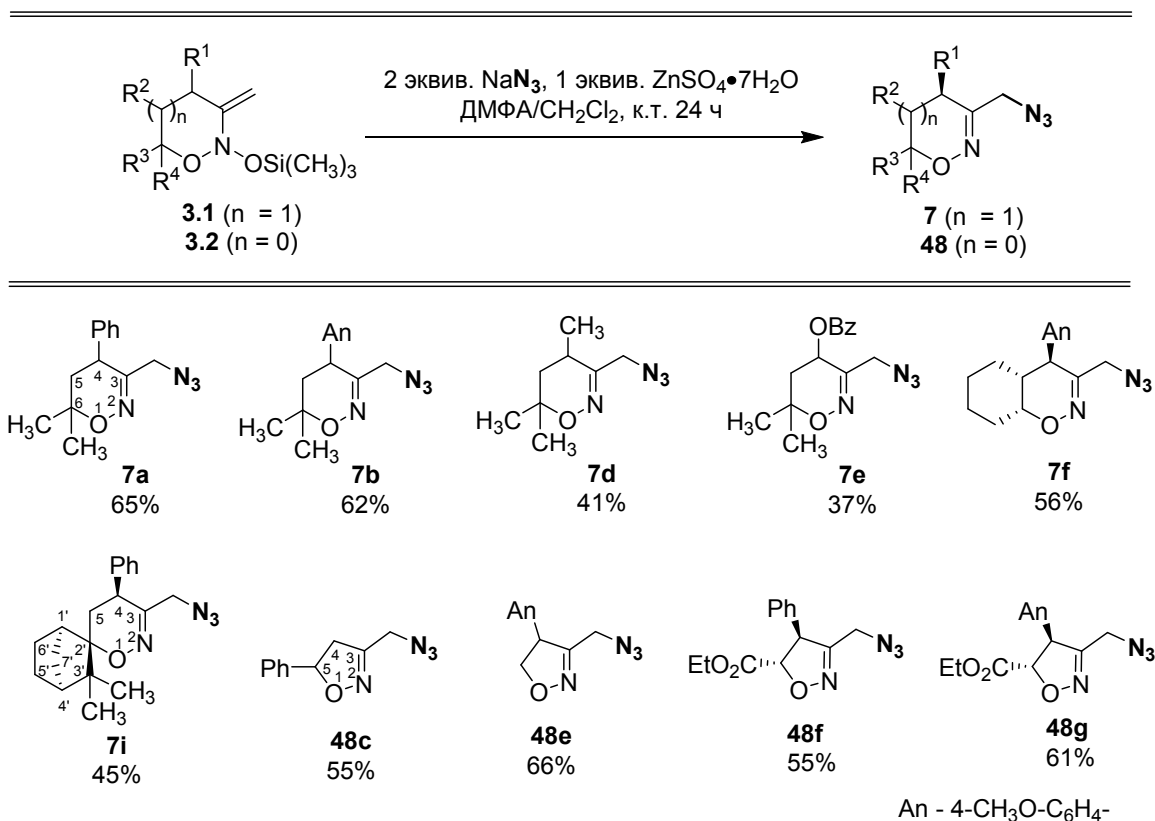
* В большинстве экспериментов наблюдалось полное растворение обеих солей. Методом ИК-спектроскопии в этих растворах было однозначно показано образование комплексов со связью металл-азид (для комплексов характеристичная полоса $\nu_3(\text{N}_3)$ проявляется в районе 2050-2080 cm^{-1} , для некоординированного азид-аниона - при 2000 cm^{-1}).

Кроме того, среди продуктов были идентифицированы оксим 2-пиранона **8a**, 3-гидроксиметил-замещенный 1,2-оксазин **32a** и его силиловый эфир TMS-**32a**. Во всех случаях наблюдалась полная конверсия исходного енамина **3.1a**.

Наибольший выход целевого 3-азидометил-замещенного оксазина **7a** был достигнут при использовании системы $\text{NaN}_3/\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (№ 5 в Таблице 3.1.9). Оптимальным растворителем оказался ДМФА – при проведении реакции в других полярных растворителях наблюдалось некоторое снижение выхода продукта **7a** (Таблица 3.1.9, № 6 – 8).

Использование трифлатов металлов как реагентов в стехиометрических количествах ограничивается их высокой стоимостью. Было обнаружено, что трифлат цинка можно заменять на более дешевый сульфат цинка без существенного падения выхода азиды **7a** (Таблица 3.1.9, № 9). Кроме того, количество сульфата цинка и азиды натрия могло быть снижено в два раза с сохранением эффективности процесса (Таблица 3.1.9, № 10). Дальнейшее снижение количества реагентов приводило к некоторому снижению выхода продукта **7a** (Таблица 3.1.9, № 11).

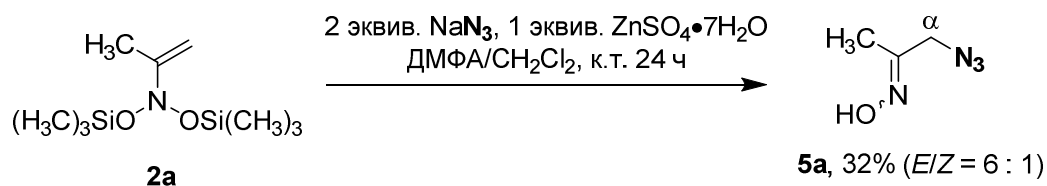
Схема 3.1.32



Для исследования субстратной специфичности реакции *N,N*-бис(окси)енаминов **3** с генерированным *in situ* азидом цинка была выбрана система азид натрия–сульфат цинка (Схема 3.1.32). С помощью этой процедуры была успешно получена серия 3-азидометил-замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов **7** и изоксазолинов **48** из соответствующих шестичленных и пятичленных циклических *N,N*-бис(окси)енаминов **3.1** и **3.2** с умеренными-хорошими выходами на выделенные продукты. Ни в одном из исследованных нами случаев не фиксировалось расщепление *эндо*-циклической связи N–O с образованием открыто-цепных α-азидооксимов, а основными побочными продуктами были соответствующие 3-гидроксиметил-замещенные производные **32** и **42**.

Следует отметить, что вышеописанная процедура плохо применима к ациклическим *N,N*-бис(силокси)енаминам **2**. В соответствующем эксперименте с енамином **2a** азидооксим **5a** был получен с выходом 32% (Схема 3.1.33, сравни с данными в Таблице 3.1.2 на стр. 99). Для получения этих продуктов целесообразнее использовать триметилсилилазид в условиях катализа основаниями Льюиса, как обсуждалось в разделе 3.1.3.1.

Схема 3.1.33



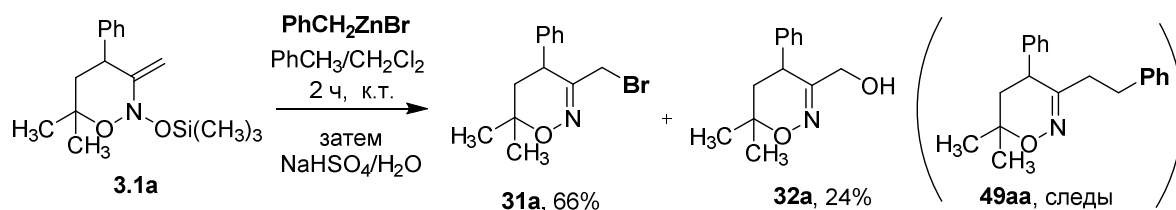
3.1.4.5 Присоединение металлоорганических соединений к *N,N*-бис(окси)енаминам

Введение в реакцию с *N,N*-бис(окси)енаминами **2** и **3** C-нуклеофилов, в особенности металлоорганических соединений, представлялось весьма актуальным с точки зрения разработки новых подходов к образованию связи углерод-углерод на основе нитронатов.

Из d-металлоорганических соединений наиболее доступными являются цинкорганические соединения, которые обычно существуют в форме смешанных алкил- или арилцинк галогенидов. Поэтому для выяснения возможности присоединения металлоорганических соединений к *N,N*-бис(окси)енаминам

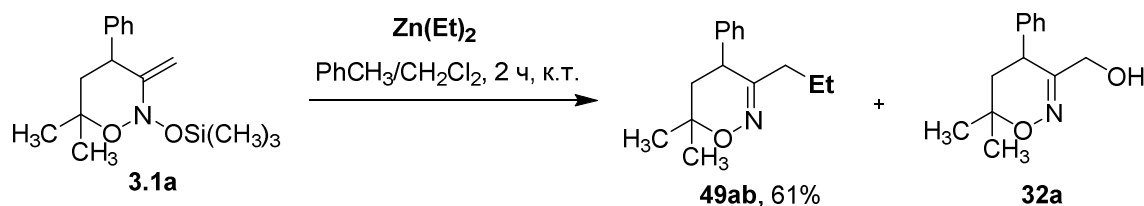
первоначально была проведена реакция между доступным бромидом бензилцинка и модельным енамином **3.1a** (Схема 3.1.34). Неожиданно, основным продуктом этой реакции оказался бромид **31a**, а целевой 3-фенилэтил-замещенный 1,2-оксазин **49aa** был зафиксирован лишь в следовых количествах в реакционной смеси методом ЯМР. Иными словами, вместо бензильной группы к енамину **3.1a** присоединился анион брома. Такой результат является нетипичным для классических реакций сопряженного присоединения металлоорганических соединений к акцепторам Михаэля, в которых атом галогена обычно не участвует в качестве нуклеофильной частицы. Это еще раз подчеркивает фундаментальные различия в реакционной способности *N,N*-бис(окси)енаминов и классических акцепторов Михаэля, например сопряженных нитроалкенов [80].

Схема 3.1.34



Добиться образования желаемого продукта C,C-сочетания удалось за счет использования симметричного диалкилцинкового реагента (диэтилцинка) (Схема 3.1.35). В этом эксперименте был получен целевой 3-пропил-замещенный 1,2-оксазин наряду с некоторым количеством гидрокси-замещенного продукта **32a**.

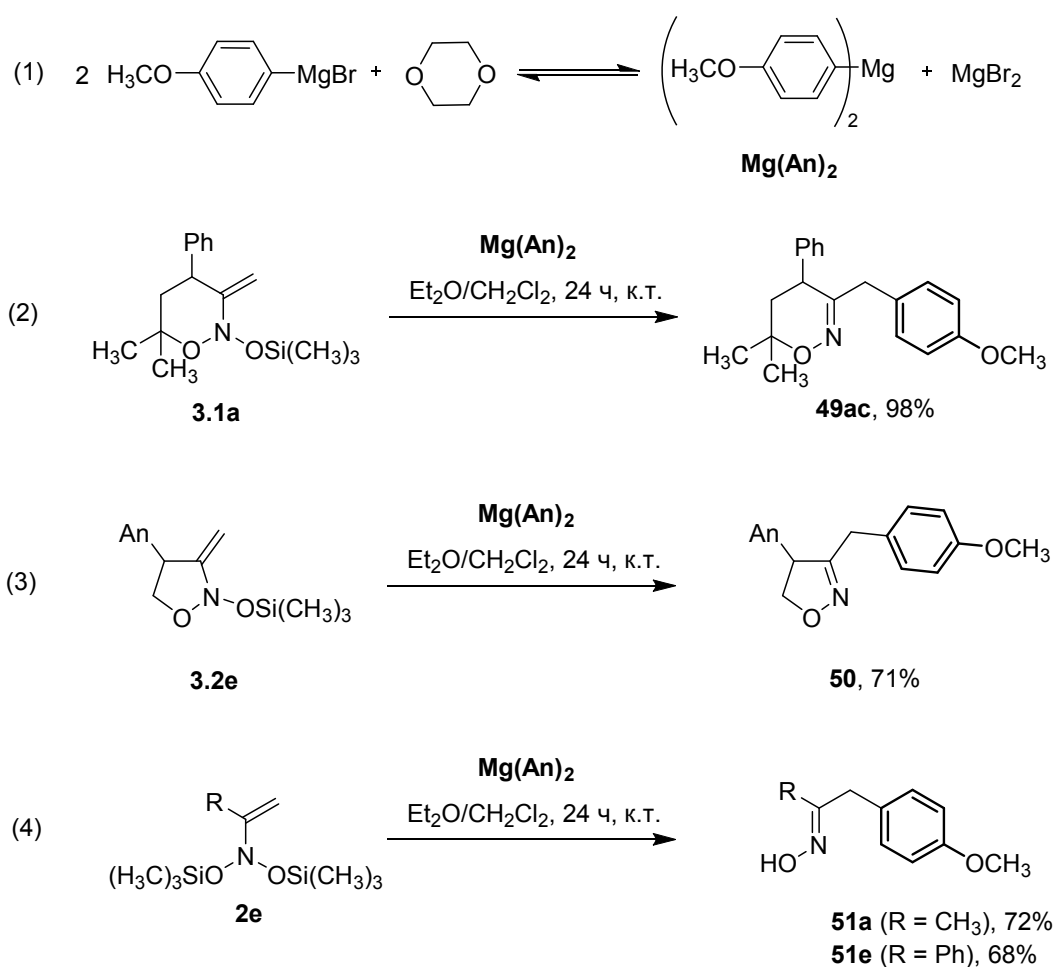
Схема 3.1.35



Ввиду малой доступности, применение симметричных цинкорганических соединений в синтезе ограничено. Гораздо более доступными являются диалкил- и диарилмагниевые реагенты, которые получают действием 1,4-диоксана на

реактивы Гриньяра (комплекс дигалогенида магния с диоксаном при этом выпадает в осадок [156]). Оказалось, что полученный таким образом модельный симметричный бис(4-метоксифенил)магний гладко реагировал со всеми тремя типами *N,N*-бис(окси)енаминов (**2**, **3.1** и **3.2**) с образованием целевых продуктов присоединения арильной группы по двойной С,С-связи с хорошими выходами (Схема 3.1.36). Стоит также отметить, что попытки использовать в качестве нуклеофилов литийорганические соединения (бутиллитий) приводили лишь к сложным смесям продуктов.

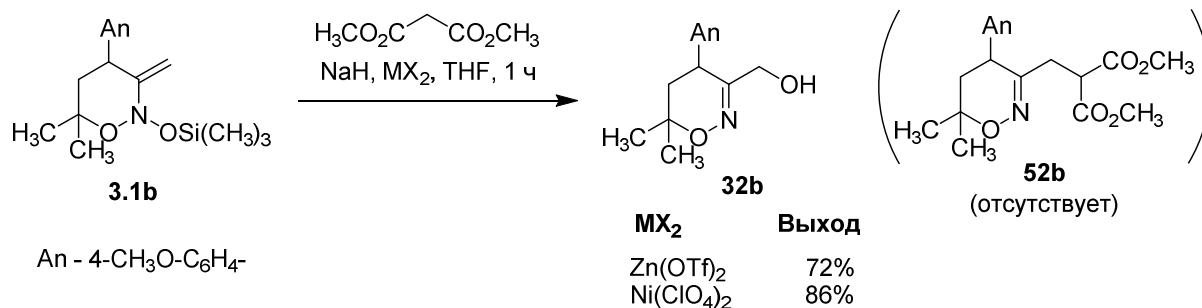
Схема 3.1.36



К сожалению, в реакцию с модельным *N,N*-бис(окси)енамином **3.1b** не удалось ввести диметилмалонат-анион в присутствии соли d-металла (трифлата цинка или перхлората никеля). В соответствующих экспериментах был получен

исключительно 3-гидрокси-замещенный 1,2-оксазин **32b**, а целевой малонат **52b** не фиксировался даже в следовых количествах методом ^1H ЯМР (Схема 3.1.37).

Схема 3.1.37



Обнаруженная новая C,C-образующая трансформация – присоединение металлоорганических соединений к *N,N*-бис(окси)енаминам – позволяет проводить существенное усложнение углеродного скелета исходных нитронатов (нитросоединений) и получать α -замещенные оксимы, труднодоступные с помощью других подходов.

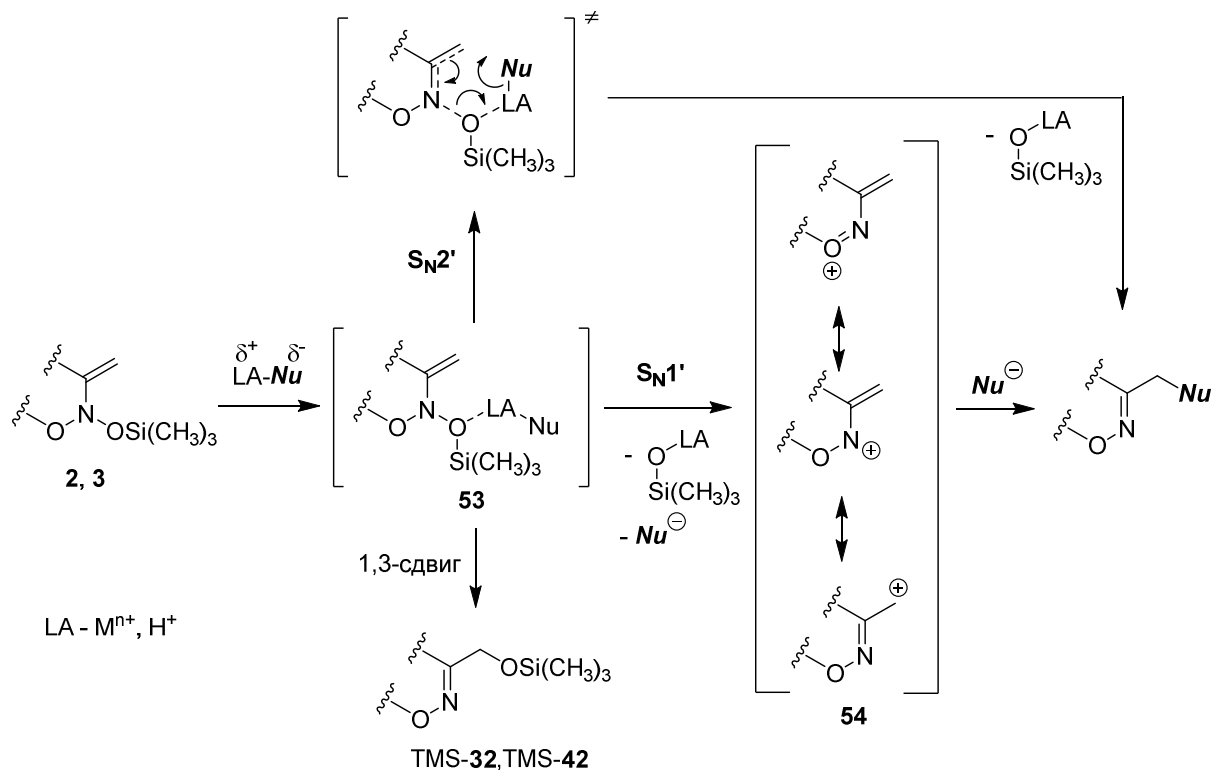
3.1.4.6 Механизм присоединения нуклеофилов к *N,N*-бис(окси)енаминам в условиях активации кислотами Льюиса

Результаты, изложенные в разделах 3.1.4.1 – 3.1.4.5, свидетельствуют о фундаментальных отличиях в механизмах нуклеофильного присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам в условиях промотирования основаниями и кислотами Льюиса. Так, в присутствии кислот Льюиса в сочетание с нуклеофилами могут быть вовлечены циклические *N*-алкокси,*N*-силоксиенамины, которые являются весьма проблематичными субстратами в условиях основной активации (сравни, например, результаты, изложенные в разделах 3.1.3.1 и 3.1.4.4). Кроме того, при промотировании кислотами Льюиса в сочетание с *N,N*-бис(окси)енаминами могут быть введены совершенно иные типы нуклеофилов, нежели в основных условиях (галогенид-, нитрат-, карбоксилат-анионы, а также металлоорганические соединения). Еще одним любопытным фактом является то, что в условиях кислотной активации в циклических *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминах **3.1** и **3.2**

селективно разрывается только *экзо*-циклическая связь N–O, а в условиях основной активации – *эндо*-циклическая (сравни, например, Схемы 3.1.21 и 3.1.38).

Для объяснения этих наблюдений была предложена следующая механистическая модель присоединения нуклеофилов к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** и **3** в условиях протитирования кислотами Льюиса (Схема 3.1.38).

Схема 3.1.38

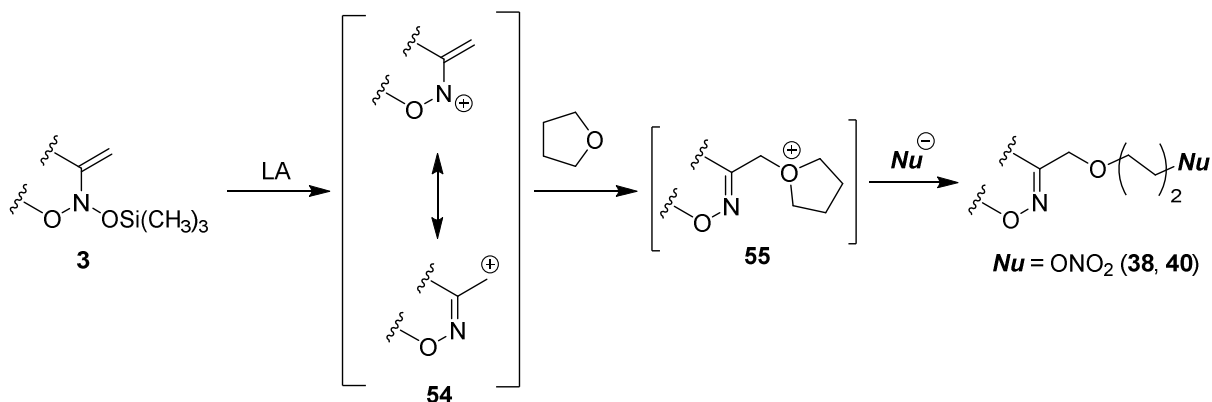


Наиболее вероятной ролью кислоты Льюиса (иона металла или H^+) является облегчение селективного разрыва одной из связей N–O за счет координации с атомом кислорода нитрозоацетального фрагмента (комплекс **53**). Разрыхление связи N–O приводит к увеличению положительного заряда на β -углеродном атоме *N,N*-бис(окси)енамина или в предельном случае – образованию стабилизированного *N*-винил,*N*-алкокси-нитрениевого катиона **54**. Присоединение нуклеофила к терминальному атому углерода дает конечные α -замещенные оксими. Образование побочных продуктов – α -силокси-оксимов **TMS-32** и **TMS-42**, по-видимому, является результатом 1,3-миграции триметилсилоксильной

группы от атома азота к углероду в комплексе **53** (о подобных процессах см. раздел 2.6.3.1 Литературного обзора).*

В пользу пути через генерацию катиона **54** свидетельствуют ряд экспериментальных наблюдений. Так, в ряде случаев фиксировалось образование побочных продуктов **38** и **40**, являющихся результатом формального внедрения молекулы растворителя – ТГФ – в связь C–Nu (см. Таблицу 3.1.8 и Схему 3.1.26). Возникновение продуктов присоединения ТГФ характерно для реакций с высокореакционноспособными катионоидными интермедиатами (например, для S_N1 процессов [157]). Продукты **38** и **40**, вероятно, получаются в результате присоединения ТГФ к катионам **54** и дальнейшего раскрытия образующихся оксониевых ионов **55** нуклеофилом.

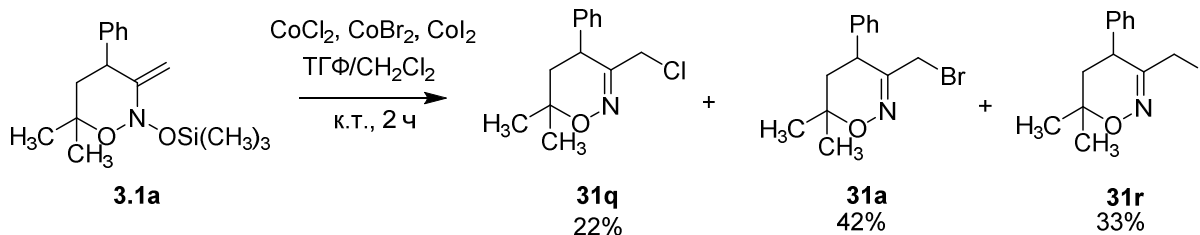
Схема 3.1.39



Другим свидетельством в пользу протекания реакции по механизму S_N1' являются результаты конкурирующего эксперимента по взаимодействию модельного *N,N*-бис(окси)енамина **3.1a** со смесью трех галогенидов кобальта (хлорида, бромида и иодида). Несмотря на большую разницу в нуклеофильности галогенид ионов продукты получаются в сопоставимых количествах (Схема 3.1.40). Отсутствие существенной избирательности в реакции с галогенид-анионами также свидетельствует об участии высокореакционноспособного катионоидного интермедиата и S_N1' характере реакции [158].

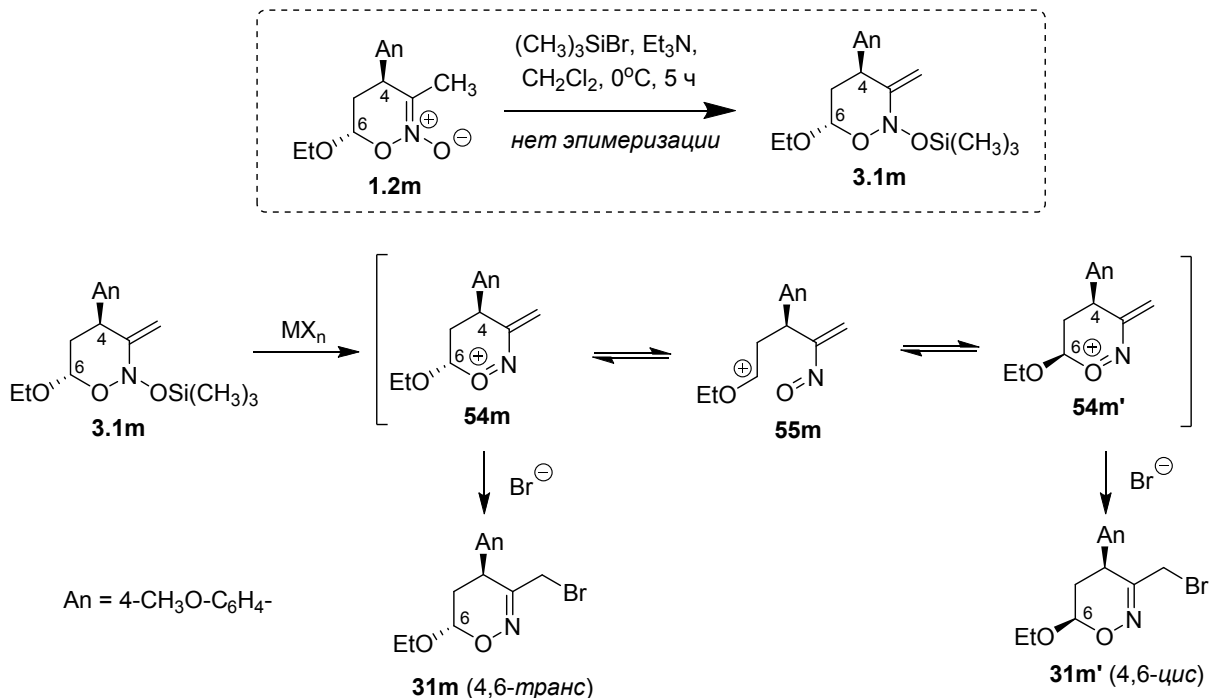
* α -Гидрокси-замещенные продукты **32** могут получаться как в результате присоединения воды к катионам **54**, так и путем гидролиза соответствующих силиловых эфиров TMS-**32**.

Схема 3.1.40



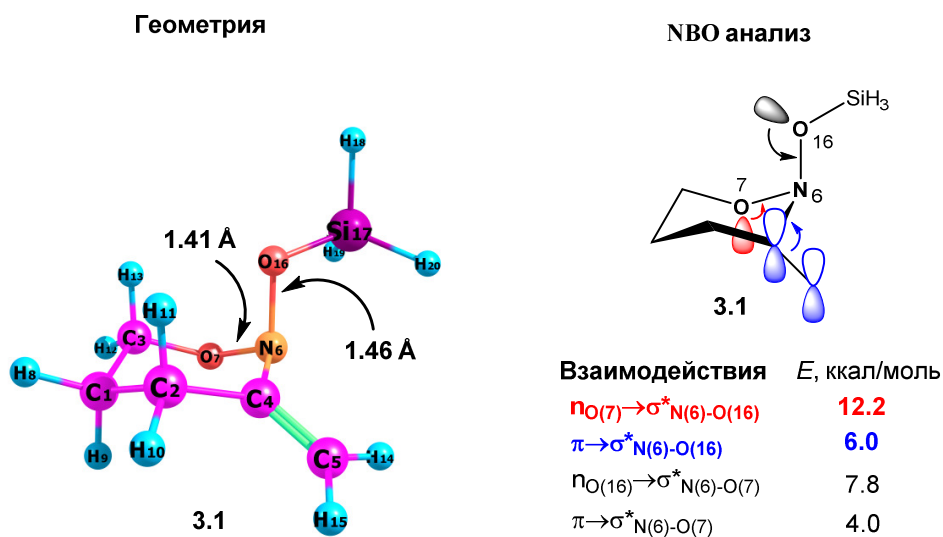
Наконец, еще одним важным свидетельством в пользу образования катионов типа **54** является эпимеризация стереоцентра С-6 в 6-алкокси-замещенном *N,N*-бис(окси)енамине **3.1m** в ходе реакций с бромиды и нитратами металлов (см. Таблицу 3.1.7, Схемы 3.1.26 и 3.1.41). Специальными экспериментами было показано, что ни исходный нитронат **1.2m**, ни финальный 3-(бромометил)-1,2-оксазин **31m** при взаимодействии со смесью $\text{CoBr}_2/\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Br}^-$ не подвергаются эпимеризации и могут быть количественно выделены обратно. В этой ситуации наиболее рациональным объяснением эпимеризации может быть генерация *N*-винил,*N*-алкокси-нитрениевого катиона **54m**, который претерпевает раскрытие 1,2-оксазинового цикла через равновесный кольчато-цепной процесс $54\text{m} \rightleftharpoons 55\text{m} \rightleftharpoons 54\text{m}'$ (Схема 3.1.41).

Схема 3.1.41



Интересной особенностью всех реакций с участием циклических *N,N*-бис(окси)енаминов **3** является селективный разрыв *экзо*-циклической связи азот-кислород в результате присоединения нуклеофила к C=C связи. Для объяснения этого были проведены квантово-химические расчеты геометрических параметров и энергии аномерных взаимодействий в нитрозоацеталах типа **3.1**.^{*} Как следует из этих расчетов, длина *экзо*-циклической связи N(6)–O(16) в незамещенном нитрозоацетале **3.1** больше, чем длина *эндо*-циклической связи N(6)–O(7). Ослабление связи N(6)–O(16), связано с сильными эффектами донирования электронной плотности на разрыхляющую орбиталь этой связи с электронной пары кислорода O(7) и связывающей π -орбитали связи C=C ($n_{O(7)} \rightarrow \sigma^*_{N(6)-O(16)}$ и $\pi \rightarrow \sigma^*_{N(6)-O(16)}$ взаимодействия). Обратное донирование с атома кислорода O(16) на *эндо*-циклическую связь N(6)–O(7) заметно слабее как видно из значений энергии, полученных в результате NBO анализа.

Рисунок 3.1.4



Предложенный механизм носит гипотетический характер и может, в принципе, меняться в зависимости от природы нуклеофила и кислоты Льюиса. Вместе с тем, полученные результаты однозначно свидетельствуют о ключевой роли кислоты Льюиса в реакциях *N,N*-бис(окси)енаминов **2** и **3** с

^{*} Стандартный расчет геометрии и NBO проведен асп. Головановым И.С. методом DFT (RB3LYP aug-cc-pvtz) с использованием программного обеспечения Gaussian 09.

рассматриваемыми нуклеофилами. В частности, такие нуклеофилы как галогенид- и нитрат-анионы не присоединяются к *N,N*-бис(окси)енаминам в отсутствие кислот Льюиса. Роль кислоты Льюиса, в качестве которой обычно выступают ионы металлов или H^+ , по-видимому, состоит в разрыхлении связи азот-кислород, приводящему к увеличению положительного заряда на β -углеродном атоме енаминов **2** и **3**.

Таким образом, присоединение нуклеофилов к енаминам **2** и **3** при содействии кислот Льюиса можно рассматривать как новый S_N' процесс, движущей силой которого является гетеролитический разрыв слабой связи N-O. Этот процесс оказался общим и позволил ввести в сочетание *N,N*-бис(окси)енаминами **2** и **3** целый ряд нуклеофилов. С использованием этих новых превращений разработаны новые одно- и двухстадийные методы получения самых разнообразных ациклических и циклических эфиров α -замещенных оксимов из доступных алифатических нитросоединений или циклических нитронатов. В основе этих методов лежит формальная C-N функционализация α -углеродного атома нитроната.

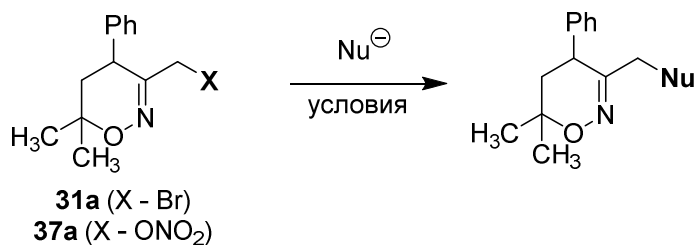
3.1.5 Реакции нуклеофильного замещения в α -галоген- и α -нитроксипроизводных циклических эфиров оксимов

Замещение галогена или нитроксигруппы в продуктах **31**, **33**, **35**, **37** и **39** открывает путь к самым разнообразным α -замещенным оксидам и их производным, которые невозможно получить с помощью рассмотренного выше прямого нуклеофильного присоединения к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** и **3**. Стоит отметить, что хотя замещение галогена в α -галогензамещенных оксидах и их силиловых эфирах ранее было подробно изучено (см. обзор [141] и Схему 3.1.25), для циклических эфиров оксимов подобные превращения практически не известны. Это, в первую очередь, связано с малой доступностью циклических O-эфиров α -галогеноксимов.

3.1.5.1 Реакции с C-, N-, O- и P-нуклеофилами

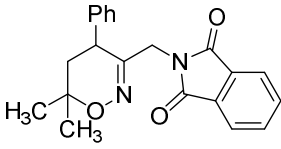
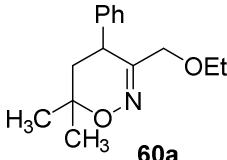
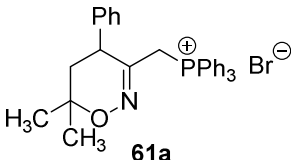
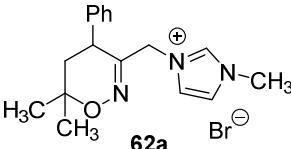
На примере модельных бромида **31a** и нитрата **37a** нами было исследовано взаимодействие с различными C-, N-, P- и O-нуклеофилами (Таблица 3.1.10), реакции с которыми являются типичными для органических галогенпроизводных.

Таблица 3.1.10 Изучение нуклеофильного замещения в бромиде **31a** и нитрате **37a**



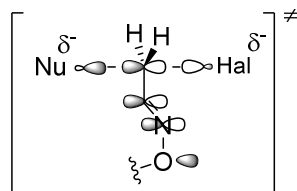
№	X	Нуклеофил, условия	Продукт	Выход, %
1	Br	NaN ₃ , ДМФА, 2 ч, 50-60°C		78
2	ONO ₂	-//-		94
3	Br	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ 'BuOK, ДМФА, 2 ч, 60-70°C		98
4	Br	CH ₃ COCH ₂ CO ₂ CH ₃ 'BuOK, ДМФА, 2 ч, 60-70°C		78
5	Br	NCCH ₂ CO ₂ CH ₃ 'BuOK, ДМФА, 2 ч, 60-70°C		98
6	Br	KCN, ДМФА, 2 ч, 50-60°C		99

Таблица 3.1.10 (продолжение).

7	Br	Фталимид калия, ДМФА, 2 ч, 50- 60°C	 59a	99
8	Br	EtOH, Na 2 ч, 60°C	 60a	65
9	Br	PPh ₃ , PhCH ₃ 2 ч, 110°C	 61a	94
10	Br	N-метилимидазол, PhCH ₃ 5 ч, 110°C	 62a	99

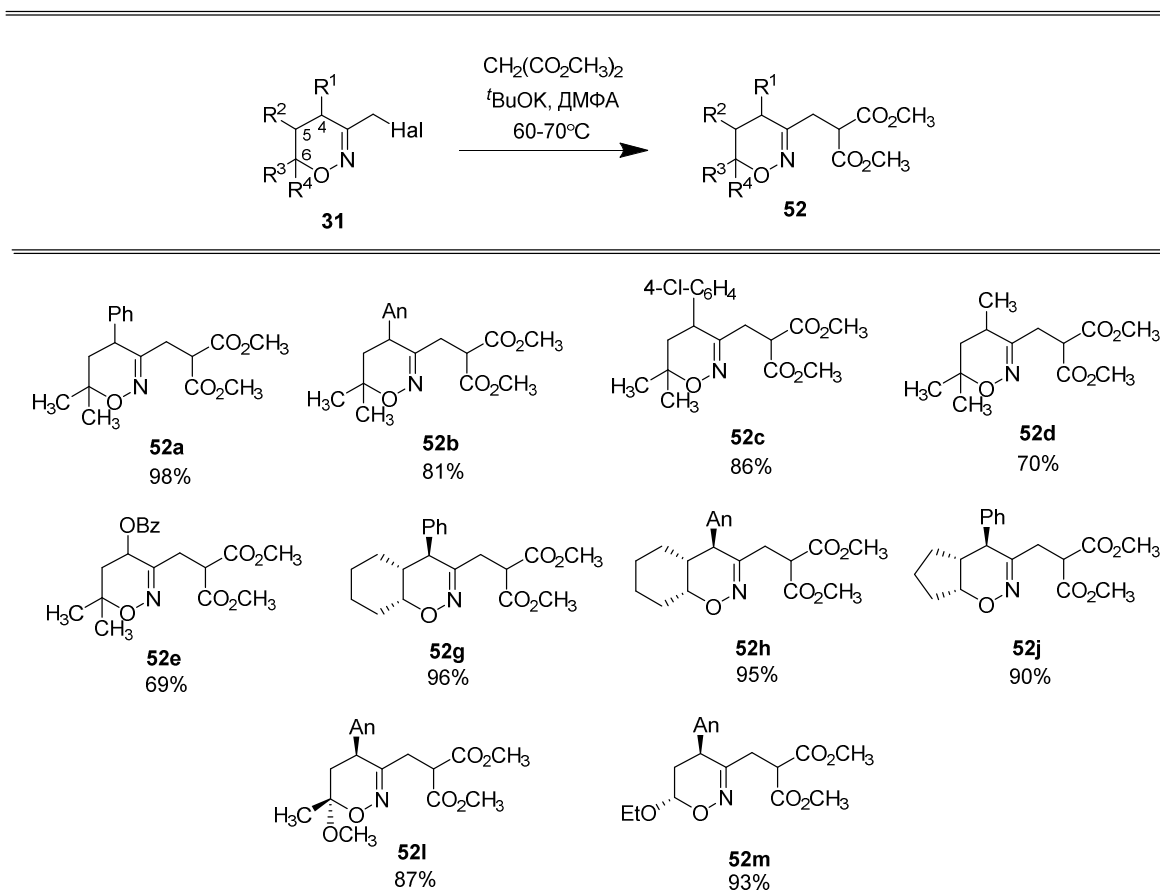
Результаты, приведенные в Таблице 3.1.10, демонстрируют, что атом брома в **31a** и нитрокси-группа в **37a** являются подвижными и легко замещаются на различные нуклеофилы. В частности, успешно осуществлено замещение брома на азидо-группу, этокси-группу, циано-группу, остаток фталимида, диметилмалоната, ацетоуксусного эфира и цианоуксусного эфира, а также трифенилфосфин и N-метилимидазол (Таблица 3.1.10). Кроме последних двух случаев, в качестве нуклеофилов использованы соответствующие соли щелочных металлов (соли диметилмалоната, ацетоуксусного эфира, цианоуксусного эфира генерировались *in situ* под действием *трет*-бутилата калия). В целом, активность галогенидов **31** в реакциях замещения сопоставима с активностью аллилгалогенов. Это может быть связано со стабилизацией переходного состояния S_N2 процесса за счет +M эффекта атома кислорода оксимино-группы, воздействующего на реакционный центр через C=N связь (Рисунок 3.1.5, о подобной стабилизации см. работу [159]).

Рисунок 3.1.5



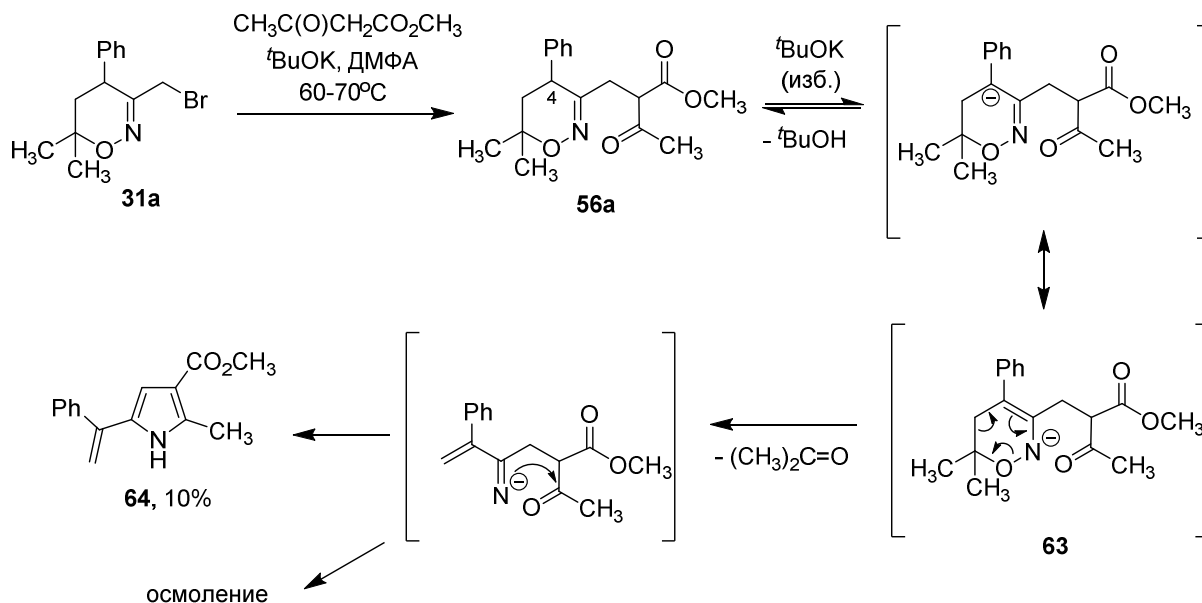
На примере модельного нуклеофила – калиевой соли диметилмалоната – исследовано влияние заместителей в 1,2-оксазиновом цикле на реакции с различными бромиды **31**. Важно, что при наличии в 1,2-оксазиновом цикле нескольких стереоцентров (при атомах C-4, C-5 и C-6), их относительная конфигурация не меняется (Схема 3.1.42). Стоит отметить, что продукты типа **52** не могут быть получены путем прямого присоединения аниона диметилмалоната к *N,N*-бис(окси)енаминам типа **3.1** (см. Схему 3.1.37).

Схема 3.1.42



При использовании сильноосновных нуклеофилов (например, фенилмагний бромида), а также большого избытка основания (*трет*-бутилата калия) при генерации нуклеофила наблюдается осмоление реакционной смеси. По этой причине, атом брома в бромидах **31** не может быть замещен на алкильные и арильные группы с образованием продуктов типа **49** (Схемы 3.1.35 и 3.1.36). Осмоление, по-видимому, происходит в результате отщепления подвижного протона от атома углерода С-4, последующей фрагментации 1,2-оксазинового цикла по схеме ретро-[4+2]-циклоприсоединения [10] и олигомеризации образующегося высокореакционноспособного имина **63** (Схема 3.1.43). Косвенно в пользу генерации интермедиата **63** свидетельствует образование побочного винилпиррола **64** при проведении реакции бромида **31a** с анионом ацетоуксусного эфира в присутствии избытка *трет*-бутилата калия (Схема 3.1.43).

Схема 3.1.43

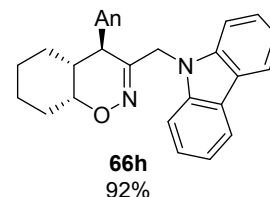
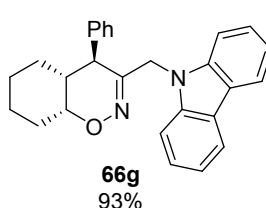
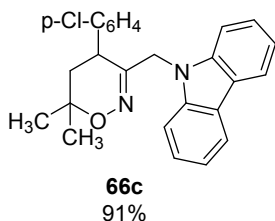
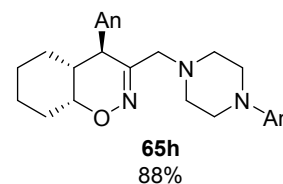
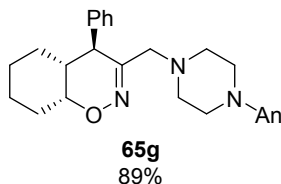
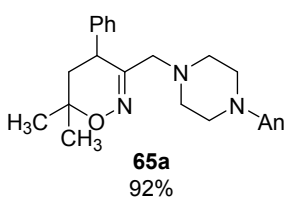
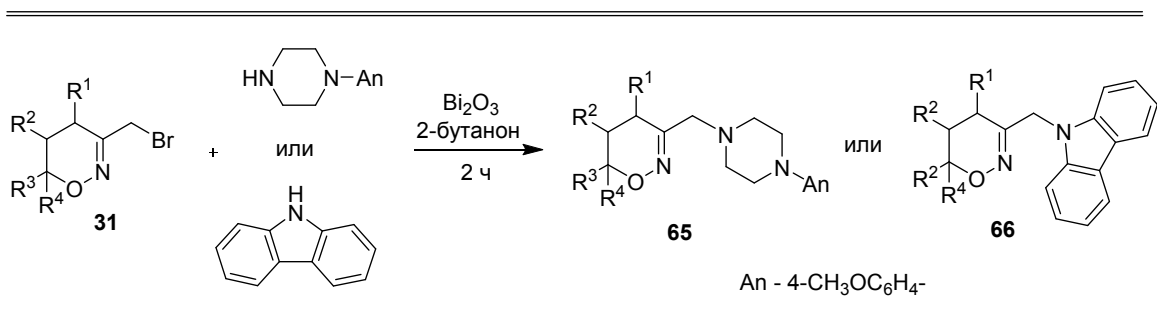


3.1.5.2 Синтез 3-аминометил-замещенных циклических эфиров оксимов

Селективное получение 3-аминометил-замещенных циклических эфиров оксимов представляло отдельную проблему. Как было показано в разделе 3.1.3.2, прямая реакция аммиака с циклическими *N*-алкокси,*N*-силоксиенаминами **3.1** не приводит к 3-аминометил-замещенным 1,2-оксазинам, а сопровождается раскрытием цикла (Схема 3.1.12 на стр. 106). Поэтому для получения 3-

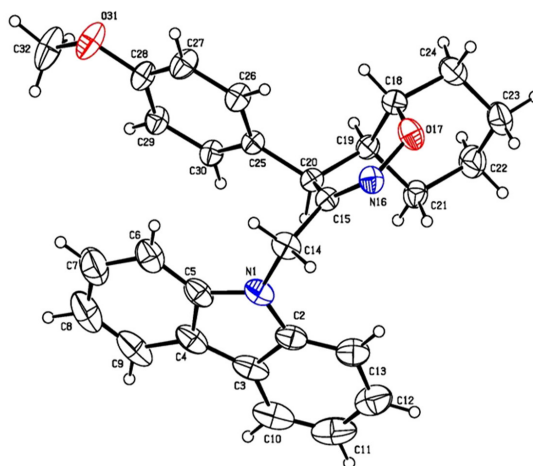
аминометил-замещенных 1,2-оксазинов было исследовано нуклеофильное замещение брома в бромидах **31** на вторичную амино-группу.* При взаимодействии модельного бромида **31a** с *N*-(4-метоксифенил)пиперидином в присутствии таких оснований как поташ, LiOH, Na₂CO₃ и NaHCO₃ наблюдалось только осмоление смеси, которое, вероятно, обусловлено процессами, показанными на Схеме 3.1.43. Неожиданно оказалось, что использование оксида висмута (Bi₂O₃) в качестве мягкого основания в реакции бромидов **31a,g,h** с *N*-(4-метоксифенил)пиперидином позволило гладко получить соответствующие продукты нуклеофильного замещения **65a,g,h** (Схема 3.1.44) (о применении оксида висмута как основания см. [160]). В аналогичных условиях в реакцию с бромидами **31b,c,g** был успешно введен карбазол с образованием продуктов **66b,c,g**. Строение продукта **66h** подтверждено данными рентгено-структурного анализа (Рисунок 3.1.6).

Схема 3.1.44



* Это исследование выполнено совместно с индийскими коллегами по руководством профессора К.С. Рангаппы (университет Майсура).

Рисунок 3.1.6 Структура **66h** по данным РСА (идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 1021028)



66h (PCA)

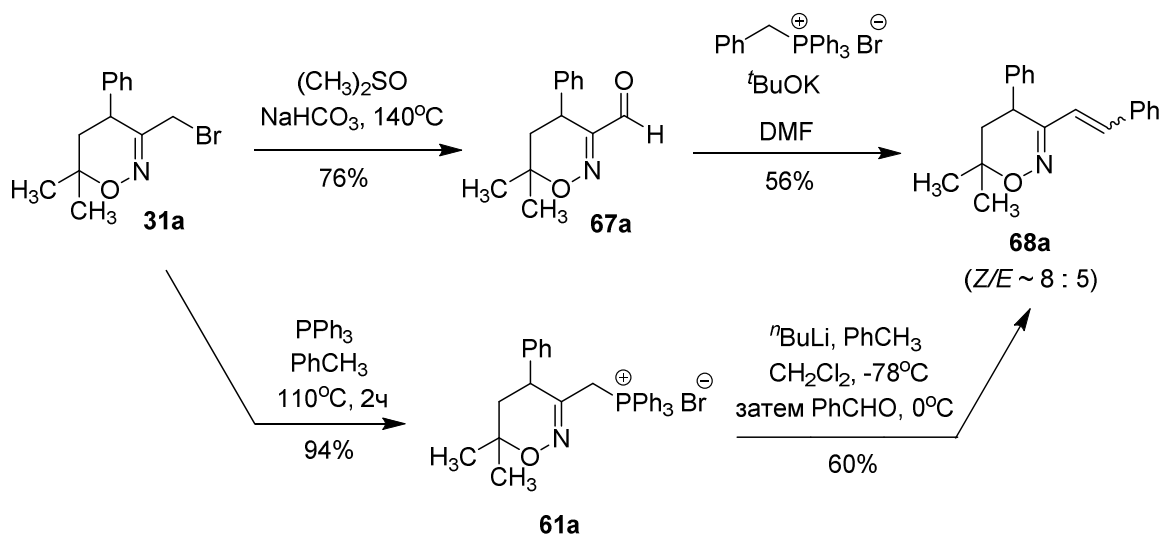
Исследования биологической активности гибридных гетероциклических систем **65** и **66**, проведенные в группе профессора К. С. Рангаппы (университет Майсура) выявили, что они проявляют заметную активность как селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-ого типа [161].

3.1.5.3 Синтез 3-формил-, 3-винил- и 3-карбоксиметил-замещенных 1,2-оксазинов

Помимо реакций нуклеофильного замещения, для введения функциональных групп в галогениды **31** были рассмотрены и некоторые другие трансформации, в частности окисление, реакция Виттига и Pd-катализируемые трансформации.

Окисление бромметильного фрагмента в формильную группу было осуществлено путем нагревания бромида **31a** в ДМСО с гидрокарбонатом натрия [162]. В результате был с хорошим выходом получен первый представитель ранее не известных 3-формил-замещенных 1,2-оксазинов **67a** (Схема 3.1.45). Альдегид **67a** был успешно введен в реакцию Виттига с образованием винилоксазина **68a** (получена смесь *E/Z* изомеров в соотношении 8 : 5). Этот продукт мог быть получен альтернативным путем исходя из фосфониевой соли **61a** (Схема 3.1.45).

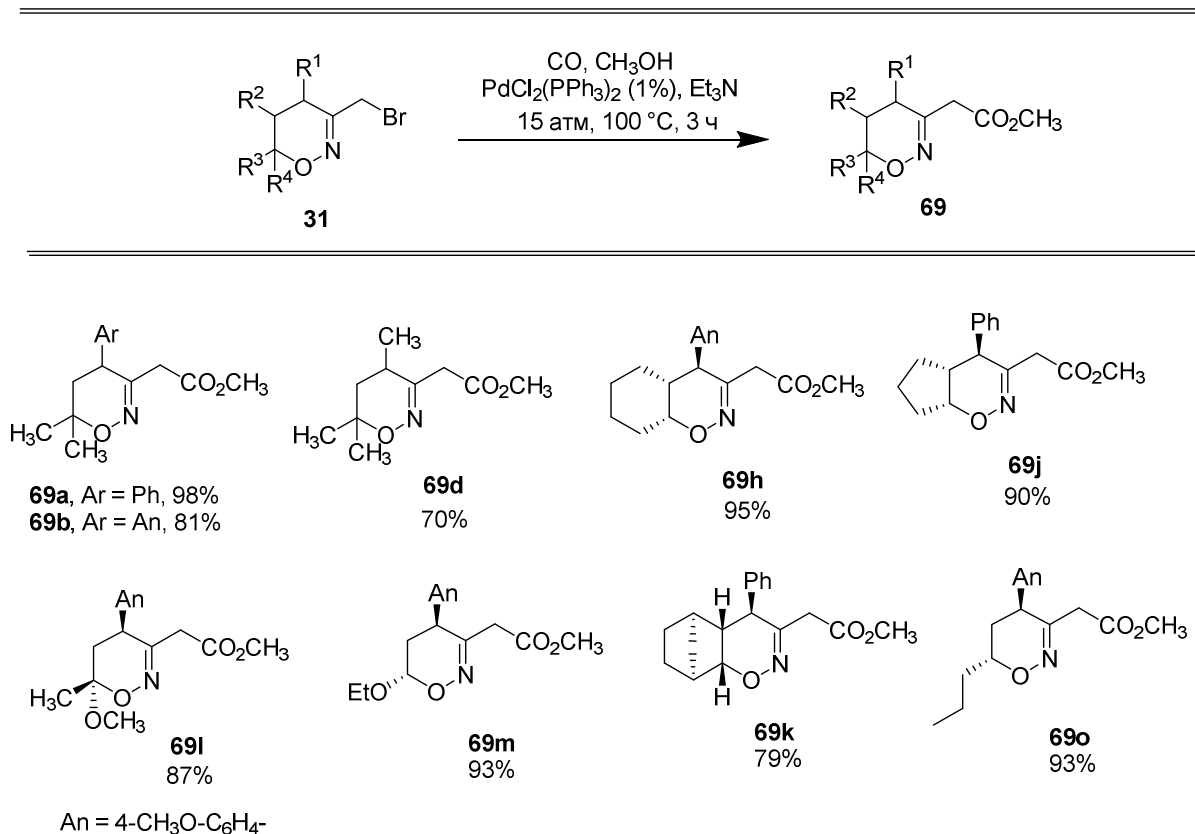
Схема 3.1.45



В современном органическом синтезе превращения органических галогенидов, катализируемые соединениями переходных металлов (реакции Хека, Сузуки, Стилле, каталитическое карбонилирование и др.), занимают важнейшее место среди методов построения связей углерод-углерод [163]. В этом контексте α -галогеноксимы и их циклические эфиры представляются весьма перспективными интермедиатами для получения различных функционализированных по α -углеродному атому производных оксимов.

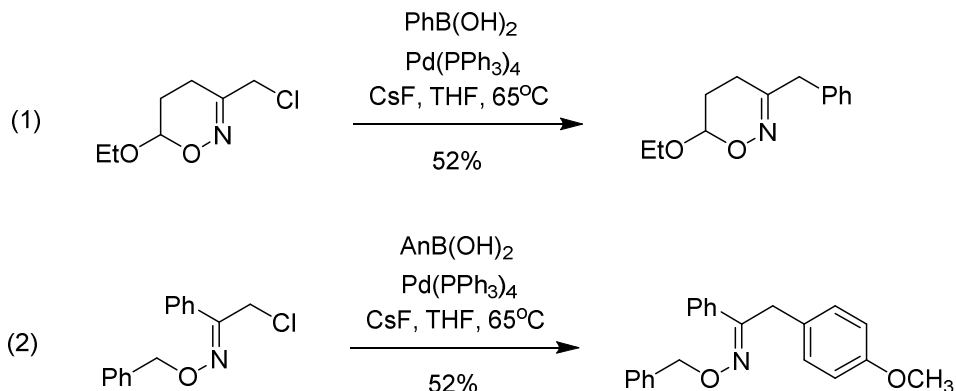
Применительно к циклическим бромидам **31** эти возможности были исследованы совместно с д.х.н. О. Л. Елисеевым (лаб. № 40 ИОХ РАН). В частности, был разработан эффективный процесс каталитического карбонилирования бромидов **31** с образованием труднодоступных карбоксиметилзамещенных 1,2-оксазинов **69** (Схема 3.1.46) [164-166]. Реакция карбонилирования проходит в достаточно мягких условиях и катализируется всего 1% доступного комплекса $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.

Схема 3.1.46



К сожалению, ввести модельный бромид **31a** в реакцию Хека с метилакрилатом в присутствии различных палладиевых катализаторов не удалось. В то же время, в 2013 году группой испанских ученых под руководством профессора Асенцио [167] была осуществлена реакция Сузуки с участием *O*-эфиров α -галоген-замещенных оксимов, в том числе 3-галометил-замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов (см. примеры на Схеме 3.1.47). Этот метод позволяет вводить арильные заместители к α -углеродному атому оксимов и их эфиров и может рассматриваться как двухстадийная альтернатива рассмотренной в разделе 3.1.4.5 реакции присоединения металлоорганических соединений к *N,N*-бис(окси)енаминам **2** и **3**. Позднее, этими же авторами было успешно осуществлено тандемное Pd-каталитическое карбонилирование/реакция Сузуки на *O*-эфирах α -галоген-замещенных оксимов [168].

Схема 3.1.47



Результаты, полученные в этой части работы, в совокупности с последними литературными данными позволяют предположить широкие возможности по модификации α -галоген-замещенных оксимов – продуктов функционализации нитронатов – с помощью металл-катализируемых процессов C,C- и C,X-кросс сочетания.

Строение и стереохимия всех полученных продуктов замещения брома в бромиде **31** были подтверждены с использованием ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, а также данных элементного анализа.

Таким образом, используя синтетическую последовательность, включающую силилирование, металл-промотируемое введение нуклеофуга (атома галогена или нитрокси-группы) и последующее его нуклеофильное замещение, можно проводить направленную функционализацию α -углеродного атома нитронатов с получением производных α -замещенных оксимов самой разнообразной структуры.

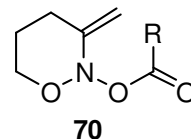
3.1.6 Функционализация α -углеродного атома шестичленных циклических нитронатов в условиях реакции ацилирования

В рассмотренных в разделе 3.1.4 превращениях, S_{N}' замещение в *N,N*-бис(окси)енаминах **2** и **3** реализуется в условиях активации разрыва слабой связи N–O под действием кислот Льюиса. Роль кислоты Льюиса, очевидно, заключается в облегчении отщепления триметилсилоксильной группы от атома азота нитрозоацетального фрагмента. В отсутствии кислот Льюиса, сочетание бис(окси)енаминов **2** и **3** с целым рядом нуклеофилов (галогенид-, нитрат-, азид-

анионы) реализовать не удастся. Можно предположить, что *N,N*-бис(окси)енамины, содержащие у атома азота группы, обладающие лучшей уходящей способностью по сравнению с триметилсилоксильным анионом, будут вступать в сочетание с нуклеофилами без дополнительной активации кислотами Льюиса.

3.1.6.1 Ацилирование циклических нитронатов в присутствии оснований

Для проверки вышеописанной гипотезы были предприняты попытки получить циклические *N*-алкокси,*N*-ацилокси-енамины типа **70** из соответствующих циклических нитронатов. В литературе описаны близкие аналоги этих соединений – стабильные *N*-ацилокси-енамины, получающиеся ацилированием нитронов (см. раздел 2.6.3.2 Литературного обзора на стр. 70). При этом в литературе отсутствуют данные об ацилировании нитронатов.

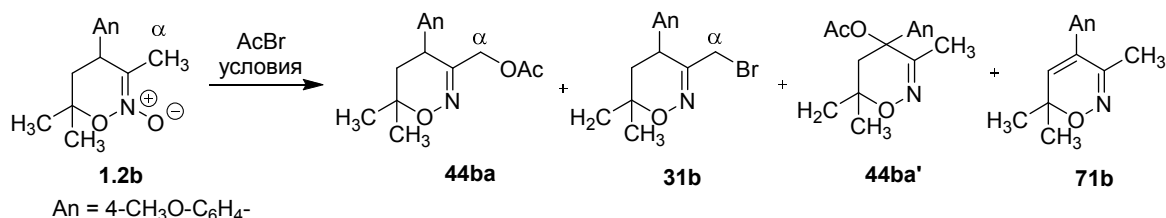


Однако, реакция модельного циклического нитроната **1.2b** с ацетилбромидом в присутствии триэтиламина не приводила к желаемому *N*-алкокси,*N*-ацилокси-енамину **70b** (Таблица 3.1.11). Вместо этого, образовывались сложные смеси продуктов, среди которых были идентифицированы изомерные 3-ацетоксиметил-замещенные 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины **44ba** и **44ba'**, бромид **31b** и 6*H*-1,2-оксазин **71b**.

Так, в реакции нитроната **1.2b** с ацетилбромидом и триэтиламином при комнатной температуре основным выделенным продуктом был ацетат **44ba**, хотя выход его был довольно низким (№ 1, Таблица 3.1.11). Аналогичная реакция при нагревании приводила к заметному увеличению доли 6*H*-1,2-оксазина **71b** (№ 2, Таблица 3.1.11). Проведение ацилирования при -40°C имело результатом низкую конверсию исходного нитроната, а преобладающим продуктом в данном случае был ацетат **44ba** (№ 3, Таблица 3.1.11). Проведение реакции в ацетонитриле (№ 4, Таблица 3.1.11) хоть и приводило к увеличению конверсии, давало сложную смесь продуктов, в которой доля ацетата **44ba** не превышала 20%. При замене основания с триэтиламина на диизопропилэтиламин происходило еще большее увеличение конверсии нитроната **1.2b** при низких температурах, однако селективного образования того или иного продукта также не наблюдалось (№ 5, Таблица 3.1.11).

Интересно, что добавление в реакционную смесь тетрабутиламмоний бромида имело результатом возрастание доли бромида **31b** (№ 6, Таблица 3.1.11).

Таблица 3.1.11



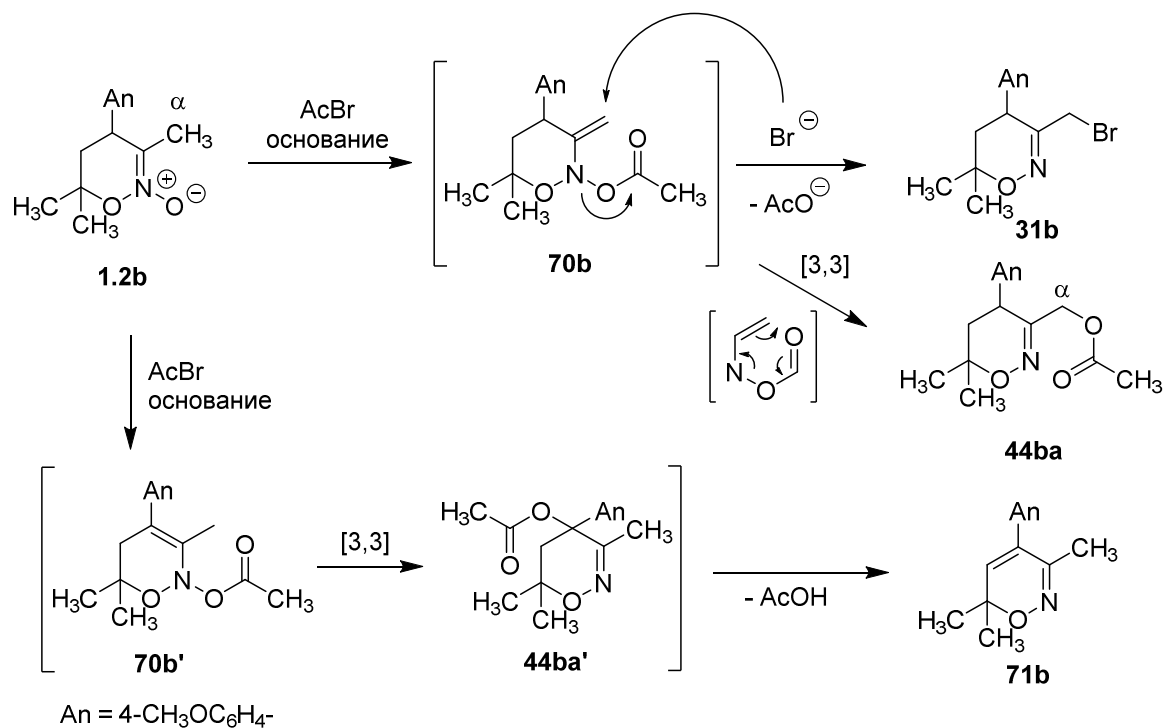
№	Условия	Выходы продуктов, ^a %			
		44ba	31b	44ba'	71b
1	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , к.т., 4 ч	17	6	10	11
2	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , 40°C, 1 ч	19	8	15	35
3	Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , -40°C, 1 ч ^б	13	2	1	1
4	Et ₃ N, CH ₃ CN, -40°C, 1 ч ^в	18	-	5	5
5	ⁱ Pr ₂ EtN, CH ₂ Cl ₂ , -40°C, 1 ч ^г	21	11	12	2
6	ⁱ Pr ₂ EtN, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ (5 экв.), CH ₂ Cl ₂ , -40°C→-30°C, 24 ч	43	27	7	5

^a Выходы определены методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (ГМДСО). ^б Конверсия **1.2b** – 24%. ^в Конверсия **1.2b** – 63%. ^г Конверсия **1.2b** – 84%.

Для объяснения образования наблюдаемых продуктов была предложена следующая механизмическая схема (Схема 3.1.48). Первоначальной стадией процесса является образование нестабильных *N*-алкокси,*N*-ацилоксиенамина **70b** и его изомера **70b'** с *эндо*-циклической двойной C,C-связью. Ацетаты **44ba** и **44ba'**, очевидно, возникают в результате быстрых [3,3]-сигматропных перегруппировок *N,N*-бис(окси)енаминов **70b** и **70b'**, соответственно. Сходный сигматропный процесс ранее наблюдался для *N*-ацилокси-енаминов, возникающих при ацилировании нитронов (см. раздел 2.6.3.2 Литературного обзора). В реакциях ацилирования нитроната **1.2b** интересным наблюдением является образование бромида **31b**. Этот продукт, по-видимому, образуется при конкурирующем с [3,3]-перегруппировкой S_N' замещением ацетокси-группы в *N*-ацилокси-енамине **70b** на бромид-анион. На это указывает увеличение доли бромида **31b** при добавлении в реакцию ацилирования бромида тетрабутиламмония (эксперимент № 6, Таблица

3.1.11). Этот результат демонстрирует принципиальную возможность осуществления сочетания *N,N*-бис(окси)енаминов с нуклеофилами в отсутствии кислот Льюиса, если один из окси-фрагментов является хорошей уходящей группой.

Схема 3.1.48



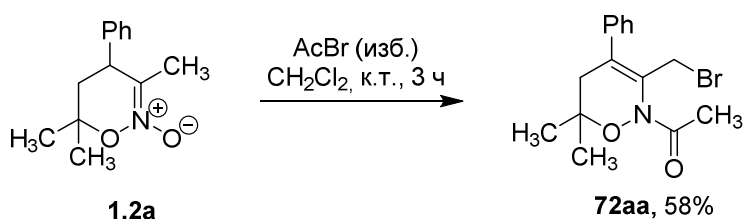
Таким образом, в ходе этих исследований удалось обнаружить два новых для нитронатов процесса, а именно [3,3]-сигматропную перегруппировку непосредственных продуктов ацилирования – *N*-ацилокси-енаминов, а также S_N' замещение в них ацетокси-группы. Движущей силой обоих процессов является разрыв слабой связи азот-кислород. Эти результаты показывают, что осуществление функционализации α-углеродного атома в нитронатах возможно с помощью реакции ацилирования. Однако, ввиду крайней нестабильности *N*-алкокси,*N*-ацилоксиенаминов типа **70** и отсутствия селективности в их трансформациях, дальнейшие исследования в этом направлении были прекращены.

3.1.6.2 Ацилирование циклических нитронатов без основания

Неожиданно было обнаружено, что ацилирование циклических нитронатов без основания проходило совершенно иным образом. Так, при взаимодействии

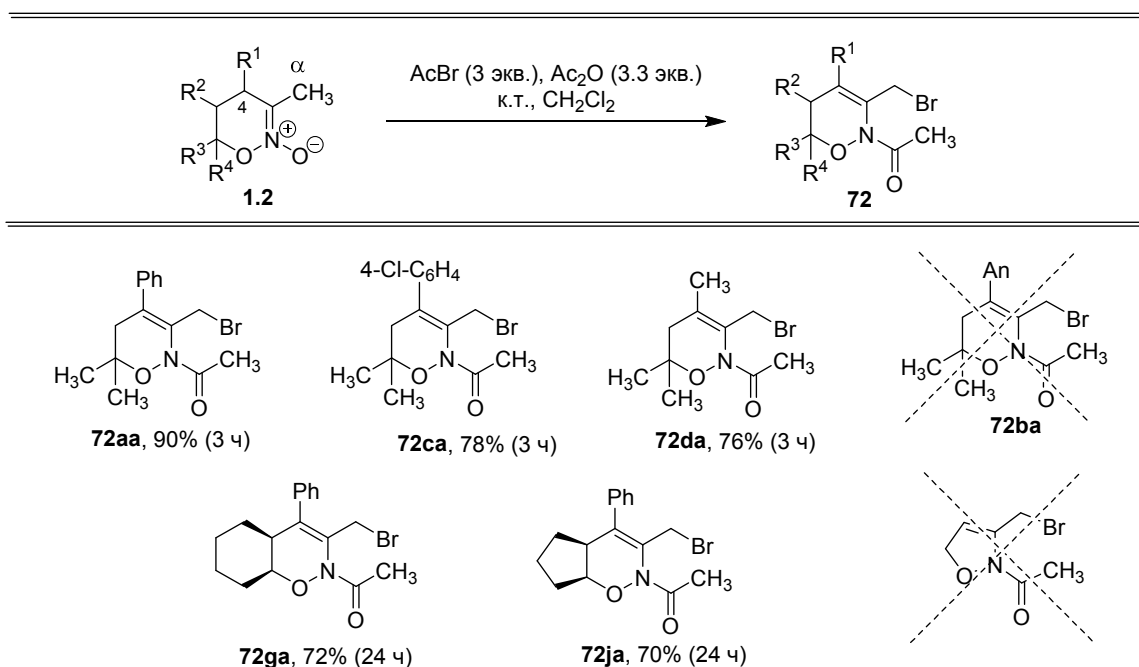
модельного нитроната **1.2a** с избытком ацетилбромида (3 эквивалента) в хлористом метиле при комнатной температуре был получен 3-бромметил-замещенный 2*H*-1,2-оксазин **72aa** с хорошим выходом (Схема 3.1.49). Проведение реакции в присутствии Ac_2O (3.3 экв.) позволило поднять выход практически до количественного. Это превращение напоминает рассмотренный ранее в разделе 3.1.4.1 процесс трансформации циклических нитронатов в 3-галометил-замещенные циклические эфиры оксимов, однако здесь не требуется предварительное силилирование нитроната.

Схема 3.1.49



Обнаруженная реакция α -функционализации была успешно распространена на ряд шестичленных циклических нитронатов **1.2**, которые в этих условиях давали соответствующие 3-бромометил-замещенные 2*H*-1,2-оксазины **72** с хорошими выходами (Схема 3.1.50).

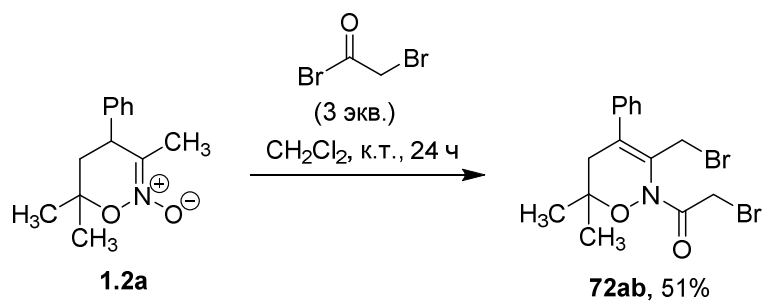
Схема 3.1.50



Однако в ходе исследования субстратной специфичности реакции ацилирования был выявлен ряд ограничений, а именно невозможность использования шестичленных нитронатов, содержащих 4-метокси-арильную группу в положении С-4 (например, получение продукта **72ba**). Кроме того, реакцию не удалось распространить на пятичленные циклические нитронаты.

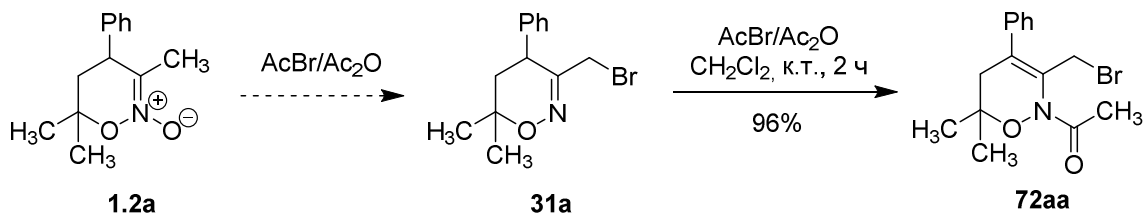
В реакцию могут быть введены и другие ацилбромиды, как показано на примере синтеза продукта **72ab** (Схема 3.1.51). Ввиду большой стоимости ацилирующих агентов, целесообразнее использовать не избыток смеси $\text{RCOBr}/(\text{RCO})_2\text{O}$, а три эквивалента соответствующего ацилбромид.

Схема 3.1.51



Механизм образования продуктов **72** заслуживает отдельного обсуждения. Первоначально предполагалось, что *2H*-1,2-оксазины **72** образуются в результате трансформации нитронатов **1.2** в бромиды **31** и ацилирования последних по атому азота. Это, в частности, подтверждалось успешным получением продукта **72aa** в реакции бромида **31a** со смесью $\text{AcBr}/\text{Ac}_2\text{O}$ (Схема 3.1.52).

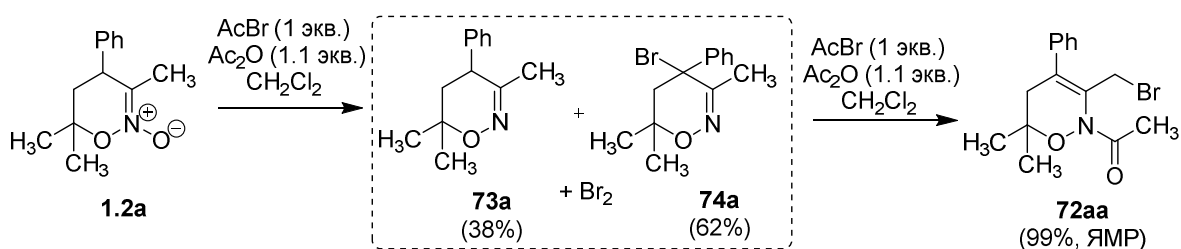
Схема 3.1.52



Однако дальнейшие эксперименты показали несостоятельность этой гипотезы. Так, в эксперименте по ацилированию модельного нитроната **1.2a** одним

эквивалентом смеси AcBr/Ac₂O вместо 3-бромметил-замещенного оксазина **31a** неожиданно было зафиксировано образование смеси 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазина **73a** и его 4-бром-производного **74a** (Схема 3.1.53). 1,2-Оксазин **73a** является продуктом дезоксигенирования исходного циклического нитроната **1.2a**. Добавление к реакционной смеси еще двух эквивалентов ацилирующей смеси AcBr/Ac₂O приводило к исчезновению обоих продуктов **73a** и **74a** и образованию 2*H*-1,2-оксазина **72aa**. Кроме того, ацилирование выделенного 4-бром-1,2-оксазина **74a** давало продукт **72aa**.

Схема 3.1.53



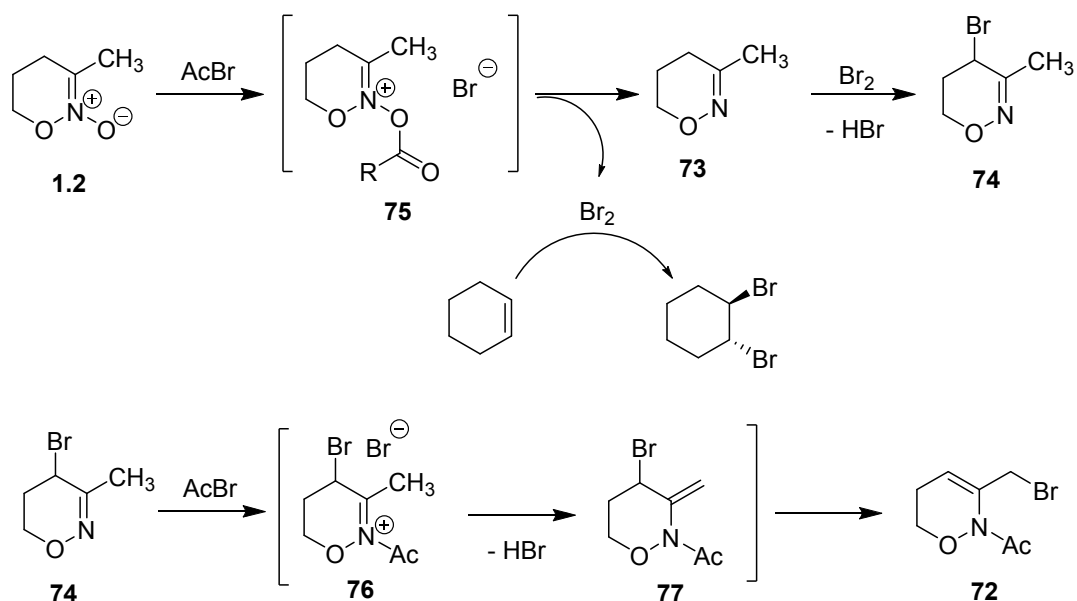
Таким образом, интермедиатами в процессе образования продуктов **72** наиболее вероятно являются 1,2-оксазины **73** и **74**, а не 3-бромметил-производные **31**. Тот факт, что 1,2-оксазин **73a** является продуктом дезоксигенирования исходного циклического нитроната **1.2a** говорит о наличии редокс-процесса в изучаемой реакции ацилирования нитронатов. Эти результаты свидетельствуют о совершенно различных механизмах ацилирования нитронатов в присутствии и в отсутствии оснований.

Имеющиеся данные позволяют предположить следующий вероятный механизм ацилирования нитронатов **1.2** системой RCOBr/(RCO)₂O (Схема 3.1.54). На первой стадии происходит ацилирование нуклеофильного N-оксидного атома кислорода ацилбромидом с генерацией N-ацилоксииминиевых солей **75**. Эти N–O-содержащие катионы, являясь сильными окислителями, окисляют бромид-ион с выделением молекулярного брома и образованием 1,2-оксазинов **73**.^{*} Образование брома подтверждается его прямым перехватом на циклогексен, приводящим к 1,2-

^{*} При проведении реакции ацилирования нитроната **1.2a** системой AcBr/Ac₂O в первый момент наблюдается окрашивание реакционной смеси в бурый цвет, которое постепенно исчезает с разогревом реакционной смеси. При использовании вместо ацетилбромида бензоилиодида выделяется молекулярный иод, который может быть выделен из реакционной смеси.

дибром-циклогексану (выделен с выходом 38%). 5,6-Дигидро-4*H*-1,2-оксазины **73** бромруются в 4-ое положение 1,2-оксазинового цикла с образованием 4-бром-производных **74** (о бромировании 1,2-оксазинов см. работу [169]). Последние, как и предшествующие им 1,2-оксазины **73**, могут быть выделены. При наличии избытка ацилирующей смеси AcBr/Ac₂O 4-бром-1,2-оксазины **74** ацилируются по атому азота с миграцией атома брома из *эндо*-циклической позиции в боковую цепь. Механизм этой стадии, вероятно, включает образование ацилиминиевого катиона **76**, отщепление протона от метильной группы с образованием ациленамина **77** и последующую [1,3]-миграцию атома брома. Таким образом, в ходе превращения нитронатов **1.2** в бромиды **72** атом брома несколько раз меняет свое положение и степень окисления (Схема 3.1.54).

Схема 3.1.54

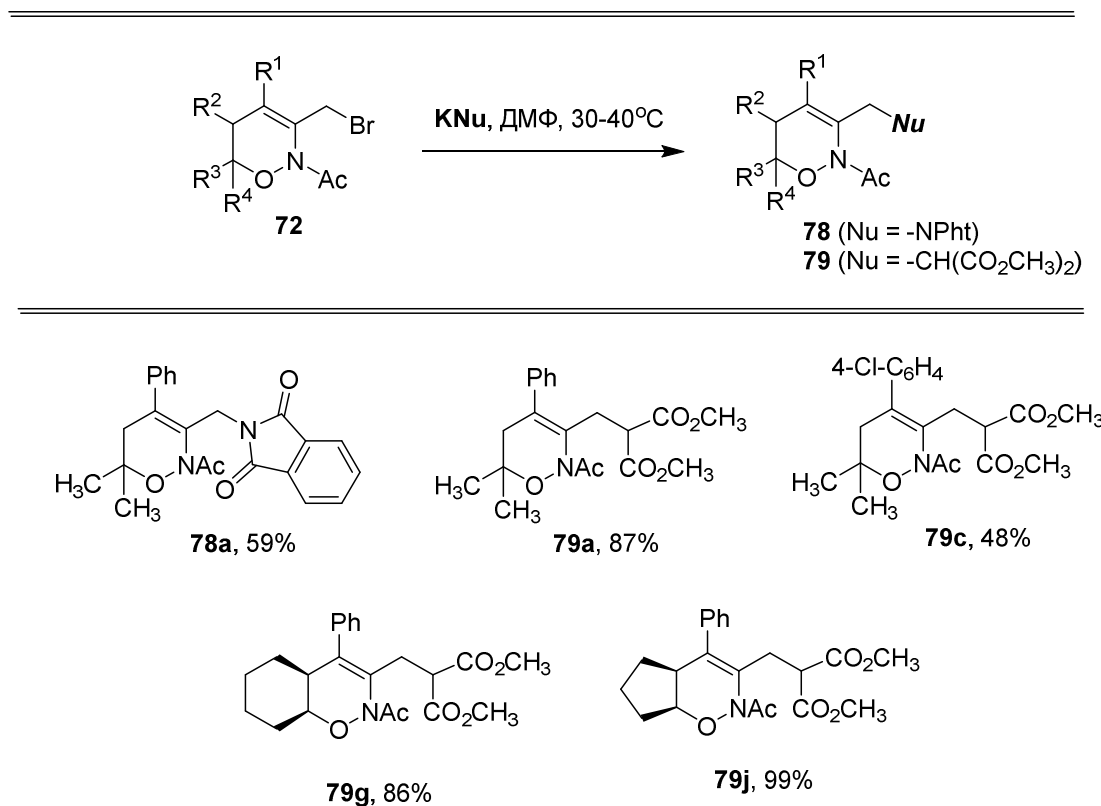


Обнаруженный редокс-процесс, приводящий к внедрению брома в α-положение циклических нитронатов выглядит крайне необычным и не имеет близких аналогий в химии азот-кислородных систем.

3.1.6.3 Синтез 2*H*-1,2-оксазинов с функционализированной метиленовой группой при C-3

Как и в случае 3-бромметил-замещенных циклических эфиров оксимов **31** (см. раздел 3.1.5.1) в продуктах **72** атом галогена может быть замещен на функциональные группы. При этом 2*H*-1,2-оксазины **72** оказались несколько более активными субстратами в реакциях нуклеофильного замещения, чем их 5,6-дигидро-4*H*-аналоги **31**. Так, реакции модельного **72a** с диметилмалонатом калия или фталимидом калия протекали быстро при небольшом нагревании (Схема 3.1.55).

Схема 3.1.55

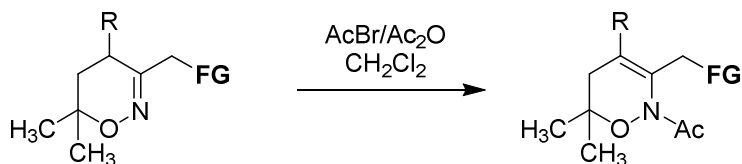


Бромиды **72**, как и продукты замещения в них брома, термически нестабильны и легко претерпевают распад по схеме ретро-[4+2]-циклоприсоединения уже при 60°C. Это, соответственно, ограничивает круг нуклеофилов, которые могут быть вовлечены в реакцию с бромидами **72**. Так,

например, каталитическое карбонилирование **72a**, требующее нагревания порядка 100°C (по процедуре карбонилирования бромидов **31**, см. Схему 3.1.46) осуществить не удалось из-за разложения исходного субстрата в этих условиях.^{*†}

Продукт **80a** был получен альтернативным способом – путем ацилирования соответствующего 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазина **69a** с помощью системы AcBr/Ac₂O. Аналогичным образом были получены некоторые другие функционализированные 2*H*-1,2-оксазины **78-82** (Схема 3.1.56).

Схема 3.1.56



84%, R = Ph, FG = NPht (**78a**); 91%, R = Ph, FG = CH(CO₂CH₃)₂ (**79a**)
 87%, R = 4-CH₃O-C₆H₄-, FG = CH(CO₂CH₃)₂ (**79b**); 95%, R = Ph, FG = CO₂CH₃ (**80a**)
 74%, R = Ph, FG = N₃ (**81a**); 59%, R = Ph, FG = OEt (**82a**)

Таким образом, с использованием разработанной методологии ацилирования шестичленных циклических нитронатов могут быть получены самые разнообразные циклические *N*-ациленамины, в которых при бывшем α-углеродном атоме нитроната находится функциональная группа.

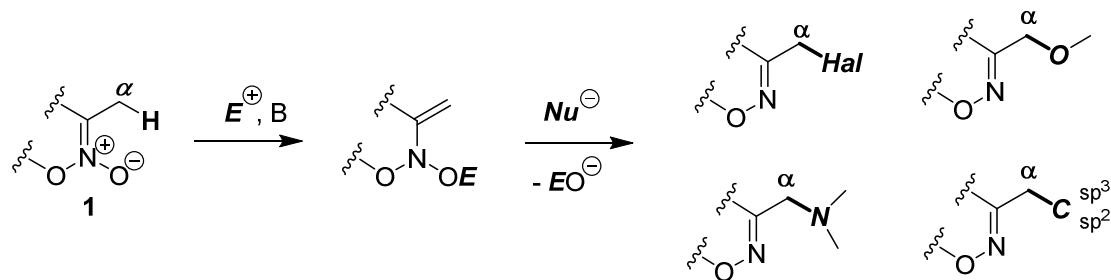
В результате реализации этой части работы разработаны новые общие методы функционализации α-углеродного атома в нитронатах циклической и ациклической структуры с образованием связей C–Hal, C–O, C–N и C–C (Схема 3.1.57). Эти методы основаны на трансформации нитронатов в *N,N*-бис(окси)енамины посредством силилирования и последующем замещении силилокси-группы на нуклеофил при содействии оснований или кислот Льюиса (по механизму отщепления/присоединения или S_N' замещения). В результате этих

* Исследования проводились совместно с д.х.н. О.Л. Елисеевым.

† При более низкой температуре конверсии исходного бромида **72a** в соответствующий карбокси-замещенный оксазин **80a** не наблюдалось.

превращений возникает широкая гамма различных производных α -замещенных оксимов, труднодоступных другими методами.

Схема 3.1.57



Кроме того, впервые изучено ацилирование нитронатов и показано, что с его помощью также может быть осуществлена функционализация α -углеродного атома через необычный редокс-процесс, приводящий к галоген-замещенным *N*-ациленаминам.

Благодаря разработанным в диссертации методам, функционализация α -положения нитронатов может теперь рассматриваться как общая и эффективная методология получения самых разнообразных производных оксимов из доступных предшественников.

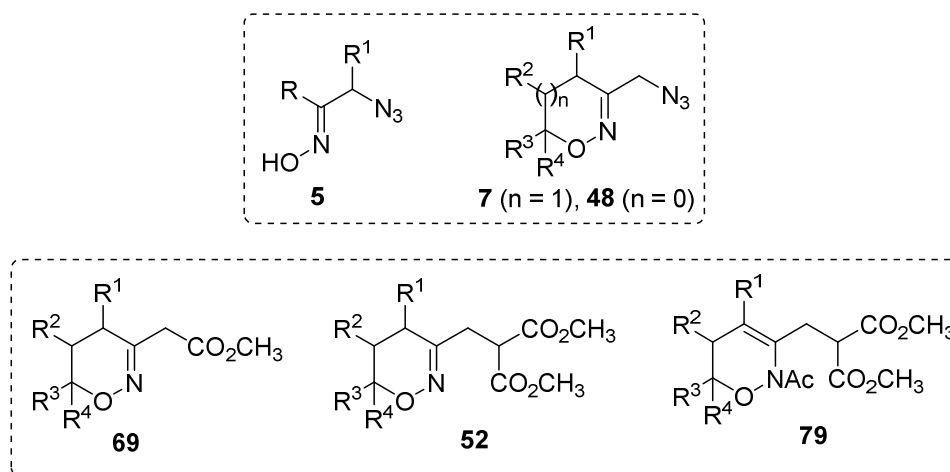
3.2 Восстановление продуктов α -С-Н функционализации нитронатов – α -замещенных оксимов и их производных – как путь к синтезу практически значимых классов органических соединений

α -Замещенные оксимины и их циклические эфиры – продукты С-Н функционализации нитронатов представляют интерес как вещества с потенциальной биологической активностью [155, 161, 170], лиганды для координационной химии [133, 134, 136, 137, 171, 172], высокоэнергетические соединения [151]. Однако, пожалуй, главная ценность состоит в их перспективности как полупродуктов в синтезе практически значимых полифункционализированных органических соединений. В этом контексте наибольший интерес для нас представляли реакции селективного восстановления оксимино-группы, которые могут рассматриваться как путь к известным или

потенциальным фармакологически активным функционализированным аминам и их производным. Соответственно, целью этой части работы стало изучение синтетического потенциала наиболее интересных из полученных на предыдущем этапе α -замещенных оксимов и их О-эфиров.

Основное внимание было уделено получению ценных с прикладной точки зрения классов азот-содержащих соединений – 1,2-диаминов, неприродных β - и γ -аминокислот, а также γ -лактамов. По этой причине процедуры восстановления в первую очередь разрабатывались для производных оксимов, содержащих азидо- и сложноэфирные группы (Рисунок 3.2.1). Стоит отметить, что разработка этих процедур оказалась нетривиальной задачей ввиду возникающих проблем хемо- и стереоселективности.

Рисунок 3.2.1



3.2.1 Разработка селективных методов восстановления α -азидооксимов и их производных. Синтез 1,2-диаминов, α -аминооксимов, 1,2-азидогидроксиламинов

α -Азидооксимины **5**, метод получения которых был предложен в рамках первой части этого исследования (см. раздел 3.1.3.1), до настоящей работы были практически не известны и, соответственно, их синтетический потенциал не был изучен. Учитывая возможность восстановления обеих функциональных групп, α -азидооксиминовый фрагмент может рассматриваться как удобный синтетический эквивалент 1,2-диаминов, широко представленных в природных соединениях и фармакологически активных субстанциях. Эти возможности существенно

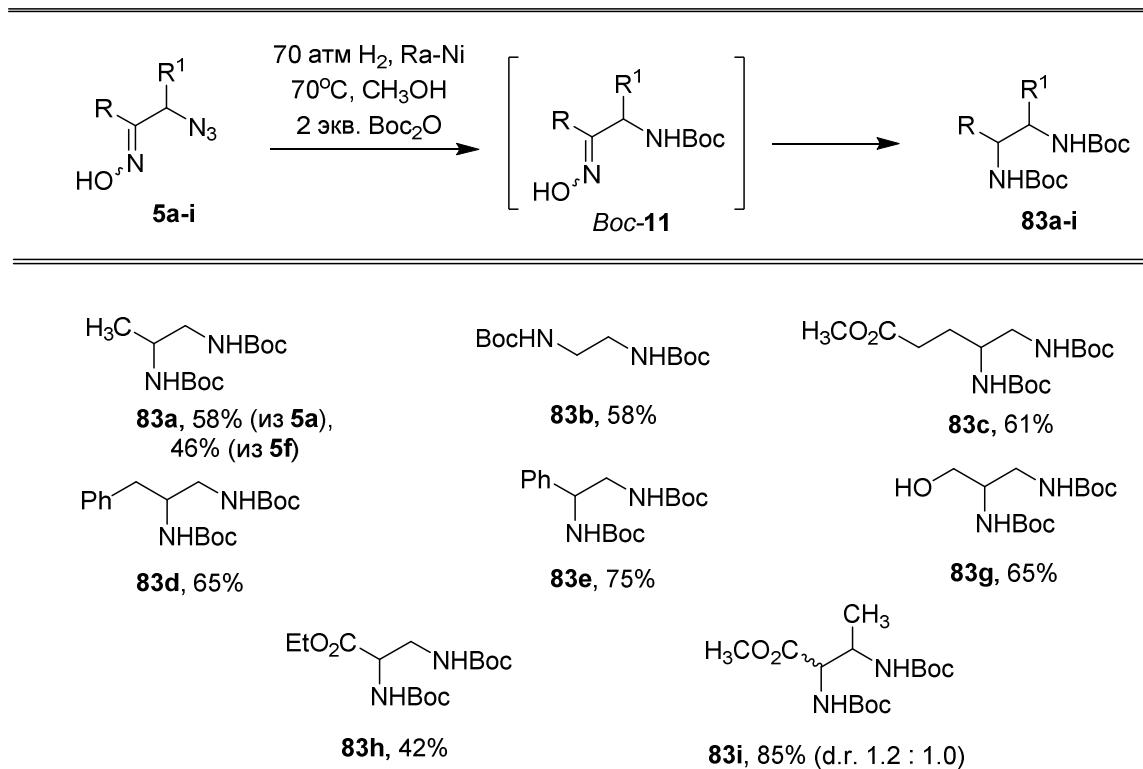
расширяются за счет реализации избирательного восстановления азидо- и оксимино-групп, которое позволяло бы модифицировать каждую из возникающих amino-групп по отдельности (например, с помощью реакций восстановительного аминирования или ацилирования). Кроме того, процессы [3+2]-циклоприсоединения с участием азидо-группы открывают дополнительные перспективы для получения гетероциклических продуктов на основе α -азидооксимов. Все эти возможности были изучены на примере серии α -азидооксимов ациклического и циклического строения.

Восстановление оксимино-группы и азидо-группы по отдельности изучено довольно подробно. В то же время, данные о восстановлении одной группы в присутствии другой в литературе практически отсутствуют (единичные примеры исчерпывающего восстановления некоторых О-эфиров α -азидооксимов см. в работе [173]).

Для исчерпывающего восстановления оксимино-группы используются самые разнообразные восстановители, такие как водород на никелевых и палладиевых катализаторах [174], активные гидридные восстановители (например, алюмогидрид лития [175]), натрий в спирте [176] и некоторые другие [175, 177]. Интересно, что те же самые восстановители могут быть использованы и для восстановления азидо-группы (см. например, работы [178-180]). Анализ этих литературных данных, позволяет однако прийти к выводу, что оксимы несколько легче реагируют с гидридными восстановителями, а азиды, напротив, быстрее подвергаются каталитическому гидрированию. Кроме того, для азидов характерно восстановление сильными нуклеофильными реагентами, такими как фосфины [181] и сульфиды [182]. В целом можно заключить, что осуществление полного восстановления азидооксимов **5** до 1,2-диаминов не должно составить каких-либо трудностей, в то время как селективное восстановление азидо- или оксимино-фрагментов является более трудной задачей. Эта задача еще более усложняется при наличии в субстрате функциональных групп (например, карбоксильной), которые сами могут принимать участие в процессах восстановления.

Используя массив простейших и функционализированных азидооксимов **5a-i**, полученных в разделе 3.1.3.1, было проведено систематическое изучение их восстановления под действием различных реагентов (см. Схемы 3.2.1 – 3.2.4).

Схема 3.2.1



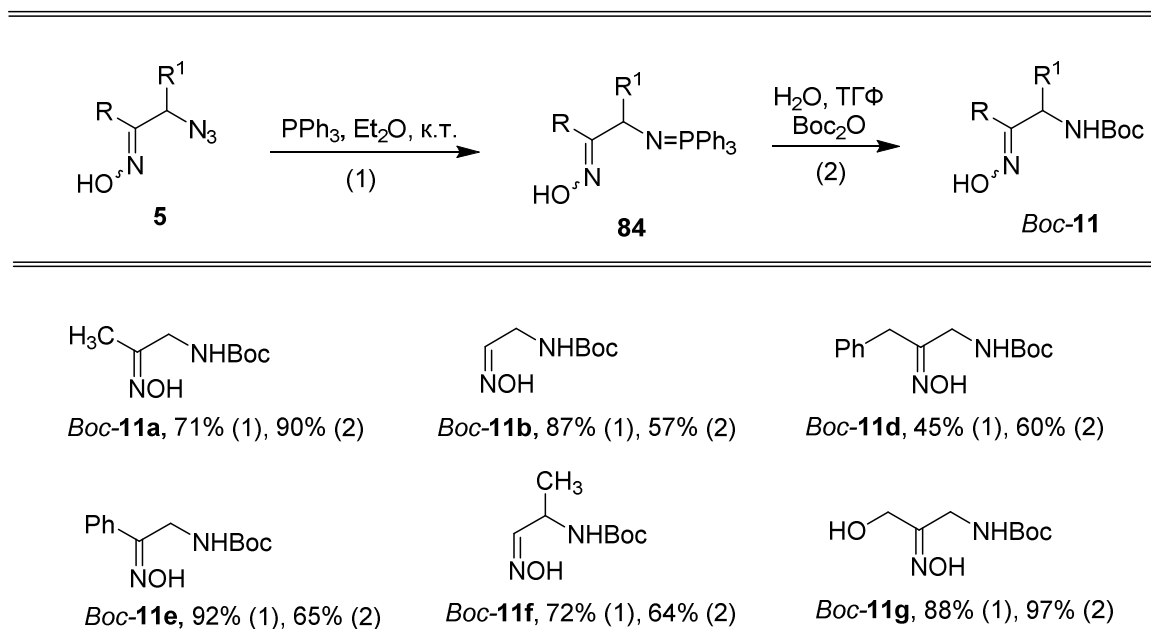
Исчерпывающее восстановление α -азидооксимов (**5a-i**→**83a-i**) удалось наиболее эффективно реализовать с помощью каталитического гидрирования на никеле Ранея (Ra-Ni) при повышенных давлении и температуре в присутствии ди(*трет*-бутил)дикарбоната (Boc_2O), используемого для защиты возникающих первичных amino-групп. Важно, что в предложенных условиях сложноэфирные группы не участвуют в процессе восстановления или в последующих трансформациях с участием amino-групп.

Смягчение условий реакции (1 атм H_2 , комнатная температура) имеет следствием неполное гидрирование исходного оксима **5a**, причем первой восстанавливается азидо-группа (в качестве основного продукта был выделен оксим **Boc-11a** с выходом 78%, Схема 3.2.1). Отказ от защиты amino-групп ведет к падению выхода целевого диамина, а также осложнению его отделения от побочных продуктов (показано на примере модельного оксима **5a**).

Возможность селективного восстановления азидо-группы в азидооксимах **5** кратко уже обсуждалась в разделе 3.1.3.2. В ходе модельных исследований было выявлено, что наиболее эффективным путем осуществления этого превращения

является реакция Штаудингера (Схема 3.2.2). Так, при взаимодействии азидооксимонов **5** с трифенилфосфином образуются кристаллические иминофосфонаты **84**, которые в большинстве случаев оказались стабильными несмотря на наличие подвижного атома водорода NOH-фрагмента (Схема 3.2.2). Мягкий гидролиз иминофосфонатов **84** в присутствии Boc_2O приводил к образованию целевых защищенных α -аминооксимонов *Boc-11* с хорошими выходами.

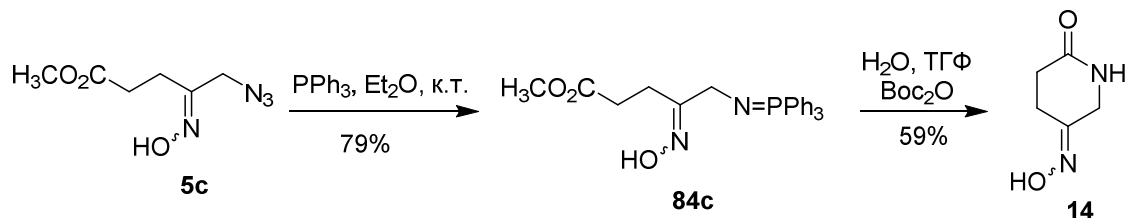
Схема 3.2.2



Эта последовательность оказалась не применима для восстановления азидооксимонов **5h,i**, содержащих сложноэфирную группу. В этих реакциях наблюдалось осмоление реакционных смесей уже на стадии получения илидов.* При взаимодействии карбокси-замещенного α -азидооксима **5c** с трифенилфосфином был получен соответствующий лабильный илид **84c**, который при гидролизе давал циклический оксим **14** (Схема 3.2.3).

* Нестабильный илид **84i** ($\text{R} = \text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$) удалось выделить в свободном виде (выход: 68%), однако он быстро осмолелся при комнатной температуре или при попытке гидролиза.

Схема 3.2.3



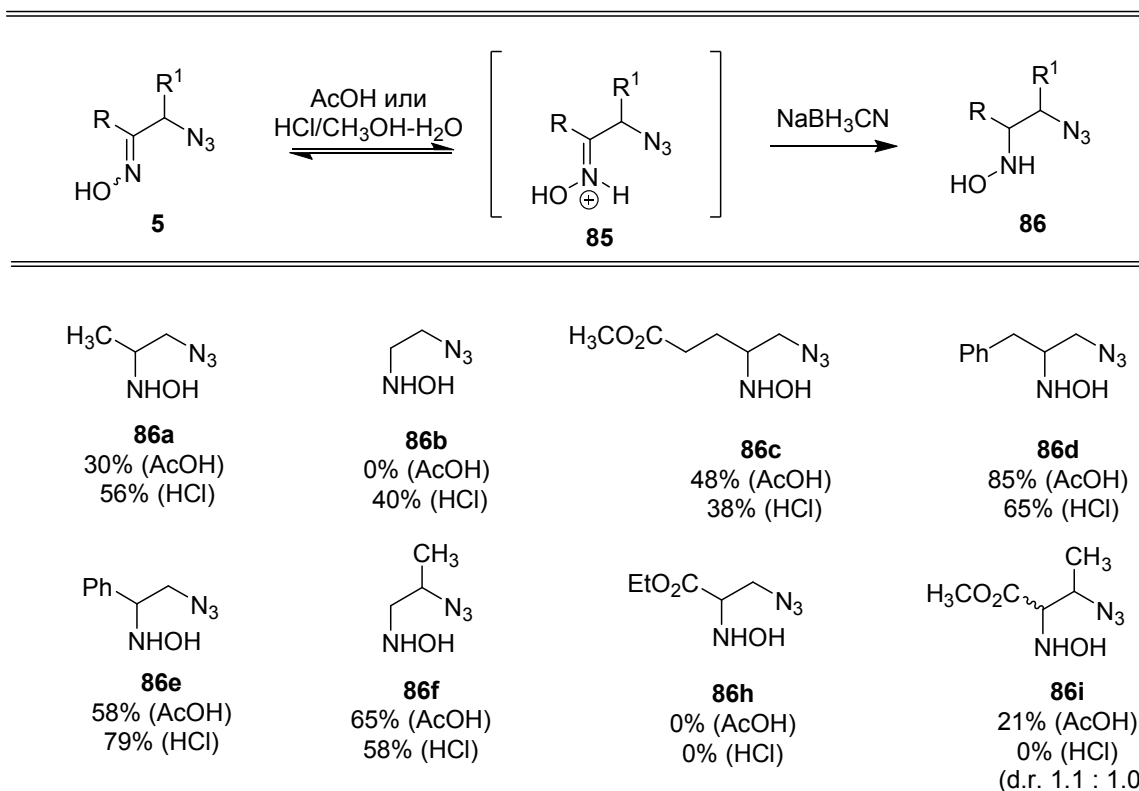
Выше уже отмечалось, что гидридные реагенты восстанавливают азидогруппу несколько медленнее, чем $\text{C}=\text{N}$ -связь оксимино-фрагмента. Поэтому ослабление активности гидридного восстановителя и использование кислого катализа для активации $\text{C}=\text{N}$ связи могут способствовать избирательному присоединению гидрид-аниона к оксимино-фрагменту в α -азидооксимах **5**. После скрининга ряда восстановителей было найдено, что применение мягкого гидридного реагента – цианоборогидрида натрия (NaBH_3CN) [183, 184] – в кислоте (уксусной или соляной) делает возможным селективное восстановление связи $\text{C}=\text{N}$ в большинстве исследованных азидооксимов **5** (Схема 3.2.4).^{*} Роль кислоты, очевидно, состоит в протонировании оксимино-группы с образованием более электрофильного *N*-оксииминиевого катиона **85**.

С использованием этих процедур были получены и охарактеризованы ранее неизвестные β -азидо-замещенные гидроксилламины **86**, оказавшиеся довольно лабильными соединениями. Введение в α -положение к оксимино-фрагменту сильного электроотрицательного заместителя (например, $\text{R} = \text{CO}_2\text{Alk}$ в оксимах **5h,i**), препятствует образованию соответствующих активированных катионов **85** за счет понижения основности атома азота оксимино-фрагмента. Поэтому система $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{H}^+$ не дает хороших результатов на α -азидооксимах **5h,i**.

И уксусная, и соляная кислоты могут вызывать побочные процессы. Первая способна ацилировать возникающие гидроксилламины, давая соответствующие гидроксамовые кислоты, которые вовлекаются в дальнейшее восстановление (см. например, [185]), вторая может омылять оксимино-фрагмент. Поэтому выходы целевых гидроксилламинов **86** не всегда высокие и зависят от структуры восстанавливаемых α -азидооксимов **5**.

^{*} NaBH_3CN успешно применяется для селективного восстановления $\text{C}=\text{N}$ -связи как в оксимах, так и в других азометинах [183].

Схема 3.2.4

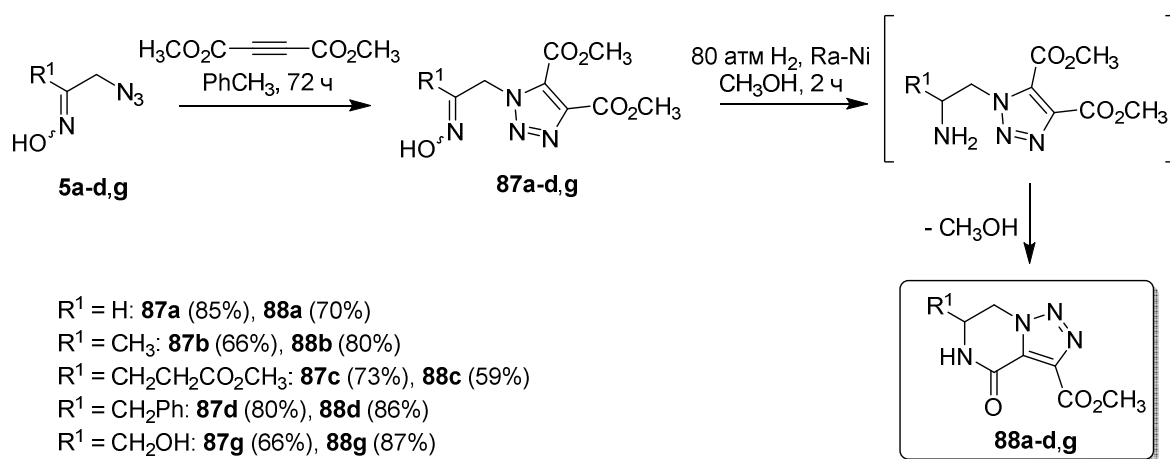


На примере продукта **86f** продемонстрировано, что азидогидроксиламины могут быть восстановлены в соответствующие Вос-защищенные диамины **83** (10 атм H_2 , Ra-Ni, к.т., Woc_2O , выход **83a**: 43%). Несмотря на то, что условия этого процесса более мягкие, чем условия прямого исчерпывающего гидрирования α -азидооксимов **5**, одностадийный процесс восстановления **5**→**83** (Схема 3.2.1) представляется более предпочтительным с точки зрения общего выхода продукта.

Строение и чистота ранее не описанных продуктов Вос-11, **83** и **84** подтверждались стандартными физико-химическими методами (данные элементного анализа и ЯМР-спектроскопии). β -Азидогидроксиламины **86** могут быть выделены с помощью колоночной хроматографии и не содержат посторонних примесей (по данным ЯМР). Однако, получение для них удовлетворительного элементного анализа невозможно из-за их нестабильности. Строение продуктов **86** было подтверждено на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также их трансформации в защищенные диамины **83** (на примере **86f**), наличие азидо- и гидросимино-групп дополнительно подтверждено данными ИК-спектроскопии.

Еще одной возможностью избирательной модификации функциональных фрагментов в α -азидооксимах **5** является реакция азид-алкинового [3+2]-циклоприсоединения. Так, азидооксимы **5** легко вступают в диполярное циклоприсоединение с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты при выдерживании в толуоле при комнатной температуре. В полученных триазилах **87** оксимино-группа может быть легко восстановлена каталитическим гидрированием на никеле Ранея, причем результирующий амин сразу же циклизуется с участием карбоксиметильной группы давая ранее не известные триазолопиразииноны **88**.

Схема 3.2.5



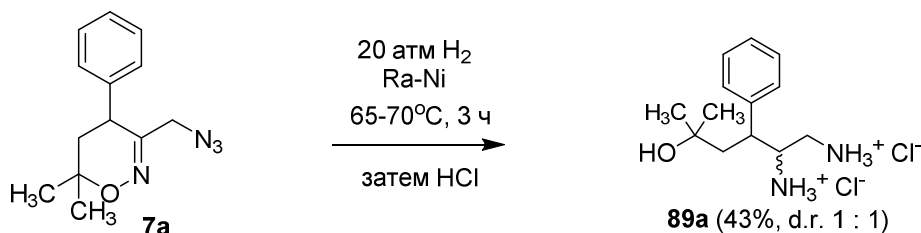
Восстановление циклических эфиров α -азидооксимов

Восстановление циклических О-эфиров α -азидооксимов типа **7** и **48**^{*} представляет собой более сложную задачу. В молекулах этих соединений уже имеется один или несколько стереоцентров, что автоматически ставит проблему стереоселективности при восстановлении оксимино-фрагмента.

Действительно, каталитическое гидрирование модельного 3-азидометил-замещенного 1,2-оксазина **7a** протекало в достаточно жестких условиях и приводило к смеси изомерных *анти*- и *син*-диаминов **89a** (в соотношении близком к эквимольному) наряду с побочными продуктами неустановленной структуры (Схема 3.2.6).

^{*} Об их получении см. раздел 3.1.4.4.

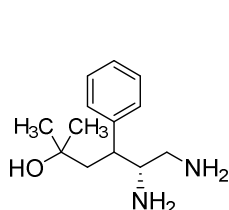
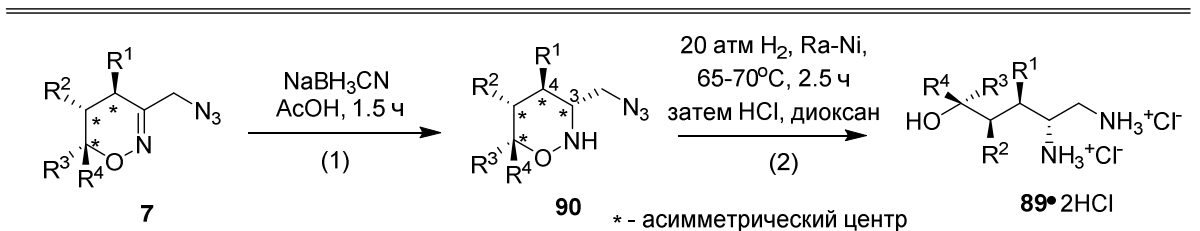
Схема 3.2.6



Логично предположить, что добиться увеличения хемо- и стереоселективности возможно за счет изменения порядка восстановления связей в циклических эфирах оксимов **7**. Так, можно ожидать, что восстановление двойной C=N связи (на этой стадии возникает новый стереоцентр) будет происходить с большей стереоселективностью, если она будет находиться в составе циклической системы. Дальнейшее восстановительное расщепление связи N–O будет приводить к целевым аминам с сохранением конфигурации нового стереоцентра при атоме C-3.

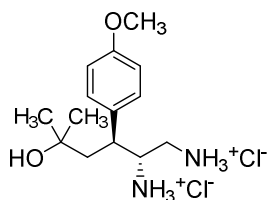
Для реализации этого подхода была использована описанная выше процедура гидридного восстановления оксимино-фрагмента цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте (Схема 3.2.7). В этих условиях было гладко осуществлено селективное восстановление связи C=N без затрагивания связи N–O и азидо-группы с образованием стабильных тетрагидро-2*H*-1,2-оксазинов **90**. Стоит особо отметить, что формирование нового стереоцентра при атоме C-3 происходило с исключительной стереоселективностью – во всех исследованных случаях получался только один диастереомер продукта с 3,4-*транс*-расположением заместителей (более подробно о стереохимии восстановления 1,2-оксазинового цикла см. раздел 3.2.3). Последующее каталитическое гидрирование полученных 1,2-оксазинов **90** гладко приводило к диастереомерно чистым 1,2-диаминам **89**, которые были выделены в виде гидрохлоридов. Базовый структурный фрагмент диаминоспиртов **89** составляет основу ряда биоактивных соединений, некоторые из которых показаны на Схеме 3.2.7 [186, 187].

Схема 3.2.7



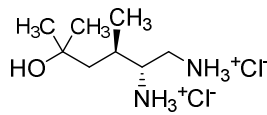
89a•2HCl

77% (1), 88% (2)



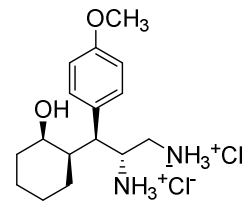
89b•2HCl

75% (1), 78% (2)



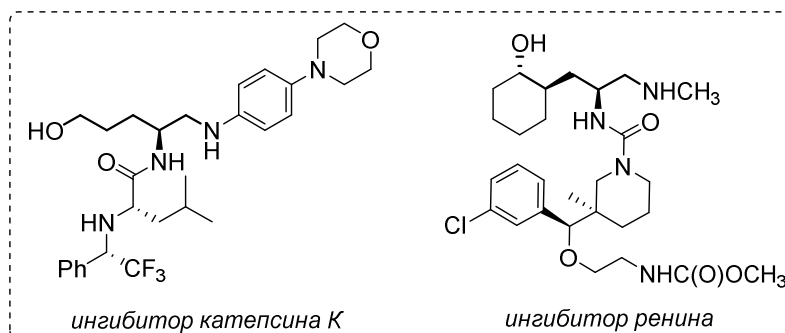
89d•2HCl

66% (1), 65% (2)



89h•2HCl

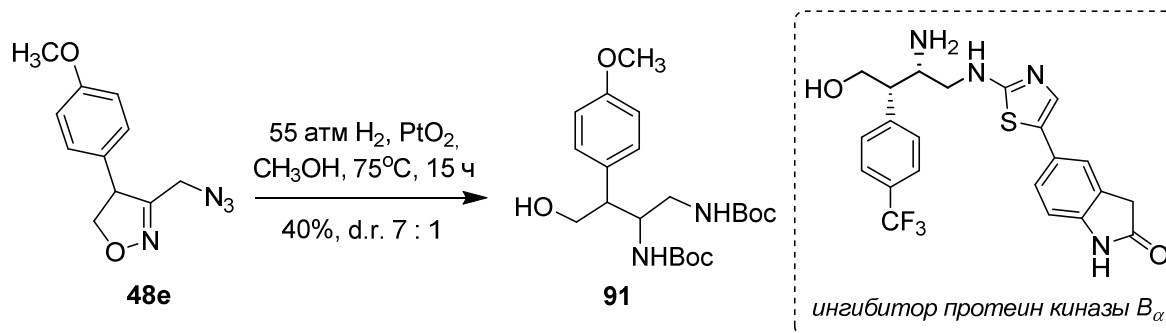
83% (1), 70% (2)



К сожалению, восстановление связи C=N в азио-замещенных изоксазолинах **48** не удалось осуществить с помощью цианоборогидрида натрия в уксусной кислоте (например, при использовании этой процедуры конверсии модельного изоксазолина **48e** не наблюдалось). Однако скрининг условий прямого каталитического на примере изоксазолина **48e** выявил, что восстановление изоксазолинового цикла с хорошей стереоселективностью могло быть реализовано на катализаторе Адамса в присутствии Wos_2O (Схема 3.2.8). В этой реакции с умеренным выходом был получен защищенный 1,2-диамин **91** (соотношение диастереомеров 7 : 1^{*}). Продукт **91** содержит базовый диаминоспиртовой фрагмент, встречающийся в ряде природных и фармакологически активных соединений, например, в известном ингибиторе протеинкиназы B_α [188] (Схема 3.2.8).

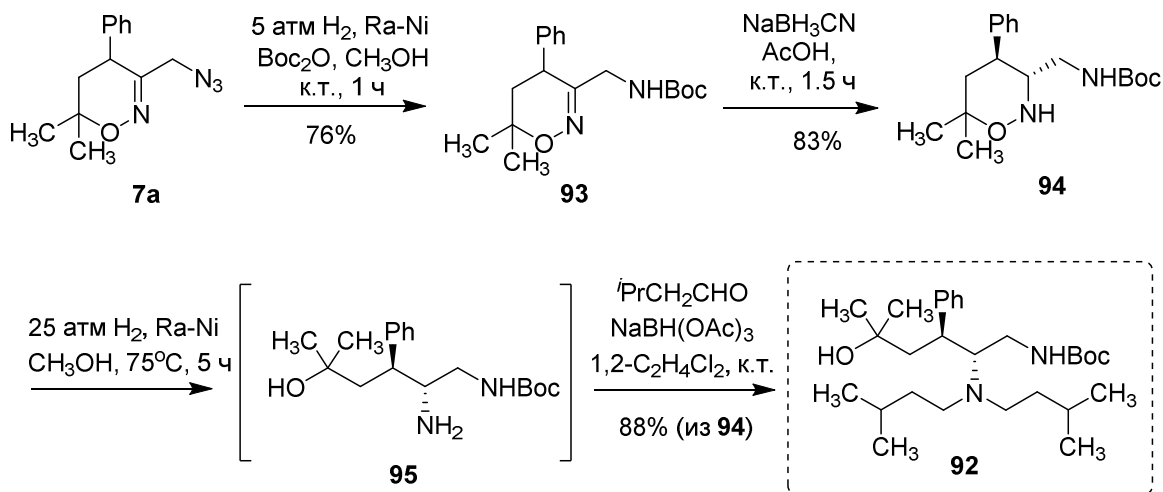
^{*} Стереохимия главного и минорного изомеров продукта **91** не была установлена однозначно.

Схема 3.2.8



Важным достоинством α -азидооксимов и их циклических эфиров является то, что на стадиях восстановления оксимино- и азидо-фрагментов можно селективно проводить избирательную модификацию возникающих amino-групп, например с помощью реакций восстановительного аминирования. Это может быть проиллюстрировано примером получения несимметрично-замещенного 1,2-диамина **92** из 3-азидометилзамещенного оксазина **7a** (Схема 3.2.9). На первой стадии в **7a** была селективно восстановлена азидо-группа без затрагивания оксимино-фрагмента в условиях мягкого каталитического гидрирования на никеле Ранея (5 атм H₂ и комнатная температура). Возникающая при этом amino-группа была в условиях реакции защищена с образованием Вос-продукта **93**. Последующее гидридное восстановление оксимино-группы стереоселективно приводило к защищенному amino-гидроксиламину **94**. Гидрогенолиз связи N–O высвобождал вторую amino-группу с образованием моно-защищенного амина **95**. Последний без выделения был вовлечен в реакцию восстановительного аминирования системой 3-метилбутаналь/NaBH(OAc)₃ с образованием целевого 1,2-диаминоспирта **92**. Этот пример убедительно демонстрирует, что α -азидооксимы **7** (и **5**) могут рассматриваться как удобные платформы для получения разнообразных несимметрично-замещенных *N*-производных 1,2-диаминов.

Схема 3.2.9

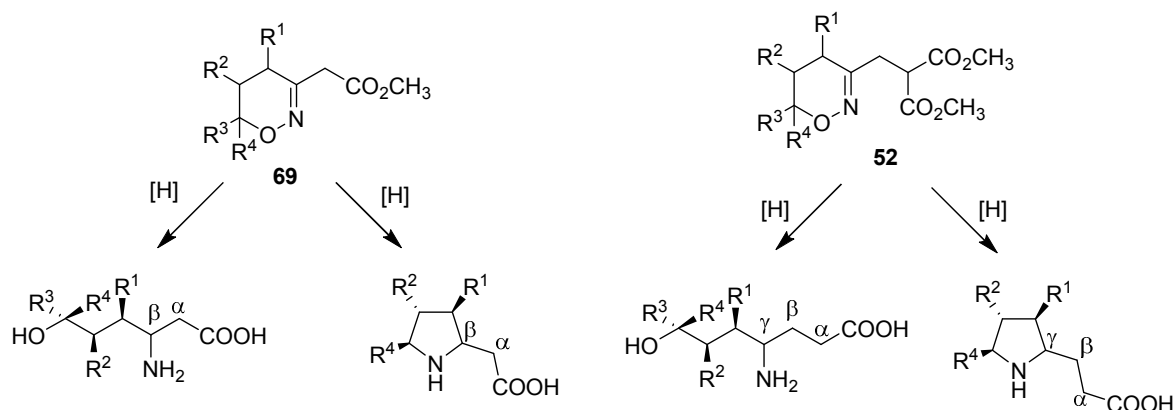


Таким образом, в результате выполнения этой части работы показано, что α -азидооксимы, полученные путем α -C-H функционализации нитронатов, являются предшественниками ценных 1,2-бифункциональных соединений (1,2-диаминов, оксиминоиминофосфонатов, β -азидо-гидроксиламинов и α -аминооксимов).

3.2.2 Разработка селективных методов восстановления карбокси-метил-замещенных циклических эфиров оксимов. Синтез неприродных β - и γ -аминокислот и их производных

С точки зрения развития методологии синтеза неприродных аминокислот, одними из наиболее интересных продуктов α -функционализации нитронатов являются 3-карбокси-замещенные производные циклических эфиров оксимов – карбоксилаты **69** и малонаты **52** и (об их получении см. разделы 3.1.5.3 и 3.1.5.1, соответственно). Продуктами восстановления этих соединений должны быть эфиры неприродных β - и γ -аминокислот (Рисунок 3.2.2), а также их производные, среди которых имеется множество известных биоактивных соединений [189-191]. В этой связи, продукты **52** и **69**, как и α -азидооксимы, стали объектами для широкого изучения синтетического потенциала в рамках этой работы.

Рисунок 3.2.2



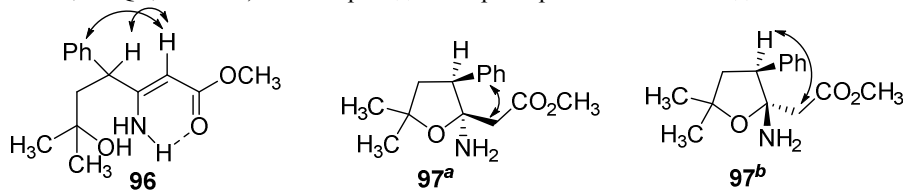
3.2.2.1 Прямое каталитическое гидрирование циклических эфиров оксимов

Первоначально мы исследовали прямое каталитическое гидрирование модельных субстратов **52a** и **69a** водородом на гетерогенных катализаторах. При этом оказалось, что восстановление 1,2-оксазинового цикла в этих условиях протекает неоднозначно.

Так, при мягком каталитическом гидрировании оксазина **69a** на никеле Ранея (20 атм H_2 , 20°C, 5 ч) или палладии на угле (20 атм H_2 , 60-70°C, 2 ч) вместо ожидаемого эфира β -аминокислоты **99** был получен *Z*-енамин **96**, существующий в равновесии с стереоизомерными 2-аминофуранами **97^a** и **97^b** (Схема 3.2.10).^{*,†} Эти продукты, очевидно, образуются в результате восстановительного разрыва связи N–O в исходном 1,2-оксазине **69a**. Образующийся при этом имин **98** переходит в более стабильный таутомер с сопряженной енаминовой структурой, который обратимо циклизуется в аминокфураны **97^a** и **97^b**. Стоит отметить, что этот результат является первым примером восстановительного сужения 1,2-

* Здесь и далее в диссертации для отличия различных стереоизомеров используются верхние буквенные индексы (^a, ^b и т.д.).

† Наличие кольчато-цепной таутомерии **96** ⇌ **97** подтверждено изменением соотношения **96/97** в зависимости от природы растворителя. В $CDCl_3$ доминирует циклическая форма (**96/97** = 1.0 : 2.7), в CD_3CN соотношение меняется в сторону ациклической формы (**96/97** = 4.2 : 1.0). Определение стереохимии и отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C проводилось на основании результатов двумерной спектроскопии ЯМР (методики COSY, HSQC, NOESY). Ниже приведены характеристичные взаимодействия в спектрах NOESY:

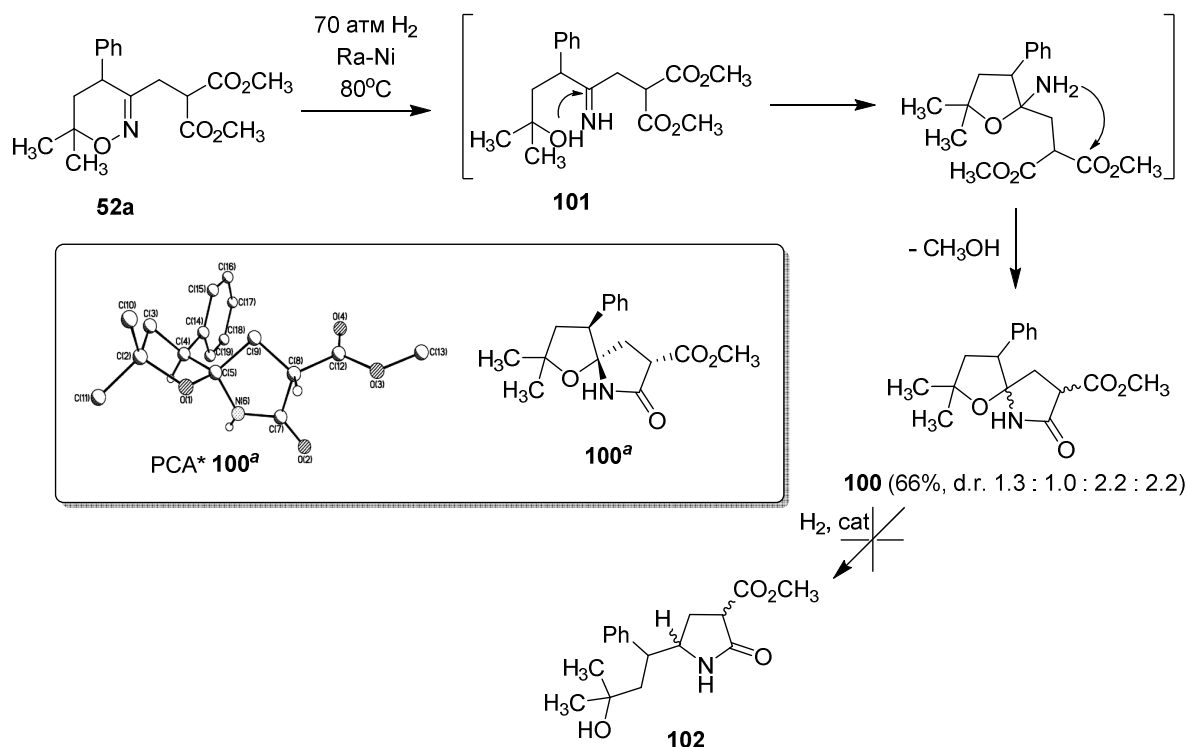


Увеличение давления и температуры в реакции гидрирования приводит к восстановлению смеси **96**⇌**97** до целевого метилового эфира β-аминокислоты **99a**, который в аналогичных условиях мог быть получен с хорошим выходом и из 1,2-оксазина **69a** (Схема 3.2.10). Однако, образование целевого продукта происходило нестереоселективно – получались оба возможных стереоизомера (**99a^a** и **99a^b**) в эквимольном соотношении. Попытки разделить эту смесь на индивидуальные изомеры с помощью колоночной хроматографии и кристаллизации не привели к успеху.

Ужесточение условий гидрирования (повышение давления водорода и температуры) или смена катализатора на Pd-C не приводили к дальнейшему

восстановлению спиранов **100** в ожидаемые лактамы **102**.

Схема 3.2.11



* Идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 642140.

Таким образом, как и в случае азидов **7**, прямое каталитическое гидрирование карбокси-замещенных 1,2-оксазинов **52** и **69** не позволило эффективно и стереоселективно получить продукты исчерпывающего восстановления оксимино-группы.

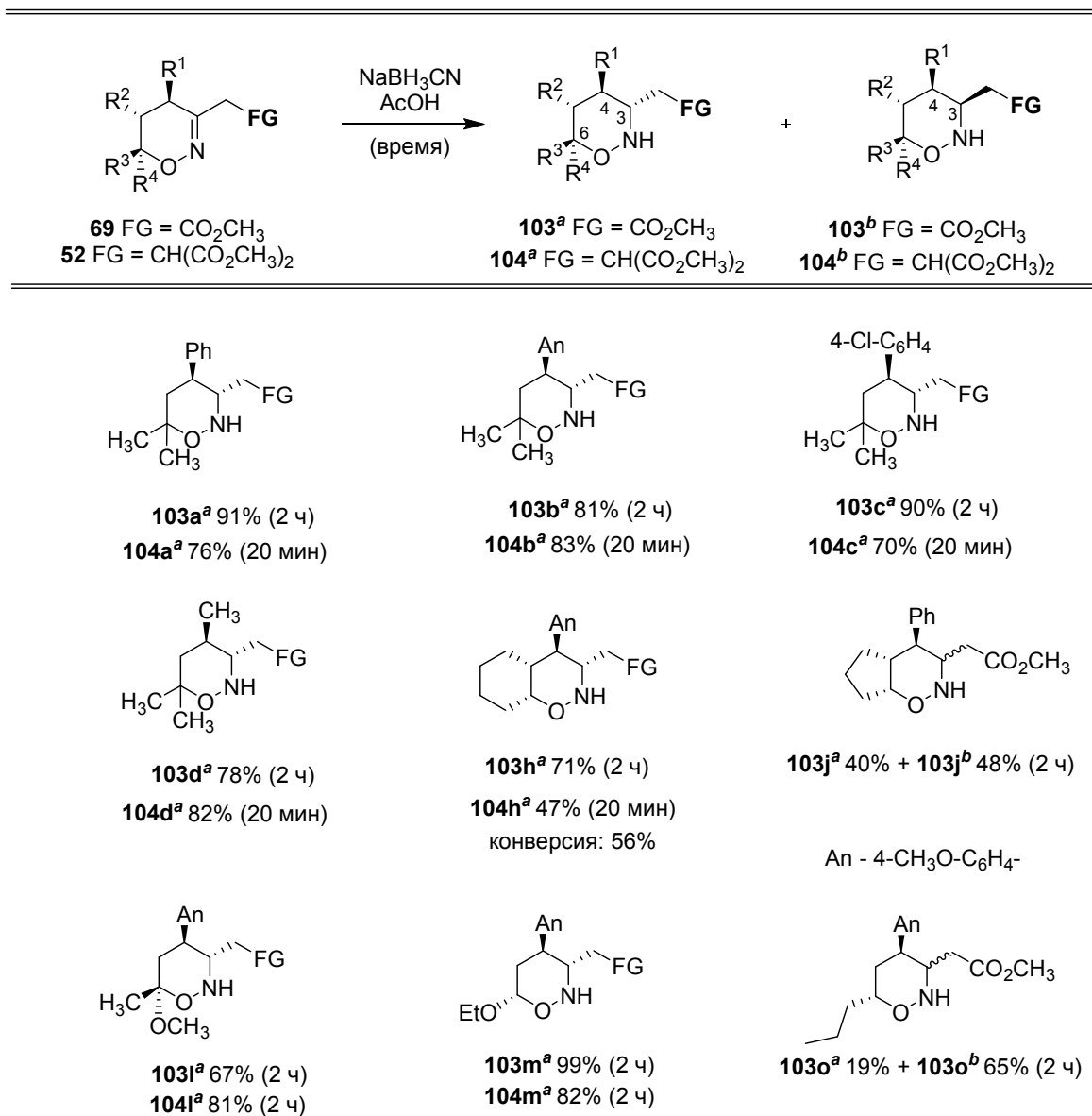
3.2.2.2 Двухступенчатое восстановление циклических эфиров оксимов. Синтез неприродных β - и γ -аминокислот и их производных

Для того, чтобы направить восстановление в сторону целевых производных аминокислот был применен прием двухступенчатого восстановления, хорошо зарекомендовавший себя на азидометил-замещенных 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинах **7** (см. Схему 3.2.7).

Для селективного восстановления двойной связи $\text{C}=\text{N}$ в дигидрооксазинах **52** и **69** мы воспользовались уже описанной выше (см. Схему 3.2.7) процедурой с использованием цианоборогидрида натрия в ледяной уксусной кислоте.

Полученные результаты представлены на Схеме 3.2.12.

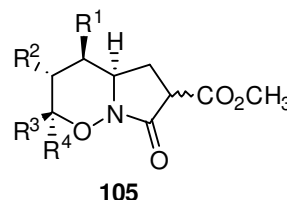
Схема 3.2.12



Стандартная процедура (NaBH₃CN, AcOH, 2 часа) эффективно работает для оксазинов **69**, несущих фрагмент CH₂CO₂Me при атоме C-3. Соответствующие тетрагидро-2H-1,2-оксазины **103** – были получены с высокими выходами и, что особенно важно, практически во всех случаях в виде одного стереоизомера **103^a** с 3,4-*транс*-конфигурацией заместителей. Лишь в случае циклопентан-аннелированного (**69j**) и 6-пропил-замещенного (**69o**) 1,2-оксазинов образовывались смеси соответствующих диастереомеров **103^a** и **103^b**, которые были

разделены методом колоночной хроматографии (Схема 3.2.12).

Однако использование этой процедуры для восстановления дигидрооксазинов **52** с $\text{FG} = \text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ сопряжено с некоторыми трудностями. После водной обработки реакционных смесей методом ^1H ЯМР в них можно было зафиксировать целевые тетрагидро-2*H*-оксазины **104**. Однако в большинстве случаев эти продукты оказались недостаточно стабильными в условиях восстановления* претерпевали внутримолекулярную циклизацию, давая бициклические производные **105** (в количествах до 30% после 2-х часовой экспозиции). Бициклы **105** были зафиксированы в виде смесей диастереомеров **105^a** и **105^b**, отличающихся конфигурацией стереоцентра при атоме углерода, несущем MeO_2C - группу (смесь изомеров **105a** была выделена и полностью охарактеризована).



Побочная трансформация **104**→**105** значительно снижает выходы большинства продуктов **104** и делает весьма затруднительным их выделение. С целью уменьшения доли побочных продуктов **105** нами было снижено время реакции с 2 часов до 20 минут. За это время наблюдается практически полная конверсия исходного оксазина,[†] а количество продуктов циклизации **105** еще незначительно. Применение этой процедуры позволило получить чистые 3,4-*транс*-продукты **104a-d,h** с выходами от умеренных до хороших (см. Схему 3.2.12).

Тетрагидрооксазины **104l,m** ($\text{R}^4 = \text{OAlk}$) оказались менее склонны к внутримолекулярной циклизации и поэтому были получены с высокими выходами по обычной процедуре (NaBH_3CN , AcOH , 2 ч).

Строение продуктов **103-105** подтверждено данными элементного анализа, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , DEPT, COSY, HSQC). Относительные позиции протонов при атомах C-3 и C-4 в продуктах **103** и **104** определены для конформации кресла с использованием Карплюсовской зависимости для вицинальных $\text{KCCB } ^3J_{\text{H,H}}$. Относительная конфигурация заместителей при атомах C-4–C-6 в ходе восстановления не изменялась.

* 1,2-Оксазины **104** в чистом виде стабильны и медленно циклизуются в **105**. Однако эта циклизация сильно ускоряется в уксусной кислоте, используемой в качестве растворителя при восстановлении NaBH_3CN .

† Оптимизация проводилась на примере оксазина **104b**.

Вторая стадия двухступенчатой процедуры – восстановление связи N–O в 1,2-оксазинах **103** и **104** – была гладко осуществлено с помощью каталитического гидрирования на никеле Ранея (Схема 3.2.13). При этом из 1,2-оксазинов **103**, не содержащих алкокси-группы при С-6, были получены метиловые эфиры соответствующих β-аминокислот **99** (Схема 3.2.13 и Таблица 3.2.1). Эти продукты могут быть легко омылены с образованием солей неприродных гидроксид β-аминокислот, как показано на примере трансформации **99b^a** в гидрохлорид **106** (Схема 3.2.13). Стоит отметить, что при гидрировании 1,2-оксазина **103c^a** происходит частичный гидрогенолиз связи C–Cl в бензольном кольце.

Схема 3.2.13

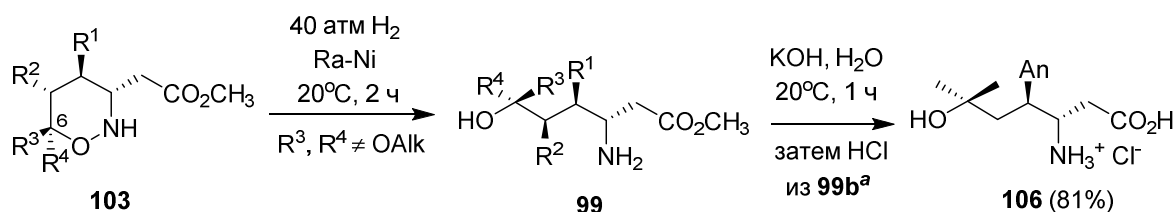


Таблица 3.2.1. Каталитическое гидрирование тетрагидро-2H-1,2-оксазинов **103** в эфиры β-аминокислот **99**

№	1,2-Оксазин 103	Продукт	Выход продукта, %
1	103a^a	99a^a	98
2	103b^a	99b^a	99
3	103c^a	99a^a + 99c^a	- ^a
4	103d^a	99d^a	72
5	103h^a	99h^a	82
6	103j^a	99j^a	74
7	103j^b	99j^b	88
8	103o^a	99o^a	87
9	103o^b	99o^b	90

^a Получена смесь **99a^a** и **99c^a** (1 : 1). Значения радикалов см. на Схеме 3.2.12.

При гидрировании в аналогичных условиях продуктов **104**, несущих остаток малоновой кислоты, были получены смеси диастереомерных γ-лактамов **102**. Последние были декарбоксилированы в диастереомерно чистые

функционализированные γ -лактамы **107** действием бромида натрия при кипячении во влажном ДМСО (метод Крапчо) (Схема 3.2.14 и Таблица 3.2.2).

Схема 3.2.14

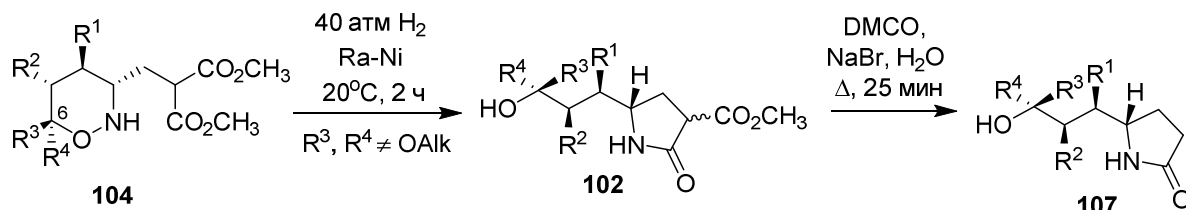


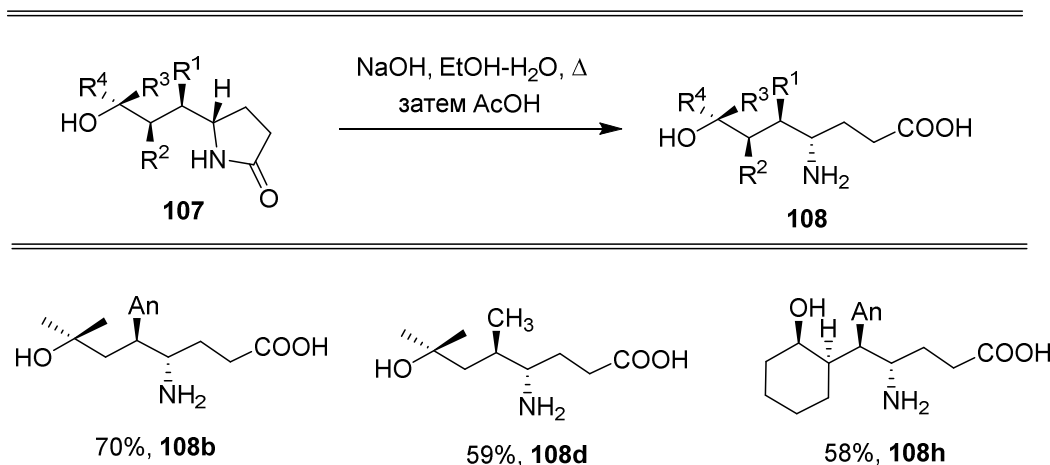
Таблица 3.2.2. Трансформация тетрагидро-2H-1,2-оксазинов **104** в γ -лактамы **102** и **107**

№	1,2-Оксазин 104	Продукт гидрирования	Выход 102 , %	Выход 107 из 102 , %
1	104a^a	102a^a	94	91
2	104b^a	102b^a	87	83
3	104c^a	102a^a	69 ^a	-
4	104d^a	102d^a	75	94
5	104h^a	102h^a	84	99

^a Происходит гидрирование связи C-Cl в исходном 1,2-оксазине. Значения радикалов см. на Схеме 3.2.12

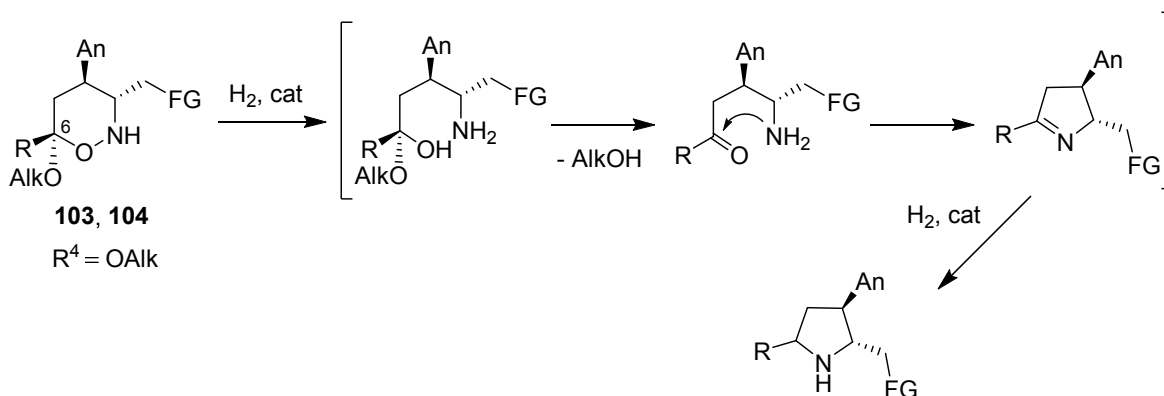
Лактамы **107** путем щелочного гидролиза также могут быть превращены в соответствующие неприродные гидроксизамещенные γ -аминокислоты **108** (Схема 3.2.15).

Схема 3.2.15



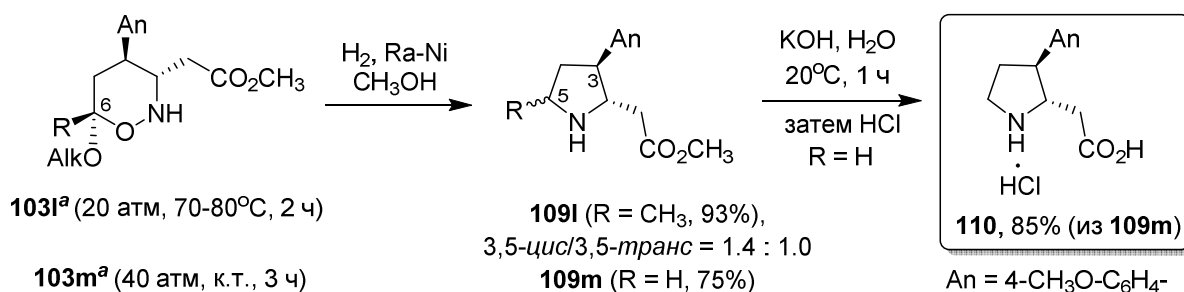
Иным образом протекает каталитическое гидрирование тетрагидро-2*H*-1,2-оксазинов **103^a1,m** и **104^a1,m**, содержащих алкоксильные группы в положении С-6 (Схема 3.2.16). В этом случае после гидрогенолиза связи N–O и расщепления полуацетала происходит внутримолекулярное восстановительное аминирование, приводящее к замыканию пирролидинового кольца.

Схема 3.2.16



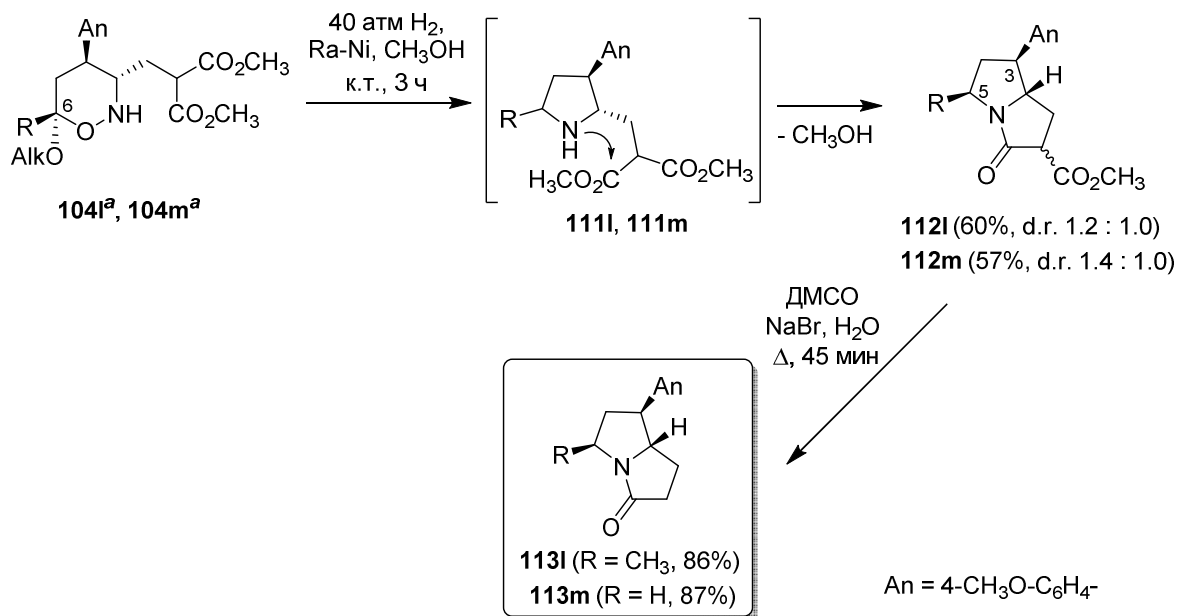
В частности, при гидрировании **103^a1,m** были получены соответствующие замещенные производные гомопролина **109l,m** (Схема 3.2.17). К сожалению, формирование нового стереоцентра при атоме С-5 пирролидина происходит нестереоселективно (в случае R = CH₃ на Схеме 3.2.17). Омыление эфира **109m** позволило получить диастереомерно чистую β-аминокислоту **110** в форме гидрохлорида.

Схема 3.2.17



При гидрировании малонатов **104^al,m** процесс восстановления завершается лишь после внутримолекулярной лактамизации образующихся пирролидинов **111l,m**, приводя к диастереомерным пирролидонам **112l,m** (Схема 3.2.18).

Схема 3.2.18



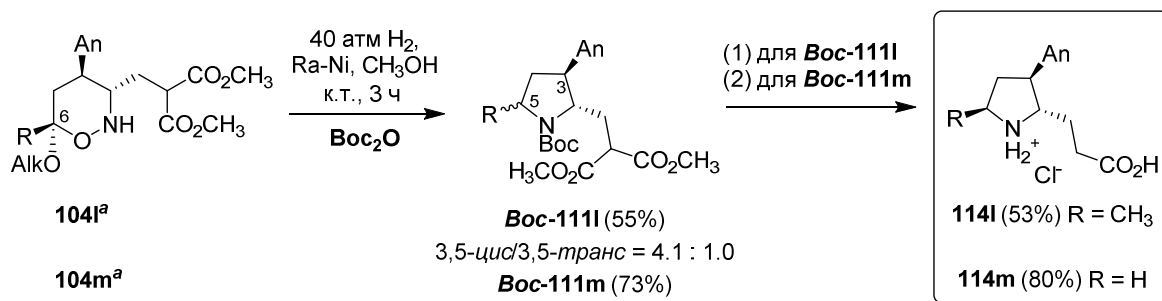
Таким образом, гидрирование 1,2-оксазинов **104^al,m** представляет собой сложный многостадийный каталитический домино-процесс, реализующийся в атмосфере водорода и приводящий к полной перестройке исходной гетероциклической системы. Интересно, что в отличие от 1,2-оксазина **103l^a**, в случае **104l^a** продукт гидрирования **112l** был выделен в виде одного стереоизомера.*

Деацетилование продуктов **112** действием бромида натрия по методу Крапчо дало диастереомерно чистые пирролизидиноны **113l,m** (Схема 3.2.18). Каркас пирролизина составляет основу многих алкалоидов (например, гелиотридана [192], ретронеканола [193], алексина [194]) и фармакологически активных веществ (см. раздел 3.3.2). Поэтому разработанный метод имеет хорошие перспективы для применения в стереонаправленном полном синтезе.

* Скорее всего, в реакции гидрирования оксазина **104l^a** образуется два изомера пирролидина **111l** (см. Схему 3.2.19). Однако только основной изомер (3,5-цис) претерпевает быструю лактамизацию в пирролизидиноны **112l**, минорный изомерный пирролидин (3,5-транс-**111l**), будучи более полярным, чем **112l**, легко отделяется при колоночной хроматографии.

Стадия лактамизации пирролидинов **111** может быть предотвращена путем проведения реакции в присутствии перехватчика – ди(*трет*-бутил)дикарбоната – в результате чего образуются карбаматы **Boc-111** (Схема 3.2.19). Эти продукты были легко трансформированы в гидрохлориды соответствующих γ -аминокислот **114** путем стандартного кислотного гидролиза/декарбоксилирования в водно-метанольном растворе соляной кислоты. В случае продукта **Boc-111** для полного гидролиза сложноэфирных групп дополнительно требуется кислая ионообменная смола DOWEX-50WX2-100. При этом смесь диастереомеров **Boc-111** после гидролиза и кристаллизации дает практически индивидуальный диастереомер соли аминокислоты **114l** (*de*>90%).

Схема 3.2.19



(1) HCl, H₂O-MeOH, 20°C; затем DOWEX-50WX2-100, кипячение; затем кристаллизация

(2) HCl, H₂O-MeOH, кипячение; затем кристаллизация

Строение и индивидуальность аминокислот **106**, **108**, **110** и **114**, а также их производных **99**, **102**, **107**, **109**, **Boc-111**, **112** и **113** подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, а также элементным анализом. Относительная конфигурация заместителей в производных **102**, **109**, **Boc-111**, **112** и **113**, содержащих пирролидиновый (пирролидоновый) цикл, была дополнительно подтверждена данными двумерной спектроскопии ЯМР NOESY.

Разработанный в диссертационной работе подход может быть использован для получения оптически чистых аминокислот исходя из хиральных предшественников циклических нитронатов (алкенов или нитроалкенов). Кроме того, использование в качестве интермедиатов шестичленных циклических нитронатов с хиральными алкоксильными заместителями при С-6 (см. раздел 3.3.2) открывает путь к оптически чистым гомопротинам типа **110** и **114**.

Таким образом, предложен новый подход к стереоселективному синтезу нескольких типов неприродных β - и γ -аминокислот и их производных, исходя из нитроэтана и других простых предшественников. Эти новые типы аминокислот могут найти применение, например, для синтеза модифицированных пептидов, в которых один из остатков природной α -аминокислоты заменен на остаток β -аминокислоты [195, 196]. Кроме того, известна высокая нейротропная и антиэпилептическая активность β - и γ -аминокислот [190].

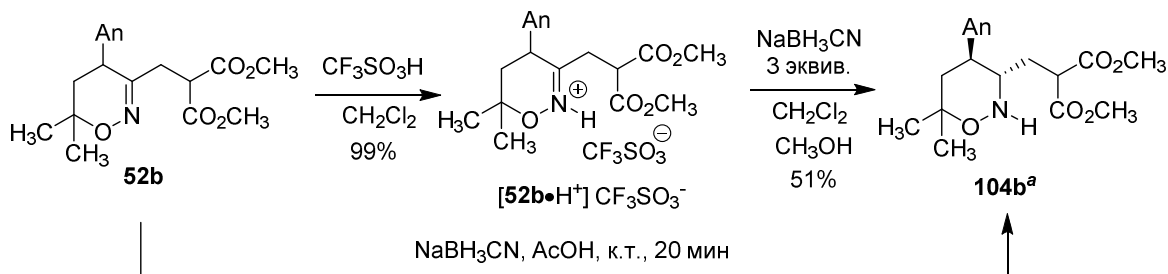
3.2.3 Обсуждение стереохимии гидридного восстановления шестичленных циклических эфиров оксимов

Важнейшим достоинством постадийного восстановления 1,2-оксазинового цикла является высокая стереоселективность этого процесса. В подавляющем большинстве случаев были получены стереоизомеры с 3,4-*транс*-расположением заместителей (см. Схемы 3.2.7 и 3.2.12). Однако исключение составляли 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины **69j** и **69o**, которые при восстановлении цианоборогидридом натрия давали смеси диастереомеров типа **103^a** и **103^b** (см. Схему 3.2.12).

Для объяснения стереохимии восстановления предложена механизмическая модель, изложенная ниже.

Ключевыми интермедиатами в восстановлении цианоборогидридом натрия, очевидно, являются сопряженные кислоты 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов – 1,2-оксазиниевые катионы, образующиеся за счет равновесного протонирования исходных субстратов уксусной кислотой. В отсутствие уксусной кислоты, когда генерация катиона **52b**•H⁺ невозможна, модельный 1,2-оксазин **52b** не взаимодействует с NaBH₃CN.

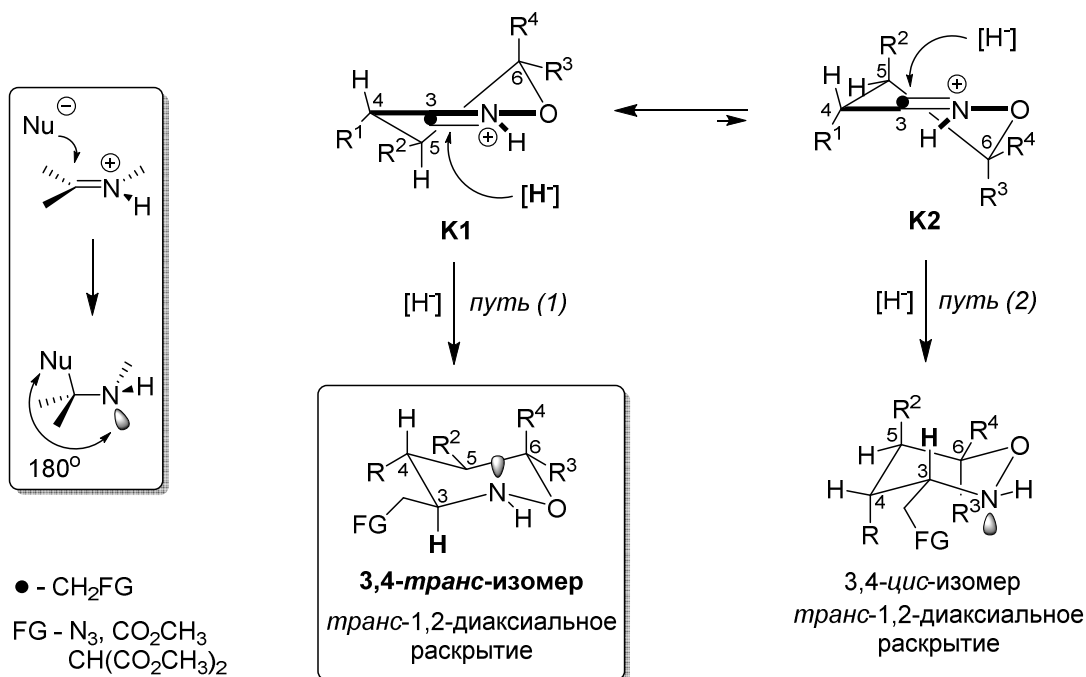
Схему 3.2.20



При действии на 1,2-оксазин **52b** трифторметансульфокислоты была получена стабильная трифлатная соль, содержащая вышеупомянутый катион [**52b**•H⁺] (Схема 3.2.20). Эта соль стереоселективно восстанавливается в тетрагидро-2*H*-1,2-оксазин **104b^a** под действием цианоборогидрида натрия. Следует отметить, что обратимое протонирование атома азота при гидридном восстановлении оксимов и их О-эфиров постулируется в ряде работ (например, [184]), однако попыток выделения ионных интермедиатов типа [**52b**•H⁺] до настоящего исследования не проводилось.

Очевидно, что стереоселективность восстановления связана с реагирующей конформацией 1,2-оксазиниевых катионов и стереоэлектронными особенностями присоединения к ним гидрид-аниона. Логично полагать, что конформация 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов и соответствующих сопряженных кислот идентичны. По данным РСА и квантово-химических расчетов 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины существуют в искаженной конформации типа “твист”, причем атом С-6 выведен из плоскости C(4)–C(3)=N–O существенно больше, чем атом С-5 [197]. С учетом имеющихся в цикле заместителей, для изучаемых 1,2-оксазинов можно представить две такие конформации **K1** и **K2**, обратимо связанные между собой (Схема 3.2.21).

Схема 3.2.21



субстратов (а именно для **69j** и **69o**) реагирующей становится также конформация **K2** и реализуется путь (2). Так, 1,2-оксазин **69o**, содержащий заместители в 4,6-*транс*-положении, по данным ^1H ЯМР существует преимущественно в конформации **K2**.

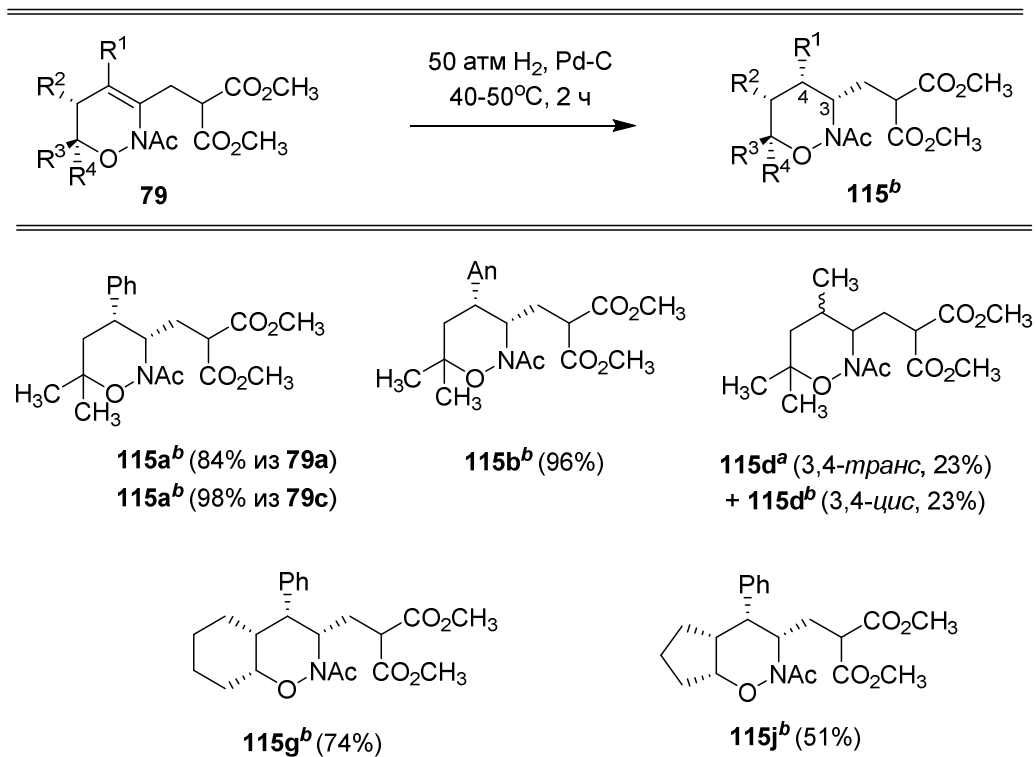
Таким образом, зная доминантную конформацию исходного 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазина (на основании анализа констант ^3J в спектрах ^1H ЯМР) и используя модель, показанную на Схеме 3.2.21, можно предсказать стереохимический результат восстановления связи C=N цианоборогидридом натрия.

3.2.4 Разработка селективных методов восстановления шестичленных циклических *N*-ацил,*N*-окси-енаминов

Еще одним типом перспективных полупродуктов для использования в стереонаправленном синтезе являются *N*-ацилированные 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазины – продукты ацилирования шестичленных циклических нитронатов (более детально см. раздел 3.1.6.2). Эти субстраты интересны, в частности тем, что стереохимия ожидаемых продуктов их восстановления должна быть ортогональна стереохимическому результату гидридного восстановления, так как гидрирование C=C связи обычно протекает как *син*-присоединение.

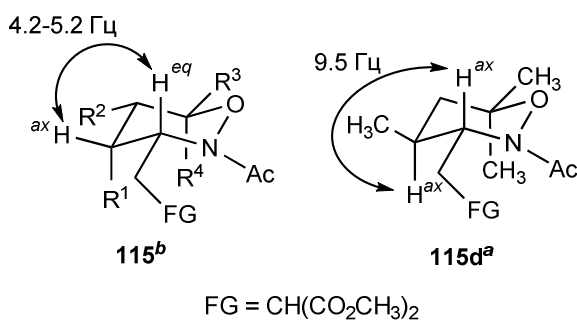
Каталитическое гидрирование модельных 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов **79** на палладиевом катализаторе приводило к 3,4-*цис*-изомерам соответствующих тетрагидро-2*H*-1,2-оксазинов **115^b** (Схема 3.2.23, сравни с стереохимией на Схеме 3.2.12). Исключение составил лишь 4-метил-замещенный субстрат **79d**, который при гидрировании давал эквимольную смесь диастереомеров **115d^a** (3,4-*транс*) и **115d^b** (3,4-*цис*). Образование смеси изомеров в этом случае может быть объяснено миграцией двойной C,C-связи из *эндо*- в *экзо*-циклическое положение на катализаторе и последующим нестереоселективным ее гидрированием (о механизме образования *транс*-изомеров при гидрировании алкенов см. [200]). При гидрировании 4-хлорфенил-замещенного 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазина **79c** образуется продукт **115a^b**, т.е. происходит гидрогенолиз связи C–Cl.

Схема 3.2.23



Относительная конфигурация заместителей в 1,2-оксазиновом цикле в продуктах **115** была однозначно установлена на основании анализа констант спин-спинового взаимодействия в их спектрах ¹H ЯМР (Рисунок 3.2.3).

Рисунок 3.2.3

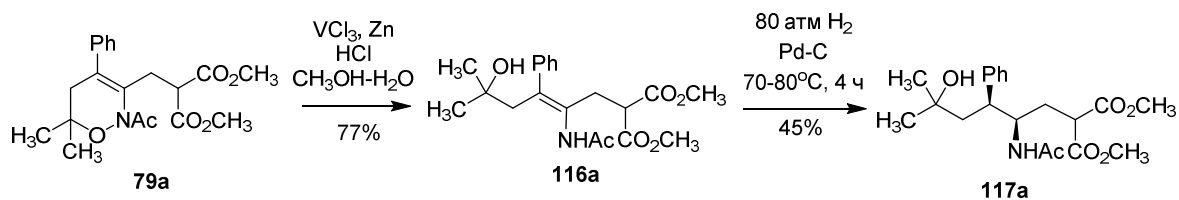


Хотя продукты **115** интересны сами по себе как производные неприродных циклических γ-(оксиамино)кислот, нас интересовала возможность трансформации их в соответствующие аминоспирты. К сожалению, многочисленные попытки восстановить связь азот-кислород в продуктах **115** как в условиях каталитического

гидрирования, так и при действии химических восстановителей различной природы (амальгама натрия, цинк, низковалентные соединения молибдена и титана) не увенчались успехом.*

По этой причине, для реализации исчерпывающего восстановления нами была изменена последовательность восстановления связей в 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинах **79**. После скрининга серии различных восстановительных реагентов, нами было найдено, что восстановление модельного 1,2-оксазина **79a** системой Zn/VCl₃ в соляной кислоте селективно приводит к стабильному енамиду **116a** (Схема 3.2.24). Двойная С,С-связь в последнем затем может быть восстановлена путем каталитического гидрирования на палладиевом катализаторе. Присоединение водорода к енамиду **116a** протекает в жестких условиях, ввиду того, что двойная связь является стерически загруженной (тетра-замещенной) и электроноизбыточной.

Схема 3.2.24



Полученный амид **117a** является производным неприродной γ -аминокислоты типа **108** (см. Схему 3.2.15), однако обладающей *син*-конфигурацией. Подход, показанный на Схеме 3.2.24 выгодно дополняет обсуждавшееся в главе 3.2.2.2 гидридное восстановление 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов **52**, приводящее к продуктам с 3,4-транс-расположением заместителей (см. Схему 3.2.12). Иными словами, разработанные в диссертационной работе процедуры восстановления 1,2-оксазинового цикла позволяют направленно контролировать стереохимию целевого продукта.

*Вероятно, это связано с влиянием ацетильной группы на способность атома азота координироваться на активных центрах катализатора.

Таким образом, в этой части работы разработаны эффективные, регио- и стереоселективные методы восстановления доступных функционализированных оксимов и их эфиров – продуктов С-Н функционализации α -положения циклических и ациклических нитронатов. С помощью этих методов на базе узкой группы модельных оксимов, содержащих азидо-группу или сложноэфирный фрагмент, синтезирован большой спектр разнообразных полифункционализированных диастереомерно чистых аминов, в том числе неприродных β - и γ -аминокислот, а также аналогов известных природных и фармакологически активных веществ. Важно, отметить, что функциональные группы, присутствующие в оксиме, могут принимать непосредственное участие в процессе восстановления, приводя к многократному возрастанию спектра восстановительных трансформаций и, соответственно, массива доступных продуктов.

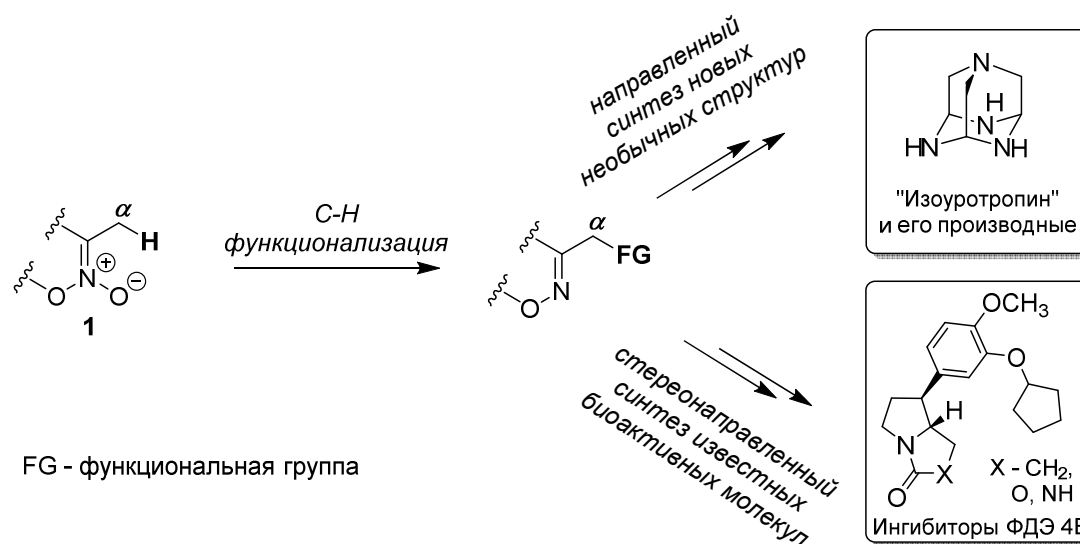
3.3 Использование стратегии С-Н функционализации нитронатов для решения конкретных задач направленного органического синтеза

Как известно, новые превращения, показанные лишь на модельных субстратах, не всегда могут быть применимы к решению конкретных задач направленного органического синтеза. Поэтому в заключительной части работы усилия были сосредоточены на демонстрации эффективности предлагаемой в диссертации стратегии С-Н функционализации нитронатов для решения задач целевого органического синтеза.

В направленном органическом синтезе можно выделить две основных цели. Первая относится к разработке путей синтеза уже известных соединений, как правило, имеющих практическую значимость или представляющих интерес с прикладной точки зрения (например, тотальные синтезы природных соединений и лекарственных препаратов). Другой задачей является создание подходов к синтезу молекул нового типа, представляющих, в первую очередь, теоретический интерес для науки в плане своей необычной структуры и стабильности (для примера можно привести синтезы кубана, додекаэдрана, фенестрана и многих других [201]).

В диссертационной работе сделана попытка показать возможности использования предложенного подхода в обоих этих направлениях (Схема 3.3.1). Так, процессы С-Н функционализации циклических нитронатов были использованы для решения задачи асимметрического синтеза трех высокоактивных аналогов бронхолитического препарата Теофиллин (ингибиторов фосфодиэстеразы 4-ого типа). Одновременно, с помощью С-Н функционализации ациклических нитронатов удалось впервые реализовать синтез 1,4,6,10-тетраазаадамантанов – представителей ранее не известной высокосимметричной гетерокаркасной системы, изомерной уротропину.

Схема 3.3.1



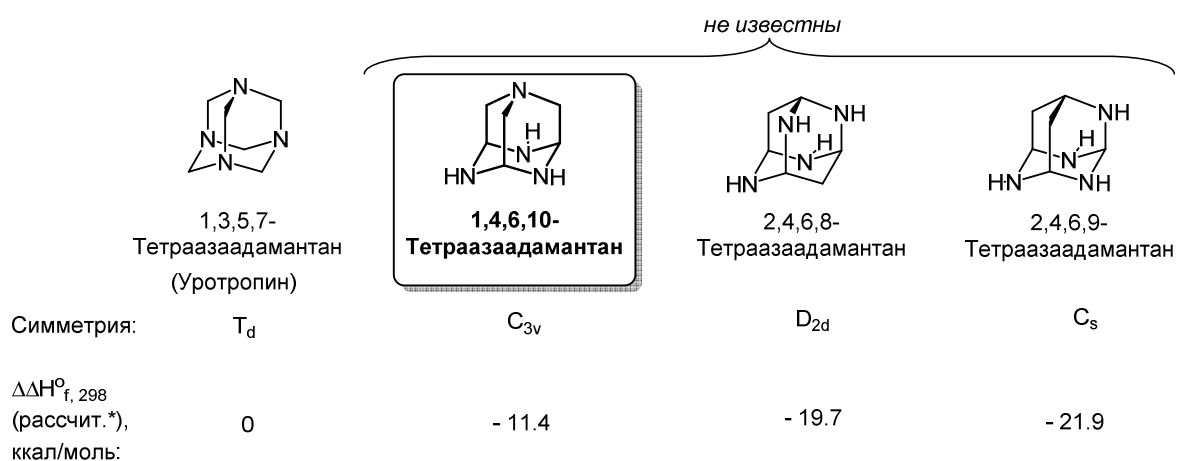
3.3.1 Первый синтез и изучение структуры 1,4,6,10-тетраазаадамантана («изоуротропина») и его производных

3.3.1.1 Постановка задачи и ее актуальность

Гетероадамантаны уже более 100 лет являются объектами пристального внимания со стороны фундаментальной и прикладной химии. Интерес к этим полициклическим структурам обусловлен их уникальными прикладными характеристиками [202-208], а также удобством их использования как моделей для изучения различных фундаментальных проблем, относящихся к строению и реакционной способности органических соединений [209-214].

Пожалуй, наибольшую роль в прикладном отношении играет 1,3,5,7-тетраазаадамантан (уротропин), полученный еще в 1859 году А.М. Бутлеровым [215]. Уротропин используется как лекарственный препарат [216], эквивалент формальдегида в производстве полимеров [217], взрывчатых веществ [218], пищевая добавка [219], а также как ценный реагент для тонкого органического синтеза [220] и координационной химии [221]. Это соединение является единственным известным до настоящей работы представителем класса тетраазаадамантанов (Рисунок 3.3.1).

Рисунок 3.3.1



* - Расчеты проводились составным методом G3(MP2) в программе Gaussian 09W

В тоже время, безусловный теоретический интерес представляет возможность существования других тетраазаадамантанов, изомерных уротропину (Рисунок 3.3.1). Согласно квантово-химическим расчетам (составной метод G3(MP2)) уротропин является наименее термодинамически стабильным из четырех возможных изомерных тетраазаадамантанов, не содержащих связи азот-азот.* Это, в свою очередь, подтверждает принципиальную возможность существования изомерных уротропину тетраазаадамантанов или во всяком случае их производных.

В соответствии с вышеизложенным, одной из целей диссертационной работы стала разработка подхода к получению C_{3v} -симметричного изомера

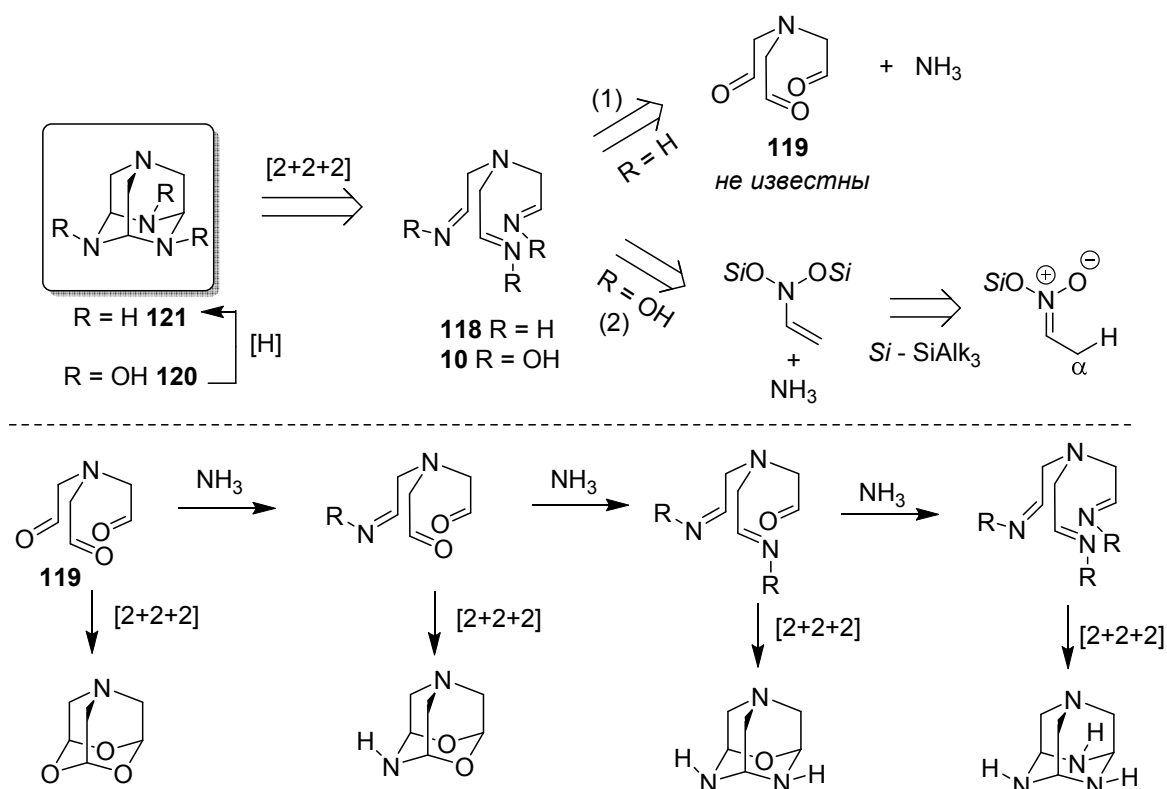
* $\Delta H_{f, 298}^\circ$ на Рисунке 3.3.1 приведены для наиболее стабильных инвертомеров каждого тетраазаадамантана с учетом позиций водородов N-H связей.

уротропина – 1,4,6,10-тетраазаадамантана (“изоуротропина”) и его производных.

3.3.1.2 Предлагаемая стратегия сборки 1,4,6,10-тетраазаадамантанового каркаса

Наиболее логичным подходом к конструированию каркаса 1,4,6,10-тетраазаадамантана является внутримолекулярная циклотримеризация ([2+2+2]-аннелирование) трис(иминометил)аминов **118** (Схема 3.3.2). Эти интермедиаты наиболее логично генерировать из соответствующего триальдегида **119** и аммиака (или амина, путь (1)). Однако, возникающие на промежуточных стадиях иминоальдегиды, сами должны легко вступать в реакции циклотримеризации давая смешанные оксаазаадамантаны (см. нижнюю часть Схемы 3.3.2). Кроме того, синтез триальдегида **119** и других трикарбонильных соединений этого типа представляет собой весьма сложную задачу, пока не решенную в литературе.

Схема 3.3.2



Возможным решением вышеупомянутых проблем является генерация трис-иминов **118** альтернативным способом без использования реакции конденсации аминов с карбонильными соединениями. Для этой цели предлагается

использовать созданный в настоящей работе подход к синтезу трис-оксимов **10** ($R = OH$) через α -функционализацию простых О-силилнитронатов (см. раздел 3.1.3.2).

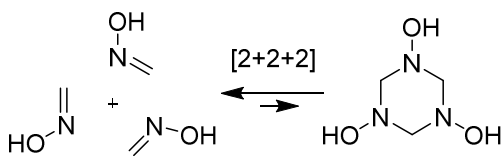
При таком рассмотрении трис-оксимы **10** выглядят наиболее вероятными предшественниками целевых 1,4,6,10-тетраазаадамантанов. Однако, реализация предложенного подхода представляется весьма нетривиальной. Во-первых, несмотря на то, что реакции циклотримеризации являются характерным свойством азометинов, для оксимов эти процессы не известны за исключением простейшего и самого реакционноспособного оксима формальдегида [222]. Во-вторых, в результате циклизации трис-оксимов по схеме [2+2+2] аннелирования должны возникать N,N,N -тригидрокси-производные 1,4,6,10-тетраазаадамантанов **120** ($R = OH$), в которых необходимо восстановить связи азот-кислород (Схема 3.3.2). Решение этой проблемы также не выглядит очевидным, поскольку, аминальные атомы углерода, составляющие основу каркасной структуры **121**, весьма лабильны и чувствительны к восстановителям. Наконец, опять же, учитывая лабильность аминалей, стабильность финальной 1,4,6,10-тетраазаадамантановой структуры **121** не выглядела очевидной.

3.3.1.3 Изучение реакции внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп в трис(β -оксиминоалкил)аминax

Для реализации подхода, показанного на Схеме 3.3.2, первостепенной задачей стало выяснение принципиальной возможности осуществления процесса внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп. Трис-оксимы **10** в большинстве своем являются совершенно стабильными соединениями и самопроизвольно не циклизуются в целевые 1,4,6,10-тетраазаадамантаны **120**. Это может быть вызвано как термодинамическими, так и кинетическими причинами. Проведенные нами квантово-химические расчеты показали, что в отличие от межмолекулярной циклотримеризации оксимино-групп, внутримолекулярный [2+2+2]-процесс должен быть термодинамически выгодным (Схема 3.3.3). Поэтому усилия были сосредоточены на подборе условий и катализаторов для осуществления трансформации **10**→**120**.

Схема 3.3.3

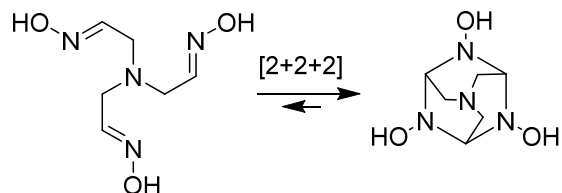
Межмолекулярная циклотримеризация



$$\Delta G_r^{\circ}_{298,15K} = +4.6 \text{ ккал/моль (G4MP2)}$$

(газовая фаза)

Внутримолекулярная циклотримеризация

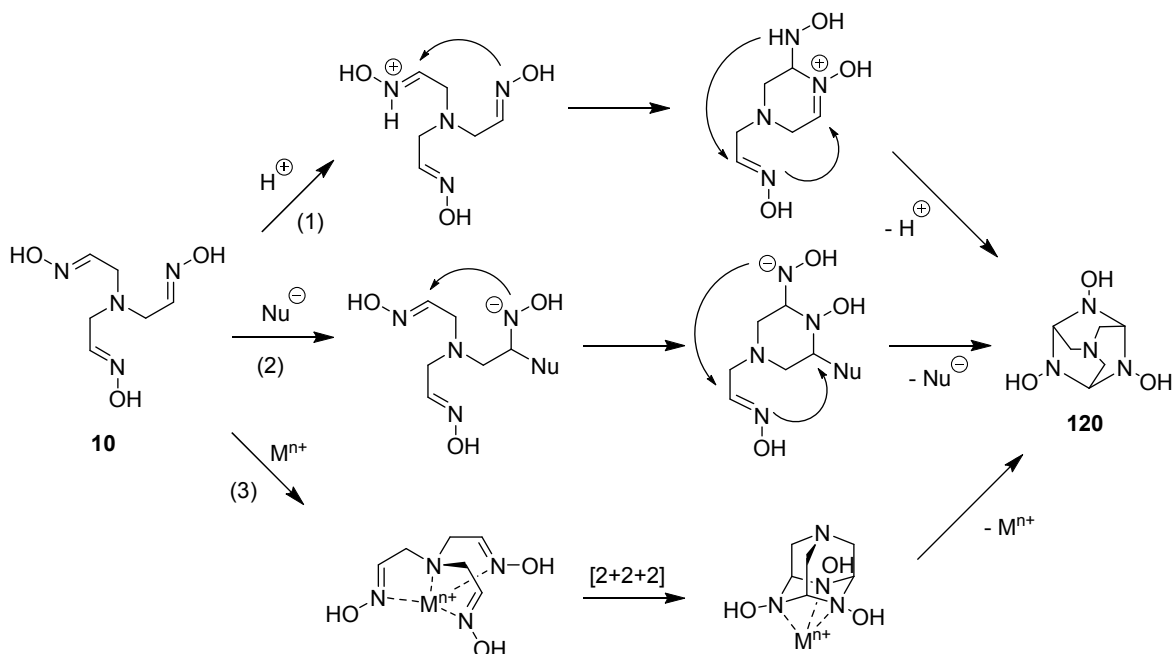


$$\Delta G_r^{\circ}_{298,15K} = -3.8 \text{ ккал/моль (G4MP2)}$$

(газовая фаза)

Apriori, можно предположить несколько вариантов промотирования реакции циклотримеризации оксимино-групп: катализ кислотами Бренстеда, нуклеофилами, а также соединениями переходных металлов. Все эти реагенты имеют различные механизмы действия (Схема 3.3.4).

Схема 3.3.4

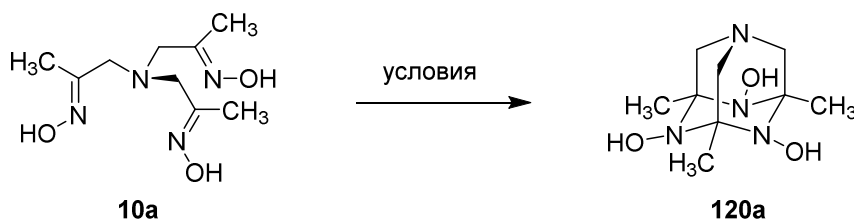


Кислота Бренстеда, за счет протонирования атома азота увеличивает электрофильность оксимино-группы, тем самым способствуя нуклеофильной атаке на нее атома азота другой оксимино-группы (путь 1, Схема 3.3.4). Нуклеофил, присоединяясь по C=N связи, увеличивает нуклеофильность атома азота, тем

самым способствуя его атаке на соседнюю оксимино-группу (путь 2, Схема 3.3.4). Соединения переходных металлов, координируя оксимино-группы, могут облегчать их циклотримеризацию за счет темплатного эффекта (путь 3, Схема 3.3.4). В работе были исследованы все эти возможности.

В качестве модельного субстрата для изучения внутримолекулярной [2+2+2]-циклизации был выбран трис-оксим **10a** (синтез см. на Схеме 3.1.10, стр. 105). В Таблице 3.3.1 приведены результаты по действию на него различных реагентов, способных промотировать процесс циклотримеризации C=N связи (Схема 3.3.4).

Таблица 3.3.1. Исследование циклизации оксимино-групп в трис-оксиме **10a**.



№	Условия проведения реакции	Время, ч	Выход 120a , %
1	HCl (1 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 20 °C	0.5	40 ^{a,б}
2	CF ₃ COOH (1 экв.), CH ₃ OH, 20 °C	2	75 ^{a,б}
3	AcOH (1 экв.), CH ₃ OH, 20 °C	72	85 ^a
4	AcOH (1 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 20 °C	72	92 ^a
5	AcOH (3 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 20 °C	24	95 ^a
6	NH ₃ (~150 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 60 °C	4	65 ^a
7	NaOH (1 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 60 °C	2.5	Следы ^{б,з}
8	NaCN (1 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 60 °C	3	0 ^{б,з}
9	Na ₂ SO ₃ (1 экв.), CH ₃ OH-H ₂ O, 20 °C	24	34 ^{a,д}
10	NiCl ₂ (1 экв.), H ₂ O, 20 °C	24	0 ^е
11	ZnCl ₂ (1 экв.), H ₂ O, 20 °C	24	0 ^ж
12	CoCl ₂ (1 экв.), H ₂ O, 20 °C	24	26 ^{a,б}

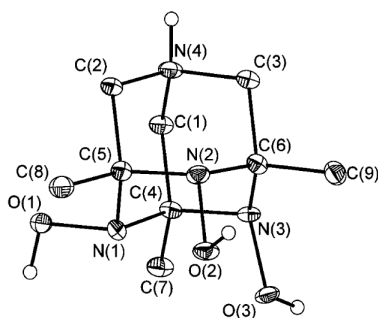
^a Выход приведен на выделенный продукт. ^б Выделены соли **120a**•HCl или **120a**•CF₃COOH, соответственно.

^в Выход определен методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом. ^з Сложная смесь неидентифицированных продуктов. ^д Конверсия 60%. ^е Выделен комплекс **10a**•NiCl₂•H₂O (Выход: 64%). ^ж Методом ЯМР зафиксировано образование комплекса **10a**•ZnCl₂.

Из приведенных данных видно, что все предложенные варианты активации приводят к замыканию тетраазаадамантанового каркаса. Кислоты Бренстеда оказались наиболее эффективными реагентами для осуществления циклизации **10**→**120**. Под действием сильных кислот – HCl и CF₃COOH – конверсия трис-оксима **10** завершалась быстро, и были выделены гидрохлорид или трифторацетат целевого 1,4,6,10-тетраазаадамантана, соответственно (Таблица 3.3.1, № 1 и 2).

Однако присутствие в реакционной среде воды приводило к побочным процессам кислотного гидролиза оксимино-групп из-за чего выход целевого продукта и его чистота заметно падали.* Использование более слабой кислоты – уксусной – в метаноле или водном метаноле давало целевой ТААД **120a** в виде свободного основания (свободное основание получалось в результате разложения ацетата при упаривании реакционной смеси в вакууме или при хроматографии на силикагеле) (Таблица 3.3.1, № 3 и 4). Скорость внутримолекулярной циклотримеризации зависела от количества уксусной кислоты – при использовании 1 эквивалента реакция завершалась за 72 часа. Использование трехкратного избытка кислоты позволило сократить время достижения полной конверсии до 24 часов и увеличить выход адамантана **120a** до 95% (Таблица 3.3.1, № 5). Строение **120a** было доказано методом РСА его соли с винной кислотой (Рисунок 3.3.2).

Рисунок 3.3.2. Структура катиона **120a**•H⁺ по данным РСА соли **120a** с винной кислотой (идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 724576)



Нуклеофильные реагенты – аммиак и сульфит натрия – приводили к образованию адамантана **120a** с достаточно низким выходом (Таблица 3.3.1, № 6 и

* При нагревании **10a** с водной соляной кислотой был выделен хлорид гидроксиламмония.

9), в случае же гидроксида и цианида натрия были получены лишь сложные смеси продуктов неустановленного строения (Таблица 3.3.1, № 7 и 8).

Взаимодействие трис-оксима **10a** с хлоридами никеля и цинка имело результатом образование соответствующих комплексов, которые, однако, не претерпевали циклизацию в целевой **120a** (об образовании комплексов трис-оксимов с переходными металлами см. работы [133-135]). С другой стороны, в реакции оксима **10a** с хлоридом кобальта был выделен гидрохлорид тетраазаадамантана **120a•HCl** с выходом 26% (Таблица 3.3.1, № 12).

Интересно, что при кипячении **120a** в воде (6 часов) происходило раскрытие адамантанового каркаса с количественной регенерации исходного трис-оксима **10a**, что свидетельствует об обратимости реакции циклотримеризации оксимино-групп.

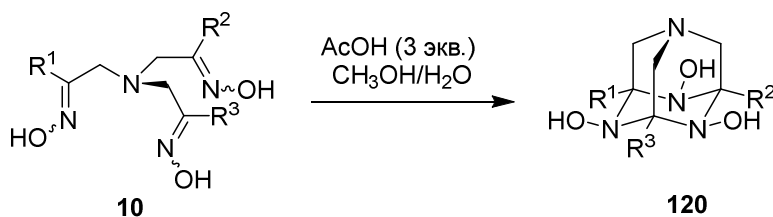
Для дальнейшего изучения циклизации в ряду других трис-оксимов **10** и синтеза соответствующих 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-ТААД **120** была выбрана процедура с использованием трех эквивалентов уксусной кислоты в водно-метанольном растворе (Таблица 3.3.2).

Внутримолекулярная циклотримеризация оксимино-групп оказалась крайне чувствительной к характеру заместителей у C=N связи (Таблица 3.3.2). Незамещенный трис-оксим **10b** быстро (4 ч) циклизовался с образованием 4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-ТААД – предполагаемого предшественника целевого “изоуротропина” (Таблица 3.3.2, № 2). Для сравнения, в этих условиях полная конверсия триметилзамещенного трис-оксима **10a** требовала порядка суток (Таблица 3.3.2, № 1). Трис-оксимы **10c** и **10j**, содержащие этильные или метилпропионатные заместители соответственно, приводили к равновесным смесям, из которых методом хроматографии были выделены соответствующие 1,4,6,10-тетраазаадамантаны **120** (Таблица 3.3.2, № 3 и 7). С другой стороны, трис-оксимы **10d,e,h**, содержащие три бензильные, фенильные и карбоксиэтильные группы при C=N связи, в этих условиях в циклизацию не вступали (Таблица 3.3.2, № 4 – 6).

Интересно, что несимметричные трис-оксимы **10**, содержащие различные комбинации заместителей более охотно претерпевали внутримолекулярную циклотримеризацию C=N связей, чем их симметричные аналоги (Таблица 3.3.2, № 8-12). В частности, трис-оксимы **10aad** и **10aah**, содержащие по одной бензильной

или карбоксиэтильной группе, давали соответствующие адамантаны **120aad** и **120aah** в качестве основных продуктов. Трис-оксим **10aab**, содержащий альдоксиминовую группу, медленно претерпевал циклизацию в соответствующий адамантан даже в отсутствие уксусной кислоты. Однако, трис-оксим **10aae**, имеющий фенильный заместитель у одной оксимино-группы, давал продукт циклизации **120aae** лишь в следовых количествах. Этот результат демонстрирует, что наличие фенильной группы при C=N связи препятствует циклотримеризации оксимино-групп.

Таблица 3.3.2. Исследования влияния замещения у оксимино-групп на циклизацию трис-оксиминов **10** в 1,4,6,10-тетраазаадамантаны **120**



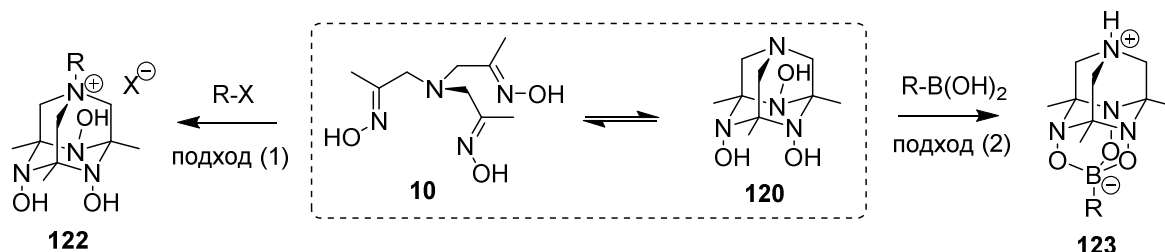
№	120	R ¹	R ²	R ³	10→120	
					Время, ч	Выход, % ^a
1	a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	24	95
2	b	H	H	H	4	89
3	c	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	72	59 ^b
4	d	Bn	Bn	Bn	72	н.р.
5	e	Ph	Ph	Ph	72	н.р.
6	h	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	н.р.
7	j	Et	Et	Et	72	35 ^c
8	aab	CH ₃	CH ₃	H	10	89
9	aad	CH ₃	CH ₃	Bn	48	68
10	aae	CH ₃	CH ₃	Ph	240	5
11	aah	CH ₃	CH ₃	CO ₂ Et	72	60
12	acd	CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	Bn	96	32 ^c

^a Выход приведен на выделенный продукт. ^b Конверсия 64%; выделенный продукт **120c** содержит ~10% **10c** (¹H ЯМР). ^c Конверсия 45%; выделенный продукт **120j** содержит ~20% **10j** (¹H ЯМР). ^c Конверсия – 40%.

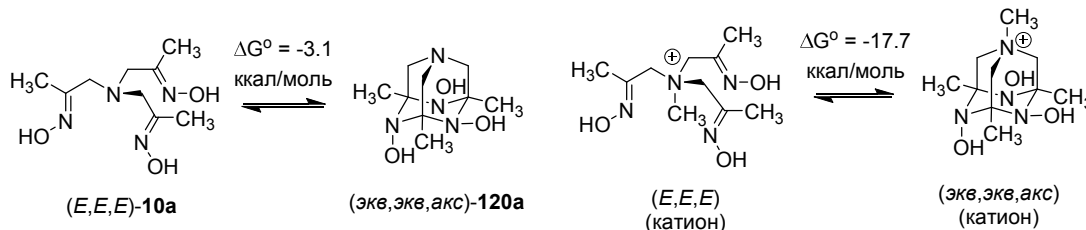
Таким образом, внутримолекулярная циклотримеризация оксимино-групп носит обратимый характер и доля циклической формы в равновесии кардинальным образом зависит от природы заместителей при оксимино-группах. Стерически ненагруженные группы способствуют доминированию в равновесии адамантановой формы **120**, а в случае объемных заместителей преобладает раскрытая форма трис-оксима **10**.

Очевидно, что для смещения равновесия в сторону образования целевых 1,4,6,10-тетраазаадамантанов необходимо стабилизировать их структуру. Для достижения этого было предложено два подхода. Первый заключается в кватернизации узлового атома азота с образованием четвертичных солей 1,4,6,10-тетраазаадамантанов **122** (Схема 3.3.5, уравнение (1)).* Второй способ основан на трансформации 1,4,6,10-тетраазаадамантанов в соответствующие ат-комплексы бора **123** (Схема 3.3.5, уравнение (2)). Способность соединений бора давать борные эфиры (ат-комплексы) с некоторыми триолами, например, 1,3,5-тригидроксициклогексаном, хорошо известна (см., например, работу [223])[†].

Схема 3.3.5



* По данным квантово-химических расчетов, циклизация четвертичных производных трис-оксимов в соответствующие производные адамантанов термодинамически значительно более предпочтительна, чем циклизация самих трис-оксимов **10**.



[†] По данным квантово-химических расчетов (метод B3LYP 6-311G(d,p)) все четыре инвертомера **120a** с аксиальными и экваториальными расположениями гидроксигрупп должны сосуществовать при обычных условиях (рассчитанная разница в свободных энергиях между самым стабильным **экв,экв,акс-120a** и самым нестабильным **экв,экв,экв-120a** составляет 3.4 ккал/моль).

Для изучения этих двух возможностей было исследовано взаимодействие трис-оксимов **10** с бензилбромидом в качестве кватернизирующего агента* (Таблица 3.3.3, уравнение (1)) и фенилборной кислотой в качестве реагента для связывания трех гидроксигрупп (Таблица 3.3.3, уравнение (2)).

Таблица 3.3.3

Reaction (1): **10** + BnBr, AcOH, CH₃OH-H₂O, 24 ч → **122**

Reaction (2): **10** + Ph-B(OH)₂, CH₃OH, 24 ч → **123**

№	10	R ¹	R ²	R ³	Выход, %	
					122 ^a	123 ^a
1	a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	94	89
2	b	H	H	H	72	70
3	c	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	95	78
4	d	Bn	Bn	Bn	89	76
5	e	Ph	Ph	Ph	н.р.	н.р.
6	h	CO ₂ Et	CO ₂ Et	CO ₂ Et	н.р.	н.р.
7	j	Et	Et	Et	94	83
8	aac	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	86	72
9	aae	CH ₃	CH ₃	Ph	83	н.и.
10	acd	CH ₃	(CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₃	Bn	72	н.и.

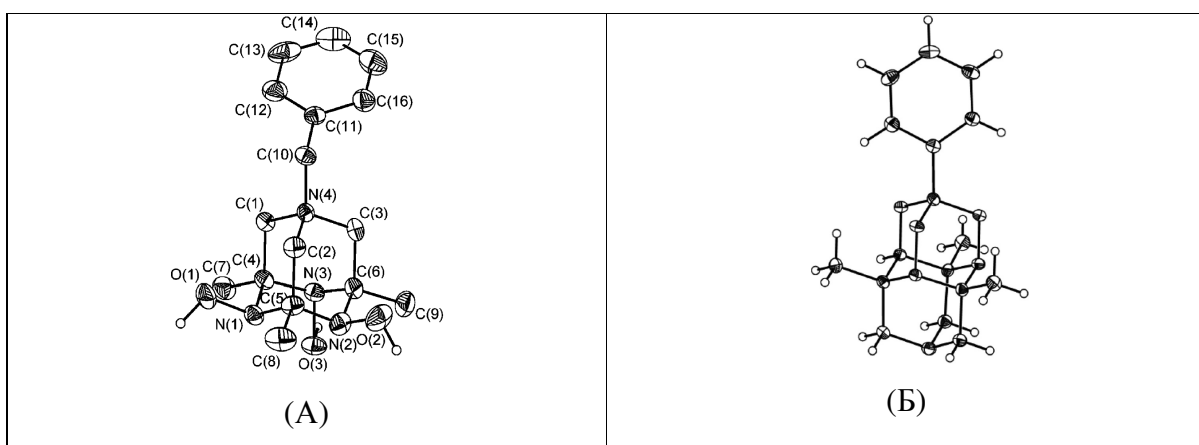
^a Выход приведен на выделенный продукт; н.р. – нет реакции; н.и. – не изучалось.

Как видно из данных в Таблице 3.3.3, в присутствии бензилбромид (1.5 экв.) и уксусной кислоты (3 экв.) большинство изученных трис-оксимов **10** нацело конвертировались в соответствующие *N*-бензильные соли 1,4,6,10-тетраазаадамантанов **122**. Аналогичным образом, под действием фенилборной кислоты трис-оксимы **10** превращались в необычные диамтанты **123**, содержащие каркас 1,4,6,10-тетраазаадамантана, конденсированный с 3-боро-2,4,10-триокса-

* Выбор бензилбромид в качестве кватернизирующего реагента обусловлен необходимостью последующего удаления бензильной группы с помощью мягкого каталитического гидрогенолиза связи C-N (см. Схему 3.3.6).

1,5,7-триазаадамантаном (обе гетерокаркасные системы ранее не описаны). Стоит отметить, что в последней реакции не требовалось присутствие уксусной кислоты в качестве катализатора. При этом ни для одного из полученных продуктов **122** и **123** не было зафиксировано раскрытой формы трис-оксима. Строение продуктов **122a** и **123a*** было доказано методом РСА (Рисунок 3.3.3).

Рисунок 3.3.3. (А) Структура катиона **122a** по данным РСА (идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 724576). (Б) Структура продукта **123a** по данным РСА (идентификационный номер в Кембриджской базе кристаллографических структур CCDC 1048293).



Интересно, что в обе реакции вступал даже относительно стерически нагруженный трис-оксим **10d** с тремя бензильными группами ($R^1, R^2, R^3 = \text{Bn}$), который не претерпевал циклизацию под действием AcOH (сравни № 4 в Таблицах 3.3.2 и 3.3.3). Этот результат показывает, что для трис-оксима **10d** равновесная концентрация адамантановой формы крайне мала (не детектируется методом ЯМР), но равновесие может быть полностью смещено в ее сторону за счет кватеринизации третичного атома азота или связывания N-окси-групп.

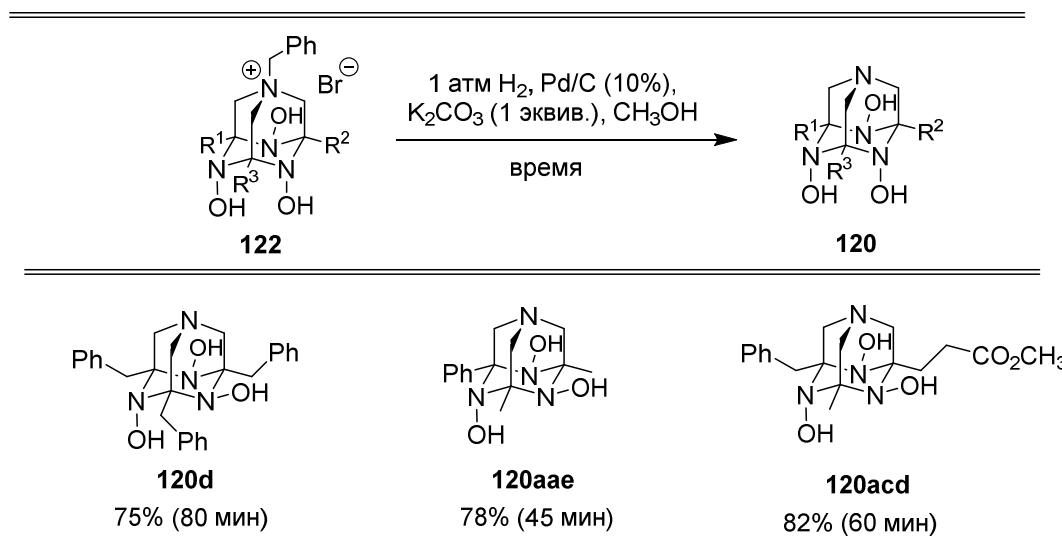
Лишь трис-оксими **10e** и **10h** с тремя фенильными и сложноэфирными группами (№ 5 и 6 в Таблице 3.3.3) не давали соответствующих 1,4,6,10-тетраазаадамантановых продуктов в рассматриваемых условиях. Таким образом,

* По данным РСА в кристалле диадамантана **123a** кислый протон локализован на атоме азота одного из гидроксиламиновых фрагментов. В то же время уширенный характер сигналов в спектрах ЯМР говорит о наличии нескольких протонированных форм в равновесии в растворе.

наличие фенильных и сложноэфирных групп* при C=N связях наиболее сильно препятствует протеканию циклотримеризации оксимино-групп. Однако стоит отметить, что если эти группы находятся в комбинации с другими заместителями в несимметрично-замещенных трис-оксимах **10**, то образование соответствующих производных ТААД вполне возможно (см. № 9 в Таблице 3.3.3).

Бензильная группа в солях ТААД **122** может быть легко удалена с четвертичного атома азота с помощью гидрогенолиза связи C–N водородом на палладиевом катализаторе в присутствии основания – K₂CO₃ (Схема 3.3.6).[†] Интересно, что получающиеся при этом свободные основания **120** кинетически относительно стабильны и медленно превращаются в соответствующие трис-оксимы **10**. Например, наименее стабильный адамантан **120d** полностью переходил в трис-оксим **10d** в течение 2 суток в растворе ДМСО-*d*₆. Стоит отметить, что адамантаны **120d** и **120aae**, получить напрямую из трис-оксимов **10** невозможно.

Схема 3.3.6



Таким образом, впервые удалось реализовать внутримолекулярную циклотримеризацию оксимино-групп и выявить структурные условия для ее осуществления. Это позволило впервые разработать подход к сборке 1,4,6,10-тетраазаадамантанового каркаса и продемонстрировать его устойчивость.

* Трудность циклотримеризации оксимино-групп при наличии сложноэфирных групп у C=N связей можно связать с понижением нуклеофильности атома азота оксиминовой группы и дестабилизацией иминиевых катионов, возникающих при протонировании трис-оксимов **10**.

[†] Основание необходимо для связывания образующегося при восстановлении HBr.

3.3.1.4 Восстановление *N*-гидрокси-групп в четвертичных производных 1,4,6,10-тетраазаадамантанов. Синтез “изоуротропина” и его *C*-производных

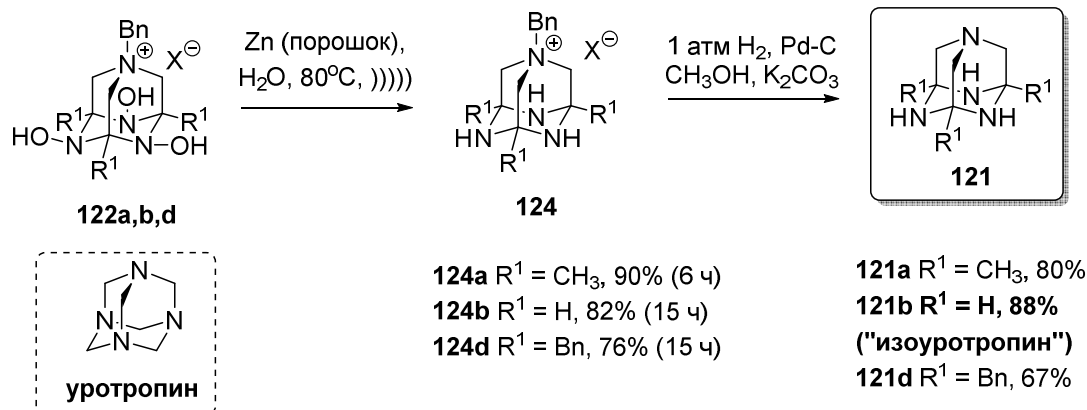
Заключительным этапом в получении незамещенных по атомам азота адамантанов **121** (“изоуротропина” и его производных) из продуктов **120** (или солей **122**) стало восстановление в них *N*-окси-фрагментов без затрагивания аминальных центров. Эта задача выглядит достаточно нетривиальной, и в литературе практически не известно примеров превращений подобного рода [224, 225].

Поскольку адамантаны **120** в виде свободных оснований являются нестабильными соединениями и легко превращаются в исходные трис-оксимы **10** (например, при нагревании) для изучения восстановления были использованы их более устойчивые четвертичные *N*-бензильные производные **122**. С большинством исследованных классических реагентов, применяемых для восстановления связи *N*–*O* ($H_2/Ra-Ni$, $H_2/Pd-C$, $Mo(CO)_6$, Al/Hg , Na/Hg , $Mg/MeOH$), либо не наблюдалось конверсии исходного модельного ТААД **122a**, либо получались сложные смеси продуктов с деструкцией адамантанового каркаса. Однако, в результате скрининга восстановителей было обнаружено, что обработка **122a** порошкообразным цинком в водном метаноле приводит к образованию смеси продуктов восстановления *N*–ОН-групп наряду с непрореагировавшим исходным ТААД. Нагревание и использование ультразвукового воздействия позволило ускорить процесс и добиться исчерпывающего восстановления ТААД **122a** в соль **124a**.^{*} После фильтрации и упаривания реакционной смеси целевой продукт **124a** был получен в аналитически чистом виде.

С помощью этой процедуры был синтезирован ряд *N*-бензил-замещенных четвертичных солей 1,4,6,10-тетраазаадамантанов **124**, незамещенных по мостиковым атомам азота, с хорошими выходами. Все эти продукты, включая четвертичную соль целевого “изоуротропина” **124b**, оказались стабильными и разлагались лишь при плавлении при температурах порядка 130–220°C.

^{*} В отсутствие ультразвукового облучения сложно достичь полного восстановления тригидрокси-производного **122a**. Роль ультразвукового облучения, вероятно, состоит в депассивации частиц цинковой пыли путем разрушения гидроокисной пленки, образующейся в процессе реакции восстановления.

Схема 3.3.7



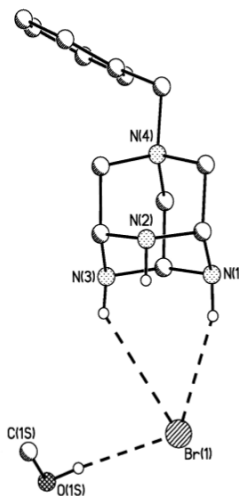
Гидрогенолиз бензильной связи в продуктах **124a,b,d** позволил получить свободные N–H адамантаны **121a,b,d**, которые были выделены в индивидуальном виде. Продукт **121b** является первым членом ряда 1,4,6,10-тетраазаадамантанов и единственным полученным на настоящий момент структурным изомером уротропина (1,3,5,7-тетраазаадамантана). В отличие от последнего, полученный «изоуротропин» **121b** оказался довольно лабильным соединением, и при хранении при комнатной температуре быстро осмолялся. Вероятно, нестабильность незамещенного 1,4,6,10-тетраазаадамантана **121b** связана с раскрытием адамантанового каркаса и полимеризацией реакционноспособных иминовых групп. Лабильность и склонность к полимеризации характерны и для других каркасных соединений, содержащих N–H аминальные фрагменты [202, 226-228]. Замещенные по узловым атомам углерода адамантаны **121a** и **121d** оказались более устойчивы, чем незамещенный **121b** («изоуротропин»). Интересно, что для уротропина присутствие заместителей при углеродных атомах каркаса, наоборот, дестабилизирует структуру (C-замещенные производные 1,3,5,7-тетраазаадамантана практически не описаны) [229].

Структура и индивидуальность адамантанов **121a,b,d** и **124a,b,d** подтверждена с помощью ¹H и ¹³C ЯМР, элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения, а также PCA для соли **124b** (см. ниже).

3.3.1.5. *Строение 1,4,6,10-тетраазаадамантанов. Сравнение структурных параметров катионов уротропина и “изоуротропина”*

Для четвертичной соли 1,4,6,10-тетраазаадамантана **124b** (кристаллосольват с метанолом) было выполнено рентгено-структурное исследование (Рисунок 3.3.4), позволившее однозначно доказать его строение и изучить геометрические особенности этого нового гетерокаркаса.

Рисунок 3.3.4. РСА продукта **124b**•CH₃OH (CCDC 966626)



Каркас катиона **124b** представляет собой C_{3v} симметричный тетраазаадамантан с аксиально расположенными атомами водорода N–H фрагментов (Рисунок 3.3.4). Связи C–N внутри 1,3,5-триазинового цикла выровнены и находятся в узком диапазоне 1.469(2)–1.473(2) Å. Подобным же образом длины связей C–N с атомом азота N(4), а также связи C–C в адамантановом каркасе имеют достаточно близкую длину (диапазоны 1.508(2)–1.517(2) Å и 1.517(3)–1.523(3) Å, соответственно). В кристалле **124b**•CH₃OH N–H фрагменты вовлечены в две слабые водородные связи с бромид-анионом (соответствующие расстояния N...Br составляют 3.580 и 3.767(2) Å).

Интересным представляется сравнение структур катиона 1,4,6,10-тетраазаадамантана **124b** и изомерного ему *N*-бензильного катиона 1,3,5,7-тетраазаадамантана (уротропина) **124b'**, РСА которого имеется в литературе [230]. Характерной структурной особенностью катиона **124b** является уплощение

триазинового цикла по сравнению с катионом уротропина **124b'**. Об этом свидетельствуют бóльшие значения углов N–C–N в триазиновом цикле в **124b**, которые заметно отличаются от тетраэдрических, а также меньшие значения отклонений мостиковых атомов (N(1), N(2) и N(3)) в триазиновом цикле от плоскости, образованной узловыми атомами C(1), C(2) и C(3) (см. данные в Таблице 3.3.4). Другой отличительной чертой 1,4,6,10-тетраазаадамантанового каркаса в **124b** является заметное укорочение внутрициклических связей C–N(4)⁺ по сравнению с катионом 1,3,5,7-тетраазаадамантана в **124b'**. При этом длины связей C(1),(2),(3)–N(1),(2),(3) в триазиновых циклах катионов **124b** и **124b'** практически одинаковы (см. Таблицу 3.3.4 и Рисунок 3.3.5).

Описанные выше структурные различия в 1,4,6,10- и 1,3,5,7-тетраазаадамантанах являются, по-видимому, следствием различного направления действия аномерных эффектов атомов азота N(1), N(2) и N(3) (см. Таблицу 3.3.4 и Рисунок 3.3.5). Так, в структуре катиона 1,3,5,7-тетраазаадамантана **124b'** могут реализовываться взаимодействия неподеленных пар атомов азота с разрыхляющими орбиталями связей C(1),(2),(3)–N(1),(2),(3) триазинового цикла ($\text{lp}(\text{N}_{\text{экв}}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}}$), а также тремя связями C(4),(5),(6)–N(4)⁺ ($\text{lp}(\text{N}_{\text{экв}}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}^+}$, Рисунок 3.3.3). В катионе 1,4,6,10-тетраазаадамантана **124b** возможен только один тип взаимодействий с участием неподеленных пар азота – гиперсопряжение $\text{lp}(\text{N}_{\text{экв}}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}}$ с разрыхляющими орбиталями связей C(1),(2),(3)–N(1),(2),(3) триазинового цикла (Рисунок 3.3.5).

Рисунок 3.3.5. Аномерные эффекты в катионах **124b** и **124b'**

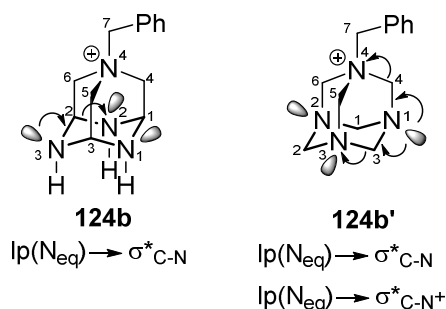


Таблица 3.3.4. Экспериментальные (РСА) и рассчитанные характеристичные структурные и энергетические параметры катионов 4-бензил-1,4,6,10-тетраазаадамантана (**124b**) и 1-бензил-1,3,5,7-тетраазаадамантана (**124b'**)

Параметр	4-Бензил-1,4,6,10-тетраазаадамантан (катион 124b)		1-бензил-1,3,5,7-тетраазаадамантан (катион 124b')	
	Эксперимент	Расчет ^a	Эксперимент ^b	Расчет ^a
$\angle \text{N-C-N}, ^\circ$	114.4(2)–115.1(2)	115.91–116.05	110.60–111.66	110.09–110.12
$\angle \text{N(1)-C(1)-N(2)},$ $\angle \text{N(1)-C(3)-N(3)},$ $\angle \text{N(2)-C(2)-N(3)}$				
$\text{C-N}^+, \text{ \AA}$	1.508(2)–1.517(2)	1.508–1.510	1.5230(1)–1.5498(2)	1.527
$\text{C(4)-N(4)}^+,$ $\text{C(5)-N(4)}^+,$ C(6)-N(4)^+				
$\text{C-N}, \text{ \AA}$	1.469(2)–1.473(2)	1.463–1.464	1.4667(2)–1.4843(2)	1.460–1.461
$\text{C(1)-N(1)}, \text{C(1)-N(2)},$ $\text{C(2)-N(2)}, \text{C(2)-N(3)},$ $\text{C(3)-N(2)}, \text{C(3)-N(3)}$				
Отклонение ^c , $\text{ \AA}$	0.607–0.637	0.580–0.607	0.669–0.696	0.679–0.683
$\text{Ip}(\text{N}_{\text{кв}}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}},$ ккал/моль	–	10.7–10.8	–	8.3–8.4
$\text{Ip}(\text{N}_{\text{кв}}) \rightarrow \sigma^*_{\text{C-N}}^+,$ ккал/моль	–	–	–	14.4–14.5

^a Геометрическая оптимизация структур проводилась составным методом G3(MP2), анализ заселенности молекулярных орбиталей (NBO) проводился методом V3LYP/6-311+G**. ^b Ссылка [230]. ^c Отклонение мостиковых атомов в триазиновом цикле от плоскости, образованной узловыми атомами.

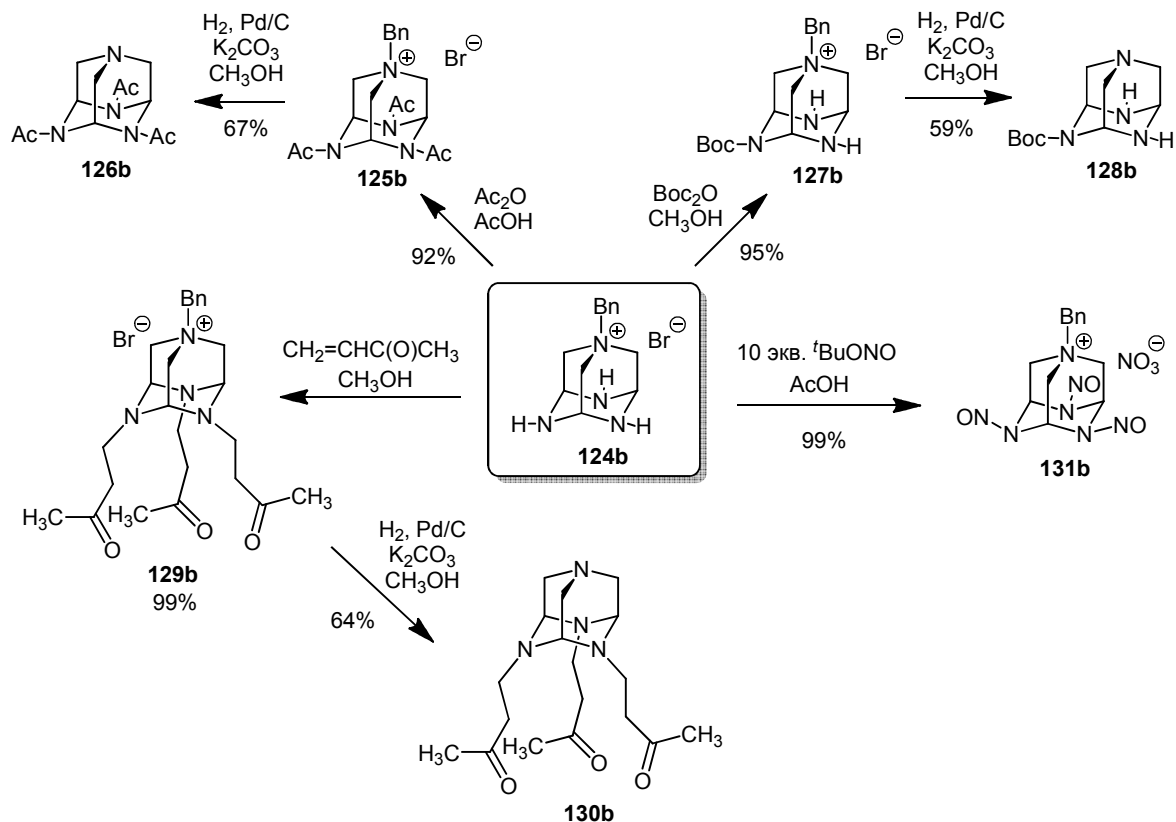
Для оценки энергий этих взаимодействий был проведен анализ заселенности молекулярных орбиталей (NBO) для катионов 1,4,6,10- и 1,3,5,7-тетраазаадамантанов **124b** и **124b'**. Теоретические модели катионов **124b** и **124b'**, полученные квантово-химическим составным методом G3MP2, хорошо согласуются с данными РСА (сравни экспериментальные и рассчитанные

геометрические параметры в Таблице 3.3.4). Это свидетельствует о приемлемости рассчитанных теоретических моделей катионов для **124b** и **124b'** для дальнейшего расчета энергий аномерных взаимодействий в рамках анализа NBO. По этим расчетам энергия аномерного взаимодействия неподеленной пары азота с разрыхляющей орбиталью связи C–N триазинового цикла ($lp(N_{экв}) \rightarrow \sigma^*_{C-N}$) в катионе **124b** больше, чем в **124b'** примерно на 2.5 ккал/моль. Заселенности разрыхляющих орбиталей связей C–N триазинового цикла в катионах **124b** и **124b'** составляют 0.045 и 0.039, соответственно. Можно сделать вывод, что электронные пары атомов азота в большей степени взаимодействуют с разрыхляющими орбиталями связей C–N триазинового цикла в катионе “изоуротропина” **124b**, чем в катионе уротропина **124b'**. Это, в свою очередь, должно приводить к наблюдаемому в нем уплощению триазинового цикла и увеличению в нем углов N–C–N по сравнению с **124b'**. Меньшая энергия гиперсопряжения $lp(N_{экв}) \rightarrow \sigma^*_{C-N}$ в катионе **124b'**, очевидно, обусловлена тем, что электронная пара атома азота дополнительно вступает в гиперсопряжение $lp(N_{экв}) \rightarrow \sigma^*_{C-N}^+$, о чем в частности свидетельствует удлинение связей C(4),(5),(6)–N(4)⁺ по сравнению с **124b** (см. Таблицу 3.3.4 и Рисунок 3.3.5). Таким образом, ключевые различия в структурах 1,4,6,10- и 1,3,5,7-тетраазаадамантанов, по-видимому, обусловлены стереоэлектронными причинами.

3.3.1.6. Модификация 1,4,6,10-тетраазаадамантанов по мостиковым атомам азота. Синтез N-замещенных производных “изоуротропина”

Высокая стабильность четвертичных бензильных солей **124**, наличие в них трех свободных вторичных amino-групп и возможность удаления бензильного заместителя каталитическим гидрогенолизом позволяют рассматривать их как предшественники 1,4,6,10-тетраазаадамантанов, функционализированных по атомам азота мостиковых положений. Для демонстрации этих возможностей было изучено взаимодействие N-бензильной соли “изоуротропина” **124b** с электрофильными агентами ацилирующей, алкилирующей и нитрозирующей природы (Схема 3.3.8).

Схема 3.3.8



Под действием избытка уксусного ангидрида в уксусной кислоте все три вторичные аминогруппы в **124b** подвергались ацетилированию с образованием соответствующего триацетильного производного **125b** с высоким выходом (Схема 3.3.8). Последующее восстановительное дебензилирование продукта **125b** приводило к трижды ацетилированному 1,4,6,10-тетраазаадамантану **126b**.

Взаимодействие бензильной соли **124b** с ди(трет-бутил)дикарбонатом (Boc_2O), напротив, селективно давало адамантан **127b**, карбамилированный только по одной из амино-групп, с выходом 95% (Схема 3.3.8). Отсутствие продуктов двойного и тройного присоединения скорее всего связано со стерическими препятствиями, создаваемыми первой присоединенной *трет*-бутоксикарбонильной группой. Используя этот результат, можно производить дифференциацию мостиковых атомов азота в **124b** и синтезировать несимметрично замещенные 1,4,6,10-тетраазаадамантаны. Восстановительным дебензилированием продукта **127b** был получен незамещенный по узловому атому азота тетраазаадамантан **128b** (Схема 3.3.8).

Попытки алкилирования **124b** с помощью реакционноспособных алкилгалогенидов – метилиодида и бензилбромида – в присутствии карбоната калия как основания, не приводили к заметной конверсии исходного адамантана. В то же время, соль “изоуротропина” **124b** быстро алкилировалась избытком акцептора Михаэля – метилвинилкетон – с образованием соответствующего трис-аддукта **129b** (Схема 3.3.8).^{*} Этот продукт был путем гидрирования на катализаторе Pd-C в присутствии карбоната калия трансформирован в замещенный тетразаадамантан **130b**.

Характерной реакцией вторичных аминов является нитрозирование с образованием N-нитрозоаминов. Подобным образом нитрозирование **124b** избытком трет-бутилнитрита приводило к четвертичной соли тринитрозо-1,4,6,10-тетразаадамантана **131b** с высоким выходом. Интересно, что в ходе реакции происходила замена бромид-аниона на нитрат (по данным элементного анализа). Такой результат может быть обусловлен образованием свободной азотной кислоты при окислении оксидов азота, получающихся из избытка нитрозирующего агента (примеры подобной окислительной замены бромид-аниона на нитрат-анион под действием азотной кислоты известны [231]).

Структура и индивидуальность адамантанов **125b–131b** была подтверждена с помощью ¹H и ¹³C ЯМР, элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Можно заключить, что нуклеофильность амино-групп в четвертичных производных уротропина ниже, чем у вторичных аминов, что, очевидно, связано с рассмотренным в разделе 3.3.1.5 участием неподеленной электронной пары мостиковых атомов азота в гиперсопряжении со связями C–N. Однако, имеющейся нуклеофильности достаточно для получения широкого спектра замещенных по мостиковым атомам азота 1,4,6,10-тетразаадамантанов путем присоединения сильных электрофилов.

^{*} С другими активными акцепторами Михаэля – метилакрилатом и акрилонитрилом – продуктов алкилирования получить не удалось.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы впервые синтезирован структурный изомер уротропина – 1,4,6,10-тетраазаадамантан, а также серия его производных, содержащих различные заместители у атомов азота и углерода. Предложенная стратегия сборки 1,4,6,10-тетраазаадамантанового каркаса включает две ключевые стадии: (1) синтез трис(β -оксиминоалкил)аминового предшественника **10** путем C–H функционализации в ациклических О-силилнитронатах с введением амино-группы в их α -положение; (2) внутримолекулярную циклотримеризацию оксимино-групп в трис(оксиминоалкил)аминах. Оба процесса являются совершенно оригинальными и ранее не были известны.

Важно отметить, что структуры “изоуротропина” и уротропина существенно различаются по геометрическим параметрам, что обусловлено различным характером стереоэлектронных взаимодействий в этих каркасах. Стабильная *N*-бензильная соль 1,4,6,10-тетраазаадамантана (“изоуротропина”) может рассматриваться как универсальный билдинг-блок для дизайна самых разнообразных производных 1,4,6,10-тетраазаадамантана, содержащих ортогонально-ориентированные функциональные фрагменты [232]. Благодаря реализации предложенного в диссертационной работе подхода ранее не известный класс 1,4,6,10-тетраазаадамантанов может теперь считаться вполне доступным.

3.3.2 Разработка полного асимметрического синтеза трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4B

Высокая стереоселективность синтеза и трансформаций циклических нитронатов в совокупности с разработанной в работе стратегией функционализации их α -углеродного атома, делают их привлекательными интермедиатами для использования в стереонаправленном синтезе азот-содержащих соединений. Соответственно, вторым направлением, которое реализовано в рамках настоящей работы, стало использование процесса C–H функционализации циклических нитронатов для стереонаправленного синтеза известных фармакологически активных субстанций.

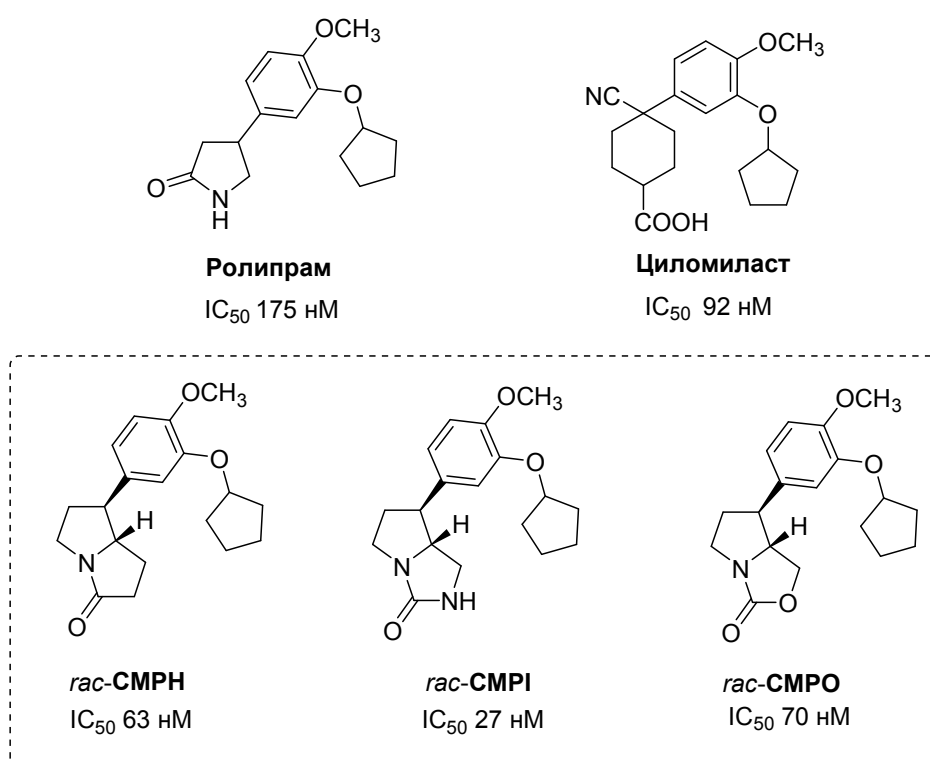
3.3.2.1 Постановка задачи

Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипа 4В, фермента, гидролизующего циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в клетках, рассматриваются как новый класс высокоэффективных препаратов для комплексной терапии тяжелых форм астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [233-237]. Прототипом этих препаратов является природный алкалоид теофиллин, применяемый с середины прошлого века [238, 239]. Однако он имеет крайне низкую терапевтическую активность, поскольку является слабым и неселективным ингибитором ФДЭ 4В ($IC_{50} > 10000$ нМ) [234, 238]. Начиная с 80-х годов XX века разрабатываются селективные ингибиторы ФДЭ 4В, активные в микро- и наномолярных концентрациях [233-237, 240-242]. Золотым стандартом среди них является препарат Ролипрам [234, 243] (Рисунок 3.3.6), который, однако, не дошел до клинического использования из-за наличия побочных эффектов. Для уменьшения таких эффектов в ряду ингибиторов ФДЭ 4В необходима разработка более активных субстанций, более эффективно и более селективно связывающихся с каталитическим сайтом этого фермента. В последнее десятилетие предложены ингибиторы ФДЭ 4В второго поколения, проявляющие ингибирующую активность в низком наномолярном диапазоне концентраций (с обзором по препаратам этого типа, находящимся в настоящее время на стадиях клинических испытаний можно ознакомиться в работе [242]). Одними из таких соединений являются бициклические производные препарата Ролипрам – насыщенные пирролизидинон СМРН, пирролоимидазолидинон СМРІ и пирролооксазолидинон СМРО (Рисунок 3.3.6) – предложенные компанией ГлаксоСмитКляйн в качестве более эффективных аналогов препарата Ролипрам [189].

По своей активности соединения СМРН, СМРІ и СМРО заметно превосходят Ролипрам ($IC_{50} = 175$ нМ) [234] и Циломиласт [240] ($IC_{50} = 92$ нМ) [189]. Однако, исследования вышеупомянутых субстанций проводились на рацемических смесях [189] ввиду отсутствия эффективных подходов к синтезу их энантиомеров [244]. В тоже время, как известно, энантиомеры могут иметь различную физиологическую активность и по-разному связываться с хиральным окружением в активном сайте

фермента.* Поэтому, логично ожидать, что одни энантиомеры соединений СМРН, СМРІ и СМРО окажутся более эффективными ингибиторами ФДЭ 4В, чем их антиподы. Это, в частности, подтверждается проведенным нами компьютерным моделированием связывания индивидуальных энантиомеров СМРН, СМРІ и СМРО с активным центром ФДЭ 4В методом молекулярного докинга (см. раздел 3.3.2.9). Вышеперечисленные обстоятельства делают актуальной задачу полного асимметрического синтеза и биоиспытаний каждого из энантиомеров СМРН, СМРІ и СМРО, которая и решалась в этой части диссертационной работы.

Рисунок 3.3.6. Известные ингибиторы ФДЭ подтипа 4В



* В частности, по правилам американского агентства FDA рацемический лекарственный препарат может быть разрешен к применению только в случае, если изучена биологическая активность каждого из энантиомеров (<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm122883.htm>).

3.3.2.2 Предлагаемая стратегия асимметрического синтеза целевых ингибиторов ФДЭ 4В СМРН, СМРІ и СМРО

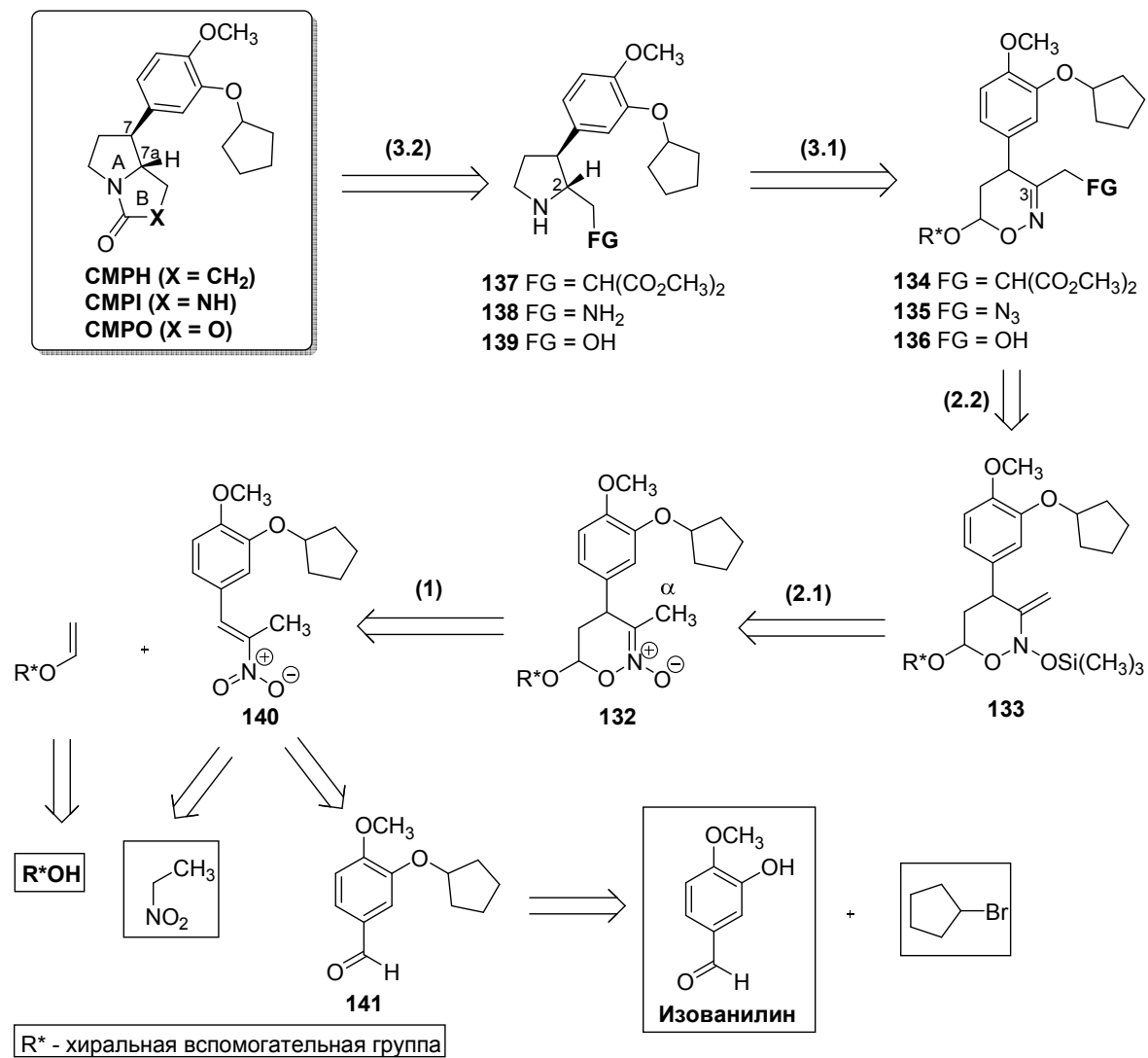
Стратегии синтеза СМРН, СМРІ и СМРО, предложенные сотрудниками компании ГлаксоСмитКляйн, являются малоэффективными и приводят к целевым продуктам с низкими выходами в большое число стадий.* В основе этих синтезов лежат заведомо нестереоселективные реакции, приводящие к смесям диастереомеров, которые необходимо разделять хроматографически. Кроме того, стадии, на которых формируется первый стереоцентр целевых молекул, не могут быть осуществлены в асимметрическом варианте. В этой связи, совершенствование синтезов СМРН, СМРІ и СМРО в рамках подходов, предложенных ГлаксоСмитКляйн [189], для получения диастереомерно- и энантиомерно чистых целевых продуктов не представлялось целесообразным.

Для решения задачи синтеза хиральных ингибиторов СМРН, СМРІ и СМРО нами была разработана собственная стратегия, основанная на процессе функционализации циклических нитронатов, предложенном в диссертационной работе (Схема 3.3.9). В соответствии с ней общим ключевым интермедиатом в синтезе целевых ингибиторов ФДЭ 4В является циклический нитронат **132**. Как показано в первой части диссертационной работы, экзо-циклическое α -положение в нитронатах этого типа можно функционализировать путем их трансформации в ен-нитрозоацетали типа **133** и последующего присоединения по $C=C$ связи нуклеофилов с использованием описанного в разделе 3.1.4 инструментария. Образующиеся в результате этого функционализированные шестичленные циклические эфиры оксимов (малонаты **134**, азиды **135** или спирты **136**) могут рассматриваться как предшественники соответствующих функционализированных пирролидинов (**137**, **138** и **139**). Возможность осуществления восстановительного сужения 1,2-оксазинового цикла в условиях каталитического гидрирования была показана на модельных 1,2-оксазинах во второй части диссертационной работы (см. раздел 3.2.2.2, стр. 192). Наконец, замыкание цикла В в интермедиатах **137-139**

* Общая характеристика синтезов, предложенных ГлаксоСмитКляйн [189]: рацемат СМРН – 7 стадий (общий выход: 17 %, продукт получается в виде смеси диастереомеров в соотношении 2 : 1), рацемат СМРІ – 10 стадий (общий выход: 2 %, ключевой интермедиат в синтезе получается в виде смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1), рацемат СМРО – 8 стадий (общий выход: 5 %, ключевой интермедиат в синтезе получается в виде смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1).

может быть реализовано с помощью стандартных процедур – лактамизации для **137** и обработки карбомоилирующими реагентами для **138** и **139**.

Схема 3.3.9



- (1) - [4+2]-циклоприсоединение
(2.1) - силирование (2.2) - функционализация метиленовой группы
(3.1) - восстановительное сужение дигидрооксазинового цикла в пирролидиновый (3.2) - циклизация

В предложенной на Схеме 3.3.9 оригинальной стратегии имеются возможности для направленного контроля стереохимии продуктов и осуществления синтеза в асимметрическом варианте. Поскольку первый хиральный центр целевых молекул (при атоме C-7) создается на стадии сборки

циклического нитроната, наведение асимметрической индукции нужно проводить именно на этом этапе [245, 246].*

На основе литературных данных по синтезу оптически чистых циклических нитронатов типа **1.2** [25, 122-125] можно сделать вывод, что наиболее предпочтительным способом наведения асимметрической индукции является использование хиральных вспомогательных групп. Такая группа может входить в состав хирального винилового эфира $R^*O-CH=CH_2$, который будет использован на стадии [4+2]-циклоприсоединения с участием нитроалкена **140**. Нитроалкен **140**, в свою очередь, может быть получен стандартным способом по реакции Анри из нитроэтана и производного изованилина **141**.

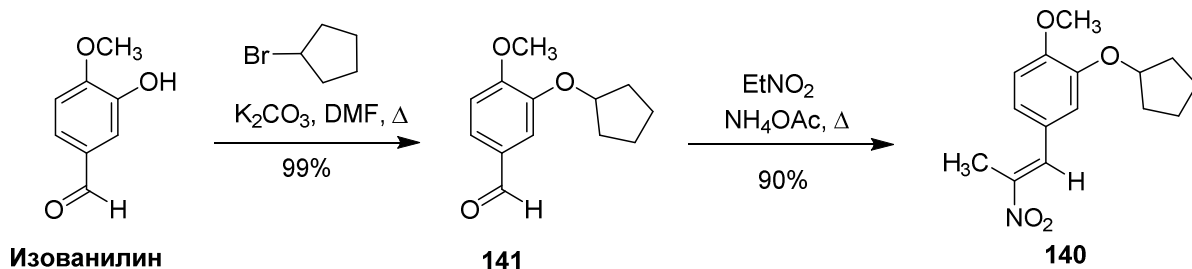
3.3.2.3 Этап 1: асимметрический синтез циклических нитронатов – общих предшественников целевых ингибиторов ФДЭ 4В СМРН, СМРІ и СМРО

В соответствии со Схемой 3.3.9, ключевыми интермедиатами в синтезе СМРН, СМРІ и СМРО являются хиральные нитронаты (+)-**132** и (–)-**132**, которые предполагалось собирать путем промотируемого кислотами Льюиса [4+2]-циклоприсоединения нитроалкена **140** с виниловыми эфирами $R^*O-CH=CH_2$.

На первом этапе был получен ранее не известный нитроалкен **140** (Схема 3.3.10). Для этого коммерчески доступный изованилин был проалкилирован цикlopентилбромидом в присутствии поташа с образованием альдегида **141**. Последний без выделения вводился в конденсацию с избытком нитроэтана с образованием необходимого нитроалкена **140** с общим выходом 90% из изованилина.

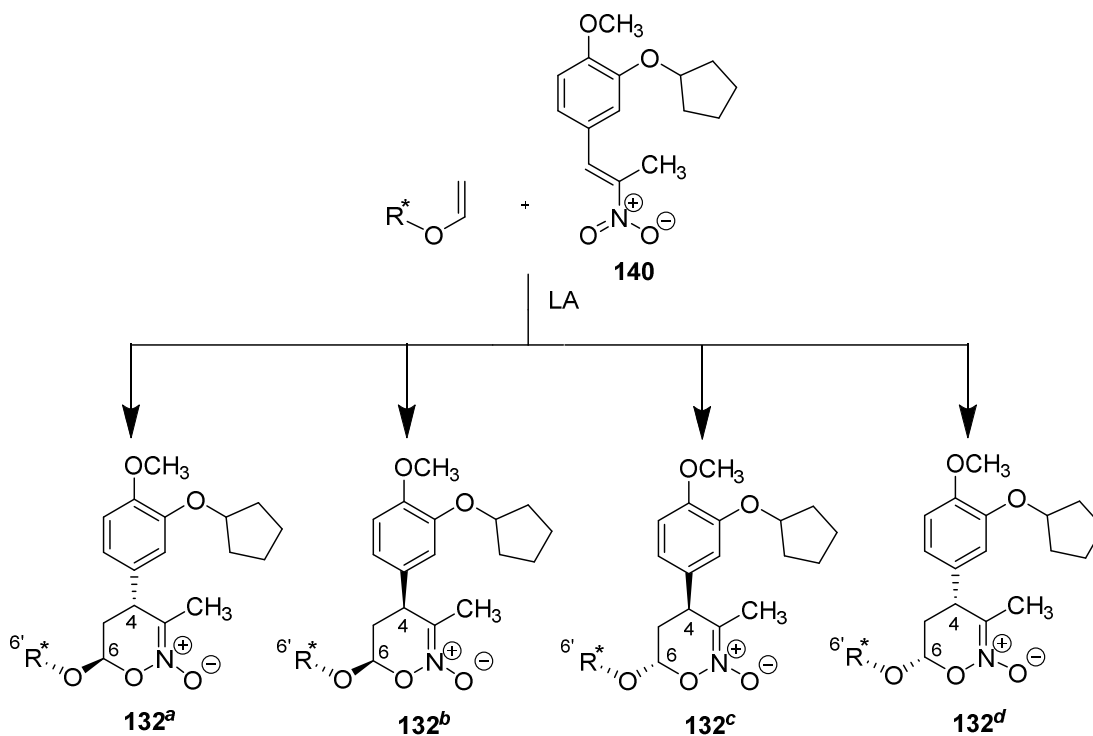
* Разработке полных асимметрических синтезов СМРН, СМРІ и СМРО предшествовали модельные исследования по диастереоселективному синтезу этих продуктов в рацемическом виде. Ввиду ограниченности объема диссертационной работы эти исследования здесь не обсуждаются, однако с ними можно ознакомиться в соответствующих печатных работах [245, 246].

Схема 3.3.10



Ключевым обстоятельством, влияющим на энантиомерную чистоту финального продукта, является стереоселективность реакции циклоприсоединения нитроалкена **140** с виниловым эфиром, несущим хиральную алкокси-группу R*. Теоретически такое циклоприсоединение может приводить к четырем диастереомерным циклическим нитронатам (**132^a**–**132^d**), изображенным на Схеме 3.3.11. Изомеры с различной относительной конфигурацией при C-4 и C-6 возникают в результате конкуренции *экзо*- и *эндо*-подходов диенофила к нитроалкену **140**. Изомерия по положениям C-6 и C-6' возникает вследствие конкуренции подходов хирального винилового эфира R*O-CH=CH₂ к различным сторонам плоскости нитроалкена **140**.

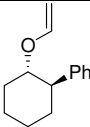
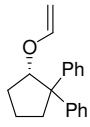
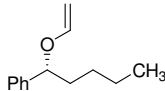
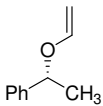
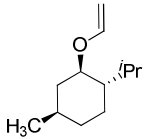
Схема 3.3.11



LA - кислота Льюиса R* - хиральная группа (6' - асимметрический центр в составе группы R*)

Для выявления наиболее эффективного хирального индуктора, была изучена реакция циклоприсоединения нитроалкена **140** с серией виниловых эфиров доступных хиральных спиртов (Таблица 3.3.5, Схема 3.3.12).

Таблица 3.3.5

№	Виниловый эфир	Условия (соотношение 140/LA)	Выход 132, %	Соотношение диастереомеров 132 ^a /132 ^b
1		SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -94°C (1.0 : 1.3) ^a	75	13.0 : 1.0
2		SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -94°C (1.0 : 1.5) ^a	92	5.0 : 1.0
3		SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -94°C (1.0 : 2.0)	82	2.6 : 1.0
4		SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -94°C (1.0 : 2.0)	78	2.2 : 1.0
5		SnCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -94°C (1.0 : 1.0)	50	1.0 : 1.0

^a Для модельных экспериментов использовались рацемические виниловые эфиры.

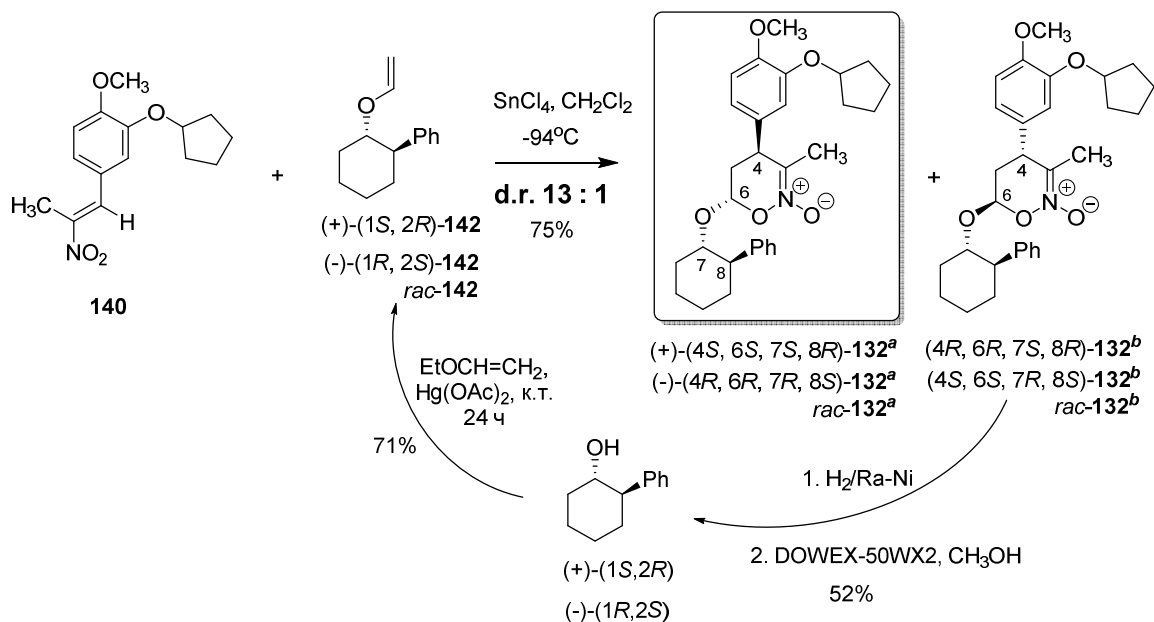
Из исследованных виниловых эфиров наибольшую стереоселективность давал виниловый эфир *транс*-2-фенилциклогексанола **142** – из четырех возможных диастереомеров, получались только два, причем один изомер **132^a** заметно преобладал (соотношение изомеров **132^a**/**132^b** = 13 : 1) и легко выделялся в чистом виде хроматографией (диастереомерный избыток более 98% по данным ¹H ЯМР 600 МГц). С помощью спектроскопии ЯМР удалось установить относительную конфигурацию заместителей в 1,2-оксазиновом цикле, которая для обоих выделенных изомеров оказалась 4,6-*транс*. Таким образом, реакция

циклоприсоединения с участием винилового эфира **142** протекает с исключительной *экзо*-селективностью и высокой фациальной селективностью.

С учетом результатов этих модельных исследований, в качестве хиральных вспомогательных групп (“chiral auxiliaries”) для асимметрического синтеза продуктов СМРН, СМРІ и СМРО были выбраны коммерчески доступные (+)- и (-)-*транс*-2-фенилциклогексанола.* Последние путем реакции перевинилирования с этилвиниловым эфиром в присутствии ацетата ртути были трансформированы в соответствующие виниловые эфиры (+)-**142** и (-)-**142** (аналогичным образом был получен рацемат **142** из рацемического *транс*-2-фенилциклогексанола).

Сочетание нитроалкена **140** с хиральными виниловыми эфирами (+)-**142** или (-)-**142** приводило стереоселективно к соответствующим нитронатам (+)-**132** или (-)-**132** с хорошим выходом после колоночной хроматографии (Схема 3.3.12).

Схема 3.3.12



Образующиеся в небольших количествах минорные фациальные изомеры **132^b** необходимо тщательно отделять от основных диастереомеров **132^a**, т.к. они в конечном итоге будут приводить к различным энантиомерам целевых продуктов.

* Синтез каждого из продуктов СМРН, СМРІ и СМРО проводился в трех вариациях – исходя из коммерчески доступных (+)-, (-)- и рацемического *транс*-2-фенилциклогексанола. Для каждой реакции на схемах приведены лучшие из выходов по трем сериям. Структурные формулы на Схемах относятся только к энантиомерам, полученным из (+)-*транс*-2-фенилциклогексанола.

Отметим, что каталитическое гидрирование минорных нитронатов **132^b** с последующим удалением азотистых продуктов сорбцией на кислой ионообменной смоле DOWEX-50WX2 позволяет вернуть часть исходно взятого хирального *транс*-2-фенилциклогексанола (Схема 3.3.12).

Таким образом, удалось синтезировать в граммовых количествах энантиомерно и диастереомерно чистые нитронаты (+)-**132^a** и (–)-**132^a** (а также рацемат **132^a**) – ключевые предшественники для получения целевых энантиомерно чистых ингибиторов ФДЭ 4В СМРН, СМРІ и СМРО.*

3.3.2.4 Этап 2: функционализация метильной группы в хиральных циклических нитронатах

Следующим этапом в полном синтезе целевых молекул стала функционализация боковой цепи при атоме С-3 в нитронатах (+)-**132^a** и (–)-**132^a**. В соответствии с предложенным подходом (см. Схему 3.3.9), для получения СМРН требовалось введение малонатного остатка, для СМРІ и СМРО – amino- и гидроксигрупп, соответственно.

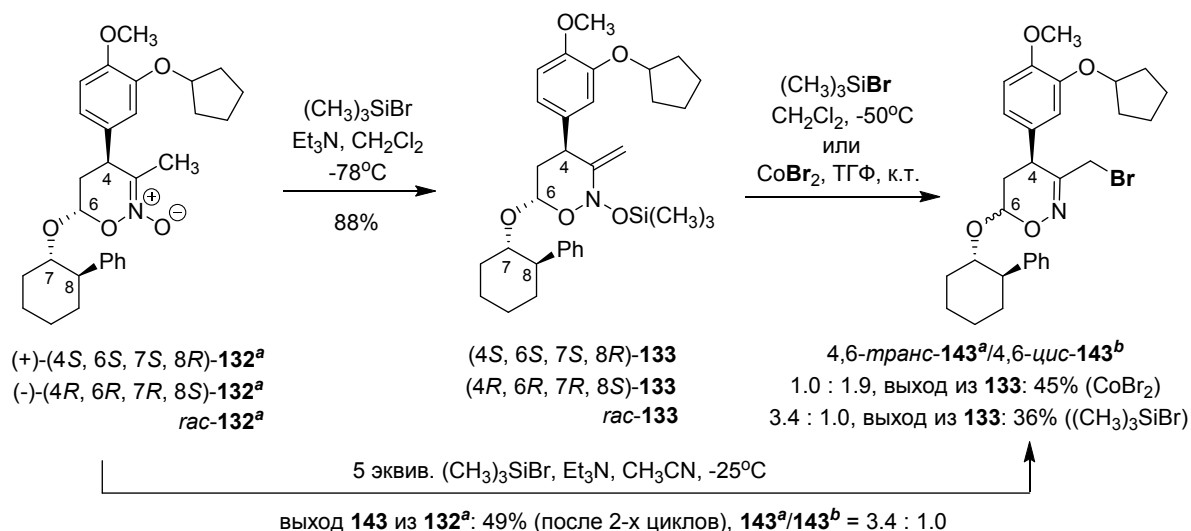
Для достижения этой цели была применена предложенная в настоящей работе стратегия функционализации нитронатов **1**. Как показано в разделе 3.1.4, наиболее удобным способом реализации этой стратегии на циклических нитронатах типа **1.2** является их силилирование в *N,N*-бис(окси)енамины **3** с последующим промотируемым кислотами Льюиса присоединением галогенид-анионов по кратной связи. В образующихся циклических эфирах оксимов **143** атом галогена может быть легко замещен на подходящую функциональную группу с помощью стандартных процедур.

Обработка нитронатов **132^a** системой триметилсилилбромид/триэтиламин в хлористом метиле при –30°C привела с высоким выходом к энантиомерным *N,N*-бис(окси)енаминам **133** (Схема 3.3.13). Взаимодействие енамина **133** с бромидом кобальта (II) дало целевой бромид **143** с умеренным выходом (45%), который, однако, представлял собой смесь 4,6-*транс*/4,6-*цис*-диастереомеров **143^a** и **143^b** в соотношении 1: 1.9, соответственно. При этом среди побочных продуктов

* Диастереомерный избыток в каждом случае более 98% (по данным анализа ¹Н ЯМР спектров на приборе Bruker Avance-600).

фиксирувалось значительное количество *транс*-2-фенилциклогексанола, что свидетельствует о расщеплении ацетального центра при атоме С-6 под действием кислоты Льюиса (CoBr₂).^{*} Скрининг других галогенидов металлов (CoCl₂, CoI₂, ZnBr₂, MgBr₂) не привел к удовлетворительному результату. В соответствующих экспериментах получались смеси диастереомерных бромидов **143^a**/**143^b** в соотношении, близком к эквимольному, а совокупный выход изомеров не превышал 30%.

Схема 3.3.13



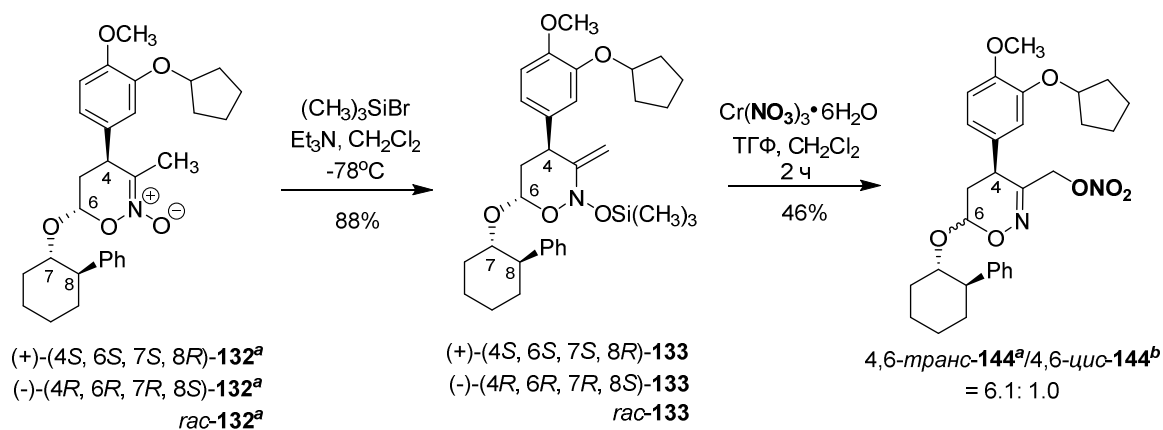
Неожиданно, реакция нитрозоацетата **133** с триметилсилилбромидом дала диастереомерные бромиды **143^a** и **143^b** в соотношении 3.4 : 1.0 с суммарным выходом 36% (Схема 3.3.13). Эта реакция могла быть совмещена с синтезом *N,N*-бис(окси)енамина **133** по схеме “one pot”. Так, силилирование энантиомерных нитронатов (+)-**132^a** и (-)-**132^a** избытком триметилсилилбромида с триэтиламином в CH₃CN привело к хиральным бромметил-оксазинам **143** с выходом около 33% при 58%-ой конверсии исходных нитронатов (возврат нитронатов **132^a** составил 42%) (Схема 3.3.13). Выделенные назад нитронаты **132^a** могли быть повторно запущены в процесс силилирования. После двух циклов экспериментальный выход целевых бромидов **143** составил 49% (на смесь диастереомеров **143^a** и **143^b**). Основной 4,6-*транс*-диастереомер **143^a** был отделен от минорного 4,6-*цис*-**143^b** методом колоночной хроматографии на силикагеле. Как и в случае минорного

^{*} Сравни с данными модельных исследований, приведенных в Таблице 3.1.7 в разделе 3.1.4.1 (стр. 131).

изомера нитроната **132^b**, из 4,6-*цис*-бромидов **143^b** путем каталитического гидрогенолиза мог быть регенерирован источник асимметрической индукции - *транс*-2-фенилциклогексанол (выход: 54%).

Невысокий выход и существенная эпимеризация центра С-6 побудила исследовать сочетание N,N-бис(окси)енаминов **133** с другими нуклеофилами, в частности нитрат-анионом. Действительно, взаимодействие энантиомерных енаминов **133** с нитратом хрома (см. раздел 3.1.4.2) проходило более гладко и приводило к нитрокси-замещенным 1,2-оксазинам **144** с приемлемым выходом и, что более важно, значительно меньшей степенью эпимеризации ацетального центра С-6 (соотношение 4,6-*транс*-**144^a**/4,6-*цис*-**144^b** составляет 6.1 : 1) (Схема 3.3.14). Чистые 4,6-*транс*-диастереомеры ((4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**144^a** и (4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**144^a**) получены путем перекристаллизации из метанола.

Схема 3.3.14



Таким образом, на этом этапе была успешно осуществлена функционализация метильной группы в хиральных нитронатах (+)-**132^a** и (-)-**132^a** и получено два типа оптически чистых предшественников (бромиды **143** и нитраты **144**) для дальнейшего синтеза целевых хиральных ингибиторов СМРН, СМРІ и СМРО.

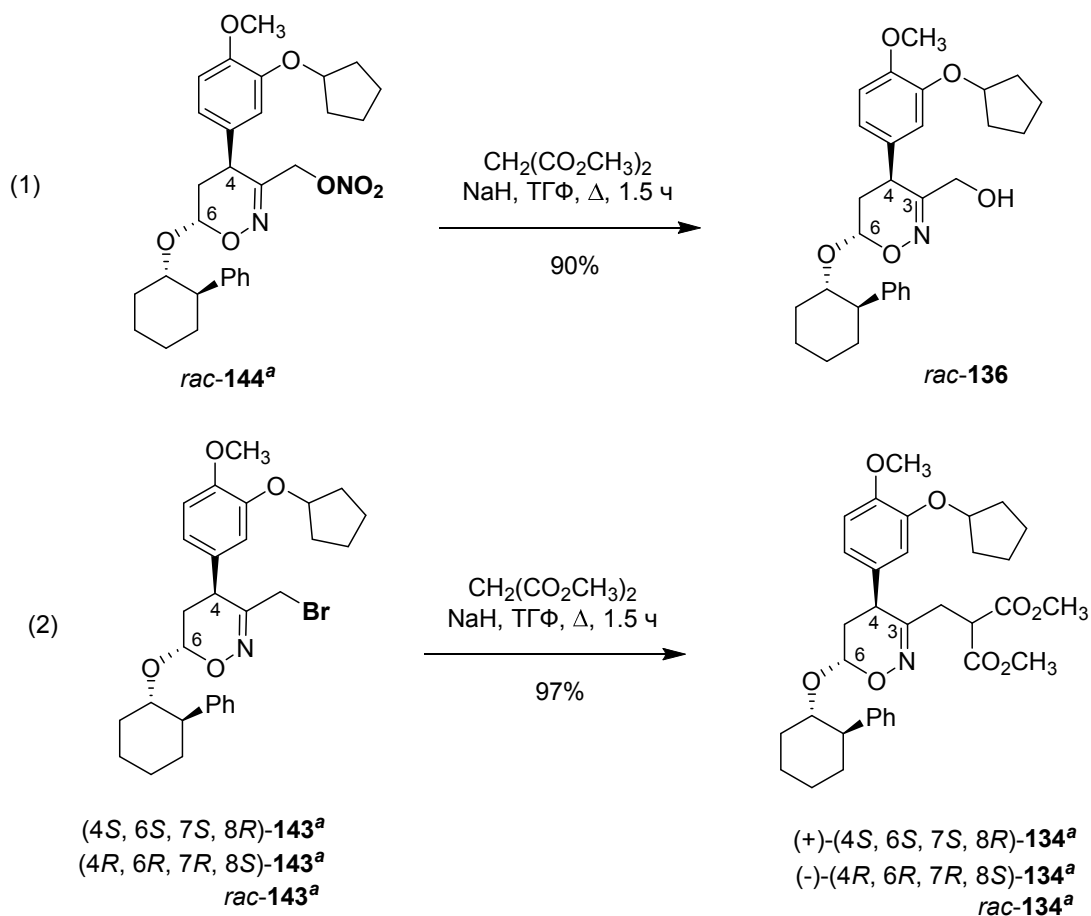
3.3.2.5 Синтез (+)- и (-)-СМРН. Установление абсолютной стереохимии полученных продуктов

Стратегия трансформации бромметил-замещенных 1,2-оксазинов **31** в пирролизидиноны **113** через малонаты **52** уже обсуждалась в разделе 3.2.2.2

диссертационной работы (см. Схему 3.2.18). Эта схема была применена для получения целевых пирролизидинов (+)- и (-)-СМРН из интермедиатов, полученных на предыдущей стадии.

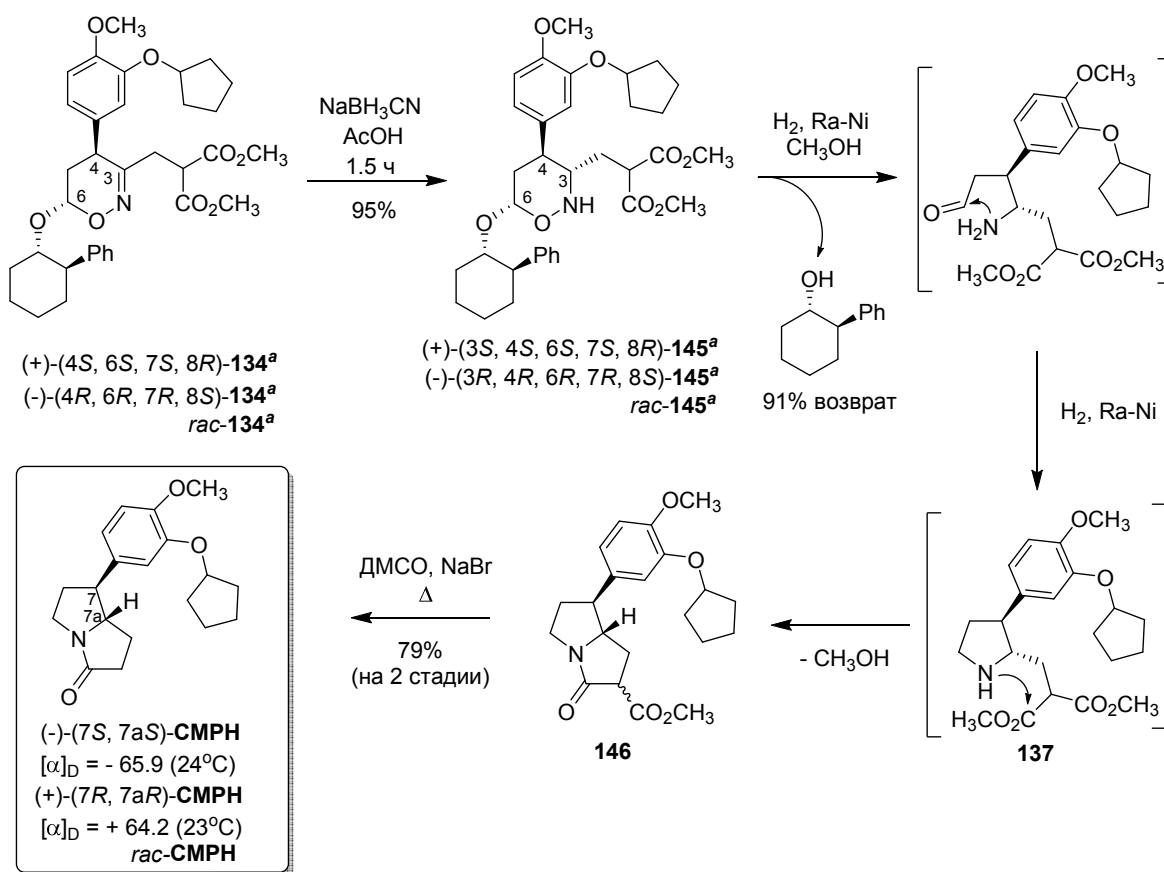
К сожалению, попытки осуществить нуклеофильное замещение нитрокси-группы в нитратах **144^a** на малонат-анион не привели к успеху. В соответствующем эксперименте вместо продукта нуклеофильного замещения было зафиксировано образование лишь гидроксиметил-замещенного продукта **136** (Схема 3.3.15, уравнение (1)), очевидно, образующегося в результате атаки малонат-аниона по нитро-группе (о подобных процессах см. [247]). В то же время, нуклеофильное замещение атома брома в 1,2-оксазинах **143^a** на остаток диметилмалоната с хорошими выходами приводило к дигидрооксазинам (+)-**134^a** или (-)-**134^a** (Схема 3.3.15, уравнение (2)).

Схема 3.3.15



Для восстановления дигидро-1,2-оксазинов **134** была применена двухступенчатая процедура, обеспечивающая высокую стереоселективность при образовании стереоцентра при атоме С-3 (Схема 3.3.16). Восстановление каждого из энантиомерных 1,2-оксазинов **134^a** цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте практически с количественным выходом дает соответственно тетрагидрооксазины (+)-**145^a** и (–)-**145^a**. Как и ожидалось из стереохимической модели, предложенной в разделе 3.2.3, эти продукты образуются исключительно в виде диастереомеров с нужной 3,4-*транс*-конфигурацией заместителей ($^3J_{\text{H}(3),\text{H}(4)} = 10.3$ Гц).

Схема 3.3.16



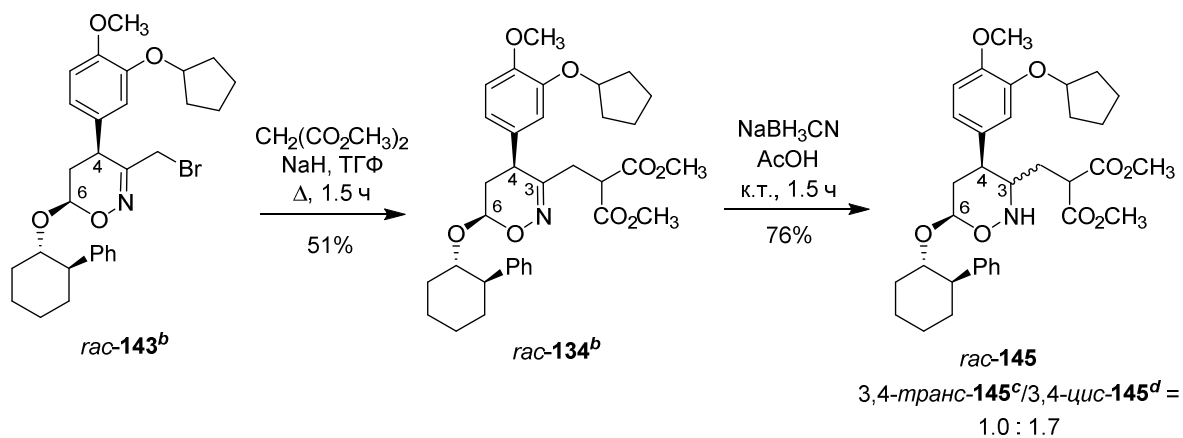
Каталитическое гидрирование каждого из энантиомерных тетрагидрооксазинов **145^a** на никеле Ранея приводит к смеси диастереомерных пирролизидинонов **146** (Схема 3.3.16). Механизм этого домино-процесса, вероятно, включает расщепление связи N–O, элиминирование *транс*-2-

фенилциклогексанола, восстановительную циклизацию в пирролидины **137** и их лактамизацию. Выход регенерированных хиральных (+) и (–)-*транс*-2-фенилциклогексанолов на этой стадии составляет 91% (Схема 3.3.16).

Декарбоксилирование пирролизидинонов **146** при кипячении во влажном диметилсульфоксиде с бромидом натрия приводило к целевым пирролизидинонам (+)-СМРН и (–)-СМРН с выходом 79% на две стадии из тетрагидрооксазинов **145**. Следует отметить, что углы оптического вращения энантиомеров СМРН, полученных в (+) и (–)-сериях практически равны по абсолютному значению и противоположны по знаку. При этом из (+)-**145** был получен (–)-СМРН, а из (–)-**145** – (+)-СМРН (Схема 3.3.16).

Также была исследована возможность использования минорного 4,6-*цис*-бромиды **143^b** (Схема 3.3.13) как предшественника энантимерно чистых продуктов СМРН. Однако, дигидрооксазин **134^b**, полученный из бромиды **143^b**, при восстановлении цианоборогидридом натрия, давал хроматографически неразделимую смесь диастереомерных тетрагидрооксазинов **145^c** и **145^d** (Схема 3.3.17).

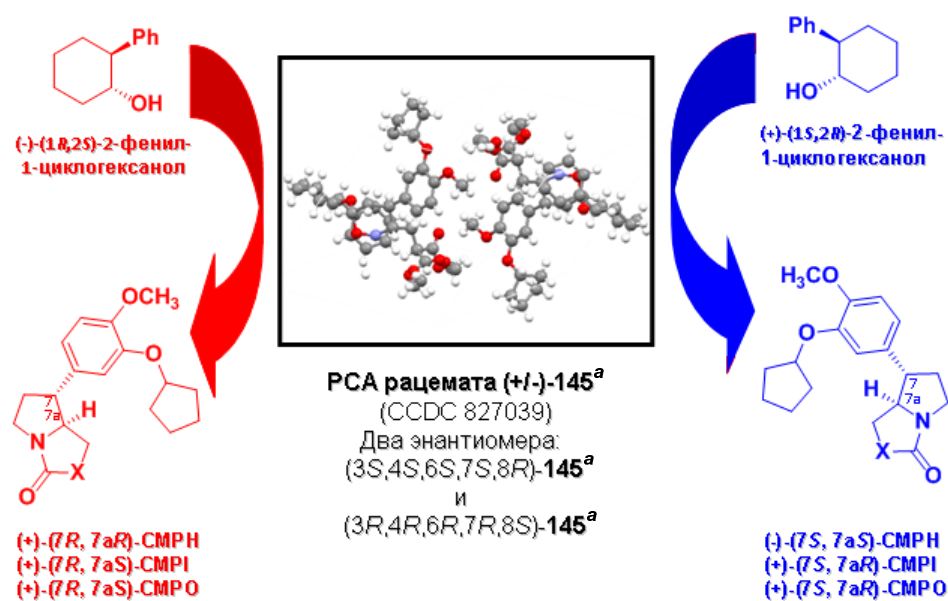
Схема 3.3.17



Несмотря на то, что энантиоселективный синтез пирролизидинона СМРН был завершен, установить абсолютную конфигурацию его (+)- и (–)-энантиомеров по имеющимся данным не представлялось возможным. Ни для одного из хиральных интермедиатов, равно как и для конечных (+) и (–)-СМРН не удалось получить кристаллы, пригодные для рентгеноструктурного анализа. Лишь когда вся

синтетическая последовательность была повторена на рацемическом *транс*-1,2-фенилциклогексаноле (Схемы 3.3.12-3.3.16, рацемическая серия), удалось получить данные PCA с кристаллов (+/-)-тетрагидрооксазина **145^a** (Рисунок 3.3.7). Это позволило достоверно определить относительную конфигурацию всех пяти стереоцентров в молекуле **145^a** и установить соответствие между абсолютной конфигурацией исходно взятого хирального *транс*-2-фенилциклогексанола и конечного энантиомера целевого продукта СМРН (см. Рисунок 3.3.7). Соответствие, показанное на Рисунке 3.3.7, справедливо и для энантиомеров СМРІ и СМРО.

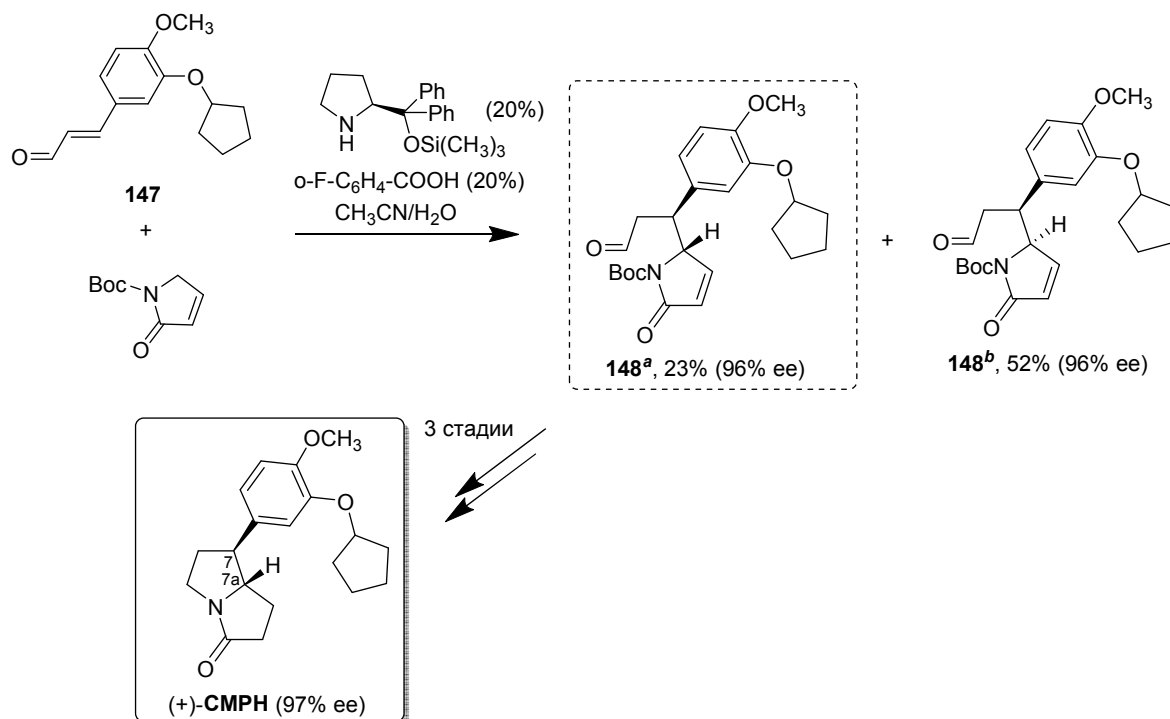
Рисунок 3.3.7



Стоит отметить, что параллельно с диссертационной работой, асимметрический синтез (–)-СМРН был реализован группой китайских ученых под руководством профессора Чена [248] с использованием органокаталитического присоединения Вос-защищенного 1*H*-пиррол-2(5*H*)-она к 3-ариленалу **147** (Схема 3.3.18). Однако, этот процесс приводил к смеси диастереомерных аддуктов **148^a** и **148^b** (d.r. 2.3 : 1.0), в которой необходимый для получения продукта (–)-СМРН изомер **148^a** присутствовал в качестве минорного. По этой причине, эффективность предложенного авторами синтеза существенно уступает схеме, разработанной в настоящей диссертационной работе. Кроме того, в вышеупомянутой работе

китайских ученых [248] была ошибочно установлена абсолютная конфигурация стереоцентров в полученном (–)-СМРН, о чем было позднее сообщено в корректирующей статье [249] со ссылкой на исследования автора настоящего диссертационного исследования [250].

Схема 3.3.18



Таким образом, в результате этой части работы впервые синтезированы оба энантиомера СМРН – известного ингибитора ФДЭ 4В – и достоверно установлена их абсолютная стереохимия. Предложенный асимметрический синтез (+)- и (–)-СМРН включает 9 стадий (8 стадий в самой длинной линейной последовательности) и приводит к целевым продуктам с общим выходом около 16%.

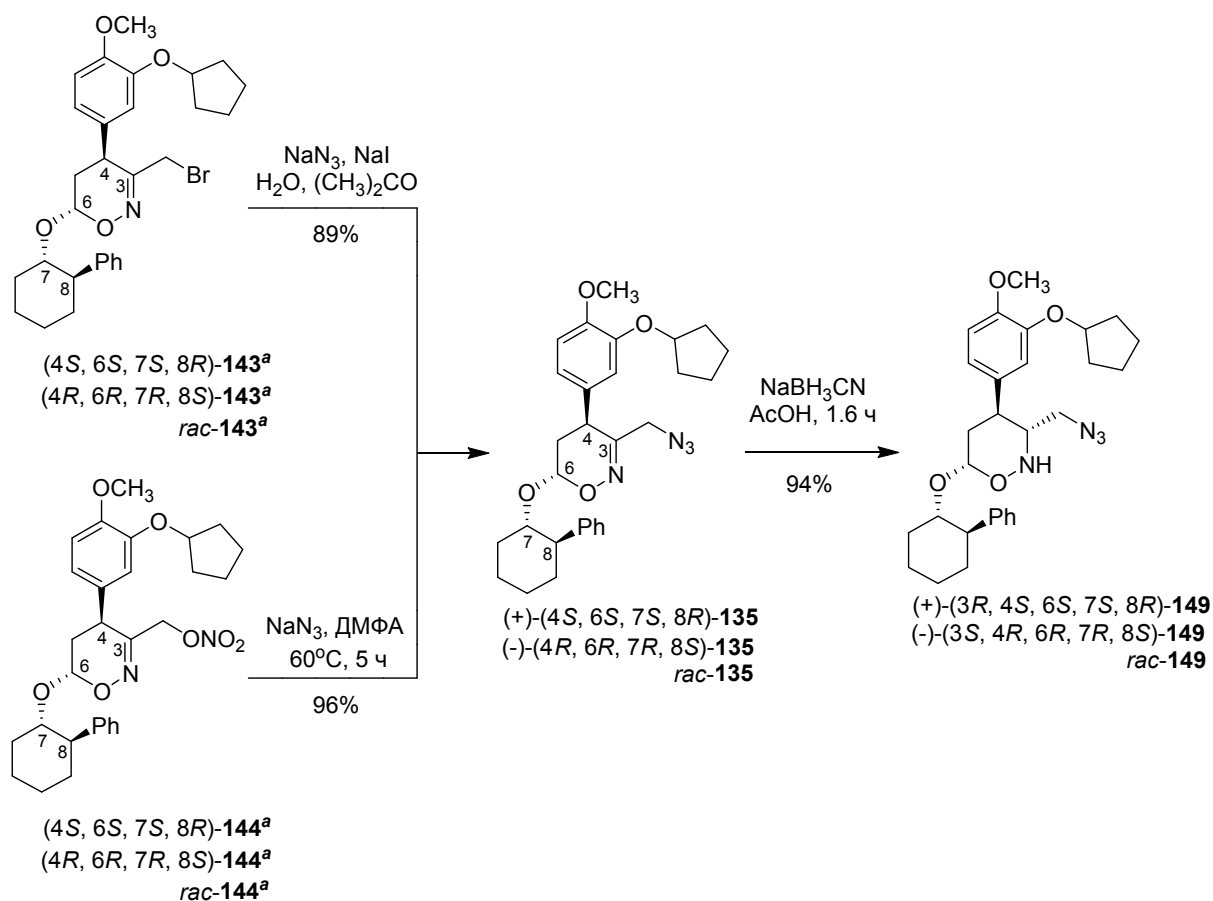
3.3.2.6 Асимметрический синтез пирролоимидазолидинона СМРІ

Оптически чистые бромиды **143** и нитро-эфиры **144** были использованы в качестве ключевых интермедиатов в асимметрическом синтезе ингибиторов ФДЭ 4В СМРІ в соответствии с общей стратегией, показанной на Схеме 3.3.9.

Для синтеза энантиомеров пирролоимидазолидинона СМРІ (Схема 3.3.19) необходимо заместить уходящую группу в интермедиатах **143** или **144** на амино-

группу, в качестве эквивалента которой был использован азид-анион. Оказалось, что необходимые энантиомерные азиды могут быть получены как из бромидов **143^a**, так и из нитратов **144^a**. В первом случае реакция замещения проводилась при действии азид натрия в присутствии каталитического количества (20 мольных %) NaI в водном ацетоне при комнатной температуре. В случае нитратов **144^a** замещение нитрокси-группы на азид-анион успешно осуществлялось в ДМФА при умеренном нагревании (выход: 96%). В обоих случаях соответствующие 3-азидометил-замещенные 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазины **(4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-135** и **(4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-135** были выделены с высокими выходами (Схема 3.3.19).

Схема 3.3.19

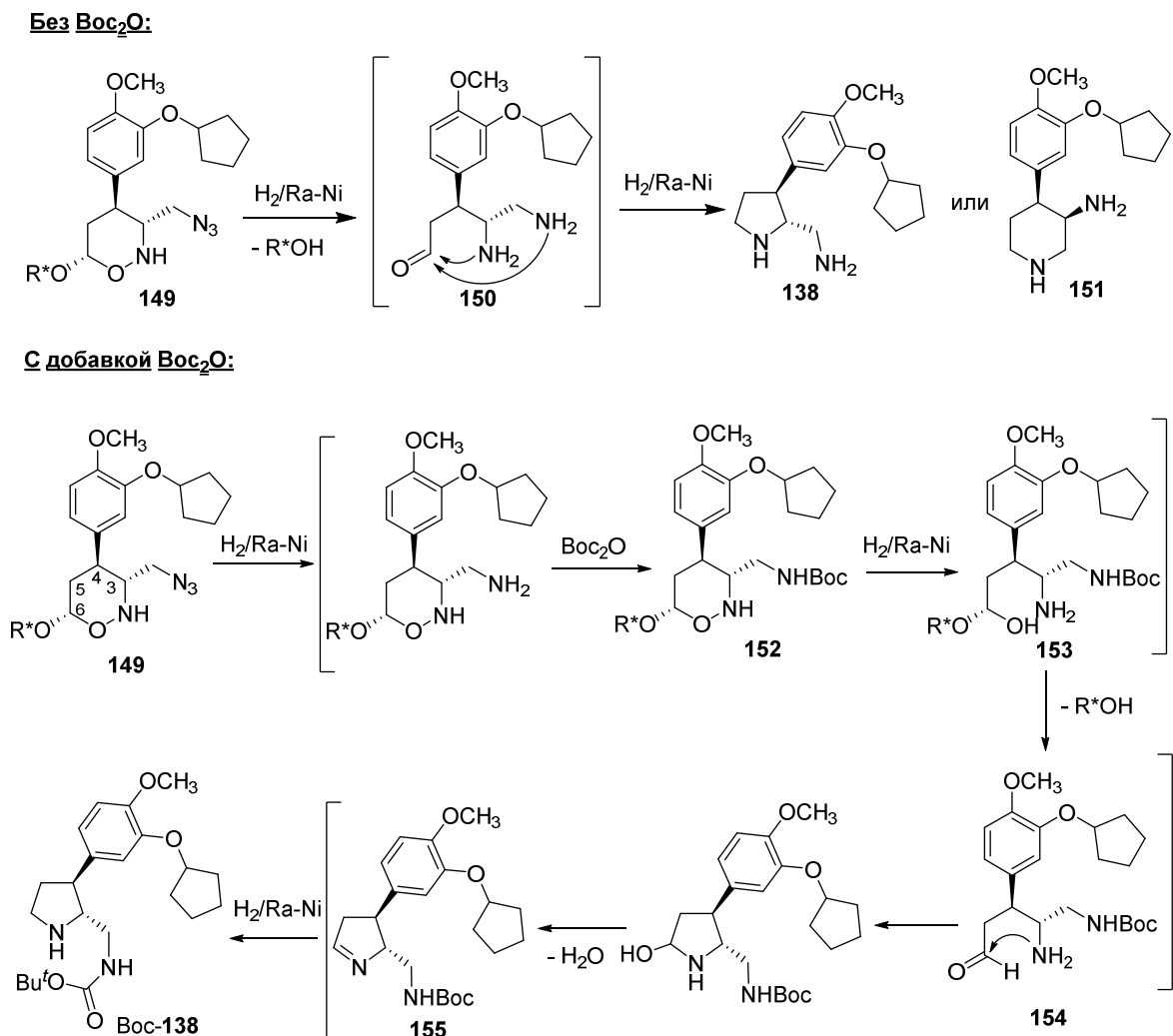


На следующей стадии, как и в синтезе СМРН стереоселективное формирование нового стереоцентра при атоме С-3 было достигнуто путем восстановления оксимино-группы цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте. Результирующие кристаллические тетрагидрооксазины **(+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-149** и

(–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**149** были получены в виде индивидуальных стереоизомеров с нужной 3,4-*транс*-конфигурацией стереоцентров ($K_{\text{ССВ}}^3 J_{\text{H3,H4}} = 11.0$ Гц).

Заключительным этапом в синтезе целевого ингибитора СМРІ стало восстановление 1,2-оксазинового кольца в полупродуктах (+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**149** и (–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**149** до пирролидинового цикла (см. Схему 3.3.20).

Схема 3.3.20

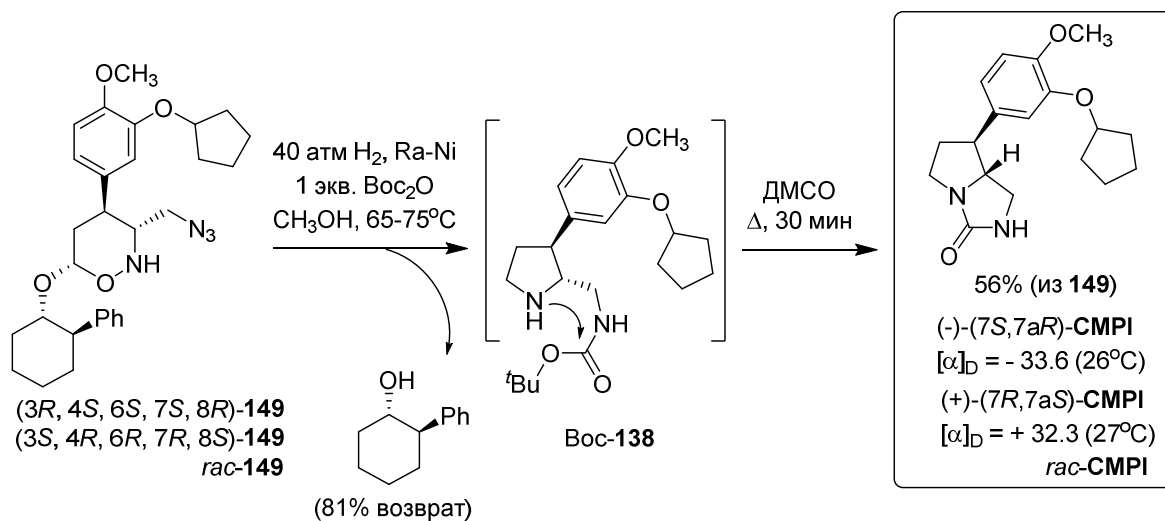


В отличие от рассмотренного выше восстановления малонатов **145** (Схема 3.3.16), гидрирование тетрагидрооксазинов **149**, содержащих азидометильную группу при атоме С-3, может протекать неоднозначно (Схема 3.3.20, верхняя часть). В этом процессе можно ожидать генерацию в качестве интермедиата диаминоальдегида **150**, образующегося в результате последовательного

восстановления азидо-группы и N–O связи. Внутримолекулярное восстановительное аминирование интермедиата **150** в условиях гидрирования может приводить к образованию как необходимого пирролидина **138**, так и изомерного пиперидина **151** (Схема 3.3.20, верхняя часть).

Для предотвращения образования пиперидинового цикла, каталитическое гидрирование азида **149** велось в контролируемых условиях в присутствии одного эквивалента ди(*трет*)бутилдикарбоната (Вос₂О, Схема 3.3.20, нижняя часть). При проведении процесса при комнатной температуре и давлении водорода 40 атмосфер происходило селективное восстановление азидо-группы без затрагивания связи N–O, и в реакционной смеси фиксировался тетрагидро-1,2-оксазин **152**, имеющий Вос-защищенную первичную amino-группу (Схема 3.3.20, модельные исследования по подбору условий восстановления проводились на рацемате **149**). Увеличение температуры гидрирования приводило к расщеплению 1,2-оксазинового цикла и образованию Вос-защищенного диамина **154** (через интермедиат **153**), который претерпевал циклизацию только одним способом с образованием необходимого пирролидинового кольца (Схема 3.3.20). Пирролидин Вос-**138** являлся финальным продуктом гидрирования и в условиях реакции не превращался в пирролоимидазолон СМПИ. Эту циклизацию удалось осуществить лишь при кипячении в ДМСО (Схема 3.3.21).

Схема 3.3.21



С использованием вышеописанной процедуры из тетрагидрооксазина (+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**149** был получен оптически чистый продукт (–)-(7*S*,7*aR*)-СМРІ, а из (–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**149** – его энантиомер (+)-(7*R*,7*aS*)-СМРІ с выходом около 56% (Схема 3.3.21). Регенерация хиральных (+)- и (–)-*транс*-2-фенилциклогексанолюв составила 81%. Таким образом, впервые осуществлен синтез обоих энантиомеров высокоактивного ингибитора фосфодиэстеразы 4В СМРІ исходя из доступных предшественников в 8 стадий с общим выходом около 11%. Для сравнения, предыдущий синтез рацемата *rac*-СМРІ включал 10 стадий, был недиастереоселективным (ключевой интермедиат получался в виде эквимолярной смеси диастереомеров) и давал целевой продукт с общим выходом всего 2% [189].

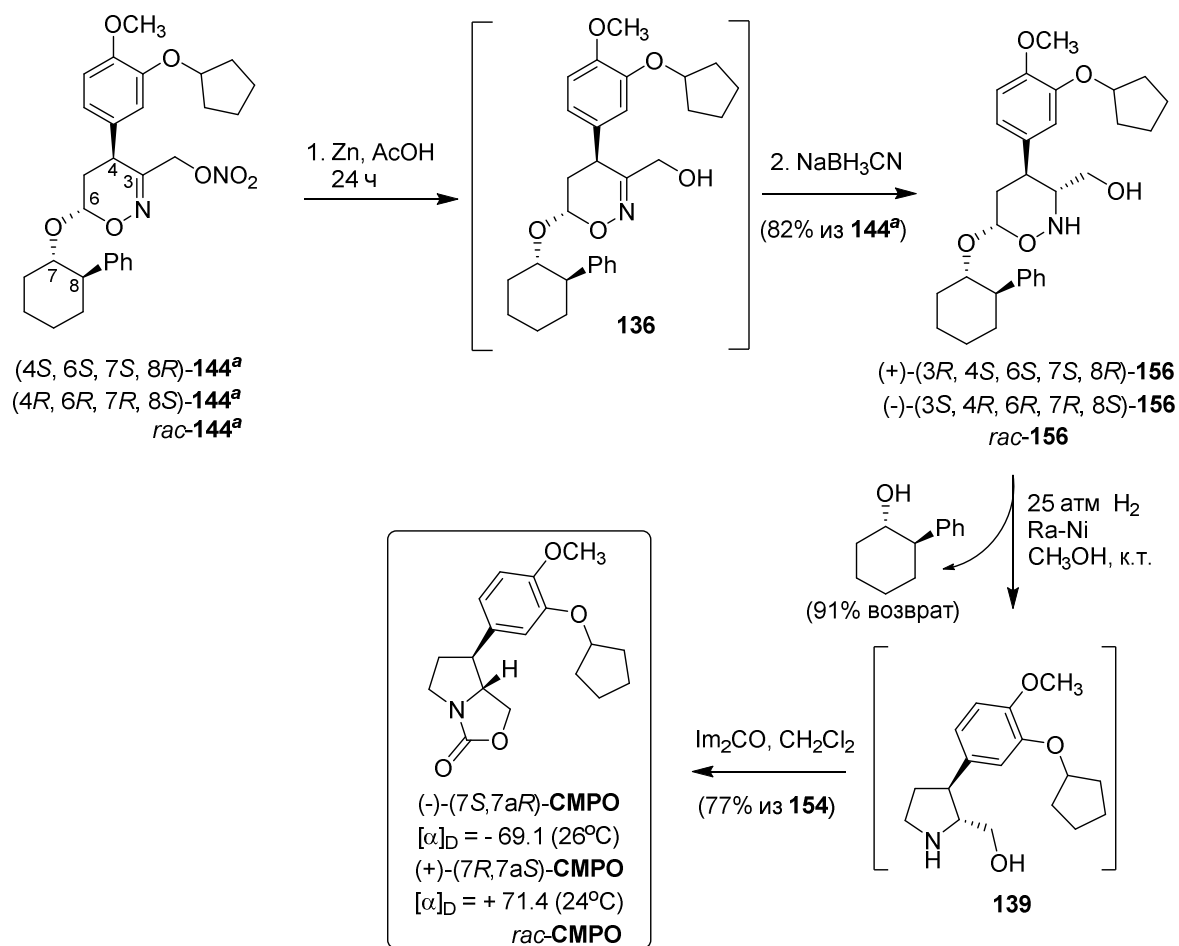
3.3.2.7 Асимметрический синтез пирролооксазолидинона СМРО

В соответствии с предложенной стратегией (Схема 3.3.9) ближайшими предшественниками энантиомеров пирролооксазолидинона СМРО являются 3-гидроксиметил-замещённые оксазины **136**. Последние предполагалось получать из синтезированных на предыдущих этапах хиральных бромидов **143^a** или нитратов **144^a**. К сожалению, прямое замещение брома на гидроксигруппу в бромоксазинах **143^a** под действием NaOH или Ag₂O в водной среде при комнатной температуре или при кипячении осуществить не удалось. В этих экспериментах не наблюдалось конверсии исходного субстрата. В то же время, целевые гидроксипроизводные **136** удалось получить путем восстановительного расщепления нитроксигруппы в нитратах **144^a** под действием цинка в уксусной кислоте (Схема 3.3.22). Последующее добавление в реакционную смесь цианоборогидрида натрия (без выделения **136**) приводило к восстановлению связи C=N в дигидро-1,2-оксазиновом цикле. В результате этих операций были получены тетрагидрооксазины (+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**156** и (–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**156** с общим выходом 82% из нитратов (4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**144^a** и (4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**144^a**, соответственно. Как и сходные продукты **145** и **149**, тетрагидрооксазины **156** выделялись исключительно в виде 3,4-*транс*-изомеров ($K_{\text{CCB}}^3 J_{\text{H3-H4}} = 10.9 \text{ Гц}$).

Каталитическое гидрирование тетрагидрооксазинов (+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**156** и (–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**156** на никеле Ранея в соответствующие пролинолы **139**

протекало гладко и не требовало использования защитных групп (Схема 3.3.22). На этой стадии также возвращался исходно взятый хиральный *транс*-2-фенилциклогексанол (выход: 91%). Оптически чистые пролинолы **139** без дополнительной очистки были превращены в целевые энантиомеры СМРО действием карбонилдиимидазола в хлористом метиле. В результате из тетрагидро-1,2-оксазина (+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**156** был получен продукт (-)-(7*S*,7*aR*)-СМРО, а из (-)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**156** – его энантиомер (+)-(7*R*,7*aS*)-СМРО с выходом 77%.

Схема 3.3.22



Таким образом, общий выход энантиомерно чистых (-)-(7*S*,7*aR*)-СМРО и (+)-(7*R*,7*aS*)-СМРО составил 15% на 7 стадий (из изованилина).

3.3.2.8 О структуре и энантиомерной чистоте продуктов СМРН, СМРІ, СМРО и их синтетических предшественников

Химическая и энантиомерная чистота фармсубстанций имеет ключевое значение при изучении их биологической активности. Поскольку для всех полученных продуктов проводились исследования ингибирующей активности фосфодиэстеразы ФДЭ 4В, вопросам их чистоты и индивидуальности было уделено особое внимание. Все спектральные характеристики энантиомерно чистых продуктов СМРН, СМРІ, СМРО находятся в полном соответствии с литературными данными для соответствующих рацематов [189]. Кроме того, физико-химические и спектральные характеристики синтезированных в работе рацематов СМРН, СМРІ, СМРО также совпадают с литературными данными. Дополнительно, относительная стереохимия финальных продуктов была подтверждена данными двухмерной спектроскопии ЯМР NOESY (характеристические корреляции см. в Экспериментальной части). Строение ранее не описанных полупродуктов **132-136**, **143-145**, **149** и **156** подтверждено данными одномерной (^1H и ^{13}C) и двумерной (COSY, HSQC, NOESY) ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК-спектроскопии и элементным анализом.

Углы оптического вращения в парах (–)-СМРН/(+)-СМРН, (–)-СМРІ/(+)-СМРІ и (–)-СМРО/(+)-СМРО практически равны по абсолютному значению и противоположны по знаку. Данные анализа энантиомерной чистоты, проведенного методом ВЭЖХ на хиральных фазах, а также условия разделения энантиомеров приведены в Таблице 3.3.6. Как видно из этих данных, полученные продукты характеризуются высокой степенью оптической чистоты (ее 96-99%). Кроме того, методом ВЭЖХ была дополнительно подтверждена высокая диастереомерная и химическая чистота полученных образцов энантиомеров СМРН, СМРІ, СМРО.

Таблица 3.3.6. Энантиомерный избыток и условия хроматографического
разделения энантиомеров CMPH, CMPI и CMPO

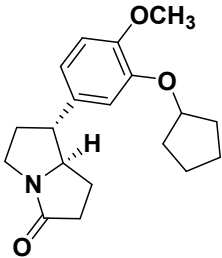
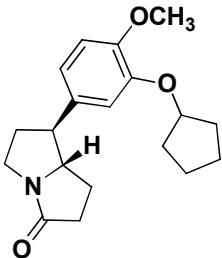
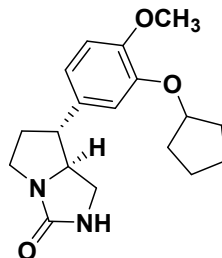
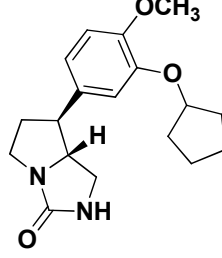
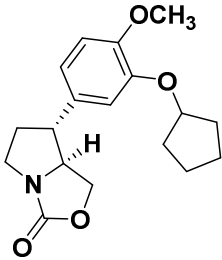
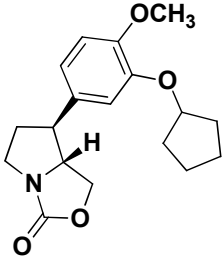
Структура	Энантиомерный избыток (ee), %	Время удерживания	Условия разделения энантиомеров
 (+)-(7R,7aR)-CMPH	99%	9.5 мин	колодка OD-3, элюент гексан/изопропанол 90 : 10, комнатная температура, 1 мл/мин
 (-)-(7S,7aS)-CMPH	98%	10.7 мин	-//-
 (+)-(7R,7aS)-CMPI	96%	10.6 мин	колодка IA-3, элюент гексан/изопропанол 90 : 10, комнатная температура, 1 мл/мин
 (-)-(7S,7aR)-CMPI	98%	12.7 мин	-//-

Таблица 3.3.6 (продолжение)

	99%	9.0 мин	колонка ІА-3, элюент гексан/изопропанол 90 : 10, комнатная температура, 1 мл/мин
(+)-(7R,7aS)-CMPO			
	97%	10.1 мин	-/-
(-)-(7S,7aR)-CMPO			

3.3.2.9 Биологические исследования энантиомеров и рацематов CMPI, CMPI, CMPO на ингибирование фосфодиэстеразы подтипа 4B *in vitro* и *in silico*

Синтезированные образцы энантиомерно чистых и рацемических субстанций CMPI, CMPI и CMPO были изучены на ингибирование процесса гидролиза циклического аденозинмонофосфата под действием ФДЭ 4B1 *in vitro*. В соответствующих экспериментах были проведены энзиматические реакции между флуоресцентным субстратом ФАМ-цАМФ (2-(6-[флуоресценил]аминогексил-карбомойл)аденозин-3,5-циклический монофосфат), ферментом ФДЭ 4B1 и исследуемым ингибитором в буферном растворе (диапазон изученных концентраций ингибитора от 10 мкМ до 0.3 нМ, 10 измерений). Определение ингибирующей активности лиганда (концентрации полу-ингибирования IC₅₀) производилось методом поляризации флуоресценции (возбуждение при 485 нм, испускание при 528 нм) в ходе энзиматической реакции.* Результаты исследования суммированы в Таблице 3.3.7.

* Исследование было проведено коллегами д-ром Г. Жху из фирмы BPS Bioscience (США) и д-ром С. Жерардом из университета Реймса (Франция).

Таблица 3.3.7

Соединение	IC ₅₀ (ФДЭ 4В1)
(–)-(7 <i>S</i> , 7 <i>aS</i>)-СМРН	84 нМ
(+)-(7 <i>R</i> , 7 <i>aR</i>)-СМРН	161 нМ
(–)-(7 <i>S</i> , 7 <i>aR</i>)-СМРІ	15 нМ
(+)-(7 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-СМРІ	150 нМ
<i>rac</i> -СМРІ	27 ^a нМ
(–)-(7 <i>S</i> , 7 <i>aR</i>)-СМРО	35 нМ
(+)-(7 <i>R</i> , 7 <i>aS</i>)-СМРО	150 нМ
<i>rac</i> -СМРО	70, 75 ^a нМ
Ролипрам	175 нМ
Циломиласт	92 нМ

^a Литературные данные [189].

Как видно из данных в Таблице 3.3.7 все полученные соединения в наномолярной концентрации ингибируют фермент на 50%, и их активность заметно превышает активность штатного ингибитора ФДЭ 4В Ролипрам (IC₅₀ = 175 нМ). При этом (–)-энантиомеры более активны, чем (+)-энантиомеры (в два раза для СМРН, десять раз для СМРІ и пять раз для СМРО). Интересно, что активность (+)-СМРН, (+)-СМРІ и (+)-СМРО весьма близка (порядка 150 нМ, Таблица 3.3.7), что скорее всего свидетельствует о похожем характере связывания этих молекул с активным центром фермента.

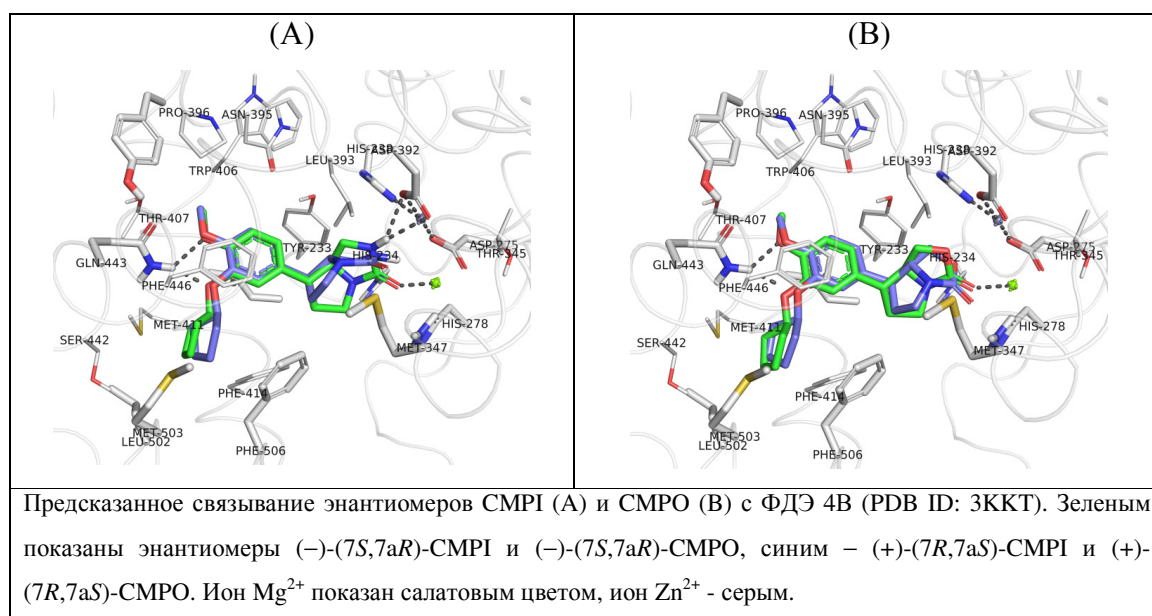
Для выяснения причин различной активности энантиомеров СМРН, СМРІ и СМРО было проведено моделирование их связывания с ФДЭ 4В *in silico* методом молекулярного докинга (программа AutoDock Vina).^{*} На Рисунках 3.3.8 (А) и (В) представлены рассчитанные модели связывания энантиомеров СМРІ и СМРО с ФДЭ 4В1. Все энантиомеры образуют похожие липофильные взаимодействия между остатком катехолового эфира и аминокислотами Phe414, Phe446, Phe506,

^{*} При проведении молекулярного докинга использована известная кристаллографическая структура комплекса ФДЭ 4В (ЗККТ), взятая из базы данных протеинов PDB. Расчеты проводились с использованием программного обеспечения Autodock Vina (Scripps Research Institute), подготовка структур макромолекул осуществлялась с помощью пакета MGL Tools. Расчеты проведены в сотрудничестве с к.х.н. В. И. Чупахиным (Лаборатория медицинской химии, Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова).

Met411, Met503, Ile410, Tyr233 и Thr407 в активном центре фермента. Однако, соединения по-разному взаимодействуют с ионом Mg^{2+} , а также аминокислотами, координированными ионами цинка Zn^{2+} и Mg^{2+} – His234, His238, His278, Asp275 and Asp392. Так, (–)-(7*S*,7*aS*)-CMPH, (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPI и (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPO координируются карбонильной группой с ионом Mg^{2+} , в то время как для их энантиомеров такое взаимодействие не имеет места (Рисунки 3.3.8 (А) и (В)). Наличие этой координации, по-видимому, объясняет бóльшую активность (–)-энантиомеров изучаемых ингибиторов по сравнению с их (+)-энантиомерами. В случае имидазолидинона (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPI NH-группа дополнительно образует водородную связь с остатком Asp392. Это может быть причиной более высокой активности (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPI по сравнению с (–)-(7*S*,7*aS*)-CMPH и (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPO, которые не могут выступать в качестве доноров водородной связи.

Таким образом, идентифицирован наиболее активный ингибитор ФДЭ 4В1 (имидазолидинон (–)-(7*S*,7*aR*)-CMPI), который по активности существенно превосходит штатные ингибиторы ФДЭ 4В Ролипрам и Циломиласт. Этот продукт, а также (–)-энантиомеры двух других ингибиторов ФДЭ 4В ((–)-CMPH и (–)-CMPO) перспективны для дальнейших исследований специфической терапевтической активности и токсичности.*

Рисунок 3.3.8



* Соединение (–)-CMPH (Пирромиласт) недавно было включено в программу доклинических исследований Минпромторга РФ ФАРМА-2020.

Также стоит отметить, что предложенная в работе компьютерная модель связывания СМРН, СМРІ и СМРО с ФДЭ 4В (Рисунок 3.3.8) может быть использована для дальнейшей разработки новых высокоактивных ингибиторов этого фермента.

Таким образом, в результате выполнения этой части работы предложена общая стратегия асимметрического синтеза бициклических производных пирролидина (пирролизидинонов, пирролоимидазолидинонов и пирролооксазолидинонов) исходя из нитроэтана с использованием оригинального процесса α -С–Н функционализации хиральных шестичленных циклических нитронатов. С помощью этой стратегии впервые осуществлены полные асимметрические синтезы всех энантиомеров трех высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипа 4В СМРН, СМРІ и СМРО – аналогов лекарственных препаратов Ролипрам и Циломиласт. С помощью метода РСА достоверно установлена абсолютная конфигурация стереоцентров в энантиомерах продуктов СМРН, СМРІ и СМРО, а также соответствие между абсолютной конфигурацией этих продуктов и конфигурацией исходно взятого хирального вспомогательного реагента ((+)- или (-)-*транс*-2-фенилциклогексанола). Проведены исследования синтезированных энантиомеров и рацематов полученных продуктов СМРН, СМРІ и СМРО на ингибирование фосфодиэстеразы подтипа ФДЭ 4В. Показано, что полученные субстанции ингибируют ФДЭ 4В1 в наномолярной концентрации ($IC_{50} = 15 - 150$ нМ), при этом активность (-)-энантиомеров заметно выше, чем активность (+)-энантиомеров. С помощью метода молекулярного докинга предложена теоретическая модель связывания молекул СМРН, СМРІ и СМРО с активным центром ФДЭ 4В, объясняющая наблюдаемую разницу в активности их энантиомеров. Данная модель может быть в дальнейшем использована для рационального дизайна новых высокоактивных ингибиторов ФДЭ подтипа 4В. Наиболее активные из энантиомеров, по активности существенно превосходящие штатные ингибиторы ФДЭ 4В (Ролипрам и Циломиласт), представляют интерес для дальнейших доклинических исследований специфической фармакологической активности и токсичности.

4. Экспериментальная часть

Все реакции проводились в стандартной химической посуде, высушенной при 150°C. Каталитическое гидрирование при повышенном давлении проводили в стальном автоклаве с внешним нагревом и перемешиванием. Реагенты и растворители были перегнаны над осушителями (указаны в скобках): триэтиламин (CaH_2), триметилсилилбромид (CaH_2), хлористый метилен (CaH_2), 1,2-дихлорэтан (CaH_2), тетрагидрофуран (Na/бензофенон), трихлорэтилен (CaH_2), диэтиловый эфир (LiAlH_4), диметилформамид (CaH_2), ацетонитрил (CaH_2), AcBr (CaH_2), Ac_2O (CaH_2). Ледяная уксусная кислота и ДМСО были очищены двойной перекристаллизацией. Растворители для хроматографии (этилацетат, гексан), метанол (для реакций гидрирования и хроматографии), пентан, хлороформ, трет-бутилметилловый эфир, толуол, диоксан, и трифторуксусную кислоту перегоняли без осушителей. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AC-200, VM-250, AM-300 и DRX-500 при комнатной температуре (если не указано иное). Химические сдвиги приведены относительно сигналов растворителя (^1H и ^{13}C), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (^{11}B), $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (^{29}Si), NH_3 (^{14}N), CFCl_3 (^{19}F) как стандарта в м.д. Константы спин-спинового взаимодействия (J) и ширина сигнала на полувысоте ($\Delta\eta_{1/2}$) приведены в герцах. Принятые сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (дублет дублетов), ддд (дублет дублетов дублетов), м (мультиплет). Для установления относительной конфигурации стереоцентров в стереоизомерах проводилось полное отнесение сигналов (^1H , ^{13}C) по двумерным спектрам (COSY для корреляций ^1H - ^1H и HSQC для прямых корреляций ^1H - ^{13}C), затем определялось пространственное расположение атомов водорода по двумерным спектрам NOESY (характеристические корреляции приведены в описании соответствующих спектров). Инфракрасные спектры регистрировали на приборе Bruker "ALPHA-T". Частоты характеристических полос приведены в см^{-1} , относительные интенсивности полос в спектрах обозначены как: с (сильная), ср (средняя), сл (слабая); вид полос: ш (широкая), пл (плечо). Масс-спектр высокого разрешения регистрировали на приборе MICROTOFF с ионизацией в электроспрее. Масс-спектры электронного удара зарегистрированы на приборе "Finigan MAT Incos 50" (70 эВ). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре JASCO P2000 на D-

линии натрия (концентрации c приведены в г/100 мл, значения $[\alpha]_D$ приведены в 10^{-1} град $\times$ см²/г). УФ-Вид спектры регистрировали на спектрометре Shimadzu UVmini-1240. Анализы методом ГХ-МС проводили на хроматографе Chromatec 5000 с хроматографической колонкой Agilent DB-1MS 122-0132. Анализы методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence на колонке с силика-гелем или указанной хиральной фазой. Элементные анализы выполнены в лабораториях микроанализа Института Органической химии и Института Элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова. Температуры плавления определяли на столике Кофлера и не корректировали. Анализ методом ТСХ проводили на пластинках “Merck” (SiO₂) с QF-254 индикатором. Визуализация проводилась под воздействием ультрафиолетового света, раствора нингидрина в этаноле или раствора смеси анисового альдегида и серной кислоты в этаноле. Препаративную жидкостную хроматографию проводили на колонках с силикагелем “Merck” (Kieselgel 230-400 mesh 60A).

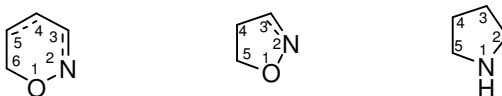
Коммерческие реагенты (Acros, Fluka, Sigma-Aldrich, Alfa Aesar): нитроэтан, бензальдегид, анисовый альдегид, *para*-хлорбензальдегид, *para*-фторбензальдегид, камфен, норборнен, триметилбромсилан, циклопентен, триметилсилилтрифлат, циклогексен, изобутилен, 1-пентен, этилвиниловый эфир, метоксипропен, SnCl₄, CaH₂, *para*-бромстирол, метилметакрилат, триметилсульфоксоний иодид, 2-нитропропан, 1-нитропропан, азидотриметилсилан, бензиламин, пиперазин, этилендиамин, этаноламин, *N*-метиламид метионина, трис(аминоэтил)амин, фторид тетрабутиламмония, бромид тетрабутиламмония, азид натрия, бромид бензилцинк (раствор в толуоле), диэтилцинк (раствор в толуоле), бромид 4-метоксифенилмагния (раствор в тетрагидрофуране), диметилмалонат, ацетилацетон, метиловый эфир цианоуксусной кислоты, фталимид калия, KCN, трифенилфосфин, *N*-метилимидазол, карбазол, 1-(4-метоксифенил)пиперазин, *трет*-бутилат калия (“Aldrich”), *n*-бутиллитий (раствор в толуоле), PdCl₂(PPh₃)₂, бромангидрид бромуксусной кислоты, ацетилбромид, никель Ранея (50% суспензия в воде), ди(*трет*-бутил)дикарбонат, Pd-C (5% и 10% Pd), цианоборогидрид натрия, диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты, раствор HCl в диоксане (4 M), PtO₂, 3-метилбутаналь, трифторметансульфоксилота, DOWEX 50WX2-100, фенолбороновая кислота, цинковая пыль, метилвинилкетон, *трет*-бутилнитрит,

изованилин, *транс*-2-фенилциклогексано́л ((+)-, (-)-энантиомеры), цикlopентилбромид, гидрид натрия (60% в минеральном масле), карбонилдиимидазол, галогениды, нитраты, трифлаты и перхлораты металлов, ацетат кобальта (II), карбоновые кислоты, *N-трет*-бутоксикарбонил-глицил-глицил-глицин, трифлаты и перхлораты металлов, сульфат цинка.

Исходные 2-нитробутан [251], 1-фенилнитроэтан [252, 253], (2-нитропропил)бензол [254], 2-нитропропан-1-ол [255], этил 2-нитропропионат [256], метил 2-нитробутират [40], 2-нитробутен-2 (смесь *E,Z*-изомеров) [257], (*E*)-2-нитропроп-1-ен-1-ил бензоат [258], замещенные 2-метил-2-нитростиро́лы **4** [259], 1-бромнитроэтан [260] получали по известным процедурам.

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программы Gaussian 09. При разработке теоретических моделей в качестве начальных структур использованы геометрические данные РСА соединений близкой структуры. Для смоделированных таким образом структур проводилась геометрическая оптимизация, расчет ИК-спектра и термодинамических параметров с помощью указанных методов. В расчетных ИК-спектрах всех молекул нет мнимых частот. Расчеты NBO проводились с помощью модуля, встроенного в программу Gaussian 09.

При отнесении сигналов в спектрах ЯМР использована следующая нумерация атомов в гетероциклических системах:



Приставка “*rel*-” в названии рацемических соединений указывает на относительную конфигурацию стереоцентров.

4.1. Эксперимент к разделам 3.1.1 и 3.1.2

Синтез шестичленных циклических нитронатов **1.2a** [41], **1.2e** [24], **1.2f** [24], **1.2h** [41], **1.2l** [41], **1.2m** [41], **1.2m'** [41], [103], **1.2n** [102] проводили по известным процедурам исходя из соответствующих нитроалкенов и олефинов.

Общая методика получения шестичленных циклических нитронатов 1.2 (кроме 1.2m'). К раствору нитроалкена **4** (20 ммоль) и соответствующего олефина (30 ммоль) в хлористом метиле (35 мл) по каплям прибавляли SnCl_4 (2.34 мл, 20 ммоль) при -90°C (ацетон/жидкий азот) в атмосфере аргона. Полученную смесь выдерживали при указанной температуре в течение указанного промежутка времени, после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь 200 мл этилацетата и 200 мл насыщенного раствора Na_2CO_3 , и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×70 мл), органический слой промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 (70 мл), водой (70 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (2×70 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученный остаток перерастворяли в диэтиловом эфире с добавкой хлористого метилена и кристаллизовали при -20°C . Условия выдержки реакционных смесей для различных нитронатов: 30 минут при -90°C (нитронаты **1.2a-1.2c**, **1.2e**, **1.2f**, **1.2l**, **1.2m**), 24 часа при -30°C (нитронаты **1.2d**, **1.2g**, **1.2h**, **1.2k**, **1.2n**), 60 минут при -30°C (нитронаты **1.2j** и **1.2o**), 48 часов при -30°C (нитронат **1.2i**).^{*} Выходы полученных нитронатов **1.2** суммированы в главе “Обсуждение результатов” на Схеме 3.1.2. Ниже приведены характеристики ранее не описанных нитронатов **1.2**.

3,6,6-Триметил-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин 2-оксид (1.2b).

Т. пл. $114-115^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.37 и 1.43 (2 с, 6 H, 2 H_3C), 1.82 (с, 3 H, H_3C), 1.91 (дд, $J = 10.4, 13.8$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{акс}}\text{C}-5$), 2.06 (дд, $J = 8.2, 13.8$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{экв}}\text{C}-5$), 3.42 (дд, $J = 8.2, 10.4$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{акс}}\text{C}-4$), 3.77 (с, 3 H, H_3CO), 6.85 (д, $J = 7.9$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.08 (д, $J = 7.9$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): 22.2 и 27.8 (3 CH_3), 41.8 (C-5), 42.5 (C-4), 55.3 (H_3CO), 81.2 (C-6), 114.6 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$),

^{*} Оптимальное время и температура для каждого случая установлены на основе анализа конверсии исходного нитроалкена **4** методом ТСХ.

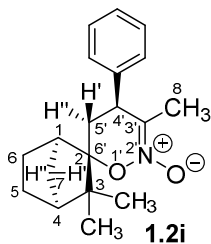
122.1 (C-3), 128.9 (*m*-C₆H₄OCH₃), 132.3 (*p*-C₆H₄OCH₃), 159.1 (=C-O). Вычислено для C₁₄H₁₉NO₃: Н, 7.68; С, 67.45; N, 5.62. Найдено: Н, 7.63; С, 67.44; N, 5.60.

3,6,6-Триметил-4-(4-хлорофенил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин 2-оксид (1.2с). Т. пл. 67-69°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.34 и 1.43 (2 с, 6 Н, 2 Н₃С), 1.92 (с, 3 Н, Н₃С), 1.90 (дд, *J* = 10.7, 13.5 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-5), 2.12 (дд, *J* = 8.5, 13.5 Гц, 1 Н, Н_{экв}С-5), 3.40 (дд, *J* = 8.5, 10.7 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4), 7.13 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 Н, C₆H₄Cl), 7.33 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 Н, C₆H₄Cl). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 19.0, 22.7 и 27.8 (3 CH₃), 40.1 (C-5), 43.6 (C-4), 80.7 (C-6), 122.1 (C-3), 129.3 и 129.7 (C₆H₄Cl), 133.3 и 138.6 (*p*-C₆H₄Cl и C-Cl). Вычислено для C₁₃H₁₆ClNO₂: Н, 6.36; С, 61.54; N, 5.52. Найдено: Н, 6.53; С, 61.88; N, 5.21.

3,4,6,6-Тетраметил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин 2-оксид (1.2d). Т. пл. 53-54°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.13 (д, *J* = 5.0 Гц, 3 Н, Н₃С), 1.29 и 1.31 (2 с, 6 Н, 2 Н₃С), 1.52 (дд, *J* = 10.3, 13.5, 1 Н, Н_{акс}С-5), 1.86 (дд, *J* = 7.4, 13.5 Гц, 1 Н, Н_{экв}С-5), 2.00 (с, 3 Н, Н₃С), 2.54 (м, 1 Н, Н_{акс}С-4). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 15.9, 18.3, 22.6 и 27.7 (4 CH₃), 30.2 (C-4), 40.0 (C-5), 80.6 (C-6), 124.1 (C-3). Вычислено для C₈H₁₅NO₂: Н, 9.62; С, 61.12; N, 8.91. Найдено: Н, 9.90; С, 61.40; N, 8.96.

***Rel*-(4*S*,4*aS*,8*aS*)-3-метил-4-фенил-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо(е) (1,2)-оксазин 2-оксид (1.2g).** Т. пл. 87-88°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.45-2.15 (м, 9 Н, НС-5 и 4 Н₂С), 1.87 (с, 3 Н, Н₃С), 3.33 (с, 1 Н, НС-4), 4.56 (с, 1 Н, НС-6), 7.15-7.36 (м, 5 Н, *o*-, *m*-, *p*-Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 18.6 (Н₃С), 19.9, 24.6, 27.4 и 28.7 (4 Н₂С), 42.3 (C-4), 55.4 (C-5), 78.9 (C-6), 121.0 (C-3), 126.5, 128.6 и 128.8 (*o*-, *m*-, *p*-Ph), 136.9 (*i*-Ph). Вычислено для C₁₅H₁₉NO₂: Н, 7.81; С, 73.44; N, 5.71. Найдено: Н, 7.80; С, 73.40; N, 5.81.

(1*R*,2*S*,4*S*,4'*S*)-3,3,3'-триметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро(бицикло[2.2.1]гепта-2,6'-[1,2]оксазин) 2'-оксид (1.2i). Т. пл. 143-145°C (с разл.). [α]_D = -38.0 (CHCl₃, с



= 1.0, 27°C). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): 0.90 и 1.14 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.24 (д, *J* = 10.6 Гц, 1 Н, НС-7), 1.29-1.44 и 1.55-1.67 (2 м, 4 Н, CH₂-5 и CH₂-6), 1.84 (с, 3 Н, CH₃-8), 1.80-1.89 (м, 2 Н, НС-4 и НС-5'), 2.30 (м, 2 Н, НС-7 и НС-5'), 2.47 (д, *J* = 4.2 Гц, 1 Н, НС-1), 3.53 (дд, *J* = 7.4, 10.7 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4'), 7.19 (д, *J* = 7.0 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 7.33 (т, *J* = 7.0 Гц, 1 Н, *p*-C₆H₅), 7.37 (т, *J* = 7.0

Гц, 2 Н, *m*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, HSQC): 17.2 (C-8), 22.4 и 23.7 (C-5 и C-6), 22.5 и 23.7 (2 CH₃), 33.4 (C-5'), 34.8 (C-7), 42.5 (C-1), 44.1 (C-4'), 44.9 (C-3), 49.3 (C-4), 92.3 (C-6'), 122.1 (C-3'), 127.6, 127.8 и 129.1 (*o*-, *m*-, *p*-C₆H₅), 140.6 (*i*-C₆H₅). Характеристические 2D NOESY взаимодействия: H_{ax}C-4'/HC-1. Вычислено для C₁₉H₂₅NO₂: С, 76.22; Н, 8.42; N, 4.68. Найдено: С, 75.92; Н, 8.27; N, 4.60.

***Rel*-(4*S*,4*aS*,7*aS*)-3-метил-4-фенил-4,4*a*,5,6,7,7*a*-гексагидроциклопента(е)-(1,2)-оксазин 2-оксид (1.2j).** Т. пл. 91-95°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.42-1.93 (м, 6 Н, 3 H₂C), 1.76 (с, 3 Н, H₃C), 2.32 (дд, *J* = 4.6, 5.3 Гц, 1 Н, HC-5), 3.47 (д, *J* = 4.6 Гц, 1 Н, HC-4), 4.81 (дт, *J* = 3.3, 5.3 Гц, 1 Н, HC-6), 7.08-7.31 (м, 5 Н, *o*-, *m*-, *p*-Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 19.1 (H₃C), 22.4, 30.4 и 31.9 (3 H₂C), 46.8 (C-5), 48.0 (C-4), 84.7 (C-6), 124.2 (C-3), 127.6, 128.2 и 129.1 (*o*-, *m*-, *p*-Ph), 140.1 (*i*-C₆H₅). Вычислено для C₁₄H₁₇NO₂: Н, 7.41; С, 72.70; N, 6.06. Найдено: Н, 7.41; С, 72.63; N, 6.00.

***Rel*-(4*R*,4*aS*,5*S*,8*aS*)-3-метил-4-фенил-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-5,8-метано-1,2-бензооксазин 2-оксид (1.2k).** Т. пл. 110-111°C. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.19-1.72 (м, 6 Н, 3 H₂C), 2.06 (с, 3 Н, H₃C), 2.27 и 2.31-2.45 (2 м, 3 Н, HC-5 и 2 HC), 3.57 (уш. с, 1 Н, HC-4), 4.06 (уш. с, 1 Н, HC-6), 7.18-7.36 (м, 5 Н, *o*-, *m*-, *p*-Ph). ¹³С ЯМР (CDCl₃): 19.7 (H₃C), 21.0, 26.1 и 34.3 (3 H₂C), 37.4 и 42.6 (2 HC), 44.0 и 44.2 (C-4 и C-5), 75.5 (C-6), 122.0 (C-3), 126.7, 128.9 и 128.7 (*o*-, *m*-, *p*-Ph), 136.9 (*i*-C₆H₅). Вычислено для C₁₆H₁₉NO₂: Н, 7.44; С, 74.68; N, 5.44. Найдено: Н, 7.40; С, 74.65; N, 5.13.

***Rel*-(4*S*,6*R*)-3-метил-4-(4-метоксифенил)-6-пропил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин 2-оксид (1.2o).** Т. пл. 73-75°C. ¹Н ЯМР (250 МГц, CDCl₃): 7.06 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.86 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.36 (м, 1 Н, HC-6), 3.78 (с, 3 Н, OCH₃), 3.72 (дд, *J* = 6.5, 2.2 Гц, 1 Н, HC-4), 2.08 (ддд, *J* = 13.6, 10.7, 7.0 Гц, 1 Н, HC-5), 1.94 (д, *J* = 1.1 Гц, 3 Н, CH₃), 1.81 (ддд, *J* = 13.6, 2.2, 2.2 Гц, 1 Н, HC-5), 1.75-1.57 и 1.55-1.28 (2 м, 1 Н и 3 Н, CH₂CH₂CH₃), 0.85 (дд, *J* = 7.9, 6.6 Гц, 3 Н, CH₂CH₂CH₃). ¹³С ЯМР (63 МГц, CDCl₃) δ 158.94 (=C-O), 133.69 (*p*-C₆H₄OCH₃), 128.95 (*m*-C₆H₄OCH₃), 121.26 (C-3), 114.50 (*o*-C₆H₄OCH₃), 77.18 (C-6), 55.35 (OCH₃), 42.07, 35.35 и 33.96 (C-4, C-5 и CH₂CH₂CH₃), 18.58, 18.09 и 13.88 (CH₃C=N и CH₂CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 264.1593; рассчитано для [C₁₅H₂₂NO₃]⁺: 264.1599.

Синтез пятичленных циклических нитронатов **1.3a** [127], **1.3b** [75], **1.3c** [261] и **1.3d** [75] проводили по описанным процедурам исходя из доступных предшественников. Выходы продуктов приведены на Схеме 3.1.3.

3-Метил-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (1.3e). К суспензии иодида триметилсульфония (1.65 г, 7.5 ммоль) в сухом диметилформамиде (30 мл) добавляли гидрид натрия (0.29 г, 60% в минеральном масле, 7.2 ммоль) и перемешивали до полного растворения (ок. 1 часа). Затем прибавляли CuI (0.47 г, 2.5 ммоль) и смесь перемешивали еще 30 минут, после чего полученный темно-красный раствор охлаждали до 0°C и прикапывали раствор 1-метокси-4-((1E)-2-нитропроп-1-ен-1-ил]бензола **4b** (1.2 г, 6.25 ммоль) в диметилформамиде (7.5 мл). Реакционную массу отогревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа, после чего переносили в смесь 100 мл ледяной воды и 150 мл хлористого метилена и интенсивно встряхивали. После разделения слоев, органическую фазу отделяли, водную фазу промывали хлористым метиленом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остатки диметилформамида удаляли отгонкой в вакууме (10 мм. рт. ст.) при 50°C. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/АсОEt = 5 : 1 → 1 : 1). Получали 0.62 г (48%) нитроната **1.3g** в виде твердого белого вещества. Т. пл. 86-89°C (EtOH). $R_f = 0.34$ (EtOAc/гексан = 1:3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) $\delta = 7.15$ (д, $J = 8.2$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.90 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.73 (дд, $J = 8.5, 7.7$ Гц, 1 Н, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.37 (дд, $J = 8.5, 7.2$ Гц, 1 Н, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.23 (дд, $J = 7.7, 7.2$ Гц, 1 Н, CH-Ar), 3.80 (с, 3 Н, OCH_3), 1.83 (с, 3 Н, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , JMOD) $\delta = 159.6$ ($=\text{C-O}$), 129.7 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.6 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 115.1 (C-3), 114.7 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 71.0 (C-5), 55.3 (OCH_3), 51.9 (C-4), 10.6 (CH_3). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: С, 63.76; Н, 6.32; N, 6.76. Найдено: С, 63.72; Н, 6.24; N, 6.77.

Общая методика получения нитронатов 1.3f и 1.3g. К раствору сульфониевого илида [262] (5 мл раствора в CHCl_3 , $c = 0.14$ г/мл, 4.8 ммоль) полученного из карбэтоксиметилдиметисульфоний бромида и K_2CO_3 добавляли соответствующий нитроалкен (**4a** для **1.3f**, **4b** для **1.3g**, 4 ммоль). Через 2.5 часа перемешивания при комнатной температуре добавляли дополнительные 2.5

мл сульфониевого иллада в CHCl_3 ($c = 0.14$ г/мл, 2.4 ммоль). Через 2 часа полученный раствор переносили в делительную воронку, содержащую смесь 100 мл этилацетата и 100 мл воды, и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл), органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученный твердый остаток тритурировали смесью диэтилового эфира и пентана (1 : 10) и высушивали в вакууме до постоянного веса. Выходы представлены на Схеме 3.1.3.

***Rel*-(4*S*,5*S*)-3-метил-4-фенил-5-(этоксикарбонил)-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (1.3f).** Т. пл. = 67-69°C ($\text{CH}_3\text{O}^t\text{Bu}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) $\delta = 7.46\text{--}7.30$ (м, 3 H, *m*- и *p*- C_6H_5), 7.24 (д, $J = 6.8$ Гц, 2 H, *o*- C_6H_5), 4.78 (д, $J = 3.9$ Гц, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{Et}$), 4.52 (уш. с, 1 H, $\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 4.27 (кв, $J = 7.0$ Гц, 2 H, OCH_2CH_3), 1.84 (с, 3 H, CH_3), 1.29 (т, $J = 7.0$ Гц, 3 H, OCH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT) $\delta = 168.8$ (C=O), 137.12 (*i*- C_6H_5), 129.6, 128.9 и 127.5 (*p*-, *m*- и *o*- C_6H_5), 113.3 (C-3), 78.3 (C-5), 62.4 (OCH_2CH_3), 56.0 (C-4), 14.2 и 10.8 (2 CH_3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.26. Найдено: C, 62.56; H, 6.01; N, 5.69.

***Rel*-(4*S*,5*S*)-5-(Этоксикарбонил)-4-(4-метоксифенил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол 2-оксид (1.3g).** Т. пл. 93-95 °C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, HSQC, NOESY): 1.36 (т, $J = 7.1$ Гц, 3 H, CH_3CH_2), 1.90 (с, 3 H, CH_3), 3.85 (с, 3 H, OCH_3), 4.34 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2 H, CH_3CH_2), 4.51 (уш. д, $J = 4.0$ Гц, 1 H, CH-4), 4.81 (д, $J = 4.0$ Гц, 1 H, CH-5), 6.96 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.21 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, HSQC): 10.6 (CH_3), 14.0 (CH_3CH_2), 55.3 (OCH_3 и C-4), 62.2 (CH_3CH_2), 78.5 (C-5), 113.3 (C=N), 114.9 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.6 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.9 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 159.9 ($=\text{C-O}$), 168.7 (C=O). Характеристические 2D NOESY взаимодействия: $\text{CH-5}/\text{m-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 60.21; H, 6.14; N, 5.02. Найдено: C, 60.43; H, 6.07; N, 5.05.

Общая методика получения ациклических *N,N*-бис(силилокси)енаминов 2a-g,j из алифатических нитросоединений. К раствору нитросоединения (3.0 ммоль) и триэтиламина (1.05 мл, 7.5 ммоль; 2.52 мл, 18 ммоль для **2g**) в хлористом метиле (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона по каплям прибавляли триметилсилилбромид (0.91 мл, 6.9 ммоль; 1.58 мл, 12 ммоль для **2g**). Смесь перемешивали в течение часа при 0°C и затем выдерживали при этой температуре (20°C для **2g**) в течение 72

часов с периодическим перемешиванием. Затем реакционную массу разбавляли гексаном (20 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь 50 мл гексана и 50 мл 0.25 М водного раствора гидросульфата натрия, и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали гексаном (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученные маслообразные вещества сушили в вакууме до постоянного веса. Чистоту продуктов (обычно > 95%) контролировали методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен). Выходы продуктов (с учетом химической чистоты): **2a** (84%), **2b** (85%), **2c** (90%), **2d** (87%), **2e** (89%), **2f** (96%), **2g** (80%), **2j** (82%).

N,N-Бис(силилокси)енамины **2a** [5] (выход: 77%), **2h** [40] (выход: 91%) и **2i** [40] (выход: 67%) получали по литературным методикам из 2-нитропропана, этил 2-нитропропионата и метил 2-нитробутирата, соответственно. Спектральные характеристики ранее описанных енаминов **2a** [5], **2b** [5], **2c** [5], **2e** [7], **2f** [5], **2h** [40], **2i** [40] согласуются с литературными данными.

2-[*N,N*-Бис(триметилсилилокси)]амино-3-фенилпропен-1 (2d). Масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 0.24 (с, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.68 (с, 2 H, CH_2Ph), 4.38 (с, 1 H, =CH), 5.11 (с, 1 H, =CH), 7.21–7.42 (м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 0.8 (2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 33.8 (CH_2Ph), 105.4 (=CH₂), 126.0, 128.2, 129.6 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 139.3 (*i*-Ph), 159.6 (=C-N). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3): δ = 24.1. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}_2$: C, 58.20; H, 8.79; N, 4.52. Найдено: C, 58.61; H, 8.91; N, 4.40.

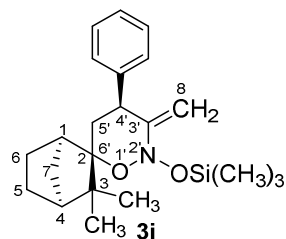
2-[*N,N*-Бис(триметилсилилокси)]амино-3-триметилсилилоксипропен-1 (2g). Масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 0.15 (с, 9 H, $\text{COSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.20 (с, 18 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.43 (с, 2 H, CH_2O), 4.94 (с, 1 H, =CH), 5.08 (с, 1 H, =CH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = -0.6 ($\text{COSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.0 (2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 58.3 (CH_2O), 102.0 (=CH₂), 158.7 (=C-N). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3): δ = 20.10 (COSi), 24.60 (NOSi). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}_3$: C, 44.81; H, 9.71; N, 4.35. Найдено: C, 44.98; H, 9.77; N, 4.54.

2-[*N,N*-Бис(триметилсилилокси)]амино-бутен-1 (2j). Нестабильное масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0.20 (с, 18 H, 2 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (т, J = 7.5 Гц, 3 H, CH_2CH_3), 2.30 (кв, J = 7.5 Гц, 2 H, CH_2CH_3), 5.02 (с, 1 H, =CH₂), 4.56 (с, 1 H, =CH₂). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3): δ = 24.3.

Общая методика получения циклических *N*-алкокси,*N*-силилокси-енаминов 3.1 и 3.2. К раствору циклического нитроната **1.2** или **1.3** (5 ммоль) и триэтиламина (7.5 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) прибавляли раствор триметилсилилбромид (0.97 мл, 7.0 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Полученную смесь при перемешивании отогревали до -30°C в течение 1 часа и затем выдерживали 24 часа при этой температуре с периодическим перемешиванием. Затем реакционную массу разбавляли гексаном (20 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь 100 мл гексана и 100 мл 0.25 М водного раствора гидросульфата натрия, и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали гексаном (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Полученные маслообразные вещества сушили в вакууме до постоянного веса. Чистоту продуктов (обычно > 90%) контролировали методом ¹H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен). Выходы продуктов (с учетом химической чистоты): **3.1a** (97%), **3.1b** (98%), **3.1c** (96%), **3.1d** (86%), **3.1e** (92%), **3.1f** (95%), **3.1h** (99%), **3.1i** (90%), **3.1l** (91%), **3.1m** (96%), **3.1m'** (90%), **3.2a** (85%), **3.2b** (78%), **3.2c** (89%), **3.2e** (86%), **3.2f** (73%) и **3.2g** (85%). Ввиду лабильности енамины **3.1** и **3.2** необходимо хранить в виде 0.5 М растворов в хлористом метиле при -20°C. Спектральные характеристики енаминов **3.1a** [41], **3.1b** [119], **3.1c** [102], **3.1d** [103], **3.1e** [24], **3.1f** [24], **3.1h** [41], **3.1l** [41], **3.1m** [41], **3.1m'** [41], **3.2a** [75], **3.2b** [75] и **3.2c** [75] полностью совпадают с литературными данными.

(1*R*,2*S*,4*S*,4'*S*)-3,3-Диметил-3'-метиле-4'-фенил-2'-[(триметилсилил)окси]

спиробикакло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2]оксазинан (3.1i). Масло. [α]_D = +52.8 (CHCl₃,



c = 1.0, 27°C). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): 0.27 (с, 9 H, Si(CH₃)₃), 0.90 и 1.06 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃), 1.20 (д, *J* = 9.8 Гц, 1 H, HC-7), 1.27–1.41 и 1.48–1.59 (2 м, 4 H, CH₂-5 и CH₂-6), 1.78 (с, 1 H, HC-4), 1.97 (дд, *J* = 6.1, 13.1 Гц, 1 H, H_{экв} C-5'), 2.01 (дд, *J* = 11.5, 13.1 Гц, 1 H, H_{акс} C-5'), 2.26 (д, *J* = 9.8 Гц, 1 H, HC-7), 3.25 (д, *J* = 3.1 Гц, 1 H, HC-1), 3.61 (дд, *J* = 6.1, 11.5 Гц, 1 H, H_{акс} C-4'), 3.85 (д, *J* = 1.5 Гц, 1 H, HC-8), 4.98 (д, *J* = 1.4 Гц, 1 H, HC-8), 7.27–7.39 (м,

5 H, *o*-, *m*-, *p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, HSQC): -0.6 (Si(CH₃)₃), 22.9 и 24.0 (2 CH₃), 23.3 и 24.1 (C-5 и C-6), 34.9 (C-7), 35.1 (C-5'), 42.7 (C-1), 43.5 (C-4'), 45.0 (C-3), 49.7 (C-4), 88.1 (C-6'), 96.5 (C-8), 127.0, 128.5 и 128.9 (*o*-, *m*-, *p*-C₆H₅), 141.2 (*i*-C₆H₅), 158.6 (C-3'). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT): 25.9. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z* 372.2346 и 394.2163; рассчитано для [C₂₂H₃₄NO₂Si]⁺: 372.2353 (MH⁺), рассчитано для [C₂₂H₃₃NO₂SiNa]⁺: 394.2173 (MNa⁺).

4-(4-Метоксифенил)-3-метилен-2-((триметилсилил)окси)изоксазолидин (3.2e).

Масло. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ = 7.37 и 7.19 (д, *J* = 8.5 Гц и д, *J* = 8.5 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.90 и 6.88 (д, *J* = 8.5 Гц и д, *J* = 8.5 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 5.20 и 5.10 (дд, *J* = 2.5, 1.1 Гц и д, *J* = 2.3, 1.0 Гц, 1 H, =CH₂), 4.60 и 4.57 (дд, *J* = 2.3, 1.2 Гц и дд, *J* = 2.2, 1.1 Гц, 1 H, =CH₂), 4.82 и 4.40–4.30 (дд, *J* = 8.1, 8.1 Гц и м, 2 H, CH₂-O), 4.14 и 4.02 (ддд, *J* = 9.3, 9.2, 2.3 Гц и дд, *J* = 8.1, 3.6 Гц, 1 H, CH-Ar), 3.83 и 3.82 (2 с, 3 H, OCH₃), 0.32 и 0.31 (2 с, 9 H, OSi(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) δ = 162.15 и 158.54 (=C-O и C=C-N), 133.76 и 132.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 129.81 и 128.73 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.07 и 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 102.62 и 101.81 (C=C-N), 75.18 и 74.64 (CH₂O), 55.15 (CH₃O), 49.22 и 46.65 (CH), -0.28 и -0.35 (OSi(CH₃)₃). ²⁹Si ЯМР (40 МГц, CDCl₃, INEPT) δ = 24.5. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 280.1363; рассчитано для [C₁₄H₂₂NO₃Si]⁺: 280.1364.

Этил *rel*-(4*S*,5*S*)-3-метилен-4-фенил-2-((триметилсилил)окси)изоксазолидин-5-карбоксилат (3.2f).

Масло, содержащее примерно 15% непрореагировавшего нитроната **1.3f**. Смесь двух конформеров (соотношение 1.4 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) δ = 7.50 – 7.25 (м, 5 H, *o*-, *m*- и *p*-C₆H₅), 5.19 и 5.14 (д, *J* = 1.6 Гц и с, 1 H, =CH₂), 5.03 и 4.65 (д, *J* = 9.2 Гц и д, *J* = 4.1 Гц, 1 H, CH-CO₂Et), 4.96 и 4.32 (дд, *J* = 4.1, 1.6 Гц и д, *J* = 9.2 Гц, 1 H, CH-C₆H₅), 4.63 и 4.48 (2 с, 1 H, =CH₂), 4.35 – 4.17 (м, 2 H, OCH₂CH₃), 1.33 и 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц и т, *J* = 7.1 Гц, 3 H, OCH₂CH₃), 0.31 и 0.27 (2 с, 9 H, OSi(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) δ = 171.0 и 168.7 (C=O), 161.0 и 160.9 (C=C-N), 140.0 и 138.4 (*i*-C₆H₅), 129.5, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3 и 127.4 (*p*-, *m*- и *o*-C₆H₅), 102.7 (C=C-N), 85.8 и 83.9 (CH-CO₂Et), 61.5 и 61.4 (OCH₂CH₃), 53.6 и 49.2 (CH-Ar), 14.2 и 14.0 (OCH₂CH₃), -0.3 и -0.6 (OSi(CH₃)₃). ²⁹Si

ЯМР (60 МГц, CDCl₃, INEPT) δ = 25.8. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 322.1473; рассчитано для [C₁₆H₂₄NO₄Si]⁺: 322.1469.

Этил

rel-(4*S*,5*S*)-4-(4-метоксифенил)-3-метилен-2-

((триметилсилил)окси)изоксазолидин-5-карбоксилат (**3.2g**). Масло, содержащее примерно 10% непрореагировавшего нитроната **1.3g**. Смесь двух конформеров (соотношение 1.1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, NOESY) δ = 7.38 и 7.23 (д, J = 8.6 Гц и д, J = 8.6 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.89 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *p*-C₆H₄OCH₃), 5.18 и 5.11 (д, J = 2.1 Гц и с, 1 H, =CH₂), 4.98 и 4.60 (д, J = 9.3 Гц и д, J = 4.3 Гц, 1 H, CH-CO₂Et), 4.90 и 4.24 (дд, J = 4.3, 2.1 Гц и д, J = 9.3 Гц, 1 H, CH-Ar), 4.62 и 4.49 (2 с, 1 H, =CH₂), 4.35 – 4.17 (м, 2 H, OCH₂CH₃), 3.81 и 3.80 (2 с, 3 H, OCH₃), 1.32 и 1.26 (т, J = 7.1 Гц и т, J = 7.1 Гц, 3 H, OCH₂CH₃), 0.30 и 0.27 (2 с, 9 H, OSi(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, HSQC) δ = 171.1 и 168.9 (C=O), 161.3, 161.0, 159.0 и 158.9 (=C-O и C=C-N), 131.9 и 130.4 (*p*-C₆H₄OCH₃), 129.4 и 130.1 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.3 и 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 102.5 и 102.4 (C=C-N), 85.8 и 83.9 (CH-CO₂Et), 61.5 и 61.4 (OCH₂CH₃), 55.3 и 55.2 (OCH₃), 53.0 и 48.5 (CH-Ar), 14.2 и 14.1 (OCH₂CH₃), -0.3 и -0.6 (OSi(CH₃)₃). ²⁹Si ЯМР (60 МГц, CDCl₃, INEPT) δ = 25.7. Характеристические 2D NOESY взаимодействия: *m*-C₆H₄OCH₃/CH-CO₂Et (для обоих конформеров). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 374.1403; рассчитано для [C₁₇H₂₅NO₅SiNa]⁺: 374.1394 (MNa⁺).

4.2 Эксперимент к разделу 3.1.3

Общая процедура получения α -азидооксимов **5 и TMS-**5**.** Раствор *N,N*-бис(силокси)енамина **2** (10 ммоль) в хлористом метиле прибавляли к перемешиваемому раствору Me₃SiN₃ (20 ммоль для **2b,d,e,g,h,i**; 50 ммоль для **2a** и **2f**, 30 ммоль для **2c**) и триэтиламина (0.7 мл, 0.5 ммоль) при 20°C (экзотермичная реакция, при проведении реакции на больших количествах требуется медленное прибавление раствора **2**). Реакционную массу выдерживали 24 часа при комнатной температуре и затем сконцентрировали в вакууме. Продукты TMS-**5a,b** и TMS-**5d-f** выделяли вакуумной перегонкой или хроматографией на силикагеле. Чистые продукты TMS-**5** (или реакционные смеси) растворяли в метаноле (из расчета 5 мл на 1 ммоль), выдерживали 24 часа при комнатной температуре, после чего

упаривали. Полученные азидооксими **5** выделяли хроматографией на силика-геле. Выходы продуктов **5** и **TMS-5** представлены в Таблице 3.1.2.

О-Триметилсилиловый эфир оксима 1-азидо-пропан-2-она (TMS-5a). Т. кип. 68–70°C/9 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 0.23 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.95 (с, 3 H, CH_3), 3.83 (с, 2 H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = -0.9 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 12.7 (CH_3), 54.4 (CH_2), 156.5 ($\text{C}=\text{N}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3): δ = 25.64.

О-Триметилсилиловый эфир оксима азидо-ацетальдегида (TMS-5b). Т. кип. 89–92 °C/36 мм.рт.ст. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 13 : 10). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 0.23 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 3.88 (д, J = 5.9 Гц, 2 H, CH_2), 7.57 (т, J = 5.9 Гц, 1 H, $\text{N}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = -0.9 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 49.0 (CH_2), 148.8 ($\text{N}=\text{CH}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = 27.31. ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 0.23 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 4.19 (д, J = 4.4 Гц, 2 H, CH_2), 6.97 (т, J = 4.4 Гц, 1 H, $\text{N}=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = -0.9 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 45.8 (CH_2), 150.2 ($\text{N}=\text{CH}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 27.53.

Метилловый эфир 5-азидо-4-(триметилсилил)оксииминопентановой кислоты (TMS-5c). Охарактеризован методом ЯМР в реакционной смеси. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 3 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 0.28 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 2.6 (м, 4 H, CH_2CH_2), 3.72 (с, 3 H, CH_3), 3.93 (с, 2 H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = -1.0 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 22.6 (CH_2CN), 29.8 (CH_2CO), 51.4 (CH_3), 53.6 (CH_2), 158.6 ($\text{C}=\text{N}$), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 0.28 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 2.6 (м, 4 H, CH_2CH_2), 3.72 (с, 3 H, CH_3), 4.17 (с, 2 H, CH_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = -1.0 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 (CH_2CN), 30.0 (CH_2CO), 47.0 (CH_2), 51.3 (CH_3), 157.5 ($\text{C}=\text{N}$), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$).

О-Триметилсилиловый эфир оксима 1-азидо-3-фенилпропан-2-она (TMS-5d). Масло. R_f = 0.75 (гексан–EtOAc, 1:1). Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 4 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 0.13 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 3.57 и 3.64 (2 с, 4 H, CH_2Ph и CH_2), 7.0–7.2 (м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = -0.9 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 32.3 (CH_2Ph), 52.0 (CH_2), 126.5, 128.5, 128.8 и 135.6 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 157.8 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 0.23 (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 3.44 (с, 2 H, CH_2Ph), 4.83 (с, 2 H, CH_2), 7.0–7.2 (м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = -0.9 ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 38.6 (CH_2Ph), 45.5 (CH_2), 126.7, 128.6, 128.8 и 135.6 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 158.1 ($\text{C}=\text{N}$).

О-Триметилсилиловый эфир оксима 2-азидо-1-фенилэтанона (TMS-5e). Масло. $R_f = 0.8$ (гексан–EtOAc, 1:1). Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 2 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 0.24$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 4.31 (с, 2 H, CH_2), 7.2 и 7.5 (2 м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = -0.7$ ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 53.08 (CH_2), 126.1, 128.4 и 129.5 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 133.2 (*i*-Ph), 155.8 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 0.24$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 4.58 (с, 2 H, CH_2), 7.2 и 7.5 (2 м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = -0.7$ ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 43.8 (CH_2), 126.8, 128.4 и 129.5 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 134.6 (*i*-Ph), 157.2 ($\text{C}=\text{N}$).

О-Триметилсилиловый эфир оксима 2-азидо-пропиоальдегида (TMS-5f). Т. кип. 87–89 °C/27 мм.рт.ст. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 0.21$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.34 (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH_3), 4.14 (м, $J = 6.6$ Гц, 1 H, CH), 7.40 (д, $J = 6.6$ Гц, 1 H, $\text{HC}=\text{N}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = -1.0$ ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 17.7 (CH_3), 55.9 (CH), 153.2 ($\text{C}=\text{N}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = 27.05$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 0.21$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH_3), 4.89 (м, $J = 6.6$ Гц, 1 H, CH), 6.80 (д, $J = 6.6$ Гц, 1 H, $\text{HC}=\text{N}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = -0.9$ ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 17.2 (CH_3), 51.3 (CH), 154.1 ($\text{C}=\text{N}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 27.26$.

О-Триметилсилиловый эфир оксима 1-азидо-3-гидроксипропан-2-она (TMS-5g). Охарактеризован методом ЯМР в реакционной смеси. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 3 : 5). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 0.12$ (с, 9 H, $\text{COSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.26 (с, 9 H, $\text{NOSi}(\text{CH}_3)_3$), 4.13 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.36 (с, 2 H, CH_2O). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = -0.7$ и -0.6 (2 $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 44.1 (CH_2N_3), 62.1 (CH_2O), 160.5 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 0.12$ (с, 9 H, $\text{COSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.26 (с, 9 H, $\text{NOSi}(\text{CH}_3)_3$), 3.95 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.53 (с, 2 H, CH_2O). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = -0.7$ и -0.5 (2 $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 49.7 (CH_2N_3), 57.3 (CH_2O), 158.2 ($\text{C}=\text{N}$).

Этиловый эфир 3-азидо-2-(триметилсилил)оксиминопропионовой кислоты (TMS-5h). Охарактеризован методом ЯМР в реакционной смеси. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 14 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 0.39$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (т, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 4.26 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.38 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2 H, CH_2O). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = -0.9$ ($\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (CH_3), 42.5 (CH_2N_3), 62.0 (CH_2O), 151.9 ($\text{C}=\text{N}$), 162.9 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 0.39$ (с, 9 H, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.39 (т, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 4.08 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.38 (кв, $J =$

7.3 Гц, 2 Н, CH₂O). ¹³С ЯМР (CDCl₃, Z-изомер): δ = -0.9 (OSi(CH₃)₃), 14.1 (CH₃), 46.1 (CH₂N₃), 61.7 (CH₂O), 151.9 (C=N), 162.9 (C=O).

Метилловый эфир 3-азидо-2-(триметилсилил)оксиминобутановой кислоты (TMS-5i). Охарактеризован методом ЯМР в реакционной смеси. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 12 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, *E*-изомер): δ = 0.17 (с, 9 Н, OSi(CH₃)₃), 1.42 (д, *J* = 7.3 Гц, 3 Н, CH₃), 3.68 (с, 3 Н, OCH₃), 4.86 (кв, *J* = 7.3 Гц, 1 Н, CHN₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *E*-изомер): δ = -1.1 (OSi(CH₃)₃), 15.5 (CH₃), 50.4 (О CH₃), 52.0 (CHN₃), 155.0 (C=N), 162.7 (C=O). ¹Н ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = 0.39 (с, 9 Н, OSi(CH₃)₃), 1.30 (д, *J* = 7.3 Гц, 3 Н, CH₃), 3.68 (с, 3 Н, OCH₃), 4.22 (кв, *J* = 7.3 Гц, 1 Н, CH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = -1.3 (OSi(CH₃)₃), 16.8 (CH₃), 50.4 (OCH₃), 56.5 (CHN₃), 154.6 (C=N), 162.7 (C=O).

Оксим 1-азидопропан-2-она (5a). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 6 : 1). R_f = 0.54 (гексан-EtOAc, 1:1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, *E*-изомер): δ = 1.94 (с, 3 Н, CH₃), 3.85 (с, 2 Н, CH₂N₃), 9.66 (уш., 1 Н, OH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *E*-изомер): δ = 12.2 (CH₃), 54.2 (CH₂N₃), 153.8 (C=N). ¹Н ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = 2.03 (с, 3 Н, CH₃), 4.15 (с, 2 Н, CH₂), 9.66 (уш., 1 Н, OH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = 17.7 (CH₃), 47.5 (CH₂N₃), 154.4 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃): δ = -313 (Δ_η1/2 = 500 Гц, N₂-N-), -167 (Δ_η1/2 = 250 Гц, N-N₂-), -134.1 (Δ_η1/2 = 100 Гц, N-N-N), -30 (Δ_η1/2 = 1000 Гц, NOH). ИК-спектр (KBr): 3384, 2921, 2105 (N₃), 1634 (C=NO), 1438, 1371, 1258, 1170, 1051, 933, 882 см⁻¹. Вычислено для C₃H₆N₄O: С, 31.58; Н, 5.30; N, 49.10. Найдено: С, 31.63; Н, 5.37; N, 49.33.

Оксим азидацетальдегида (5b). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 3 : 4). R_f = 0.49 (гексан-EtOAc, 1:1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, *E*-изомер): δ = 3.88 (д, *J* = 5.9 Гц, 2 Н, CH₂N₃), 7.45 (т, *J* = 5.9 Гц, 1 Н, N=CH), 9.33 (уш., 1 Н, NOH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *E*-изомер): δ = 48.9 (CH₂N₃), 146.1 (N=CH). ¹Н ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = 4.16 (д, *J* = 4.4 Гц, 2 Н, CH₂N₃), 6.81 (т, *J* = 4.4 Гц, 1 Н, N=CH), 9.33 (уш., 1 Н, NOH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *Z*-изомер): δ = 45.4 (CH₂N₃), 147.3 (N=CH). Вычислено для C₂H₄N₄O: С, 24.00; Н, 4.03; N, 55.98. Найдено: С, 24.26; Н, 3.95; N, 55.96.

Метилловый эфир 5-азидо-4-гидроксииминопентановой кислоты (5c). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 2 : 1). R_f = 0.55 (гексан-EtOAc, 1:1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, *E*-изомер): δ = 2.64 (с, 4 Н, CH₂CH₂), 3.65 (с, 3 Н, CH₃), 3.92 (с, 2 Н, CH₂N₃), 8.9 (уш., 1 Н, NOH). ¹³С ЯМР (CDCl₃, *E*-изомер): δ = 22.2 (CH₂C=N),

29.5 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 51.9 (OCH_3), 53.4 (CH_2N_3), 155.1 ($\text{C}=\text{N}$), 173.2 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 2.58 и 2.62 (2 м, 4 Н, CH_2CH_2), 3.65 (с, 3 Н, CH_3), 4.17 (с, 2 Н, CH_2N_3), 8.9 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 27.2 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 30.4 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 46.8 (CH_2N_3), 51.9 (CH_3), 154.6 ($\text{C}=\text{N}$), 173.2 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$: С, 38.71; Н, 5.41; N, 30.09. Найдено: С, 38.92; Н, 5.58; N, 30.24.

Оксим 1-азидо-3-фенилпропан-2-она (5d). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 3 : 2). R_f = 0.64 (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 3.84 и 3.89 (2 с, 4 Н, CH_2 и CH_2N_3), 7.2-7.4 (м, 5 Н, Ph), 9.7 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = 32.2 (CH_2), 52.2 (CH_2N_3), 127.0, 128.8 и 129.2 (Ph), 135.3 (*i*-Ph), 155.3 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 3.71 (с, 2 Н, CH_2), 4.17 (с, 2 Н, CH_2N_3), 7.2-7.4 (м, 5 Н, Ph), 9.7 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 38.4 (CH_2), 45.8 (CH_2N_3), 127.1, 128.8 и 129.1 (Ph), 135.5 (*i*-Ph), 156.1 ($\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: С, 56.83; Н, 5.30; N, 29.46. Найдено: С, 56.72; Н, 5.35; N, 29.18.

Оксим 2-азидо-1-фенилэтанона (5e). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 5 : 1). R_f = 0.71 (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 4.21 (с, 2 Н, CH_2N_3), 7.4 и 7.6 (2 м, 5 Н, Ph), 9.8 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = 53.8 (CH_2N_3), 126.4, 128.8 и 129.9 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 133.6 (*i*-Ph), 153.9 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 4.48 (с, 2 Н, CH_2N_3), 7.2 и 7.6 (2 м, 5 Н, Ph), 9.8 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 43.7 (CH_2N_3), 126.4, 128.1 и 128.5 (*p*-, *m*- и *o*-Ph), 134.1 (*i*-Ph), 155.1 ($\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$: С, 54.54; Н, 4.58; N, 31.80. Найдено: С, 54.21; Н, 4.65; N, 31.57.

Оксим 2-азидо-пропиоальдегида (5f). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 3 : 1). R_f = 0.52 (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): δ = 1.40 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH_3), 4.18 (м, J = 6.6 Гц, 1 Н, CHN_3), 7.37 (д, J = 6.6 Гц, 1 Н, $\text{HC}=\text{N}$), 8.4 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): δ = 17.7 (CH_3), 55.8 (CHN_3), 150.0 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 1.34 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH_3), 4.88 (м, J = 6.6 Гц, 1 Н, CHN_3), 6.71 (д, J = 6.6 Гц, 1 Н, $\text{HC}=\text{N}$), 8.4 (уш., 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): δ = 17.0 (CH_3), 51.2 (CHN_3), 150.8 ($\text{C}=\text{N}$). ^{14}N ЯМР (CDCl_3): δ = -300 ($\Delta\eta_{1/2}$ = 500 Гц, $\text{N}_2\text{-N-}$), -164 ($\Delta\eta_{1/2}$ = 250 Гц, $\text{N-N}_2\text{-}$), -135.7 ($\Delta\eta_{1/2}$ = 100 Гц, N-N-N), -20 ($\Delta\eta_{1/2}$ = 1000 Гц, NOH). ИК (KBr): 3420, 2985, 2936,

2113 (N3), 1632 (C=NO), 1454, 1379, 1247, 1047, 955 cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$: C, 31.58; H, 5.30; N, 49.10. Найдено: C, 31.79; H, 5.30; N, 49.22.

Оксим 1-азидо-3-гидроксипропан-2-она (5g). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 5 : 4). $R_f = 0.33$ (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 3.2$ (уш., 1 H, OH), 4.28 и 4.31 (2 с, 4 H, CH_2N_3 и CH_2), 9.0 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = 45.3$ (CH_2N_3), 61.5 (CH_2), 155.0 (C=N). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 3.2$ (уш., 1 H, OH), 4.05 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.56 (с, 2 H, CH_2), 9.0 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 50.5$ (CH_2N_3), 57.2 (CH_2), 156.7 (C=N). Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$: C, 27.69; H, 4.65; N, 43.06. Найдено: C, 27.89; H, 4.68; N, 43.13.

Этиловый эфир 3-азидо-2-оксиминопропионовой кислоты (5h). Т. пл. 70-71°C. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 13 : 1). $R_f = 0.5$ (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 1.37$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 4.25 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.33 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2 H, CH_2O), 9.8 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = 14.0$ (CH_3), 41.9 (CH_2N_3), 62.6 (CH_2O), 147.0 (C=N), 162.5 (C=O). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 1.37$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 4.12 (с, 2 H, CH_2N_3), 4.33 (кв, $J = 7.3$ Гц, 2 H, CH_2O), 9.8 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 14.0$ (CH_3), 50.6 (CH_2N_3), 62.6 (CH_2O), 147.0 (C=N), 162.5 (C=O). Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$: C, 34.89; H, 4.68; N, 32.55. Найдено: C, 34.69; H, 4.64; N, 32.20.

Метилловый эфир 3-азидо-2-оксиминобутановой кислоты (5i). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 10 : 1). $R_f = 0.48$ (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, *E*-изомер): $\delta = 1.55$ (д, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 3.85 (с, 3 H, OCH_3), 4.92 (кв, $J = 7.3$ Гц, 1 H, CHN_3), 10.1 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-изомер): $\delta = 15.6$ (CH_3), 50.2 (OCH_3), 52.8 (CHN_3), 150.3 (C=N), 162.4 (C=O). ^1H ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 1.47$ (д, $J = 7.3$ Гц, 3 H, CH_3), 3.85 (с, 3 H, OCH_3), 4.35 (кв, $J = 7.3$ Гц, 1 H, CHN_3), 10.1 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-изомер): $\delta = 16.8$ (CH_3), 50.2 (OCH_3), 56.6 (CHN_3), 150.3 (C=N), 162.4 (C=O). Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$: C, 34.89; H, 4.68; N, 32.55. Найдено: C, 34.53; H, 4.55; N, 32.27.

3-(Азидометил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (7a). Масло. $R_f = 0.66$ (гексан-EtOAc, 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.33$ и 1.38 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 1.94 (дд, $J = 11.8, 13.1$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 2.12 (дд, $J = 7.9, 13.1$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 3.59 (дд, $J = 7.9, 11.8$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 3.49 и 3.87 (2 д, $J = 13.1$ Гц, 2 H, CH_2N_3),

7.16-7.42 (м, 5 Н, *o,m,p*-Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 22.5$ и 28.4 (2 CH_3), 37.8 (C-5), 40.1 (C-4), 52.7 (CH_2N_3), 75.1 (C-6), 127.7, 128.3 и 129.3 (*o,m,p*-Ph), 139.3 (*i*-Ph), 154.4 (C-3). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: С, 63.92; Н, 6.60; N, 22.93. Найдено: С, 63.82; Н, 6.30; N, 22.92.

Оксим 6,6-диметил-4-фенилдигидро-2 Н-пиран-3(4*H*)-она (8a). Масло. Смесь *E*- и *Z*-изомеров (соотношение 8 : 1). Спектральные характеристики согласуются с литературными данными [103].

Получение симметричных трис-оксимов 10a-e,h,j. Через 1М раствор енамина **2** в хлористом метиле (3 мл) пропускали интенсивный ток сухого аммиака в течение 15 минут, после чего прибавляли 20 мл метанола. Полученный раствор выдерживали в течение 18 часов, упаривали в вакууме. Продукты **10a** и **10e** выделяли кристаллизацией из смеси $\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH} = 5 : 1$. Остальные трис-оксимы **10** выделяли колоночной хроматографией на силика-геле (элюент $\text{EtOAc}/\text{гексан} = 1:1 \rightarrow \text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$).

(*E,E,E*)-Оксим 1-{бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}пропан-2-она (10a). Белые кристаллы. Т. пл. = 170-173°C (лит. 174 °C [263]). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.76$ (с, 9 Н, 3 CH_3), 2.92 (с, 6 Н, 3 CH_2), 10.58 (с, 3 Н, 3 NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 12.2$ (3 CH_3), 57.1 (3 CH_2), 153.5 (3 $\text{C}=\text{N}$). ИК (KBr): 3175 (шир.), 2883 (шир.), 1650, 1504 (плечо), 1435, 1255, 1139, 1039, 1008, 971, 923, 870, 830, 795, 680, 657, 485.

Оксим {бис[2-(гидроксиимино)этил]амино}этаналь (10b). Масло. $R_f = 0.63$ ($\text{EtOAc}/\text{CH}_3\text{OH} = 3:1$). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10b**, (*E,E,Z*)-**10b**, (*E,Z,Z*)-**10b** и (*Z,Z,Z*)-**10b**. Соотношение сигналов *E*- и *Z*-фрагментов 6.7(E_1) : 3.7(E_2) : 1.1(E_3) : 4.2(Z_1) : 2.5(Z_2) : 1.0 (Z_3). ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, $\text{DMSO}-d_6$, сигналы *E*-фрагментов): $\delta = 3.16$ (д, $J = 5.9$ Гц, 2 Н, CH_2 , E_1), 3.18 (д, $J = 5.8$ Гц, 2 Н, CH_2 , E_2), 3.22 (д, $J = 5.1$ Гц, 2 Н, CH_2 , E_3), 7.28 (т, $J = 5.8$ Гц, 1 Н, $=\text{CH}$, E_2), 7.30 (т, $J = 5.9$ Гц, 1 Н, $=\text{CH}$, E_1), 7.32 (т, $J = 5.1$ Гц, 1 Н, $=\text{CH}$, E_3), 10.72 (с, 1 Н, NOH , E_2), 10.74 (с, 1 Н, NOH , E_1), 10.77 (с, 1 Н, NOH , E_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, $\text{DMSO}-d_6$, сигналы *E*-фрагментов): $\delta = 51.7$ (CH_2 , E_2), 52.6 (CH_2 , E_1) и 53.1 (CH_2 , E_3), 146.7 ($=\text{CH}$, E_3), 146.8 ($=\text{CH}$, E_1 и E_2). ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, $\text{DMSO}-d_6$, сигналы *Z*-фрагментов): $\delta = 3.31$ (д, $J = 4.4$, 2 Н, CH_2 , Z_1), 3.35 (д, $J = 4.8$, 2 Н, CH_2 , Z_2 и Z_3), 6.76 (т, $J = 4.8$, 1 Н, $=\text{CH}$, Z_2), 6.78 (т, $J = 4.4$, 1 Н, $=\text{CH}$, Z_1), 6.81 (т, $J = 4.1$, 1 Н,

=CH, Z₃), 10.95 (с, 1 Н, NOH, Z₂), 10.97 (с, 1 Н, NOH, Z₁), 11.0 (с, 1 Н, NOH, Z₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, ДМСО-*d*₆, сигналы Z-фрагментов): δ = 48.1 (CH₂, Z₂), 48.8 (CH₂, Z₁), 49.2 (CH₂, Z₃), 148.3 (=CH, Z₃), 148.5 (=CH, Z₁), 148.7 (=CH, Z₂). Вычислено для C₆H₁₂N₄O₃: С, 38.29; Н, 6.43; N, 29.77. Найдено: С, 38.06; Н, 6.82; N, 28.48. Все операции с **10b** проводили при температуре ниже 20°C во избежание циклизации в тетраазаадамantan **120b**.

Метил 5-{бис[2-(гидроксиимино)-5-(метилокси)-5-оксопентил]амино}-4-(гидроксиимино)пентаноат (10c). Масло. R_f = 0.50 (EtOAc). Смесь изомеров (отношение сигналов = 2.0 (*E*) : 2.0 (*E*) : 1.0 (*Z*) : 1.0 (*Z*)). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, сигналы *E*-фрагментов): δ = 2.97 и 2.99 (2 с, CH₂N), 10.76 и 10.78 (2 с, NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆, сигналы *E*-фрагментов): δ = 29.3 и 29.6 (CH₂C=N), 56.1 и 57.0 (CH₂N), 155.1 и 155.2 (C=N). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, сигналы *Z*-фрагментов): δ = 3.15 и 3.18 (2 с, CH₂N), 10.71 и 10.73 (2 с, NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆, сигналы *Z*-фрагментов): δ = 48.9 и 49.6 (CH₂N), 26.8 и 27.0 (CH₂C=N), 154.8 (C=N). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, сигналы обоих изомеров): δ = 2.5 (уш, 12 Н, CH₂CH₂), 3.59 (с, 9 Н, OCH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆, сигналы обоих изомеров): δ = 21.7 (CH₂C=O), 51.2 и 51.4 (OCH₃), 172.7 и 172.8 (C=O). Вычислено для C₁₈H₃₀N₄O₉: С, 48.42; Н, 6.77; N, 12.55. Найдено: С, 48.49; Н, 7.00; N, 12.31.

Оксим 1-{бис[2-(гидроксиимино)-3-фенилпропил]амино}-3-фенилпропан-2-она (10d). Белые кристаллы. Т. пл. 56-61°C. R_f = 0.23 (EtOAc/гексан = 1:1). Смесь изомеров (*E,E,E*)- и (*E,E,Z*)-**10d** (2.8 : 1). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10d**): δ = 2.95 (с, 6 Н, CH₂N, 2 *E*), 3.69 (с, 6 Н, CH₂, 2 *E*), 7.09-7.37 (м, 15 Н, Ph), 10.89 (с, 3 Н, NOH). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10d**): δ = 31.3 (3 CH₂), 54.7 (3 CH₂N), 126.3, 128.5 и 129.0 (3 *o,m,p*-Ph), 137.0 (3 *i*-Ph), 154.8 (3 C=N). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, (*E,E,Z*)-**10d**): δ = 2.92 (с, 2 Н, CH₂N, *Z*), 2.95 (с, 6 Н, CH₂N, 2 *E*), 3.49 (с, 2 Н, CH₂, *Z*), 3.69 (с, 6 Н, CH₂, 2 *E*), 7.09-7.37 (м, 15 Н, Ph), 10.89 (с, 3 Н, NOH). Вычислено для C₂₇H₃₀N₄O₃: С, 70.72; Н, 6.59; N, 12.22. Найдено: С, 70.28; Н, 6.85; N, 11.51.

Оксим 2-{бис[2-(гидроксиимино)-2-фенилэтил]амино}-1-фенилэтанона (10e). Белые кристаллы. Т. пл. 200-206°C (Лит. 222°C [264]). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10e** и (*Z,Z,Z*)-**10e** (4 : 1). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10e**): δ = 3.43 (с, 6 Н, CH₂N), 7.1-

7.25 (м, 15 H, Ph), 10.90 (с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (DEPT, ДМСО- d_6 , (E,E,E)-**10e**): δ = 56.9 (3 CH_2N), 127.4, 128.0 и 128.4 (3 *o,m,p*-Ph), 132.6 (3 *i*-Ph), 152.5 (3 C=N). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , (Z,Z,Z)-**10e**): δ = 3.43 (с, 6 H, CH_2N), 7.1-7.25 (м, 15 H, Ph), 11.03 (с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (DEPT, ДМСО- d_6 , (Z,Z,Z)-**10e**): δ = 57.5 (3 CH_2N), 127.7, 128.2 и 128.7 (3 *o,m,p*-Ph), 131.9 (3 *i*-Ph), 152.1 (3 C=N).

Этил 3-{бис[3-(этилокси)-2-(гидроксиимино)-3-оксопропил]амино}-2-(гидроксиимино)пропаноат (10h). Масло. R_f = 0.76 (EtOAc/ CH_3OH = 3:1). Смесь изомеров (Z,Z,Z)-**10h** и (Z,Z,E)-**10h** (2.5 : 1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , (Z, Z, Z)-**10h**): δ = 1.22 (т, J = 7.0 Гц, 9 H, CH_3), 3.36 (с, 6 H, CH_2N), 4.10 (кв, J = 7.0 Гц, 6 H, CH_2O), 12.30 (с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , (Z, Z, Z)-**10h**): δ = 13.8 (CH_3), 46.6 (3 CH_2N), 60.5 (3 CH_2O), 148.7 (3 C=N), 163.1 (3 C=O). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , (Z, Z, E)-**10h**): δ = 1.22 (м, 9 H, CH_3), 3.5 и 3.64 (2 с, 6 H, CH_2N), 4.10 (м, J = 6.9 Гц, 6 H, CH_2O), 11.52 и 12.37 (2 с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , (Z, Z, E)-**10h**): δ = 1.22 и 13.9 (3 CH_3), 45.5 и 51.6 (3 CH_2N), 60.7 (3 CH_2O), 148.2 (3 C=N), 163.4 (3 C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_9$: C, 44.55; H, 5.98; N, 13.36. Найдено: C, 44.26; H, 6.25; N, 13.40.

(E,E,E)-Оксим 1-{Бис[2-(гидроксиимино)бутил]амино}-2-бутанона (10j). Белые кристаллы. Т. пл. = 165-176°C. R_f = 0.76 (EtOAc/ CH_3OH = 3:1). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 0.94 (т, J = 7.7 Гц, 9 H, CH_3), 2.25 (кв, J = 7.7 Гц, 6 H, CH_2), 2.94 (с, 6 H, CH_2N), 10.56 (с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ = 9.7 (3 CH_3), 18.8 (3 CH_2), 55.2 (3 CH_2N), 157.7 (3 C=N). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 52.92; H, 8.88; N, 20.57. Найдено: C, 52.80; H, 8.84; N, 20.50.

5-(Гидроксиимино)пиперидин-2-он (14). Получен в качестве побочного продукта в синтезе трис-оксима **10c**. Белые кристаллы. Т. пл. = 169-172°C (с разл.). Смесь изомеров (E)-**14** и (Z)-**14** (1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , оба изомера): δ = 2.31 и 2.55 (2 м, 4 H, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$), 3.76 и 3.98 (2 с, 2 H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 7.51 и 7.75 (2 с, 1 H, HN), 10.69 и 10.74 (2 с, 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , оба изомера): δ = 21.2, 25.6, 29.5 и 30.5 ($\text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2$), 39.8 и 43.0 ($\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 151.9 и 153.1 (C=N), 171.6 и 172.6 (C=O). Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: H, 6.29; C, 46.87; N, 21.68. Найдено: H, 6.31; C, 46.82; N, 21.62.

Оксим 1-амино-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексан-2-она (15). К 0.5 М раствору бис(окси)енамина **3.1a** в хлористом метиле (1 мл, 0.5 ммоль) при 0°C прибавляли 7М раствор аммиака в метаноле (1.78 мл, 12.5 ммоль). Полученный раствор перемешивали 2.5 часа при 0°C, после чего упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 1 : 1 → 0 : 1 → метанол/этилацетат = 1 : 5 → 1 : 3). Получали 50 мг (42%) аминоксима **15** в виде бесцветного масла. $R_f = 0.53$ (EtOAc/MeOH = 3:1). Смесь изомеров *E*-**15** и *Z*-**15** (1.5 : 1.0). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 10.90-10.73 (уш., 1H, NOH), 7.39-7.08 (м, 5H, *o,m,p*-C₆H₅), 4.6-3.0 (уш., 3H, NH₂ и OH), 3.96 (дд, $J = 6.8$, 5.7 Гц, 1H, HC-Ph), 3.37 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH₂NH₂), 2.99 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H, CH₂NH₂), 2.33 (дд, $J = 14.0$, 6.8 Гц, 1H, CH₂C-OH), 1.74 (дд, $J = 14.0$, 5.7 Гц, 1H, CH₂C-OH), 1.03 и 1.01 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО- d_6 , *E*-изомер) δ 161.29 (C=N), 143.54 (*i*-C₆H₅), 128.35, 128.14 и 126.23 (*o,m,p*-C₆H₅), 79.23 (C-O), 69.19 (CH₂NH₂), 45.64 и 43.80 (HC-Ph и CH₂C-OH), 30.42 и 29.49 (2 CH₃). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер) δ 10.72-10.54 (уш., 1H, NOH), 8.32 (с, 1H, OH), 7.39-7.08 (м, 5H, *o,m,p*-C₆H₅), 4.76 (дд, $J = 7.5$, 5.2 Гц, 1H, HC-Ph), 4.6-3.0 (уш., 2H, NH₂), 3.55 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, CH₂NH₂), 3.20 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H, CH₂NH₂), 2.15 (дд, $J = 13.9$, 7.5 Гц, 1H, CH₂C-OH), 1.89 (дд, $J = 13.9$, 5.2 Гц, 1H, CH₂C-OH), 1.07 и 1.08 (2 с, 3H и 3H, 2 CH₃). ^{13}C ЯМР (50 МГц, ДМСО- d_6 , *Z*-изомер) δ 157.74 (C=N), 142.19 (*i*-C₆H₅), 128.35, 128.01 и 126.23 (*o,m,p*-C₆H₅), 79.23 (C-O), 69.14 (CH₂NH₂), 43.41 (CH₂C-OH) и 37.77 (HC-Ph), 30.33 и 29.02 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 237.1587; рассчитано для [C₁₃H₂₁N₂O₂]⁺: 237.1598.

Общая методика получения полиоксимов 16-22. К раствору амина (1 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при интенсивном перемешивании добавляли 1М раствор енамина **2a** (4 ммоль для этилендиамина, 7 ммоль для трис(аминоэтил)амина, 2 ммоль для всех остальных) в CH₂Cl₂. Реакционную смесь выдерживали 4 ч при перемешивании, затем добавляли 25 мл метанола и выдержали дополнительно примерно 12 ч, после чего упаривали в вакууме. Продукты **20**, **21** выделяли кристаллизацией (EtOAc), оксимы **16-19**, **22** выделяли флеш-хроматографией на силика-геле (элюент EtOAc→EtOAc-CH₃OH (3 : 1)). Спектральные характеристики продуктов **16** и **17** совпадают с литературными данными [132].

(E,E,E)-N-(4-{Бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}бутан-2-

илиден)гидроксиламин (18). Белые кристаллы. Т. пл. = 147-152 °С. R_f = 0.45 (EtOAc). ^1H (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.65 (с, 3 Н, CH_3), 1.72 (с, 6 Н, 2 CH_3), 2.21 и 2.45 (2 м, 2 Н и 2 Н, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.95 (с, 4 Н, 2 CH_2N), 10.24 (с, 1 Н, NOH), 10.51 (с, 2 Н, 2 NOH). ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6): δ = 12.1 и 12.3 (3 CH_3), 32.2 и 49.4 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 57.3 (2 CH_2N), 153.8 и 153.9 (3 $\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 245.1604; рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3]^+$. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: С, 49.17; Н, 8.25; N, 22.93. Найдено: С, 49.35; Н, 8.27; N, 22.95.

(E,E)-Оксим 1-((4-азидобутил)(2-(гидроксиимино)пропил)амино)пропан-2-она (19). Масло. R_f = 0.85 (EtOAc). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ = 1.42-1.66 (м, 4 Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.89 (с, 6 Н, 2 CH_3), 2.41 (т, J = 6.6 Гц, 2 Н, CH_2-N), 3.03 (с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 3.25 (т, J = 6.2 Гц, 2 Н, CH_2-N_3), 9.27 (с, 2 Н, 2 NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ 12.42 (2 CH_3), 23.89 и 26.53 (CH_2-CH_2), 51.23 (CH_2-N), 53.29 (CH_2-N_3), 57.99 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 156.91 (2 $\text{C}=\text{N}$). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 257.1730; рассчитано для $[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2]^+$: 257.1726.

(E,E)-Оксим 1-{4-[2-(Гидроксиимино)пиперазин-1-ил]пропан-2-она (20). Белые кристаллы. Т. пл. = 180-191°C (с разл.). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ = 1.75 (с, 6 Н, 2 CH_3), 2.22 и 2.31 (2 м, 8 Н, 2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.91 (с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 10.51 (с, 2 Н, 2 NOH). ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12.2 (2 CH_3), 52.8 (2 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 57.3 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 153.6 (2 $\text{C}=\text{N}$). МС (EI): m/z = 228. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$: С, 52.61; Н, 8.83; N, 24.54. Найдено: С, 52.29; Н, 9.01; N, 24.18.

(E,E,E,E)-Оксим 1-{(2-{бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}этил)[2-(гидроксиимино)пропил]амино}пропан-2-она (21). Белые кристаллы. Т. пл. = 177-179°C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 1.75 (с, 12 Н, 4 CH_3), 2.44 (с, 4 Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.96 (с, 8 Н, 4 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 10.51 (с, 4 Н, 4 NOH). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО- d_6): 12.2 (4 CH_3), 50.6 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 57.9 (4 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 153.9 (4 $\text{C}=\text{N}$). ИК (характеристичные полосы): 3197 и 3124 (валентные OH), 2956, 2880 и 2823 (валентные C-H), 1665 (валентные $\text{C}=\text{N}$), 1265 и 1245 (валентные $\text{C}=\text{N}$), 971 (валентные N-O) cm^{-1} . МС, m/z (EI): 344. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$: С: 48.82; Н: 8.19; N: 24.40. Найдено: С: 48.80; Н: 8.81; N: 24.16.

(E,E,E,E,E,E)-Оксим 1-((2-{бис[2-(бис[2-(гидроксиимино)-пропил]-амино)-этил]-амино}-этил)-{2-[-(гидроксиимино)-пропил]-амино}-пропан-2-она (22).

Бесцветное стеклообразное вещество. $R_f = 0.25$ (EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): 1.74 (с, 18 H, 6 CH₃), 2.3-2.6 (м, 12 H, 3 -CH₂-CH₂-), 2.95 (с, 12 H, 6 CH₂C=N), 10.49 (с, 6 H, 6 NOH). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, ДМСО-*d*₆): 12.2 (6 CH₃), 51.1 и 52.1 (3 -CH₂-CH₂-), 58.1 (6 CH₂C=N), 154.1 (6 C=N). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 573.3814; рассчитано для [C₂₄H₄₉N₁₀O₆]⁺: 573.3831.

Синтез α-(бензиламино)оксимов 23а и 23d из енаминов 2а и 2d. К бензиламину (12.84 г, 120 ммоль) при перемешивании добавляли 1М раствор **2а** или **2d** в CH₂Cl₂ (10 мл, 10 ммоль), после чего растворитель отгоняли в вакууме. Полученную реакционную массу выдерживали 24 ч с периодическим перемешиванием, затем прибавляли 50 мл метанола и дополнительно выдерживали 5 ч. Летучие компоненты удаляли в вакууме (непрореагировавший бензиламин собирали отгонокой при 0.4 мм рт. ст. и 50-60°C). Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент EtOAc/гексан = 5:1 → EtOAc).

Оксим 1-(бензиламино)пропан-2-она (23а). Выход: 65%. Белые кристаллы. Т. пл. = 64-67°C. $R_f = 0.32$ (EtOAc). Смесь (*E*)-**23а** и (*Z*)-**23а** (10 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**23а**): δ = 1.77 (с, 3 H, CH₃), 2.32 (уш., 1 H, NH), 3.14 (с, 2 H, CH₂Ph), 3.60 (с, 2 H, CH₂N), 7.1-7.3 (м, 5 H, Ph), 10.39 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**23а**): δ = 11.7 (CH₃), 51.9 и 52.0 (2 CH₂), 126.5, 127.9 и 128.0 (*o,m,p*-Ph), 140.7 (*i*-Ph), 154.6 (C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**23а**): δ = 1.83 (с, 3 H, CH₃), 2.32 (уш., 1 H, NH), 3.60 (с, 2 H, CH₂Ph), 3.63 (с, 2 H, CH₂N), 7.1-7.3 (м, 5 H, Ph), 11.00 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**23а**): δ = 17.9 (CH₃), 45.3 (CH₂N), 52.9 (CH₂Ph), 126.5, 127.9 и 128.0 (*o,m,p*-Ph), 140.7 (*i*-Ph), 154.6 (C=N). Вычислено для C₁₀H₁₄N₂O: C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72. Найдено: C, 67.30; H, 7.74; N, 15.52. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 179.1178; рассчитано для [C₁₀H₁₅N₂O]⁺: 179.1179.

Оксим 1-(бензиламино)-3-фенилпропан-2-она (23d). Выход: 90%. Масло. $R_f = 0.45$ (EtOAc). Смесь (*E*)-**23d** и (*Z*)-**23d** (4 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**23d**): δ = 2.36 (с, 1 H, NH), 3.09 (с, 2 H, NCH₂C=N), 3.59 (с, 2 H, PhCH₂N), 3.69 (с, 2 H, PhCH₂C=N), 7.1-7.4 (м, 10 H, 2 Ph), 10.68 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**23d**): 31.0 (PhCH₂C=N), 50.0 и 52.0 (NCH₂C=N и PhCH₂N), 125.9, 126.1, 127.8, 127.9, 128.3 и 128.9 (2 *o,m,p*-Ph), 137.3 и 140.6 (2 *i*-Ph), 155.9 (C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**23d**): δ = 2.36 (с, 1 H, NH), 3.27 (с, 2 H, NCH₂C=N),

3.57 (с, 2 Н, PhCH₂C=N), 3.59 (с, 2 Н, PhCH₂N), 7.1–7.4 (м, 10 Н, 2 Ph), 10.63 (с, 1 Н, NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**23d**, характеристические сигналы): 37.8 (PhCH₂C=N), 43.7 (NCH₂C=N), 52.7 (PhCH₂N). Вычислено для C₁₆H₁₈N₂O: С, 75.56; Н, 7.13; N, 11.01. Найдено: С, 75.40; Н, 7.10; N, 11.20. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 255.1491; рассчитано для [C₁₆H₁₉N₂O]⁺: 255.1492.

Синтез α-аминооксимов 11 из α-азидооксимов 5. *Процедура i:* к раствору азидооксима **5a** или **5d** (2 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли катализатор Pd/C (10% Pd, 25 мг) и гидрировали в стальном автоклаве с магнитной мешалкой при 15 атм и 20°C в течение 2.5 ч. Катализатор отфильтровывали через слой целита и промывали метанолом (10 мл), фильтрат упаривали. Продукты **11a** и **11d** выделяли хроматографией на силика-геле (элюент EtOAc→CH₃OH). *Процедура ii:* к раствору α-азидооксима **5f** (5 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (15 мл) добавляли трифенилфосфин (1.31 г, 5 ммоль). Полученный раствор интенсивно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре (в ходе реакции наблюдается интенсивное газовыделение). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и к полученному твердому белому остатку добавляли ТГФ (12 мл) и H₂O (1 мл) и перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Полученный раствор упаривали в вакууме и остаток хроматографировали на силика-геле (элюент EtOAc→CH₃OH).

Синтез α-аминооксимов 11 через α-(бензиламино)оксимы 23. К раствору **23a** или **23d** (1 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли катализатор Pd/C (10% Pd, 30 мг) и гидрировали в стальном автоклаве с магнитной мешалкой при 15 атм и 20°C в течение 2 ч (**23a**) или 7 ч (**23d**). Катализатор отфильтровывали через слой целита и промывали метанолом (10 мл), фильтрат упаривали. Продукты **11a** и **11d** выделяли хроматографией на силика-геле (элюент EtOAc→CH₃OH).

Оксим 1-аминопропан-2-она (11a). Выход: 88% (из **5a**, *i*), 95% (из **23a**). Масло. R_f = 0.15 (EtOAc-CH₃OH, 1 : 1). Смесь (*E*)-**11a** и (*Z*)-**11a** (6 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11a**): δ = 1.73 (с, 3 Н, CH₃), 3.15 (с, 2 Н, CH₂), 4.0-5.2 (уш., 3 Н, NH₂ и OH). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11a**): δ = 11.6 (CH₃), 45.7 (CH₂), 156.2 (C=N). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**11a**): δ = 1.79 (с, 3 Н, CH₃), 3.15 (с, 2 Н, CH₂), 4.0-5.2 (уш., 3 Н, NH₂ и OH). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**11a**): δ = 17.4 (CH₃), 38.8 (CH₂), 157.6 (C=N). ИК-спектр согласуется с литературными данными [265].

Оксим 1-амино-3-фенилпропан-2-она (11d). Выход: 74% (из **5d**, *i*), 90% (из **23d**). Масло. $R_f = 0.4$ (EtOAc-CH₃OH, 1 : 1). Смесь (*E*)-**11d** и (*Z*)-**11d** (4 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11d**): $\delta = 2.0$ -3.5 (уш, 2 H, NH₂), 3.14 (с, 2 H, CH₂N), 3.65 (с, 2 H, CH₂), 7.1-7.4 (м, 5 H, Ph), 10.5-10.7 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11d**): $\delta = 31.0$ (CH₂N), 43.7 (CH₂), 125.9, 128.3 и 129.0 (*o,m,p*-Ph), 137.3 (*i*-Ph), 157.3 (C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**11d**): $\delta = 2.0$ -3.5 (уш, 2 H, NH₂), 3.17 (с, 2 H, CH₂N), 3.53 (с, 2 H, CH₂); 7.1-7.4 (м, 5 H, Ph), 10.5-10.7 (уш., 1 H, NOH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 165.1019; рассчитано для [C₉H₁₃N₂O]⁺: 165.1022.

Оксим 2-аминопропаналя (11f). Выход: 88% (из **5f**, *ii*). Масло. $R_f = 0.35$ (EtOAc-CH₃OH, 1 : 1). Смесь (*E*)-**11f** и (*Z*)-**11f** (2.5 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11f**): $\delta = 1.09$ (д, $J = 6.8$ Гц, 3 H, CH₃), 3.0–4.5 (уш., 3 H, NH₂ и OH), 3.42 (д кв, $J = 6.8$, $J = 5.9$ Гц, 1 H, HC-N), 7.19 (д, $J = 5.9$ Гц, 1 H, HC=N). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E*)-**11f**): $\delta = 21.3$ (CH₃), 46.2 (HC-N), 154.1 (HC=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**11f**): $\delta = 1.05$ (д, $J = 6.9$ Гц, 3 H, CH₃), 3.0–4.5 (уш., 3 H, NH₂ и OH), 3.97 (д кв, $J = 6.9$, $J = 6.0$ Гц, 1 H, HC-N), 6.53 (д, $J = 6.0$ Гц, 1 H, HC=N). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z*)-**11f**): $\delta = 20.3$ (CH₃), 41.6 (HC-N), 156.0 (HC=N). Вычислено для C₃H₈N₂O: C, 40.90; H, 9.15; N, 31.79. Найдено: C, 41.19; H, 8.81; N, 31.39.

Диоксим 1,1'-(бензиламино)дипропан-2-она (24a). К раствору бензиламина (1.07 г, 10 ммоль) в хлористом метиле (10 мл) добавляли 1М раствор енамина **2a** в хлористом метиле при перемешивании (22 мл, 22 ммоль). Реакционную массу выдерживали 18 ч при комнатной температуре, затем добавляли метанол (25 мл) и дополнительно выдерживали еще 5 ч. Полученный раствор упаривали в вакууме (50 мм рт. Ст, 50°C). Продукт выделяли флеш-хроматографией на силика-геле (элюент EtOAc/гексан = 1:3 → 1:1 → EtOAc). Выход: 76% (1.89 г). Масло, затвердевшее при хранении. Т. пл. = 105-112°C. Смесь изомеров (*E,E*)-**24a** и (*E,Z*)-**24a** (12 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E*)-**24a**): $\delta = 1.79$ (с, 6 H, 2 CH₃), 2.94 (с, 4 H, 2 NCH₂C=N), 3.45 (с, 2 H, CH₂Ph), 7.30 (м, 5 H, Ph), 10.59 (с, 2 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E*)-**24a**): $\delta = 12.2$ (2 CH₃), 56.7 (2 NCH₂C=N), 57.0 (CH₂Ph), 127.0, 128.19 и 128.9 (*o,m,p*-Ph), 138.2 (*i*-Ph), 153.7 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,Z*)-**24a**, характеристичные сигналы): $\delta = 1.85$ (с, 3 H, CH₃), 3.17

(с, 2 Н, CH_2Ph), 7.30 (м, 5 Н, Ph), 10.46 (с, 1 Н, NOH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 272.1369; рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}]^+$: 272.1380 (MNa^+). **(*E,E*)-2-(Гидроксиимино)-*N*-[2-(гидроксиимино)пропил]пропан-1-амин (12a).** К раствору оксима **24a** (5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли катализатор Pd/C (5% Pd, 0.2 г) и гидрировали в течение 2 ч в стальном автоклаве с магнитной мешалкой при 5 атм и 45°C. Катализатор отфильтровывали через слой целита и промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток, содержащий небольшое количество метанола, кристаллизовали из диэтилового эфира. Получали 0.67 г (85%) диоксима **12a** в виде белого твердого вещества. Т. пл. = 123-125°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ = 1.73 (с, 6 Н, CH_3), 2.21 (уш., 1 Н, NH), 3.08 (с, 4 Н, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{N}$), 10.39 (с, 2 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ = 11.9 (2 CH_3), 52.03 (2 $\text{NCH}_2\text{C}=\text{N}$), 154.52 (2 $\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 45.27; Н, 8.23; N, 26.40. Найдено: С, 45.27; Н, 8.08; N, 26.26.

Оксим 1-{бензил[2-(гидроксиимино)пропил]амино}-3-фенилпропан-2-она (24ad). К раствору амина **23d** (508 мг, 2 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли при перемешивании 1М раствор енамина **2a** в CH_2Cl_2 (3 мл, 3 ммоль). Смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре с периодическим перемешиванием, после чего добавляли метанол (30 мл) и дополнительно выдерживали 5 ч. Полученный раствор упаривали и продукт выделяли флеш-хроматографией на силика-геле (элюент EtOAc/гексан (1:1) → EtOAc). Выход: 76% (495 мг). Масло. R_f = 0.66 (EtOAc). Смесь изомеров (*E,E*)-**24ad** и (*Z,E*)-**24ad** (4 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, HSQC, $\text{DMCO}-d_6$, (*E,E*)-**24ad**): δ = 1.75 (с, 3 Н, CH_3), 2.91 и 2.96 (2 с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 3.45 (с, 2 Н, NCH_2Ph), 3.66 (с, 2 Н, CH_2Ph), 7.0-7.4 (м, 10 Н, 2 Ph), 10.59 и 10.91 (2 с, 2 Н, 2 NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, (*E,E*)-**24ad**): δ = 12.2 (CH_3), 31.1 (CH_2Ph), 54.8, 56.9 и 57.1 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ и NCH_2Ph), 125.9, 126.1, 128.1, 128.2, 128.7 и 129.0 (2 *o,m,p*-Ph), 136.9 и 137.2 (2 *i*-Ph), 153.6 и 155.1 (2 $\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (300 МГц, HSQC, $\text{DMCO}-d_6$, (*Z,E*)-**24ad**, характеристичные сигналы): δ = 1.81 (с, 3 Н, CH_3), 3.11 (с, 2 Н, $\text{CH}_2(\text{C}=\text{N})\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.43 (с, 2 Н, NCH_2Ph), 3.52 (с, 2 Н, CH_2Ph). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, (*Z,E*)-**24ad**): δ = 37.6 (CH_2Ph), 47.3 ($\text{CH}_2(\text{C}=\text{N})\text{CH}_2\text{Ph}$), 57.1 и 58.0 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$ и NCH_2Ph). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 326.1861; рассчитано для $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ 326.1868.

Оксим 1-{[2-(гидроксиимино)пропил]амино}-3-фенилпропан-2-она (12ad). К раствору **24ad** (314 мг, 0.97 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли катализатор Pd/C (5% Pd, 200 мг) и гидрировали в течение 3 часов при 1 атм водорода. Катализатор отфильтровывали, тщательно промывали метанолом, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент EtOAc/гексан (1 : 1) → EtOAc/CH₃OH (3 : 1)). Выход: 75% (170 мг). Белое твердое вещество. $T_{пл} = 94-97\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.1$ (EtOAc). Смесь изомеров (*E,E*)-**12ad**, (*Z,E*)-**12ad** и (*E,Z*)-**12ad** (9 : 3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E*)-**12ad**): $\delta = 1.70$ (с, 3 Н, CH₃), 2.1-2.3 (уш, 1 Н, NH), 3.04 и 3.05 (2 с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 3.66 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.1-7.4 (м, 5 Н, Ph), 10.36 и 10.67 (2 с, 2 Н, 2 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E*)-**12ad**): $\delta = 11.8$ (CH₃), 31.1 (CH₂Ph), 50.1 и 52.1 (2 CH₂C=N), 126.0, 128.3 и 128.8 (*o,m,p*-Ph), 137.2 (*i*-Ph), 154.3 и 155.7 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E*)-**12ad**, характеристичные сигналы): $\delta = 1.68$ (с, 3 Н, CH₃), 3.20 (с, 2 Н, CH₂(C=N)CH₂Ph), 3.51 (с, 2 Н, CH₂Ph), 10.38 и 10.70 (2 с, 2 Н, 2 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E*)-**12ad**, характеристичные сигналы): $\delta = 11.7$ (CH₃), 37.9 (CH₂Ph), 43.6 (CH₂(C=N)CH₂Ph), 52.5 (CH₂C=N), 137.8 (*i*-Ph), 155.7 и 157.3 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,Z*)-**12ad**, характеристичные сигналы): $\delta = 1.70$ (с, 3 Н, CH₃), 3.26 (с, 2 Н, CH₂(C=N)CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,Z*)-**12ad**, характеристичные сигналы): $\delta = 17.8$ (CH₃), 45.2 (CH₂(C=N)CH₂CH₃), 50.9 CH₂(C=N)CH₂Ph). Вычислено для C₁₂H₁₇N₃O₂: С, 61.26; Н, 7.28; N, 17.86. Найдено: С, 61.01; Н, 7.26; N, 17.57. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 236.1391: рассчитано для [C₁₂H₁₈N₃O₂]⁺: 236.1394.

Общая методика получения трис-оксимов 10 несимметричного строения. К раствору α-аминооксима **11** (2 ммоль, метод А) или диоксима **24** (2 ммоль, метод Б) в сухом диоксане (8 мл) добавляли 1М раствор енамина **2** в хлористом метиле (4.4 мл для **11** или 2.4 мл для **24**, 4.4 или 2.4 ммоль, соответственно) при перемешивании. Реакционную смесь выдерживали 24 ч при 20°C с периодическим перемешиванием, после чего добавляли метанол (20 мл), выдерживали еще 5 ч и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент EtOAc/гексан = 1 : 3 → EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). Выходы представлены в Таблице 3.1.5.

Оксим {бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}этаналь (10aab). Масло. $R_f = 0.65$ (EtOAc-CH₃OH, 1 : 1). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10aab** и (*E,E,Z*)-**10aab** (11 : 9). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aab**): $\delta = 1.75$ (с, 6 Н, 2 CH₃), 3.00 (с, 4 Н, 2 CH₂), 3.22 (с, 2 Н, CH₂), 7.30 (с уш., 1 Н, =CH), 10.57 (с, 2 Н, 2 NOH), 10.73 (с, 1 Н, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aab**): $\delta = 12.1$ (2 CH₃), 51.3 (CH₂), 57.3 (2 CH₂), 146.7 (=CH), 153.7 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,Z*)-**10aab**): $\delta = 1.77$ (с, 6 Н, 2 CH₃), 3.00 (с, 4 Н, 2 CH₂), 3.22 (с, 2 Н, CH₂), 6.79 (с уш., 1 Н, =CH), 10.58 (с, 2 Н, 2 NOH), 10.95 (с, 1 Н, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E,Z*)-**10aab**): $\delta = 12.2$ (2 CH₃), 48.1 (CH₂), 58.2 (2 CH₂), 148.8 (=CH), 153.7 (2 C=N). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 217.1292; рассчитано для [C₈H₁₇N₄O₃]⁺: 217.1295. Все операции с **10aab** проводили при температуре ниже 20°C во избежание циклизации в тетраазаадамantan **120aab**.

Метил 5-{бис[(2-(гидроксиимино)пропил]амино}-4-(гидроксиимино)пентаноат (10aac). Белые кристаллы. Т. пл. 145-146°C. $R_f = 0.40$ (EtOAc-CH₃OH, 3:1). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10aac** и (*Z,E,E*)-**10aac** (5 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aac**): $\delta = 1.73$ (с, 6 Н, CH₃), 2.49 (с, 4 Н, CH₂-CH₂), 2.91 (с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 2.94 (с, 2 Н, CH₂C=N), 3.57 (с, 3 Н, OCH₃), 10.58 (с, 2 Н, 2 NOH), 10.75 (с, 1 Н, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aac**): $\delta = 12.2$ (2 CH₃), 21.7 и 29.3 (CH₂-CH₂), 51.4 (OCH₃), 55.9 (CH₂C=N), 57.3 (2 CH₂C=N), 153.4 (2 C=N), 155.2 (C=N), 172.7 (C=O). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,Z*)-**10aac**): $\delta = 1.77$ (с, 6 Н, CH₃), 2.49 (с, 4 Н, CH₂-CH₂), 2.88 (с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 3.13 (с, 2 Н, CH₂C=N), 3.55 (с, 3 Н, OCH₃), 10.60 (с, 2 Н, 2 NOH), 10.69 (с, 1 Н, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,Z*)-**10aac**): $\delta = 12.1$ (2 CH₃), 26.7 и 29.5 (CH₂-CH₂), 48.6 (CH₂C=N), 51.2 (OCH₃), 58.3 (2 CH₂C=N), 153.5 (2 C=N), 155.0 (C=N), 172.8 (C=O). Вычислено для C₁₂H₂₂N₄O₅: С, 47.67; Н, 7.33; N, 18.53. Найдено: С, 47.42; Н, 7.36; N, 18.17. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 325.1482; рассчитано для [C₁₂H₂₂N₄O₅Na]⁺ 325.1482 [MNa⁺].

Оксим {бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}-3-фенилпропан-2-она (10aad). Масло. $R_f = 0.45$ (EtOAc). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10aad**, (*Z,E,E*)-**10aad**, (*E,Z,E*)-**10aad** (5 : 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aad**): $\delta = 1.72$ (с, 6 Н, CH₃), 2.89 (с, 2 Н, CH₂C=N), 2.92 (с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 3.66 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.1-7.4 (м, 5 Н, Ph), 10.59 (с, 2 Н, 2 NOH), 10.92 (с, 1 Н, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆,

(*E,E,E*)-**10aad**): δ = 12.3 (2 CH₃), 31.2 (CH₂Ph), 52.1 (2 CH₂C=N), 57.3 (CH₂C=N), 126.2, 128.4 и 128.8 (*o,m,p*-Ph), 136.9 (*i*-Ph), 153.5 (2 C=N), 155.0 (C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aad**, характеристичные сигналы): δ = 3.10 (с, 2 H, CH₂C=N), 3.53 (с, 2 H, CH₂Ph), 10.82 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aad**, характеристичные сигналы): δ = 12.2 (CH₃), 37.8 (CH₂Ph), 47.4 (CH₂C=N), 58.2 (2 CH₂C=N), 126.0 (*p*-Ph), 137.7 (*i*-Ph), 153.6 (C=N), 157.0 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10aad**, характеристичные сигналы): δ = 1.78 (с, 6 H, CH₃). ³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10aad**, характеристичные сигналы): δ = 18.2 (CH₃), 30.7 (CH₂Ph), 49.4 и 56.3 (2 CH₂C=N), 53.8 (CH₂C=N), 126.3 (*p*-Ph), 137.0 (*i*-Ph). Вычислено для C₁₅H₂₂N₄O₃: C, 58.81; H, 7.24; N, 18.29. Найдено: C, 58.55; H, 7.34; N, 18.14. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 307.1760; рассчитано для [C₁₅H₂₃N₄O₃]⁺ 307.1765.

Диоксим 1,1'-{[2-(гидроксиимино)-2-фенилэтил]имино}дипропан-2-она (10aae). Белое аморфное вещество. Т. пл. 55-60 °С. R_f = 0.20 (EtOAc-гексан, 1 : 1). Смесь изомеров (*Z,E,E*)-**10aae** и (*E,E,E*)-**10aae** (1.2 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aae**): δ = 1.50 (с, 6 H, CH₃), 2.89 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 3.64 (с, 2 H, CH₂C=N), 7.3-7.6 (м, 5 H, Ph), 10.61 (с, 2 H, 2 NOH), 11.46 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aae**): δ = 12.5 (2 CH₃), 47.3 (CH₂C=N), 58.1 (2 CH₂C=N), 126.5, 127.6 и 128.3 (*o,m,p*-Ph), 135.7 (*i*-Ph), 153.6 (2 C=N), 154.8 (C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aae**): δ = 1.41 (с, 6 H, CH₃), 2.92 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 3.30 (с, 2 H, CH₂C=N), 7.3-7.6 (м, 5 H, Ph), 10.55 (с, 2 H, 2 NOH), 10.92 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10aae**, характеристичные сигналы): δ = 12.3 (CH₃), 57.3 (CH₂C=N), 154.0 (C=N). Вычислено для C₁₄H₂₀N₄O₃: C, 57.52; H, 6.90; N, 19.17. Найдено: C, 56.91; H, 6.99; N, 18.60. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 293.1606; рассчитано для [C₁₄H₂₁N₄O₃]⁺ 293.1608.

(*Z,E,E*)-Этил 3-{бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}-2-(гидроксиимино)-пропаноат (10aah). Масло. R_f = 0.60 (EtOAc). ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.23 (т, *J* = 7.0 Гц, 3 H, OCH₂CH₃), 1.89 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.89 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 3.37 (с, 2 H, CH₂C=N), 4.18 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2 H, OCH₂CH₃), 10.55 (с, 2 H, 2 NOH), 12.25 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 11.9 (2 CH₃), 14.0 (OCH₂CH₃), 45.4 (OCH₂CH₃), 57.9

(2 CH₂C=N), 60.9 (CH₂C=N), 149.8 (C=N), 153.6 (2 C=N), 163.8 (C=O). Вычислено для C₁₁H₂₀N₄O₅: C, 45.83; H, 6.99; N, 19.43. Найдено: C, 45.87; H, 7.31; N, 19.27.

(E,E,E)-Оксим 2-{бис[2-(гидроксиимино)пропил]амино}пропаналя (10aaf).

Масло. R_f = 0.65 (EtOAc-CH₃OH, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.09 (д, J = 6.5 Гц, 3 H, CH₃), 1.73 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.97 и 3.03 (2 д, J = 13.4 Гц и J = 13.4 Гц, 4 H, 2 CH₂C=N), 3.35 (м, 1 H, CHC=N), 7.31 (д, J = 5.0 Гц, 1 H, HC=N), 10.57 (с, 2 H, 2 NOH), 10.73 (с, 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆): δ = 11.9 (2 CH₃), 12.9 (CH₃), 53.0 (CHC=N), 53.4 (2 CH₂C=N), 150.0 (C=N), 154.0 (2 C=N). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 231.1498; рассчитано для [C₉H₁₉N₄O₃]⁺ 231.1452. Все операции с **10aaf** проводили при температуре ниже 20°C во избежание циклизации в тетраазаадамantan **120aaf**.

(E,E,E)-Диоксим 1,1'-{[2-(гидроксиимино)пропил]имино}бис(3-фенилпропан-2-она) (10add). Белое твердое вещество. Т. пл. 112-118 °C. R_f = 0.15 (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 1.71 (с, 3 H, CH₃), 2.90 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 2.95 (с, 2 H, CH₂C=N), 3.65 (с, 4 H, 2 CH₂Ph), 7.1-7.4 (м, 10 H, 2 Ph), 10.61 (с, 1 H, NOH), 10.93 (с, 2 H, 2 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆): δ 12.4 (CH₃), 31.1 (2 CH₂Ph), 54.8 (CH₂C=N), 57.2 (2 CH₂C=N), 126.1, 128.4 и 128.7 (2 *o,m,p*-Ph), 136.8 (2 *i*-Ph), 153.1 (C=N), 154.7 (2 C=N). Вычислено для C₂₁H₂₆N₄O₃: C, 65.95; H, 6.85; N, 14.65. Найдено: C, 65.82; H, 6.74; N, 14.53. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 405.1895; рассчитано для [C₂₁H₂₆N₄O₃Na]⁺ 405.1897 [MNa⁺].

Оксим 1-{бис[2-(гидроксиимино)-2-фенилэтил]амино}пропан-2-она (10aee).

Белое твердое вещество. Т. пл. 70-76 °C. R_f = 0.85 (EtOAc). Смесь изомеров (*Z,Z,E*)-**10aee** и (*Z,E,E*)-**10aee** (3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,Z,E*)-**10aee**): δ = 1.20 (с, 3 H, CH₃), 2.84 (с, 2 H, CH₂C=N), 3.64 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 7.11-7.45 (м, 10 H, 2 Ph), 10.63 (с, 1 H, NOH), 11.53 (с, 2 H, 2 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,Z,E*)-**10aee**): δ = 12.0 (CH₃), 46.8 (2 CH₂C=N), 58.1 (CH₂C=N), 126.4, 127.8 и 128.5 (2 *o,m,p*-Ph), 135.5 (2 *i*-Ph), 153.4 (C=N), 153.7 (2 C=N). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aee**): δ = 1.12 (с, 3 H, CH₃), 2.87 (с, 2 H, CH₂C=N), 3.38 (с, 4 H, 2 CH₂C=N), 7.11-7.45 (м, 10 H, 2 Ph), 10.56 (с, 1 H, NOH), 11.03 и 11.48 (2 с, 2 H, 2 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10aee**, характеристичные сигналы): δ = 11.7 (CH₃), 46.4 и 57.4 (2 CH₂C=N), 132.4 (2 *i*-Ph). Вычислено для C₁₉H₂₂N₄O₃: C, 64.39; H, 6.26; N, 15.81. Найдено: C, 64.43; H, 6.03; N, 15.84. Масс-

спектр высокого разрешения, найдено: 355.1749; рассчитано для $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 355.1765.

Диэтил 3,3'-{[2-(гидроксиимино)пропил]имино}бис[2-(гидроксиимино)пропаноат] (10ahh). Белое стеклообразное вещество. $R_f = 0.62$ (EtOAc). Смесь изомеров (*E,Z,Z*)-**10ahh** и (*E,E,Z*)-**10ahh** (6 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , (*E,E,E*)-**10ahh**): $\delta = 1.20$ (т, $J = 7.1$ Гц, 6 Н, 2 OCH_2CH_3), 1.63 (с, 3 Н, CH_3), 2.87 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 3.35 (с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 4.12 (кв, $J = 7.1$, 4 Н, 2 OCH_2CH_3), 10.49 (с, 1 Н, NOH), 12.26 (с, 2 Н, 2 NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО- d_6 , (*E,Z,Z*)-**10ahh**): $\delta = 11.7$ (CH_3), 13.9 (2 OCH_2CH_3), 45.9 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 58.9 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 60.6 (2 OCH_2CH_3), 149.4 (2 $\text{C}=\text{N}$), 153.7 ($\text{C}=\text{N}$), 163.4 (2 $\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , (*E,E,Z*)-**10ahh**, характеристичные сигналы): $\delta = 1.67$ (с, 3 Н, CH_3), 3.21 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО- d_6 , (*E,E,Z*)-**10ahh**): $\delta = 17.6$ (CH_3), 51.6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$: С, 45.08; Н, 6.40; N, 16.18. Найдено: С, 45.01; Н, 6.57; N, 16.05. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 347.1563; рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7]^+$ 347.1561.

1-{Бис[2-(гидроксиимино)-2-фенилэтил]амино}-3-фенилпропан-2-она оксим (10dee). Белое твердое вещество. Т. пл. = 64-67 °С. $R_f = 0.55$ (EtOAc-гексан, 1 : 1). Смесь *E,Z*-изомеров. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.83$ и 2.87 (2 с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *E*-фрагменты), 2.93 (с, 2 Н, CH_2Ph , *Z*-фрагменты), 3.06, 3.08 и 3.20 (3 с, 2 Н, CH_2Ph , *E*-фрагменты), 3.32 и 3.46 (2 с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *E*-фрагменты), 3.71 и 3.72 (2 с, 4 Н, 2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *Z*-фрагменты), 7.1-7.6 (м, 15 Н, 3 Ph), 10.89, 10.93 и 11.07 (3 с, 2 Н, 2 NOH), 11.45 и 11.52 (2 с, 1 Н, NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО- d_6) $\delta = 30.7$ и 31.0 (CH_2Ph , *E*-фрагменты), 37.3 (CH_2Ph , *Z*-фрагменты), 46.2 и 46.5 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *Z*-фрагменты), 55.0 и 55.6 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *E*-фрагменты), 57.5 и 58.5 (2 $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$, *E*-фрагменты), 126.3, 126.6, 128-130 (3 *o,m,p*-Ph), 135.7 (*i*-Ph), 137.1 (2 *i*-Ph), 152.5, 153.7, 155.4 и 155.5 (3 $\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$: С, 69.75; Н, 6.09; N, 13.01. Найдено: С, 69.79; Н, 6.29; N, 13.11. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 431.2074; рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 431.2078.

Диметил 5,5'-{[2-(гидроксиимино)-3-фенилпропил]имино}бис[4-(гидроксиимино)пентаноат] (10ccd). Белое стеклообразное вещество. $R_f = 0.55$ (EtOAc-гексан, 1 : 1). Смесь изомеров (*E,E,E*)-**10ccd**, (*E,Z,E*)-**10ccd** и (*Z,E,E*)-**10ccd** (9 : 5 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , (*E,E,E*)-**10ccd**): $\delta = 2.47$ и 2.48 (2 с, 8 Н, 2

CH₂-CH₂), 2.90 (с, 2 Н, CH₂C=N), 2.97 (с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 3.58 (с, 6 Н, 2 OCH₃), 3.66 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.1-7.3 (м, 5 Н, Ph), 10.70 (с, 1 Н, NOH), 10.77 (с, 2 Н, 2 NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10ccd**): δ = 21.7 и 29.3 (2 CH₂-CH₂), 31.2 (CH₂Ph), 51.4 (2 OCH₃), 55.1 (CH₂C=N), 55.9 (2 CH₂C=N), 126.3, 128.4 и 128.8 (*o,m,p*-Ph), 136.9 (*i*-Ph), 154.7 (C=N), 155.0 (2 C=N), 172.8 (C=O). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10ccd**, характеристичные сигналы): δ = 2.44 (с, 8 Н, 2 CH₂-CH₂), 2.87 (с, 2 Н, CH₂C=N), 2.94 и 3.17 (2 с, 4 Н, 2 CH₂C=N), 3.55 (с, 6 Н, 2 OCH₃), 3.68 (с, 2 Н, CH₂Ph). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10ccd**, характеристичные сигналы): δ = 26.8 и 29.5 (2 CH₂-CH₂), 48.8 и 56.1 (2 CH₂C=N), 126.3 (*i*-Ph). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10ccd**, характеристичные сигналы): δ = 3.05 (с, 2 Н, CH₂C=N), 3.51 (с, 2 Н, CH₂Ph). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10ccd**, характеристичные сигналы): δ = 29.5 (CH₂-CH₂), 37.9 (CH₂Ph), 47.6 (CH₂C=N). Вычислено для C₂₁H₃₀N₄O₇: С, 55.99; Н, 6.71; N, 12.44. Найдено: С, 55.99; Н, 6.66; N, 12.24. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 451.2170; рассчитано для [C₂₁H₃₁N₄O₇]⁺ 451.2187.

Метил 4-(гидроксиимино)-5-{[2-(гидроксиимино)-3-фенилпропил][2-(гидроксиимино)пропил]амино}пентаноат (10acd). Белое стеклообразное вещество. R_f = 0.40 (EtOAc); смесь изомеров (*E,E,E*)-**10acd**, (*E,Z,E*)-**10acd** и (*Z,E,E*)-**10acd** (9 : 3 : 2). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10acd**): δ = 1.69 (с, 3 Н, CH₃), 2.47 (с, 4 Н, CH₂-CH₂), 2.89, 2.92 и 2.96 (3 с, 6 Н, 3 CH₂C=N), 3.58 (с, 3 Н, OCH₃), 3.63 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.1-7.3 (м, 5 Н, Ph), 10.59, 10.76 и 10.92 (3 с, 3 Н, 3 NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,E,E*)-**10acd**): δ = 12.3 (CH₃), 21.7 и 29.3 (CH₂-CH₂), 31.2 (CH₂Ph), 51.4 (OCH₃), 55.1, 55.9 и 57.3 (3 CH₂C=N), 126.1, 128.4 и 128.7 (*o,m,p*-Ph), 136.8 (*i*-Ph), 153.2, 154.8 и 155.1 (3 C=N), 172.7 (C=O). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10acd**, характеристичные сигналы): δ = 1.70 (с, 3 Н, CH₃), 3.14 (с, 2 Н, CH₂(C=N)CH₂Ph), 3.56 (с, 3 Н, OCH₃), 3.67 (с, 2 Н, CH₂Ph). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*E,Z,E*)-**10acd**): δ = 12.2 (CH₃), 26.8 и 29.5 (CH₂-CH₂), 48.7 (CH₂(C=N)CH₂Ph), 51.2 (OCH₃), 56.1 и 58.2 (2 CH₂C=N). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10acd**, характеристичные сигналы): δ = 1.74 (с, 3 Н, CH₃), 3.06 (с, 2 Н, CH₂Ph), 3.51 (с, 2 Н, CH₂(C=N)CH₂Ph). ¹³С ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО-*d*₆, (*Z,E,E*)-**10acd**): δ = 37.8 (CH₂Ph), 47.5 (CH₂(C=N)CH₂Ph), 51.2 (OCH₃), 56.0 и 56.8 (2

$\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 57.13; H, 6.93; N, 14.81. Найдено: C, 57.27; H, 6.71; N, 14.70. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 401.1786; рассчитано для $[\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}]^+ 401.1795 [\text{MNa}]^+$.

4.3 Эксперимент к разделу 3.1.4

Общая методика получения О-эфиров α -галогеноксимов 31, 33 и 35 из *N,N*-бис(окси)енаминов 2 и 3. К раствору дигалогенида кобальта (2 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при комнатной температуре в атмосфере сухого аргона добавляли раствор соответствующего бис(окси)енамина 2 или 3 (1 ммоль) в хлористом метиле (2 мл). Полученный раствор перемешивали 2 часа, после чего разбавляли этилацетатом (~10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукты 31 и 33 выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Лабильные силиловые эфиры галогеноксимов 35 очищали путем растворения в пентане и фильтрацией полученных растворов сначала через слой активированного угля (0.5 см) и затем через слой целлита (0.5 см) для удаления полимерных продуктов и следов неорганических веществ. Фильтраты концентрировали в вакууме и сушили до постоянного веса. Полученные продукты использовали для аналитических измерений. Выходы продуктов 31, 33 и 35 представлены на Схемах 3.1.22, 3.1.23 и 3.1.24.

Общая методика получения циклических О-эфиров α -галогеноксимов 31 и 33 из нитронатов 1.2 и 1.3. К раствору циклического нитроната 1.2 и 1.3 (1 ммоль) и триэтиламина (0.160 мл, 1.15 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) при 0°C в атмосфере сухого аргона добавляли триметилсилилбромид (0.145 мл, 1.1 ммоль). Смесь выдерживали при перемешивании 5 часов (0°C), после чего добавляли раствор бромида кобальта (0.438 г, 2 ммоль) или бромида магния (0.368 г, 2 ммоль)

для **31m**) в тетрагидрофуране (4 мл) и выдерживали еще 24 часа. Затем реакционную массу разбавляли этилацетатом (~10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Выходы продуктов **31** и **33** представлены на Схемах 3.1.22 и 3.1.23.

Общая методика получения силиловых эфиров α -галогеноксимов **35 из нитросоединений.** К раствору нитросоединения **АНС** (1 ммоль) и триэтиламина (0.305 мл, 2.2 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) при 0°C в атмосфере сухого аргона добавляли триметилсилилбромид (0.275 мл, 2.1 ммоль). Смесь выдерживали при 0°C и перемешивании (96 часов для **АНС е**, 24 часа для **АНС с** и **АНС f**), после чего добавляли раствор бромида кобальта (0.438 г, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и выдерживали еще 24 часа. Затем реакционную массу разбавляли этилацетатом (~10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Лабильные силиловые эфиры галогеноксимов **35** очищали путем растворения в пентане и фильтрацией полученных растворов сначала через слой активированного угля (0.5 см) и затем через слой целлита (0.5 см) для удаления полимерных продуктов и следов неорганических веществ. Фильтраты концентрировали в вакууме и сушили до постоянного веса. Полученные продукты использовали для аналитических измерений. Выходы продуктов **35** представлены на Схеме 3.1.24.

Спектральные характеристики побочных продуктов **1.2p** [78], **32a** [119], **TMS-32n** [102] и **34** [102] находятся в полном соответствии с литературными данными.

3-Бромометил-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (31a). Твердое белое вещество. Т. пл. 97-99 °С (пентан). $R_f = 0.71$ (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃): δ = 1.34 и 1.39 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.98 (дд, J = 12.5, 13.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.13 (дд, J = 8.1, 13.5 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.65 (д, J = 10.3 Гц, 1 Н, CHBr), 3.87 (дд J = 8.1, 12.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.03 (д, J = 10.3 Гц, 1 Н, CHBr), 7.17-7.41 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃): δ = 23.1 и 28.3 (2 CH₃), 31.7 (CH₂Br), 37.0 (C-4), 40.2 (C-5), 75.6 (C-6), 127.6, 128.3 и 129.2 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.2 (*i*-C₆H₅), 155.4 (C-3). Вычислено для C₁₃H₁₆BrNO: С, 55.33; Н, 5.72; N, 4.96; Br, 28.32. Найдено: С, 51.17; Н, 5.68; N, 4.91; Br, 28.50.

3-(Бромометил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31b). Масло. R_f = 0.88 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.32 и 1.37 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.94 (дд, J = 12.5, 13.3 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.11 (дд, J = 7.8, 13.3 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.63 (д, J = 9.8 Гц, 1 Н, CHBr), 3.80 (дд, J = 7.8, 12.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.81 (с, 3 Н, OCH₃), 3.98 (д, J = 9.8 Гц, 1 Н, CHBr), 6.89 (д, J = 6.8 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.14 (д, J = 6.8 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 28.4 (2 CH₃), 31.9 (CH₂Br), 36.1 (C-4), 40.2 (C-5), 55.3 (OCH₃), 75.8 (C-6), 114.7 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.9 (*p*-C₆H₄OCH₃), 155.8 (C-3), 159.1 (=C-O). Вычислено для C₁₄H₁₈BrNO₂: С, 53.86; Н, 5.81; N, 4.49. Найдено: С, 53.80; Н, 6.00; N, 4.40.

3-(Бромометил)-4-(4-хлорофенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31c). Твердое белое вещество. Т. пл. 87-88 °С (гексан). R_f = 0.76 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.32 и 1.38 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.91 (дд, J = 12.3, 13.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.11 (дд, J = 13.5, 7.6 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.62 (д, J = 10.1 Гц, 1 Н, CHBr), 3.85 (дд, J = 12.3, 7.6 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.01 (д, J = 10.1 Гц, 1 Н, CHBr), 7.19 (д, J = 7.6 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄Cl), 7.35 (д, J = 7.6 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄Cl). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 23.1 и 28.3 (2 CH₃), 31.3 (CH₂Br), 38.2 (C-4), 40.0 (C-5), 77.1 (C-6), 129.5 и 129.7 (C₆H₄Cl), 132.1 (*p*-C₆H₄Cl), 137.6 (=C-Cl), 154.9 (C-3). Вычислено для C₁₃H₁₅ClBrNO: С, 49.31; Н, 4.78; N, 4.42. Найдено: С, 49.50; Н, 4.70; N, 4.40.

3-(Бромометил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31d). Масло. R_f = 0.55 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.19 (д, J = 7.4 Гц, 3 Н, CH₃-CH), 1.20 и 1.31 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.50 (дд, J = 12.5, 13.0 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.87 (дд, J = 7.4, 13.0 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 2.70 (ддкв, J = 7.4, 11.0, 12.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.07 (д, J = 10.3 Гц, 1 Н, CHBr), 4.16 (д, J = 10.3 Гц, 1 Н, CHBr). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 16.5 (CH₃-CH), 23.5 и 24.0 (2 CH₃), 28.3 (CH₂Br), 31.2 (C-4), 38.8 (C-5),

75.4 (C-6), 156.7 (C-3). Вычислено для $C_8H_{14}BrNO$: C, 43.65; H, 6.41; N, 6.36. Найдено: C, 44.01; H, 6.53; N, 6.20.

3-(Бромометил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-4-ил бензоат (31e).

Масло. $R_f = 0.76$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 1.40$ и 1.45 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 2.01 (дд, $J = 6.0, 13.8$ Гц, 1 H, HC-5), 2.40 (дд, $J = 6.6, 13.8$ Гц, 1 H, HC-5), 4.15 (д, $J = 11.8$ Гц, 1 H, CHBr), 4.47 (д, $J = 11.8$ Гц, 1 H, CHBr), 5.80 (дд, $J = 6.6, 6.0$ Гц, 1 H, HC-6), 7.48 (т, $J = 7.2$ Гц, 2 H, m - C_6H_5), 7.63 (т, $J = 7.2$ Гц, 1 H, m - C_6H_5), 8.10 (д, $J = 7.2$ Гц, 2 H, o - C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 25.7$ (2 CH_3), 30.3 (CH_2Br), 36.1 (C-5), 59.5 (C-4), 75.7 (C-6), 128.6, 129.2 и 129.7 (o,m,p - C_6H_5), 133.6 (i - C_6H_5), 151.3 (C-3), 165.2 (C=O). Вычислено для $C_{14}H_{16}BrNO_3$: C, 51.55; H, 4.94; N, 4.29. Найдено: C, 51.50; H, 4.90; N, 4.24.

Rel-(4S,6S)-3-(Бромометил)-4-(4-метоксифенил)-6-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-

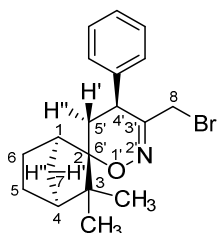
оксазин (31f). Бесцветное масло, кристаллизующееся при хранении. Т.пл. 100-101°C. $R_f = 0.7$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 2.28$ (ддд, $J = 13.0, 11.9, 11.5$ Гц, 1 H, $H_{ax}C$ -5), 2.52 (дд, $J = 13.0, 8.2$ Гц, 1 H, $H_{eq}C$ -5), 3.68 (д, $J = 9.9$ Гц, 1 H, CHBr), 3.82 (с, 3 H, OCH_3), 4.02 (д, $J = 9.9$ Гц, 1 H, CHBr), 4.13 (дд, $J = 8.2, 11.5$ Гц, 1 H, $H_{ax}C$ -4), 4.97 (д, $J = 11.9$ Гц, 1 H, $H_{ax}C$ -6), 6.92 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 H, o - $C_6H_4OCH_3$), 7.22 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 H, m - $C_6H_4OCH_3$), 7.33-7.46 (м, 5 H, o,m,p - C_6H_5). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75.47 МГц, DEPT, HSQC): $\delta = 31.4$ (CH_2Br), 34.2 (C-5), 35.7 (C-4), 55.4 (OCH_3), 73.9 (C-6), 114.7 (o - $C_6H_4OCH_3$), 126.6, 128.4 и 128.6 (o,m,p - C_6H_5), 129.4 (m - $C_6H_4OCH_3$), 132.6 (p - $C_6H_4OCH_3$), 139.0 (i - C_6H_5), 154.2 (C-O), 159.1 (C=N). Вычислено для $C_{18}H_{18}BrNO_2$: C, 60.01; H, 5.04; N, 3.89. Найдено: C, 59.89; H, 4.90; N, 4.02.

Rel-(4S,4aS,8aS)-3-(Бромометил)-4-фенил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,2-

бензоксазин (31g). Твердое белое вещество. Т. пл. 70-74 °C (гексан). $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 0.79$ -2.14 (м, 9 H, HC-5 и 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 3.61 (с, 1 H, HC-4), 3.81 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 H, CHBr), 4.04 (с, 1 H, HC-6), 4.16 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 H, CHBr), 7.13-7.39 (м, 5 H, o,m,p - C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 20.0, 24.9, 27.4$ и 29.1 (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 32.0 (CH_2Br), 38.3 (C-5), 43.2 (C-4), 69.4 (C-6), 127.4, 128.2 и 129.0 (o,m,p - C_6H_5), 140.6 (i - C_6H_5), 152.2 (C-3). Вычислено для $C_{15}H_{18}BrNO$: C, 58.45; H, 5.89; N, 4.54. Найдено: C, 58.30; H, 5.90; N, 4.60.

Rel-(4*S*,4*aR*,8*aR*)-3-Бромометил-4-(4-метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо[*e*]-1,2-оксазин (31*h*). Твердое белое вещество. Т. пл. 94 °С (пентан). $R_f = 0.61$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.20$ - 1.80 и 2.01 - 2.13 (2 м, 9 Н, 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца и $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 3.54 (с, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-4$), 3.80 (м, 4 Н, OCH_3 и CHBr), 4.02 (уш. м, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-6$), 4.12 (д, $J = 10.5$ Гц, 1 Н, CHBr), 6.88 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 20.1$, 24.9, 27.3 и 29.1 (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 32.0 (CH_2Br), 38.5 и 42.4 (C-4 и C-5), 55.4 (OCH_3), 69.5 (C-6), 114.5 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.3 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.7 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 152.7 (C-3), 158.9 ($=\text{C}-\text{O}$). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: С, 56.82; Н, 5.96; N, 4.14. Найдено: С, 57.00; Н, 6.57; N, 3.80; Br, 23.23.

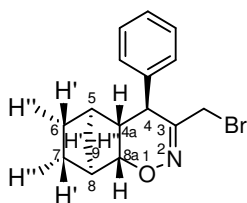
(1*R*,2*S*,4*S*,4'*S*)-3'-(Бромометил)-3,3-диметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро-бицикло[2.2.1]-гептан-2,6'-[1,2]оксазин (31*i*). Твердое белое вещество. Т. пл. 117-121 °С (с разложением), перекристаллизовано из гексана. $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). $[\alpha]_D = -6.6$ (CHCl_3 , $c = 1.0$, 27 °С). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): $\delta = 0.91$ (с, 3 Н, CH_3), 1.16 (с, 3 Н, CH_3), 1.20 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-7$),



1.28-1.43 (м, 2 Н, CH_2-6), 1.53-1.64 (м, 2 Н, CH_2-5), 1.84 (дд, $J = 13.9$, 12.6 Гц, 1 Н, $\text{H}'_{\text{ax}}\text{C}-5'$), 1.85 (с, 1 Н, $\text{HC}-4$), 2.19 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-7$), 2.33 (дд, $J = 13.9$, 7.2 Гц, 1 Н, $\text{H}'_{\text{eq}}\text{C}-5'$), 2.46 (д, $J = 3.8$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-1$), 3.65 (д, $J = 9.8$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-8$), 3.73 (дд, $J = 12.6$, 7.2 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4'$), 3.98 (д, $J = 9.8$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-8$), 7.26 (д, $J = 7.4$ Гц, 2 Н, *o*- C_6H_5), 7.34 (т, $J = 6.7$ Гц, 1 Н, *p*- C_6H_5), 7.39 (дд, $J = 7.4$, 6.7 Гц, 2 Н, *m*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.3$ и 24.2 (2 CH_3), 22.4 и 23.8 (C-5 и C-6), 31.3 (C-5'), 31.8 (C-8), 34.6 (C-7), 39.1 (C-4'), 43.2 (C-1), 44.6 (C-3), 49.3 (C-4), 87.8 (C-6'), 127.6, 128.2 и 129.2 (*o,m,p*- C_6H_5), 139.3 (*i*- C_6H_5), 156.0 ($\text{C}=\text{N}$). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D NOESY: *o*- $\text{C}_6\text{H}_5/\text{H}'_{\text{ax}}\text{C}-5'$, $\text{H}'_{\text{eq}}\text{C}-5'/\text{CH}_2-6$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4'/\text{HC}-1$, $\text{CH}_2-5/\text{CH}_3$. ИК (KBr): 2939 (с., плечо), 2860 (с.), 1593 (с.), 1493 (с.), 1455 (с.), 1423 (с.), 1388 (ср.), 1366 (ср.), 1207 (ср.), 1093 (ср.), 1023 (с.), 973 (с.), 952 (с.), 931 (ср.), 907 (с.), 777 (с.), 757 (с.), 704 (с.), 526 (с). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 362.1110 и 364.1095; рассчитано для $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrNO}^+]$: 362.1114 и 364.1094. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrNO}$: С, 62.99; Н, 6.68; N, 3.87. Найдено: С, 63.09; Н, 6.57; N, 4.07.

Rel-(4S,4aS,7aS)-3-(Бромометил)-4-фенил-4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента-[e][1,2]оксазин (31j). Твердое белое вещество. Т. пл. 45-49 °С (гексан). $R_f = 0.81$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.42\text{--}2.18$ (м, 7 Н, HC-5 и $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$), 3.72 (с, 1 Н, HC-4), 3.77 (д, $J = 9.9$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.09 (д, $J = 9.9$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.22 (т, $J = 3.3$ Гц, 1 Н, HC-6), 7.14-7.41 (м, 5 Н, $o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 21.6, 28.9$ и 31.5 ($-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$), 31.9 (CH_2Br), 38.7 (C-5), 43.6 (C-4), 75.7 (C-6), 127.4, 127.9 и 129.2 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 141.0 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 153.5 (C-3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrNO}$: С, 57.16; Н, 5.48; N, 4.76. Найдено: С, 57.57; Н, 5.43; N, 4.50.

Rel-(4S,4aR,5R,8S,8aR)-3-(Бромометил)-4-фенил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-5,8-метано-1,2-бензооксазин (31k). Твердое белое вещество. Т. пл. 114-117°С (с



разложением), перекристаллизовано из гексана. $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): $\delta = 1.07\text{--}1.18$ (м, 2 Н, HC-6' и HC-7'), 1.22 (д, $J = 10.5$ Гц, 1 Н, HC-9'), 1.47 (м, 1 Н, HC-6''), 1.62 (м, 1 Н, HC-7''), 2.04 (д, $J = 4.0$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.12 (д, $J = 10.5$ Гц, 1 Н, HC-9''), 2.20 (дд, $J = 10.1, 6.8$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4a}$), 2.57 (д, $J = 4.9$ Гц, 1 Н, HC-8), 3.30 (д, $J = 10.1$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}$), 3.80 (д, $J = 6.8$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-8a}$), 3.87 (д, $J = 10.2$ Гц, 1 Н, CHBr), 3.91 (д, $J = 10.2$ Гц, 1 Н, HC-Br), 7.28-7.43 (м, 5 Н, $o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, HSQC): $\delta = 24.6$ (C-7), 28.5 ($\text{CH}_2\text{--Br}$), 29.0 (C-6), 33.4 (C-9), 40.3 (C-5), 42.1 (C-4), 42.3 (C-8), 53.4 (C-4a), 83.1 (C-8a), 127.6, 128.7 и 129.7 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 137.2 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 171.0 (C-3). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D NOESY: $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4a}/\text{H}_{\text{eq}}\text{C-8a}$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}/o\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-8a}/\text{HC-8}$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}/\text{HC-5}$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-8a}/\text{HC-7'}$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4a}/\text{HC-6'}$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}/\text{HC-9''}$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4a}/o\text{-C}_6\text{H}_5$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}$: С, 60.01; Н, 5.67; N, 4.37. Найдено: С, 60.21; Н, 5.73; N, 4.38.

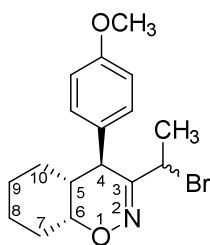
Rel-(4S,6S)-3-Бромометил-6-метокси-4-(4-метоксифенил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31l). Твердое белое вещество. Т. пл. 69-73 °С. $R_f = 0.66$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.54$ (с, 3 Н, CH_3), 1.98 (дд, $J = 12.4, 13.1$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.35 (дд, $J = 7.9, 13.1$ Гц, 1 Н, HC-5), 3.38 (с, 3 Н, OCH_3), 3.69 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, CHBr), 3.85 (с, 3 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.00 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.04 (дд, $J = 7.9, 12.4$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}$), 6.95 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.23 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75 МГц): $\delta = 21.0$ (CH_3),

30.5 (CH₂Br), 35.4 (C-4), 38.4 (C-5), 49.3 (OCH₃), 55.2 (C₆H₄OCH₃), 98.1 (C-6), 114.4 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.3 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.4 (*p*-C₆H₄OCH₃), 157.9 и 159.0 (C-3 и =C-O). Вычислено для C₁₄H₁₈BrNO₃: Н, 5.53; С, 51.23; N, 4.27; Br, 24.35. Найдено: Н, 5.54; С, 51.11; N, 4.56; Br, 24.31.

rel*-(4*S*,6*S*)-3-Бромометил-6-этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин (31*m*).** Выделен методом колоночной хроматографии из смеси **31*m и **31*m'***, полученной взаимодействием енамина **3.1*m*** с бромидом магния. Масло. R_f = 0.57 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.22 (т, *J* = 7.4 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 2.09 (ддд, *J* = 2.6, 12.7, 13.4 Гц, 1 Н, HC-5), 2.29 (ддд, *J* = 2.4, 7.9, 13.4 Гц, 1 Н, HC-5), 3.62 (д, *J* = 9.9 Гц, 1 Н, CHBr), 3.64 (дкв, *J* = 7.2, 7.4 Гц, 1 Н, CH₂CH₃), 3.79 (с, 3 Н, OCH₃), 3.85 (дкв, *J* = 7.2, 7.4 Гц, 1 Н, CH₂CH₃), 3.91 (д, *J* = 9.9 Гц, 1 Н, CHBr), 3.99 (дд, *J* = 7.9, 12.7 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 5.16 (дд, *J* = 2.4, 2.6 Гц, 1 Н, H_{eq}C-6), 6.90 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.18 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 14.9 (CH₂CH₃), 31.0 (CH₂Br), 32.9 (C-5), 33.2 (C-4), 55.2 (OCH₃), 63.6 (CH₂CH₃), 96.1 (C-6), 114.8 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.5 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.2 и 159.3 (C-3 и =C-O). Вычислено для C₁₄H₁₈BrNO₃: Н, 5.53; С, 51.23; N, 4.27; Br, 24.35. Найдено: Н, 5.59; С, 51.45; N, 4.56; Br, 24.65.

Rel*-(4*S*,6*R*)- 3-бромометил-6-этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин (31*m'*).** Получен из енамина **3.1*m'. Охарактеризован в смеси с изомерным бромидом **31*m*** (соотношение **31*m'***/**31*m*** = 20 : 1). Масло. R_f = 0.59 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.20 (т, *J* = 6.9 Гц, 3 Н, CH₂CH₃), 2.08 (ддд, *J* = 5.9, 6.8, 13.9 Гц, 1 Н, HC-5), 2.37 (ддд, *J* = 2.9, 8.8, 13.9 Гц, 1 Н, HC-5), 3.59 (дкв, *J* = 6.9, 7.3 Гц, 1 Н, CH₂CH₃), 3.66 (д, *J* = 10.5 Гц, 1 Н, CHBr), 3.77 (с, 3 Н, OCH₃), 3.85 (м, 3 Н, CHBr, CH₂CH₃, H_{eq}C-4), 5.01 (дд, *J* = 2.9, 5.9 Гц, 1 Н, H_{eq}C-6), 6.83 (д, *J* = 8.2 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.16 (д, *J* = 8.2 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 14.9 (CH₂CH₃), 30.9 (CH₂Br), 33.4 (C-5), 36.7 (C-4), 55.3 (OCH₃), 64.6 (CH₂CH₃), 98.0 (C-6), 114.5 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.8 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.4 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.3 и 159.2 (C-3 и =C-O).

***Rel*-(4*S*,4*aR*,8*aR*)-3-(1-Бромэтил)-4-(4-метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8*a*-гексагидро-4*H*-1,2-бензооксазин (31*n*).** Смесь диастереомеров, соотношение 2.0 : 1.0. Твердое белое вещество. Т. пл. 73-81°C. R_f = 0.7 (EtOAc/гексан = 1 : 1). Основной изомер: ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): δ = 1.27-1.49 (м, 4 Н, HC-7, HC-8,



НС-9, НС-10), 1.58-1.79 (м, 4 Н, НС-5, НС-8, НС-9, НС-10), 1.93 (д, $J = 6.8$ Гц, 3 Н, H_3C), 2.06-2.10 (м, 1 Н, НС-7), 3.57 (с, 1 Н, $H_{eq}C-4$), 3.81 (с, 3 Н, H_3CO), 4.01 (м, 1 Н, НС-6), 4.46 (кв, $J = 6.8$ Гц, 1 Н, H_{CBr}), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $o-C_6H_4OCH_3$), 7.03 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $m-C_6H_4OCH_3$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75.47 МГц, HSQC, DEPT): 20.0, 24.8 и 27.2 (C-8, C-9 и C-10), 21.6 (CH_3), 29.2 (C-7), 38.5 (C-5), 43.6 (C-4), 47.3 ($CHBr$), 55.3 (OCH_3), 69.3 (C-6), 114.4 ($o-C_6H_4OCH_3$), 129.2 ($m-C_6H_4OCH_3$), 133.2 ($p-C_6H_4OCH_3$), 155.1 (C-O), 158.9 (C=N). Минорный изомер: ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, COSY, HSQC): 1.27-1.49 (м, 4 Н, НС-7, НС-8, НС-9, НС-10), 1.44 (д, $J = 7.1$ Гц, 3 Н, H_3C), 1.58-1.79 (м, 4 Н, НС-5, НС-8, НС-9, НС-10), 2.06-2.10 (м, 1 Н, НС-7), 3.63 (с, 1 Н, $H_{eq}C-4$), 3.81 (с, 3 Н, H_3CO), 4.12 (м, 1 Н, НС-6), 4.46 (кв, $J = 7.1$ Гц, 1 Н, H_{CBr}), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $o-C_6H_4OCH_3$), 7.05 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $m-C_6H_4OCH_3$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, 75.47 МГц, HSQC, DEPT): $\delta = 19.3, 25.1, 29.4, 29.7$ (C-7, C-8, C-9 и C-10), 21.6 (CH_3), 38.1 (CH-5), 41.3 (CH-4), 51.1 ($CHBr$), 55.3 (OCH_3), 68.9 (CH-6), 114.1 ($o-C_6H_4OCH_3$), 129.2 ($m-C_6H_4OCH_3$), 133.9 ($p-C_6H_4OCH_3$), 155.1 (C-O), 158.9 (C=N). Вычислено для $C_{17}H_{22}BrNO_2$: С, 57.96; Н, 6.29; N, 3.98. Найдено: С, 58.35; Н, 6.49; N, 3.93.

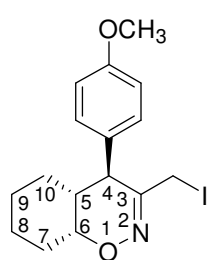
Rel-(4S,6R)-3-(Бромометил)-4-(4-метоксифенил)-6-пропил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31o). Масло. $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 250 МГц): $\delta = 7.08$ (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, $m-C_6H_4OCH_3$), 6.89 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, $o-C_6H_4OCH_3$), 4.12 (м, 1 Н, НС-6), 4.10 (д, $J = 10.2$ Гц, 1 Н, $CHBr$), 3.93 (дд, $J = 6.2, 2.4$ Гц, 1 Н, НС-4), 3.81 (д, $J = 10.2$ Гц, 1 Н, $CHBr$), 3.82 (с, 3 Н, OCH_3), 1.97 (м, 1Н, НС-5), 1.88 (ддд, $J = 13.5, 2.7, 2.5$ Гц, 1 Н, НС-5), 1.74-1.58 и 1.56-1.33 (2 м, 1 Н и 3 Н, $CH_2CH_2CH_3$), 0.89 (т, $J = 6.9$ Гц, 3 Н, $CH_2CH_2CH_3$). ^{13}C ЯМР (63 МГц, $CDCl_3$) δ 158.91 и 154.17 (C-3 и =C-O), 133.06 ($p-C_6H_4OCH_3$), 129.31 ($m-C_6H_4OCH_3$), 114.53 ($o-C_6H_4OCH_3$), 71.52 (C-6), 55.36 (OCH_3), 35.85, 32.70 и 31.62 (C-5, CH_2Br и $CH_2CH_2CH_3$), 35.26 (C-4), 18.35 ($CH_2CH_2CH_3$) и 14.09 ($CH_2CH_2CH_3$). Масс-спектр высокого разрешения: найдено: 326.0749; рассчитано для $[C_{15}H_{21}BrNO_2]^+$: 326.0756.

3-Хлорметил-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31q). Т. пл. 94-95 °С (гексан). $R_f = 0.78$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): $\delta = 1.33$ и 1.39 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.95 (дд, $J = 12.5, 13.2$ Гц, 1 Н, $H_{ax}C-5$), 2.17 (дд, $J = 8.1, 13.2$ Гц, 1 Н, $H_{eq}C-5$), 3.78 (дд, $J = 8.1, 12.5$ Гц, 1 Н, $H_{ax}C-4$), 3.79 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н,

CHCl), 4.04 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н, CHCl), 7.19-7.40 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.9$ и 28.2 (2 CH₃), 36.6 (C-4), 39.9 (C-5), 44.5 (CH₂Cl), 75.3 (C-6), 127.5, 128.2 и 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.1 (*i*-C₆H₅), 155.3 (C-3). Вычислено для C₁₃H₁₆ClNO: С, 65.68; Н, 6.78; N, 5.89. Найдено: С, 65.72; Н, 6.90; N, 6.01.

3-(Иодометил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (31r). Твердое белое вещество. Т. пл. 100-103°C (гексан/Et₂O = 5 : 1). R_f = 0.8 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.35$ и 1.38 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 2.00 (дд, $J = 13.6$, 11.9 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.12 (дд, $J = 13.6$, 8.0 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.50 (д, $J = 9.3$ Гц, 1 Н, CHI), 3.98 (дд, $J = 11.9$, 8.0 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.06 (д, $J = 9.3$ Гц, 1 Н, CHI), 7.24-7.41 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 3.9$ (CH₂I), 24.0 (CH₃), 28.4 (CH₃), 37.7 (C-4), 40.6 (C-5), 75.6 (C-6), 127.7, 128.3 и 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.4 (*i*-C₆H₅), 156.3 (C=N). ИК (KBr): 3027 (ср.), 2974 (с.), 2922 (с.), 1602 (с.), 1578 (с., плечо), 1493 (с.), 1454 (с.), 1415 (с.), 1384 (с.), 1370 (с.), 1272 (с., плечо), 1259 (ср.), 1159 (с.), 1123 (с., плечо), 1075 (с), 965 (с.), 933 (с.), 885 (с.), 866 (с.), 783 (с.), 758 (с.), 745 (с.), 703 (с.), 651 (ср.), 581 (ср.), 545 (с., плечо) см⁻¹. УФ-Вид (CH₂Cl₂): $\lambda_{\max}$, нм 228, 285. Вычислено для C₁₃H₁₆I₂NO: С, 47.43; Н, 4.90; N, 4.26. Найдено: С, 47.43; Н, 4.77; N, 4.21.

Rel-(4S,4aR,8aR)-3-(иодометил)-4-(4-метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,2-бензооксазин (31s). Белое кристаллическое вещество. Т. пл. 86-90°C



(пентан). R_f = 0.5 (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.27$ -1.49 (м, 4 Н, HC-7, HC-8, HC-9, HC-10), 1.57-1.80 (м, 4 Н, HC-5, HC-8, HC-9, HC-10), 2.04-2.11 (м, 1 Н, HC-7), 3.64 (д, $J = 1.5$ Гц, 1 Н, H_{eq}C-4), 3.70 (д, $J = 9.6$ Гц, 1 Н, HC-I), 3.81 (с, 3 Н, H₃CO), 4.01 (м, 1 Н, HC-6), 4.16 (д, $J = 9.6$ Гц, 1 Н, HC-I), 6.89 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.07 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 5.1$ (CH₂I), 20.1 и 24.8 (CH₂-9 и CH₂-10), 27.1 (CH₂-8), 29.0 (CH₂-7), 38.3 (CH-5), 42.8 (CH-4), 55.3 (OCH₃), 69.4 (CH-6), 114.4 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.1 (*m*-C₆H₄OCH₃), 132.9 (*p*-C₆H₄OCH₃), 153.4 (C-O), 158.9 (C=N). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 386.0607; рассчитано для [C₁₆H₂₁I₂NO₂⁺]: 386.0611. Вычислено для C₁₆H₂₀I₂NO₂: С, 49.88; Н, 5.23; N, 3.64. Найдено: С, 49.98; Н, 5.00; N, 3.59.

Метил 3-(бромометил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (33a).

Бесцветное масло. $R_f = 0.7$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.66$ (с, 3 Н, CH_3), 3.03 (д, $J = 17.3$ Гц, 1 Н, CH), 3.60 (д, $J = 17.3$ Гц, 1 Н, CH), 3.81 (с, 3 Н, OCH_3), 4.11 (д, $J = 11$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.18 (д, $J = 11$ Гц, 1 Н, CHBr). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 23.1$ (CH_2), 23.4 (CH_3), 44.5 (CH_2Br), 53.0 (OCH_3), 87.0 (C-O), 155.0 (C=N), 171.9 (C=O). ИК (тонкий слой): 3031 (сл.), 2986 (ср.), 2956 (ср.), 1741 (с), 1615 (ср.), 1435 (с, плечо), 1378 (ср.), 1350 (ср.), 1304 (с), 1206 (с), 1175 (с), 1135 (ср.), 1104 (ср.), 986 (ср.), 918 (с), 850 (ср.), 767 (ср.), 672 (ср.), 625 (ср.) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 235.9920 и 237.9902; рассчитано для $[\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrNO}_3]^+$: 235.9917 и 237.9900. Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$: C, 35.62; H, 4.27; N, 5.93. Найдено: C, 35.81; H, 4.24; N, 6.00.

3-(Бромометил)-5-(4-бромофенил)-4,5-дигидроизоксазол (33b).

Твердое белое вещество. Т. пл. 48-50°C (пентан/ Et_2O = 5 : 1). $R_f = 0.65$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 3.10$ (дд, $J = 17.1, 8.2$ Гц, 1 Н, HC-4), 3.56 (дд, $J = 17.1, 11.1$ Гц, 1 Н, HC-4), 4.21 (с, 2 Н, CH_2Br), 5.63 (дд, $J = 11.1, 8.2$ Гц, 1 Н, HC-5), 7.22 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.52 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 23.4$ и 42.7 (CH_2 и CH_2Br), 82.6 (CH), 122.4 ($i\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.5 и 132.0 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 139.3 (C-Br), 154.6 (C=N). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}$: C, 37.65; H, 2.84; N, 4.39. Найдено: C, 37.70; H, 2.77; N, 4.24.

3-(Бромометил)-4-фенил-4,5-дигидроизоксазол (33d).

Бесцветное масло. $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 3.68$ (д, $J = 10.9$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.26 (д, $J = 10.9$ Гц, 1 Н, CHBr), 4.43 (дд, $J = 8.0, 7.1$ Гц, 1 Н, $\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 4.64 (д, $J = 11.0, 7.1$ Гц, 1 Н, CH-O), 4.78 (д, $J = 11.0, 8.0$ Гц, 1 Н, CH-O), 7.21-7.45 (м, 5 Н, $o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.3$ (CH_2Br), 53.6 (CH), 77.8 (CH_2O), 127.6, 128.2 и 129.4 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 137.5 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 157.6 (C=N). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$: C, 50.02; H, 4.20; N, 5.83. Найдено: C, 49.96; H, 4.24; N, 5.94.

Метил 3-(иодометил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (33h).

Нестабильное масло светло-желтого цвета. $R_f = 0.4$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.65$ (с, 3 Н, CH_3), 3.07 (д, $J = 17.2$ Гц, 1 Н, CH), 3.62 (д, $J = 17.2$ Гц, 1 Н, CH), 3.8 (с, 3 Н, OCH_3), 4.02 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, CH-I), 4.10 (д, $J = 10.3$ Гц, 1 Н, CH-I). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = -6.6$ (CH_2I), 23.4 (CH_3), 45.0

(CH₂), 53.0 (OCH₃), 87.0 (C–O), 156.1 (C=N), 171.8 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 283.9784; рассчитано для [C₇H₁₁INO₃⁺]: 283.9778.

О-Триметилсилиловый эфир оксима иодоацетальдегида (35b). Легколетучая жидкость, нестабильная при комнатной температуре и на свету. Смесь изомеров (Z)-**35b** и (E)-**35b** (1.5 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (Z)-**35b**): δ = 0.25 (с, 9 H, Si(CH₃)₃), 3.92 (д, J = 6.6 Гц, 2 H, CH₂I), 7.17 (т, J = 6.6 Гц, 1 H, CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (Z)-**35b**): -10.9 (CH₂I), -0.9 (Si(CH₃)₃), 150.4 (C=N). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (Z)-**35b**): δ = 27.1. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (E)-**35b**): δ = 0.22 (с, 9 H, Si(CH₃)₃), 3.89 (д, J = 7.0 Гц, 2 H, CH₂I), 7.61 (т, J = 6.6 Гц, 1 H, CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (E)-**35b**): δ = -1.9 (CH₂I), -0.9 (Si(CH₃)₃), 151.7 (C=N). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (E)-**35b**): δ = 26.9. ИК (тонкий слой): 2961 (с.), 2926 (ср.), 2856 (ср.), 1611 (сл.), 1416 (ср.), 1254 (с.), 1151 (ср.), 1096 (с., плечо), 1021 (с.), 930 (с.), 875 (с.), 848 (с.), 805 (с.), 752 (с.), 695 (сл.), 558 (сл.) см⁻¹. Масс-спектр (EI): m/z 257 (M⁺, 8%), 242 (M⁺-CH₃, 37%), 130 (M⁺-I, 46%), 127 (I⁺, 7%), 73 ((CH₃)₃Si⁺, 100%). Чистота по данным ¹H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 75% (содержит ок. 10% (E)-**6b** [101]).

Метил 5-бromo-4-(((триметилсилил)окси)имино}пентаноат (35c). Бесцветное масло. Смесь изомеров (Z)-**35c** и (E)-**35c** (2.3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (Z)-**35c**): δ = 0.17 (с, 9 H, Si(CH₃)₃), 2.60 (т, J = 6.5 Гц, 2 H, CH₂-CH₂), 2.72 (т, J = 6.5 Гц, 2 H, CH₂-CH₂), 3.65 (с, 3 H, CO₂CH₃), 4.01 (с, 2 H, CH₂Br). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (Z)-**35c**): δ = -1.0 (Si(CH₃)₃), 21.0, 27.7 и 29.9 (CH₂-CH₂ и CH₂Br), 51.5 (OCH₃), 157.1 (C=N), 173.0 (C=O). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (Z)-**35c**): δ = 26.3. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (E)-**35c**): δ = 0.16 (с, 9 H, Si(CH₃)₃), 2.55 т, J = 7.0 Гц, 2 H, CH₂-CH₂), 2.66 (т, J = 7.0 Гц, 2 H, CH₂-CH₂), 3.66 (с, 3 H, CO₂CH₃), 4.15 (с, 2 H, CH₂Br). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (E)-**35c**): δ = -0.8 (Si(CH₃)₃), 22.7, 30.1 и 33.5 (CH₂-CH₂ и CH₂Br), 51.7 (OCH₃), 157.1 (C=N), 173.0 (C=O). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (E)-**35c**): δ = 24.7. ИК (тонкий слой): 3435 (уш., ср.), 2956 (с.), 1741 (с.), 1620 (ср.), 1553 (ср.), 1438 (с.), 1363 (ср.), 1317 (ср.), 1253 (с.), 1201 (с.), 1172 (с.), 1111 (ср.), 974 (сл.), 878 (с.), 847 (с.), 754 (ср.), 695 (сл.), 628 (сл.) см⁻¹. Масс-спектр (EI): m/z 297 и 295 (M⁺, 5%), 282 и 280 (M⁺-CH₃, 5%), 264 и 266 (M⁺-OCH₃, 2%), 202 (M⁺-CH₂Br, 10%), 113 (M⁺-CH₂Br-OSi(CH₃)₃, 25%), 73 ((CH₃)₃Si⁺,

100%). Чистота по данным ^1H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 75% (содержит ок. 20% **6c**, $E/Z = 6.0 : 1.0$ [101]).

***O*-Триметилсилиловый эфир оксима 1-иодо-3-фенилацетона (35d).** Бесцветное масло. Смесь изомеров (*Z*)-**35d** и (*E*)-**35d** (2.8 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*Z*)-**35d**): $\delta = 0.27$ (с, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.72 и 3.77 (2 с, 2 H и 2 H, 2 CH_2), 7.20-7.35 (м, 5 H, *o*, *m*, *p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT, (*Z*)-**35d**): $\delta = -9.2$ (CH_2I), -0.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 38.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 127.0, 128.7 и 129.0 (*o*, *m*, *p*- C_6H_5), 136.7 (*i*- C_6H_5), 159.7 ($\text{C}=\text{O}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , 59.63 МГц, DEPT, (*Z*)-**35d**): $\delta = 25.9$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*E*)-**35d**): $\delta = 0.25$ (с, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.85 и 3.97 (2 с, 2 H и 2 H, 2 CH_2), 7.20-7.35 (м, 5 H, *o*, *m*, *p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**35d**): $\delta = 3.89$ (CH_2I), 32.0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 126.7, 128.7 и 129.1 (*o*, *m*, *p*- C_6H_5), 136.7 (*i*- C_6H_5), 162.0 ($\text{C}=\text{O}$). ИК (тонкий слой): 3063 (сл.), 2959 (ср.), 2857 (сл.), 1602 (ср.), 1553 (сл.), 1495 (ср.), 1454 (ср.), 1418 (ср.), 1252 (с.), 1152 (ср., плечо), 1089 (ср., плечо), 1030 (с.), 965 (с.), 925 (ср.), 885 (с.), 848 (с.), 740 (с, плечо), 700 (с.), 628 (сл.), 576 (сл.), 540 (сл.), 462 (сл.) cm^{-1} . Масс-спектр (EI): m/z 347 ($\text{M}^{+\bullet}$, 3%), 332 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_3$, 5%), 220 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{I}$, 70%), 127 ($\text{I}^{+\bullet}$, 3%), 117 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_2\text{I}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, 20%), 91 ($\text{PhCH}_2^{+\bullet}$, 100%), 73 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}^{+\bullet}$, 70%). Чистота по данным ^1H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 85% (содержит ок. 15% *E*-**6d** [101]).

***(Z)*-*O*-Триметилсилиловый эфир оксима 2-бromo-1-фенилэтанона (35e).** Бесцветное масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 0.32$ (с, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.45 (с, 2 H, CH_2), 7.40-7.44 и 7.74-7.77 (2 м, 3 и 2 H, *o*, *m*, *p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = -0.6$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 17.9 (CH_2), 126.2, 128.6 и 129.7 (*o*, *m*, *p*- C_6H_5), 133.8 (*i*- C_6H_5), 157.2 ($\text{C}=\text{N}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , 59.63 МГц, DEPT): $\delta = 27.6$. ИК (тонкий слой): 3390 (уш., ср.), 3218 (ср.), 2946 (ср.), 1682 (с., плечо), 1596 (ср.), 1567 (с.), 1449 (с.), 1393 (ср.), 1349 (с., плечо), 1280 (с.), 1195 (ср.), 1001 (сл.), 711 (ср.), 688 (с.), 623 (сл.), 610 (сл.). Масс-спектр (EI): m/z 287 и 285 ($\text{M}^{+\bullet}$, 18%), 272 и 270 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_3$, 22%), 207 и 205 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{Ph}$, 3%), 192 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_2\text{Br}$, 5%), 103 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_2\text{Br}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, 38%) 77 ($\text{Ph}^{+\bullet}$, 72%), 73 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}^{+\bullet}$, 100%). Чистота по данным ^1H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 90%.

***O*-Триметилсилиловый эфир оксима 2-бромпропаналя (35f).** Получен и охарактеризован в смеси с **6f** [101] (соотношение **35f/6f** = 1 : 2.9, (*E*)-**35f**/*(Z)*-**35f** = 6.7 : 1, (*E*)-**6f**/*(Z)*-**6f** = 3.9 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*E*)-**35f**): $\delta = 0.22$ (с, 9 H,

Si(CH₃)₃), 1.85 (д, $J = 6.8$ Гц, 3 Н, CH₃), 4.71 (м, 1 Н, CH-I), 7.61 (д, $J = 7.6$ Гц, 1 Н, HC=N). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (Z)-**35f**): $\delta = 0.22$ (с, 9 Н, Si(CH₃)₃), 1.76 (д, $J = 6.8$ Гц, 3 Н, CH₃), 5.34 (м, 1 Н, CH-I), 7.05 (д, $J = 7.8$ Гц, 1 Н, HC=N). ¹H ЯМР спектры обоих изомеров находятся в полном соответствии с литературными данными [149].

Метил 5-иодо-4-(((триметилсилил)окси)имино)пентаноат (35g). Желтоватое масло, нестабильное при комнатной температуре и на свету. Смесь изомеров (Z)-**35g** и (E)-**35g** (5 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (Z)-**35g**): $\delta = 0.19$ (с, 9 Н, Si(CH₃)₃), 2.63 (т, $J = 6.3$ Гц, 2 Н, CH₂), 2.75 (т, $J = 6.3$ Гц, 2 Н, CH₂), 3.67 (с, 3 Н, OCH₃), 3.87 (с, 2 Н, CH₂I). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (Z)-**35g**): $\delta = -8.3$ (CH₂I), -0.8 (Si(CH₃)₃), 27.8 и 30.0 (2 CH₂), 51.7 (OCH₃), 158.3 (C=N), 173.1 (C=O). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (Z)-**35g**): $\delta = 26.1$. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (E)-**35g**): $\delta = 0.18$ (с, 9 Н, Si(CH₃)₃), 2.60 (м, 2 Н, CH₂), 2.67 (м, 2 Н, CH₂), 3.68 (с, 3 Н, OCH₃), 4.00 (с, 2 Н, CH₂I). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (E)-**35g**): $\delta = 4.9$ (CH₂I), -0.7 (Si(CH₃)₃), 30.1 и 30.5 (2 CH₂), 51.8 (OCH₃), 160.3 (C=N), 173.1 (C=O). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT, (E)-**35g**): $\delta = 26.2$. ИК (тонкий слой): 2957 (с.), 2906 (ср.), 1741 (с., C=O), 1438 (с.), 1420 (ср.), 1363 (ср.), 1320 (ср.), 1252 (с.), 1223 (ср.), 1197 (ср.), 1170 (с.), 1093 (ср.), 1028 (сл.), 987 (ср.), 960 (ср.), 924 (с.), 848 (с., плечо), 754 (ср.), 698 (сл.), 628 (сл.), 543 (сл.), 485 (сл.), 437 (сл.) см⁻¹. Масс-спектр (EI): 343 (M⁺, 1%), 328 (M⁺-CH₃, 1%), 312 (M⁺-OCH₃, 2%), 216 (M⁺-I, 11%), 202 (M⁺-CH₂I, 2%), 127 (I⁺, 5%), 113 (M⁺-CH₂I-OSi(CH₃)₃, 10%), 73 ((CH₃)₃Si⁺, 75%). Чистота по данным ¹H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 85% (содержит 11% of **6c**, [101] $E/Z = 4.0 : 1.0$).

(Z)-O-Триметилсилиловый эфир оксима 2-хлоро-1-фенилэтанона (35h) [266]. Бесцветное масло. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 0.32$ (с, 9 Н, Si(CH₃)₃), 4.64 (с, 2 Н, CH₂), 7.35-7.46 и 7.72-7.80 (2 м, 3 Н и 2 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = -0.7$ (Si(CH₃)₃), 32.3 (CH₂), 126.3, 128.5 и 129.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 133.7 (*i*-C₆H₅), 157.0 (C=N). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц, DEPT): $\delta = 27.6$. Масс-спектр (EI): m/z 243 и 241 (M⁺, 8% и 24%), 228 и 226 (M⁺-CH₃, 12% и 34%), 192 (M⁺-CH₂Cl, 13%), 103 (M⁺-CH₂Cl-OSi(CH₃)₃, 44%) 77 (Ph⁺, 66%), 73 ((CH₃)₃Si⁺, 100%). Чистота по данным ¹H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 90%.

(Z)-O-Триметилсилиловый эфир оксима 2-хлоро-1-фенилэтанона (35i).

Бесцветное масло. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 0.34 (с, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.31 (с, 2 H, CH_2), 7.38-7.46 и 7.72-7.77 (2 м, 3 H и 2 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): δ = -11.3 (CH_2), -0.6 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 126.2, 128.6 и 129.7 (*o,m,p*- C_6H_5), 133.8 (*i*- C_6H_5), 158.3 ($\text{C}=\text{N}$). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , 59.63 МГц, DEPT): δ = 27.3. ИК (тонкий слой): 2960 (с.), 2926 (сл.), 1495 (сл.), 1444 (ср.), 1418 (ср.), 1324 (ср.), 1251 (с.), 1159 (ср.), 1049 (ср.), 1028 (сл.), 947 (с.), 892 (с.), 851 (с.), 767 (ср.), 692 (ср.), 632 (сл.), 586 (сл.), 510 (сл.) см^{-1} . Масс-спектр (EI): m/z 333 ($\text{M}^{+\bullet}$, 3%), 318 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_3$, 2%), 206 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{I}$, 27%), 127 ($\text{I}^{+\bullet}$, 2%), 103 ($\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_2\text{I}-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, 33%), 77 ($\text{Ph}^{+\bullet}$, 64%), 73 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}^{+\bullet}$, 100%). Чистота по данным ^1H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 80%.

Метанолиз силиловых эфиров α -галогеноксимов 35. К раствору силилового эфира **35** (0.5 ммоль) в метаноле (2.5 мл) при перемешивании прибавляли раствор фторида тетрабутиламмония (0.13 г, 0.5 ммоль) в метаноле (2.5 мл). Полученный раствор выдерживали 48 часов при комнатной температуре, после чего концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент – смеси EtOAc-гексан).

Оксим метоксиацетальдегида (36b). Бесцветная легколетучая жидкость. Смесь изомеров (*E*)-**36b** и (*Z*)-**36b** (1.4 : 1). R_f = 0.4 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*E*)-**36b**): δ = 3.38 (с, 3 H, OCH_3), 4.04 (д, J = 5.6 Гц, 2 H, CH_2), 7.49 (т, J = 5.6 Гц, 1 H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.05 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, DEPT, (*E*)-**36b**): δ = 58.4 (OCH_3), 69.0 (CH_2OCH_3), 148.2 ($\text{C}=\text{N}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*Z*)-**36b**): δ = 3.41 (с, 3 H, OCH_3), 4.29 (д, J = 3.1 Гц, 2 H, CH_2), 6.88 (т, J = 3.1 Гц, 1 H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.05 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, DEPT, (*Z*)-**36b**): δ = 59.0 (OCH_3), 66.4 (CH_2OCH_3), 151.0 ($\text{C}=\text{N}$). ЯМР спектры обоих изомеров находятся в полном соответствии с литературными данными [267].

Метил 4-(гидроксиимино)-5-метоксипентаноат (36c). Бесцветная легколетучая жидкость. Смесь изомеров (*E*)-**36c** и (*Z*)-**36c** (1.8 : 1). R_f = 0.4 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*E*)-**36c**): δ = 2.52-2.73 (м, 4 H, CH_2-CH_2), 3.30 (с, 3 H, CH_2OCH_3), 3.67 (с, 3 H, COOCH_3), 3.97 (CH_2OCH_3), 9.01 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**36c**): δ = 21.5 и 29.6 (CH_2-CH_2), 51.7 (CO_2CH_3), 58.2 (OCH_3), 72.7 (CH_2OCH_3), 157.0 ($\text{C}=\text{N}$), 173.2 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (*Z*)-

36с): δ = 2.52–2.73 (м, 4 Н, CH₂–CH₂), 3.35 (с, 3 Н, CH₂OCH₃), 3.66 (с, 3 Н, COOCH₃), 4.29 (CH₂OCH₃), 9.01 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (Z)-**36с**): δ = 25.8 и 30.4 (CH₂–CH₂), 51.7 (CO₂CH₃), 59.1 (OCH₃), 67.1 (CH₂OCH₃), 158.4 (C=N), 173.3 (C=O). Вычислено для C₇H₁₃NO₄: С, 47.99; Н, 7.48; N, 8.00. Найдено: С, 47.93; Н, 7.62; N, 8.15.

Оксим 2-метокси-1-фенилэтанона (36d). Белое кристаллическое вещество. Т. пл. 51–55°C (*E*-изомер, выкристаллизован из пентана). Получен как смесь изомеров (*E*)-**36d** и (*Z*)-**36d** (1.0 : 3.0). R_f = 0.5 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*E*)-**36d**): δ = 3.39 (с, 3 Н, OCH₃), 4.35 (с, 2 Н, CH₂), 7.34–7.51 и 7.62–7.78 (2 м, 3 Н и 2 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 9.40 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**36d**): δ = 58.1 (OCH₃), 73.5 (CH₂), 127.0, 128.3 и 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 133.6 (*i*-C₆H₅), 154.3 (C=N). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*Z*)-**36d**): δ = 3.38 (с, 3 Н, OCH₃), 4.72 (с, 2 Н, CH₂), 7.34–7.51 и 7.62–7.78 (2 м, 3 Н и 2 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 9.40 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*Z*)-**36d**): δ = 58.7 (OCH₃), 64.0 (CH₂), 127.0, 128.4 и 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 134.1 (*i*-C₆H₅), 156.4 (C=N). ЯМР спектры обоих изомеров находятся в полном соответствии с литературными данными [268].

Оксим 1-метокси-3-фенилацетона (36e). Бесцветное масло. Смесь изомеров (*E*)-**36e** и (*Z*)-**36e** (17 : 1). R_f = 0.3 (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*E*)-**36e**): δ = 3.30 (с, 3 Н, OCH₃), 3.81 и 3.92 (2 с, 2 Н и 2 Н, CH₂Ph и CH₂OCH₃), 7.19–7.36 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 9.63 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**36e**): δ = 31.3 (CH₂Ph), 58.1 (OCH₃), 72.6 (CH₂OCH₃), 126.6, 128.6 и 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 136.1 (*i*-C₆H₅), 157.0 (C=N). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*Z*)-**36e**): δ = 3.32 (с, 3 Н, OCH₃), 3.63 (с, 2 Н, CH₂Ph), 4.25 (с, 2 Н, CH₂OCH₃), 7.19–7.36 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 9.63 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*Z*)-**36e**, характеристические сигналы): δ = 36.8 (CH₂Ph), 58.1 (OCH₃), 66.0 (CH₂OCH₃), 126.8, 128.6 и 129.1 (*o,m,p*-C₆H₅). Вычислено для C₁₀H₁₃NO₂: С, 67.02; Н, 7.31; N, 7.82. Найдено: С, 66.81; Н, 7.34; N, 7.89.

Общая процедура получения производных α -нитроксиоксимонов 37 и 39 из бис(окси)енаминов 3. К раствору Cr(NO₃)₃•9H₂O (0.8 г, 2.0 ммоль) в ТГФ (4 мл) при перемешивании добавляли 0.5 М раствор соответствующего бис(окси)енамина 3. Полученную реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего разбавляли этилацетатом (~10 мл) и переносили в

делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Выходы продуктов **37** и **39** представлены на Схеме 3.1.26.

Общая процедура получения нитратов производных α -нитроксиоксимов **37 и **39** из циклических нитронатов **2**.** К раствору соответствующего нитроната **2** (1.0 ммоль) и триэтиламина (0.17 мл, 1.2 ммоль) в хлористом метиле (3 мл) в атмосфере сухого аргона прибавляли триметилсилилтрифлат (0.2 мл, 1.1 ммоль) при -78°C . После перемешивания реакционной массы при этой температуре в течение 2 часов, через септу прибавляли раствор $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0.8 г, 2.0 ммоль) в ТГФ (4 мл) и смесь отогревали до комнатной температуры. После 2 часов перемешивания полученный раствор темного цвета переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором гидросульфата натрия (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Выходы продуктов **37** и **39** представлены на Схеме 3.1.26.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил нитрат (37a).

Твердое белое вещество. Т. пл. $50-51^\circ\text{C}$ (пентан/ Et_2O = 5 : 1). R_f = 0.7 (EtOAc /гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 1.31 и 1.41 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 1.95 (дд, J = 12.0, 13.5 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 2.13 (дд, J = 7.8, 13.5 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 3.51 (дд, J = 7.8, 12.0 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 4.75 (д, J = 12.4 Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 4.84 (д, J = 12.4 Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 7.22 (д, J = 6.7 Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.32-7.38 (м, 3 H, m - и $p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): δ = 22.6 и 28.3 (2 CH_3), 37.8 ($\text{CH}-4$), 39.7 (CH_2-5), 72.0 (CH_2-ONO_2), 75.7 (C-6), 127.9, 128.1 и 129.4 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 138.6 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 151.3 (C=N). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): δ = -45.0. ИК (KBr, характеристичные

полосы): 1643 (с., ONO_2) cm^{-1} . УФ-Вид (CH_2Cl_2): λ_{max} , нм 203, 237. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: С, 59.08; Н, 6.10; N, 10.60. Найдено: С, 59.12; Н, 6.22; N, 10.53.

4-((6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метокси)бутил нитрат (38a). Масло. Выделен в качестве побочного продукта (5%) к **37a** при колоночной хроматографии. $R_f = 0.65$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.31$ и 1.35 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.58 и 1.74 (2 м, 4 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1.91 (дд, $J = 12.3, 13.3$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-5}$), 2.09 (дд, $J = 7.9, 13.3$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-5}$), 3.18 и 3.40 (2 м, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 3.56 (дд, $J = 7.9, 12.3$ Гц, 1 Н, CH-4), 3.81 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.43 (т, $J = 6.5$ Гц, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-ONO}_2$), 7.19 (д, $J = 6.7$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), $7.27\text{-}7.38$ (м, 3 Н, m - и $p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.8$ и 28.5 (2 CH_3), 23.8 и 25.7 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 37.4 (CH-4), 40.2 ($\text{CH}_2\text{-5}$), $69.6, 70.6$ и 73.1 (3 $\text{CH}_2\text{-O}$), 74.6 (C-6), $127.2, 128.4$ и 128.9 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 140.1 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 156.1 (C=N). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): $\delta = -41.1$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1636 (с., ONO_2) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 359.1577; вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+]$ 359.1577 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

6,6-Диметил-4-фенил-3-(((триметилсилил)окси)метил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (TMS-32a). Выделен в качестве побочного продукта к **37a** в эксперименте по взаимодействию енамина **3.1a** с нитратом марганца (II) (эксперимент №5 в Таблице 3.1.8). Твердое белое вещество. Т. пл. = $51\text{-}55^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = -0.04$ ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.33 и 1.37 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.90 (дд, $J = 12.8, 12.2$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.11 (дд, $J = 12.8, 8.1$ Гц, 1 Н, HC-5), 3.66 (дд, $J = 12.2, 8.1$ Гц, 1 Н, HC-4), 3.95 (д, $J = 11.7$ Гц, 1 Н, CHOH), 4.03 (д, $J = 11.7$ Гц, 1 Н, CHOH), $7.10\text{-}7.38$ (м, 5 Н, $o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, HSQC): $\delta = -0.37$ ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 22.9 и 28.6 (2 CH_3), 36.9 (CH-4), 40.6 ($\text{CH}_2\text{-5}$), 63.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 74.5 (C-6), $127.1, 128.6$ и 128.8 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 140.5 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 158.0 (C=N). ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , 59.63 МГц): $\delta = 19.9$. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 292.1725; вычислено для $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{Si}]^+$ 292.1727 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(4-(4-Метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил нитрат (37b). Твердое белое вещество. Т. пл. $43\text{-}45^\circ\text{C}$ (пентан/ Et_2O = 5 : 1). $R_f = 0.7$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.28$ и 1.38 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.91 (дд, $J = 12.1, 13.5$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-5}$), 2.09 (дд, $J = 7.8, 13.5$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-5}$), 3.47 (дд, $J = 7.8, 12.1$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-4}$), 3.80 (с, 3 Н, OCH_3), 4.74 (д, $J = 12.2$ Гц, 1 Н, HC-

ONO₂), 4.80 (д, $J = 12.2$ Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 6.94 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.11 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.6$ и 28.3 (2 CH₃), 37.0 (CH-4), 39.6 (CH₂-5), 55.3 (OCH₃), 71.9 (CH₂-ONO₂), 75.8 (C-6), 114.7 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.2 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.3 (*p*-C₆H₄OCH₃), 151.6 (C-O), 159.2 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): -45.0. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1644 (с., ONO₂) см⁻¹. Вычислено для C₁₄H₁₈N₂O₅: С, 57.13; Н, 6.16; N, 9.52. Найдено: С, 57.02; Н, 6.05; N, 9.44.

(4-(4-Хлорофенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил нитрат (37с). Твердое белое вещество. Т. пл. 59-61°C (пентан/Et₂O = 5 : 1). R_f = 0.7 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.29$ и 1.39 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.89 (дд, $J = 12.0, 13.3$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.14 (дд, $J = 7.8, 13.3$ Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.52 (дд, $J = 7.8, 12.0$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.72 (д, $J = 12.5$ Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 4.84 (д, $J = 12.5$ Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 7.16 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, C₆H₄Cl), 7.35 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, C₆H₄Cl). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.6$ и 28.2 (2 CH₃), 37.2 (CH-4), 39.6 (CH₂-5), 71.8 (CH₂-7), 75.7 (C-6), 129.5 и 129.6 (C₆H₄Cl), 133.8 и 137.1 (*p*-C₆H₄Cl и C-Cl), 150.7 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): $\delta = -45.6$. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1629 (с., ONO₂) см⁻¹. Вычислено для C₁₃H₁₅ClN₂O₄: С, 52.27; Н, 5.06; N, 9.38. Найдено: С, 52.35; Н, 5.06; N, 9.30.

4-((4-(4-Хлорофенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метокси)-бутил нитрат (38с). Масло. Выделен в качестве побочного продукта (8%) к **37с** при колоночной хроматографии. R_f = 0.6 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.29$ и 1.37 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.59 и 1.75 (2 м, 4 Н, CH₂-CH₂), 1.86 (дд, $J = 12.1, 13.3$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.08 (дд, $J = 7.8, 13.3$ Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.20 и 3.38 (2 м, 2 Н, CH₂-CH₂-O), 3.55 (дд, $J = 7.8, 12.1$ Гц, 1 Н, CH-4), 3.80 (с, 2 Н, CH₂-O), 4.44 (т, $J = 6.4$ Гц, 2 Н, CH₂-CH₂-ONO₂), 7.14 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, C₆H₄Cl), 7.32 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 Н, C₆H₄Cl). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 22.7$ и 28.4 (2 CH₃), 23.8 и 25.7 (CH₂-CH₂), 36.8 (CH-4), 40.0 (CH₂-5), 69.6, 70.5 и 73.0 (3 CH₂-O), 74.6 (C-6), 129.1 и 129.7 (C₆H₄Cl), 133.1 и 138.6 (*p*-C₆H₄Cl и C-Cl), 155.5 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): $\delta = -40.9$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1641 (с., ONO₂) см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 393.1182; вычислено для [C₁₇H₂₃ClN₂O₅Na⁺] 393.1188 [M+Na]⁺.

6,6-Диметил-3-(нитроксиметил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-4-ил бензоат (37e).

Масло. $R_f = 0.7$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.43$ и 1.44 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 2.08 (дд, $J = 5.8, 14.3$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 2.33 (дд, $J = 6.6, 14.3$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 5.16 (д, $J = 12.7$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 5.30 (д, $J = 12.7$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 5.62 (дд, $J = 5.8, 6.6$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 7.51 (дд, $J = 7.5, 7.6$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.66 (т, $J = 7.5$ Гц, 1 H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 8.06 (д, $J = 7.6$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 25.2$ и 25.9 (2 CH_3), 35.9 (CH_2-5), 60.1 ($\text{CH}-4$), 70.7 (CH_2-ONO_2), 75.8 (C-6), 128.7, 129.7 и 133.8 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$ и $i\text{-C}_6\text{H}_5$), 147.6 ($\text{C}=\text{N}$), 165.3 ($\text{C}=\text{O}$). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): $\delta = -46.6$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1724 (с., $\text{C}=\text{O}$), 1643 (с., ONO_2) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 54.54; H, 5.23; N, 9.09. Найдено: C, 54.40; H, 4.88; N, 8.90.

(*Rel*-(4*S*,6*S*)-4-(4-Метоксифенил)-6-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-

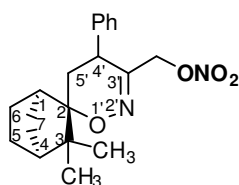
ил)метил нитрат (37f). Твердое белое вещество. Т. пл. 73-75°C (пентан/ Et_2O = 5 : 1). $R_f = 0.7$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 2.13$ (ддд, $J = 13.6, 2.1, 1.5$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 2.38 (ддд, $J = 13.6, 11.3, 6.3$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 3.66 (дд, $J = 6.3, 1.5$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-4$), 3.84 (с, 3 H, OCH_3), 4.91 (дд, $J = 11.1, 2.1$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-6$), 4.96 (д, $J = 12.8$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 5.09 (д, $J = 12.8$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 6.96 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.17 (д, $J = 8.3$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.31-7.42 (м, 5 H, $o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 34.2$ (CH_2-5), 36.7 ($\text{CH}-4$), 55.4 (OCH_3), 71.8 (CH_2-ONO_2), 74.0 ($\text{CH}-6$), 114.8 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 126.6, 128.5 и 128.6 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 129.3 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.0 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 138.7 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 150.6 ($\text{C}-\text{O}$), 159.2 ($\text{C}=\text{N}$). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): $\delta = -45.8$. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1643 (с., ONO_2) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18. Найдено: C, 62.63; H, 5.26; N, 7.97.

***Rel*-((4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-Метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-1,2-**

бензоксазин-3-ил]метил нитрат (37h). Твердое белое вещество. Т. пл. 78-80°C (пентан/ Et_2O = 5 : 1). $R_f = 0.8$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.22$ -1.53, 1.54-1.69, 1.70-1.82 и 2.03-2.12 (3 м, 4 H, 2 H, 2 H и 1 H, $\text{HC}-5$, H_2C -группы циклогексанового кольца), 3.12 (уш. с, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-4$), 3.80 (с, 3 H, H_3CO), 4.06 (уш. м, 1 H, $\text{HC}-6$), 4.86 (д, $J = 12.7$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 5.02 (д, $J = 12.7$ Гц, 1 H, $\text{HC}-\text{ONO}_2$), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.07 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, COSY, HSQC, DEPT): $\delta = 19.9, 24.8,$

27.5 и 29.0 (CH₂- группы циклогексанового кольца), 38.8 (CH-5), 43.5 (CH-4), 55.3 (OCH₃), 69.7 (CH-6), 72.1 (CH₂-ONO₂), 114.5 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.1 (*m*-C₆H₄OCH₃), 132.1 (*p*-C₆H₄OCH₃), 148.9 (C-O), 159.0 (C-3). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): δ = -45.1. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1639 (с., ONO₂) см⁻¹. Вычислено для C₁₆H₂₀N₂O₅: С, 59.99; Н, 6.29; N, 8.74. Найдено: С, 60.03; Н, 6.36; N, 8.73.

((1*R*,2*S*,4*S*,4'*S*)-3,3-Диметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро(бицикло(2.2.1)гептан-



2,6'-[1,2]оксазин]-3'-ил)метил нитрат (37i). Твердое белое

вещество. Т. пл. 65-72°C (пентан). *R_f* = 0.8 (EtOAc/гексан = 1 : 1). [α]_D = +48.1 (EtOAc, c = 1.0, 24°C). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): δ = 0.91 (с, 3 Н, CH₃), 1.16 (с, 3 Н, CH₃), 1.19 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 Н, HC-7), 1.24-1.46 (м, 2 Н, CH₂-6), 1.48-1.64 (м, 2 Н, CH₂-5), 1.83 (дд, *J* = 13.6, 12.7 Гц, 1 Н, Н'_{ax}C-5'), 1.85 (уш. с, 1 Н, HC-4), 2.18 (д, *J* = 10.1 Гц, 1 Н, HC-7), 2.33 (дд, *J* = 13.6, 7.0 Гц, 1 Н, Н'_{eq}C-5'), 2.38 (д, *J* = 4.4 Гц, 1 Н, HC-1), 3.42 (дд, *J* = 12.7, 7.0 Гц, 1 Н, Н_{ax}C-4'), 4.74 (д, *J* = 12.4 Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 4.80 (д, *J* = 12.4 Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 7.22 (д, *J* = 7.7 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 7.30-7.42 (м, 3 Н, *m*- и *p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, HSQC, DEPT): δ = 22.3 и 24.2 (2 CH₃), 22.3 и 23.8 (CH₂-5 и CH₂-6), 30.8 (CH₂-5'), 34.6 (CH₂-7), 39.9 (CH-4'), 42.7 (CH-1), 44.7 (C-3), 49.3 (CH-4), 72.0 (CH₂-8), 87.8 (C-2), 127.9, 128.1 и 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 138.8 (*i*-C₆H₅), 151.9 (C-3'). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): δ = -45.0. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1647 (с., ONO₂) см⁻¹. Вычислено для C₁₉H₂₄N₂O₄: С, 66.26; Н, 7.02; N, 8.13. Найдено: С, 66.28; Н, 7.00; N, 8.03.

(*Rel*-(4*S*,6*S*)-6-Этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-

ил]метил нитрат (37m). Твердое белое вещество. Т. пл. 61-62°C (пентан/Et₂O = 5 : 1). *R_f* = 0.7 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3 Н, CH₃), 2.12 (ддд, *J* = 2.6, 12.0, 13.5 Гц, 1 Н, Н_{ax}C-5), 2.28 (ддд, *J* = 2.4, 7.6, 13.5 Гц, 1 Н, Н_{eq}C-5), 3.68 (дд, *J* = 7.6, 12.0 Гц, 1 Н, Н_{ax}C-4), 3.63 и 3.90 (2 м, 2 Н, OCH₂CH₃), 3.82 (с, 3 Н, OCH₃), 4.73 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 4.81 (д, *J* = 13.2 Гц, 1 Н, HC-ONO₂), 5.20 (дд, *J* = 2.4 и 2.6 Гц, HC-6), 6.91 (д, *J* = 8.6 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.13 (д, *J* = 8.6 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): δ = 15.0 (CH₃CH₂-O), 32.4 (CH₂-5), 34.0 (CH-4), 55.3 (OCH₃), 64.0 (CH₃CH₂-O), 71.4 (CH₂-ONO₂), 96.1 (CH-6), 114.8 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.3 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 154.3 (C-O), 159.2 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): δ = -45.8. ИК

(KBr, характеристичные полосы): 1643 (с., ONO_2) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: С, 54.19; Н, 5.85; N, 9.03. Найдено: С, 54.22; Н, 5.89; N, 8.98. Монокристаллы для рентгено-структурного анализа получали перекристаллизацией продукта **37m** из системы пентан/ Et_2O = 5 : 1 при -30°C . Полные данные РСА продукта **37m** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 1419082).

Rel-(4S,6R)-6-Этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил]метил нитрат (37m'). Охарактеризован в смеси с изомером **37m** (соотношение **37m/37m'** = 13 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, **37m'** характеристичные сигналы): 2.45 (ддд, J = 3.1, 7.8, 13.8 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C-5}$), 4.80 (д, J = 12.6 Гц, 1 Н, HC-ONO_2), 4.90 (д, J = 12.6 Гц, 1 Н, HC-ONO_2), 5.10 (дд, J = 2.9, 5.7 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C-6}$).

Метил 5-метил-3-(нитроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (39a). Масло. R_f = 0.4 (EtOAc /гексан = 1 : 3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 1.66 (с, 3 Н, CH_3), 2.92 (д, J = 17.6 Гц, 1 Н, CH), 3.57 (д, J = 17.6 Гц, 1 Н, CH), 3.81 (с, 3 Н, OCH_3), 5.22 (с, 2 Н, CH_2ONO_2). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): δ = 23.2 (CH_3), 44.4 (CH_2), 53.1 (OCH_3), 66.4 (CH_2ONO_2), 86.8 (C-O), 151.7 (C=N), 171.6 (C=O). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): -47.1. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1647 (с., ONO_2) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 257.0171; вычислено для $[\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6\text{K}]^+ 257.0170 [\text{M}+\text{K}]^+$.

(5-(4-Бромфенил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]метил нитрат (39b). Твердое белое вещество. Т. пл. $49-51^\circ\text{C}$ (пентан/ Et_2O = 5 : 1). R_f = 0.7 (EtOAc /гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 2.99 (дд, J = 17.3, 8.5 Гц, 1 Н, HC), 3.49 (дд, J = 17.3, 11.0 Гц, 1 Н, HC), 5.27 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 5.66 (дд, J = 11.0, 8.5 Гц, 1 Н, HC-Ar), 7.20 (д, J = 8.2 Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.52 (д, J = 8.2 Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): δ = 42.7 (CH_2), 66.6 ($\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 82.4 (HC-Ar), 122.5 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.4 и 132.0 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 139.0 (C-Br), 151.4 (C=N). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): δ = -47.0. ИК (KBr, характеристичные полосы): 1640 (с., ONO_2), 525 (ср., C-Br) cm^{-1} . Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$: С, 39.89; Н, 3.01; N, 9.30. Найдено: С, 39.71; Н, 3.01; N, 9.11.

4-{(5-(4-Бромфенил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]метокси}бутил нитрат (40b). Масло. Выделен в качестве побочного продукта (18%) к **39b** при колоночной

хроматографии. $R_f = 0.6$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.60$ – 2.99 (м, 4 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.96 (дд, $J = 17.3$, 8.0 Гц, 1 Н, НС), 3.46 (дд, $J = 17.3$, 10.5 Гц, 1 Н, НС), 3.47 (дд, $J = 6.2$, 5.1 Гц, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 4.26 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.46 (дд, $J = 6.2$, 6.2 Гц, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 5.58 (дд, $J = 10.5$, 8.0 Гц, 1 Н, НС-Ar), 7.22 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.50 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 23.8$ и 25.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 43.4 (CH_2), 65.2 , 70.0 и 73.0 ($\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ и $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 81.3 (НС-Ar), 122.1 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 127.4 и 131.9 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$ и $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 139.9 (C-Br), 156.0 (C=N). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): $\delta = -41.4$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1627 (с., ONO_2) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 395.0216 и 397.0194 ; вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na}^+]$: 395.0213 и 397.0193 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Содержит в следовых количествах диэфир **41b**: найдено 467.0789 и 469.0775 ; вычислено для $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{Na}^+]$: 467.0794 и 469.0776 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Rel-(4S,5S)-Этил 4-(4-метоксифенил)-3-(нитроксиметил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (39g). Масло. $R_f = 0.6$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.32$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3 Н, OCH_2CH_3), 3.81 (с, 3 Н, OCH_3), 4.29 (кв., $J = 7.1$ Гц, 2 Н, OCH_2CH_3), 4.63 (д, $J = 5.3$ Гц, 1 Н, CH-4), 4.95 (д, $J = 13.9$ Гц, 1 Н, НС- ONO_2), 4.97 (д, $J = 5.3$ Гц, 1 Н, CH-5), 5.21 (д, $J = 13.9$ Гц, 1 Н, НС- ONO_2), 6.91 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.12 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 14.0$ (OCH_2CH_3), 55.4 (OCH_3), 57.1 (CH-4), 62.2 и 64.8 (2 CH_2), 86.4 (CH-5), 115.0 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 127.5 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.7 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 154.1 (C-O), 159.9 (C=N), 169.9 (C=O). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц): $\delta = -47.6$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1741 (с., C=O), 1650 (с., ONO_2) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 325.1021 ; вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_7]^+$ 325.1030 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$: С, 51.85; Н, 4.97; N, 8.64. Найдено: С, 51.86; Н, 4.90; N, 8.60.

Rel-(4S,5S)-Этил 3-(гидроксиметил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (42g). Масло. Выделен в качестве побочного продукта (19%) к **39g** при колоночной хроматографии. $R_f = 0.5$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.30$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3 Н, OCH_2CH_3), 2.76 (уш., 1 Н, OH), 3.79 (с, 3 Н, OCH_3), 4.11 (д, $J = 14.3$ Гц, 1 Н, CH-OH), 4.25 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2 Н, OCH_2CH_3), 4.37 (д, $J = 14.3$ Гц, 1 Н, CH-OH), 4.68 (д, $J = 5.2$ Гц, 1 Н, CH-4), 4.87 (д, $J = 5.2$ Гц, 1 Н,

CH-5), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, o -C₆H₄OCH₃), 7.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, m -C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 14.0$ (OCH₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 57.5 (CH-4), 56.3 и 62.0 (2 CH₂), 85.5 (CH-5), 114.8 (o -C₆H₄OCH₃), 128.7 (m -C₆H₄OCH₃ и p -C₆H₄OCH₃), 159.6 и 160.5 (C-O и C=N), 169.8 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 280.1179; вычислено для [C₁₄H₁₈NO₅]⁺ 280.1179 [M+H]⁺.

Rel-(4S,5S)-Этил 4-(4-метоксифенил)-3-((4-(нитрокси)бутокс)метил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (40g). Масло. Выделен в качестве побочного продукта (13%) к **39g** при колоночной хроматографии. R_f = 0.55 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.35$ (т, $J = 7.1$ Гц, 3 Н, OCH₂CH₃), 1.65 и 1.77 (2 м, 4 Н, CH₂-CH₂), 3.37 и 3.48 (2 м, 2 Н, CH₂-CH₂-O), 3.84 (с, 3 Н, OCH₃), 4.04 (д, $J = 13.0$ Гц, 1 Н, CH₂-O), 4.20 (д, $J = 13.0$ Гц, 1 Н, CH₂-O), 4.31 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2 Н, OCH₂CH₃), 4.46 (т, $J =$ Гц, 2 Н, CH₂-CH₂-ONO₂), 4.64 (д, $J = 5.0$ Гц, 1 Н, CH-4), 4.92 (д, $J = 5.0$ Гц, 1 Н, CH-5), 6.93 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, o -C₆H₄OCH₃), 7.16 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, m -C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT): $\delta = 14.1$ (OCH₂CH₃), 23.7 и 25.6 (CH₂-CH₂), 55.3 (OCH₃), 57.6 (CH-4), 63.3, 69.7 и 73.0 (3 CH₂-O), 85.4 (CH-5), 114.7 (o -C₆H₄OCH₃), 128.7 (m -C₆H₄OCH₃ и p -C₆H₄OCH₃), 158.4 (C-O), 159.6 (C=N), 169.7 (C=O). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц): $\delta = -41.4$. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1740 (с., C=O), 1649 (с., ONO₂) см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 397.1606; вычислено для [C₁₈H₂₅N₂O₈]⁺ 397.1605 [M+H]⁺.

2-Фенил-2-(триметилсилилоксиимино)этил нитрат (TMS-43e). К раствору безводного Co(NO₃)₂ [269] (0.366 г, 2.0 ммоль) в ТГФ (4 мл) в атмосфере сухого аргона прибавляли 0.5 М раствор бис(окси)енамина **2e** в хлористом метиле (2 мл, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного раствора K₂CO₃ в воде (50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором K₂CO₃ в воде (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в пентане (10 мл) и раствор фильтровали сначала через слой активированного угля (0.5 см) и затем через слой целлита (0.5 см) для удаления полимерных продуктов и

следов неорганических веществ. Фильтрат концентрировали в вакууме и сушили до постоянного веса. Получено 205 мг (65%) продукта TMS-**43e** в виде желтого масла, нестабильного при комнатной температуре. Чистота по данным ^1H ЯМР спектроскопии с внутренним стандартом (трихлорэтилен): ок. 85%. Смесь изомеров (Z)-TMS-**43e** и (E)-TMS-**43e** (9 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (Z)-TMS-**43e**): δ = 0.35 (с, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 5.69 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 7.39-7.46 и 7.63-7.67 (2 м, 4 H и 1 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT, (Z)-TMS-**43e**): δ = -0.76 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 64.3 ($\text{CH}_2\text{-ONO}_2$), 126.8, 128.6 и 129.9 (*o,m,p*- C_6H_5), 132.9 (*i*- C_6H_5), 154.8 (C=N). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, (E)-TMS-**43e**, характеристические сигналы): δ = 0.34 (с, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 5.37 (с, 2 H, $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, DEPT, (E)-TMS-**43e**): δ = -0.64 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 62.2 ($\text{CH}_2\text{-ONO}_2$). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69 МГц, оба изомера): δ = -44.7. ^{29}Si ЯМР (CDCl_3 , 59.63 МГц, оба изомера): δ = 28.4. ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 1644 (с., ONO_2) cm^{-1} . Масс-спектр (EI): m/z (%) = 268 (M^+ , 8%), 207 ($\text{M-CH}_3\text{-NO}_2^+$, 95%), 192 ($\text{M-CH}_2\text{ONO}_2^+$, 73%), 103 ($\text{M-Ph-CH}_2\text{ONO}_2^+$, 20%), 77 (Ph^+ , 26%), 73 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}^+$, 100%).

Синтез α -нитроксиоксимов 43. К раствору безводного $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ [269] (0.732 г, 4.0 ммоль) в смеси ДМФ (4 мл) и CH_2Cl_2 (4 мл) в атмосфере сухого аргона прибавляли 1 М раствор соответствующего бис(окси)енамина **2** в CH_2Cl_2 (4 мл, 4 ммоль). Полученную смесь перемешивали 2.5 часа при комнатной температуре, после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 в воде (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaHSO_4 в воде (70 мл), водой (70 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (70 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (5 мл), добавляли воду (1 мл) и интенсивно перемешивали (~1 мин). Органический слой отделяли от водного, который затем дополнительно промывали диэтиловым эфиром (5 мл). Объединенные органические слои сушили безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток сушили в вакууме до постоянного веса.

2-(Гидроксимино)пропил нитрат (43a). Желтая нестабильная жидкость (чистота ок. 80% по данным ^1H ЯМР с внутренним стандартом). Выход: 25% (с учетом чистоты). Смесь изомеров E-**43a** и Z-**43a** (6.3 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, E-**43a**):

1.98 (с, CH₃), 4.98 (с, CH₂ONO₂), 9.12 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, *E*-**43a**): 12.0 (CH₃), 73.1 (CH₂ONO₂), 151.2 (C=N). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, *Z*-**43a**): 1.96 (с, CH₃), 5.33 (с, CH₂ONO₂), 9.12 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, *Z*-**43a** характеристичные сигналы): 15.7 (CH₃), 64.5 (CH₂ONO₂). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц, оба изомера): -45.2. ИК (тонкий слой): 3272 (с., уш., OH), 2923 (ср., CH), 1730 (ср.), 1644 (с., ν_{as} ONO₂), 1438 (ср.), 1288 (с.), 945 (ср., пл.), 921 (ср.), 851 (с.). Масс-спектр (электронный удар): m/z = 135 [M+H]⁺, 76 [CH₂ONO₂]⁺, 58 [M-NO₃]⁺, 46 [NO₂]⁺, 44 [M-CH₂ONO₂]⁺.

2-(Гидроксимино)этил нитрат (43b). Желтоватая жидкость, нестабильная при комнатной температуре. Смесь изомеров (*E*)-**43b** и (*Z*)-**43b** (1.4 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*E*)-**43b**): δ = 5.05 (д, J = 5.5 Гц, 2 H, CH₂ONO₂), 7.54 (т, J = 5.5 Гц, 1 H, =CH), 8.39 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**43b**): 68.6 (CH₂ONO₂), 143.7 (C=N). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*Z*)-**43b**): δ = 5.29 (д, J = 3.7 Гц, 2 H, CH₂ONO₂), 6.91 (т, J = 3.7 Гц, 1 H, =CH), 8.74 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*Z*)-**43b**): δ = 65.8 (CH₂ONO₂), 145.1 (C=N). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц, оба изомера): δ = -45.8. ИК (тонкий слой): 3306 (с., уш., OH), 2917 (ср., CH), 1645 (с., ONO₂), 1426 (ср.), 1277 (с.), 935 (ср., плечо), 852 (с.) см⁻¹. Масс-спектр (EI): m/z = 76 [CH₂ONO₂]⁺, 58 [M-NO₃]⁺, 57 [M-HNO₃]⁺, 46 [NO₂]⁺, 44 [M-CH₂ONO₂]⁺.

Метил 4-(гидроксимино)-5-(нитроксипентаноат (43c). Желтоватое масло. Продукт дополнительно очищен методом колоночной хроматографией на силикагеле при -15°C (элюент гексан/ EtOAc = 5 : 1). Смесь изомеров (*E*)-**43c** и (*Z*)-**43c** (3.8 : 1). R_f = 0.55 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*E*)-**43c**): δ = 2.50-2.70 (м, 4 H, CH₂-CH₂), 3.70 (с, 3 H, OCH₃), 5.07 (с, 2 H, CH₂ONO₂), 9.18 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*E*)-**43c**): δ = 22.0 и 29.7 (CH₂-CH₂), 52.0 (OCH₃), 72.5 (CH₂ONO₂), 153.0 (C=N), 173.2 (C=O). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, (*Z*)-**43c**): δ = 2.50-2.70 (м, 4 H, CH₂-CH₂), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 5.33 (д, J = 3.7 Гц, 2 H, CH₂ONO₂), 9.03 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75.47 МГц, DEPT, (*Z*)-**43c**): δ = 25.7 и 29.9 (CH₂-CH₂), 52.0 (OCH₃), 66.8 (CH₂ONO₂), 155.1 (C=N), 173.9 (C=O). ¹⁴N ЯМР (CDCl₃, 21.69 МГц, оба изомера): δ = -45.2. ИК (тонкий слой): 3382 (с., уш., OH), 2957 (ср., плечо, CH), 1733 (C=O), 1644 (с., ONO₂), 1440 (ср.), 1368 (ср.), 1283 (с., плечо), 1203 (ср.), 1176 (ср.), 983 (ср., плечо), 851 (с.), 640 (сл.) см⁻¹. Масс-

спектр (EI): $m/z = 206 [M]^+$. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 229.0434; рассчитано для $[C_6H_{10}N_2O_6Na]^+ 229.0431 [M+Na]^+$.

Общая методика получения циклических эфиров α -ацилоксиоксимов 44 и 45.

Процедура *i*: К раствору бис(окси)енамина **3** (0.5 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли соответствующую карбоновую кислоту (0.5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 2 часа и затем концентрировали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Процедура *ii*: К раствору карбоновой кислоты (0.5 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) добавляли 0.5 М раствор бис(окси)енамина **3** (1 мл, 0.5 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 2 часа и затем концентрировали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Выходы продуктов представлены на Схеме 3.1.31.

6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил ацетат (44a).

Масло. $R_f = 0.63$ (AcOEt-гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 7.41-7.26$ (м, 3 H, *m,p*- C_6H_5), 7.24-7.15 (д, $J = 6.9$ Гц, 2 H, *o*- C_6H_5), 4.45 (д, $J = 13.1$ Гц, 1 H, CH_2O), 4.40 (д, $J = 13.1$ Гц, 1 H, CH_2O), 3.55 (дд, $J = 11.9, 7.9$ Гц, 1 H, $H_{ax}C-4$), 2.11 (дд, $J = 13.6, 7.9$ Гц, 1 H, $H_{eq}C-5$), 1.99 (с, 3 H, $CH_3C(O)$), 1.92 (дд, $J = 13.6, 11.9$ Гц, 1 H, $H_{ax}C-5$), 1.39 и 1.33 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT135/8131, $CDCl_3$): δ 170.1 (C=O), 153.92 (C=N), 139.34 (*i*- C_6H_5), 129.08, 128.19 и 127.51 (*o*-, *m*-, *p*- C_6H_5), 74.95 (C-6), 64.07 (CH_2O), 40.31 (C-5), 38.01 (C-4), 28.37, 22.72 и 20.53 (3 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 262.1444; вычислено для $[C_{15}H_{20}NO_3]^+ 262.1438 [M+H]^+$.

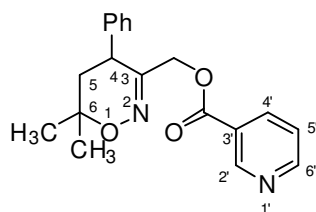
(4,6,6-Триметил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил ацетат (44d).

Белое твердое вещество. Т. пл. = 54-57°C (пентан-Et₂O). $R_f = 0.51$ (AcOEt-гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): $\delta = 4.89$ (д, $J = 12.5$ Гц, 1 H, CH_2O), 4.59 (д, $J = 12.5$ Гц, 1 H, CH_2O), 2.44 (м, 1 H, HC-4), 2.12 (с, 3 H, $CH_3C(O)$), 1.87 (дд, $J = 13.4, 7.4$ Гц, 1 H, $H_{eq}C-5$), 1.50 (дд, $J = 13.4, 12.2$ Гц, 1 H, $H_{ax}C-5$), 1.34 и 1.22 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH_3), 1.18 (д, $J = 7.2$ Гц, 3 H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 170.39 (C=O), 155.49 (C-3), 74.70 (C-6), 64.04 (CH_2O), 38.84 (C-5), 28.24, 24.77, 23.29, 20.75 и 16.85 (4 CH_3 и C-4). Вычислено для $C_{10}H_{17}NO_3$: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. Найдено C, 60.08; H, 8.64; N, 7.11.

Rel-((4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо[*e*][1,2]-оксазин-3-ил)метил ацетат (44h). Белое твердое вещество. Т. пл. = 90-92°C (пентан-Et₂O). R_f = 0.59 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.08 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.88 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.68 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 4.56 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 4.05 (с уш., 1 H, HC-6), 3.81 (с, 3 H, OCH₃), 3.17 (с, 1 H, HC-4), 2.15-2.05, 1.82-1.55 и 1.53-1.23 (3 м, 1 H, 4 H и 4 H, C-5 и 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 1.95 (с, 3 H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD135, CDCl₃): δ = 170.32 (C=O), 158.75 (C-3), 151.18 (=C-O), 132.94 (*p*-C₆H₄OCH₃), 129.19 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.24 (*o*-C₆H₄OCH₃), 68.95 (C-6), 64.53 (CH₂O), 55.29 (OCH₃), 43.68 и 38.89 (C-4 и C-5), 29.21, 27.54, 25.00 и 19.89 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 20.54 (CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₃NO₄: С, 68.12; Н, 7.30; N, 4.41. Найдено С, 68.01; Н, 7.29; N, 4.43.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил бензоат (44aa). Белое твердое вещество. Т. пл. = 66-68°C (Et₂O-пентан). R_f = 0.72 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.98 (д, *J* = 7.2 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅C(O)), 7.59 (т, *J* = 7.4 Гц, 1 H, *p*-C₆H₅C(O)), 7.45 (дд, *J* = 7.4, 7.2 Гц, 2 H, *m*-C₆H₅C(O)), 7.38-7.26 (м, 3 H, *m,p*-C₆H₅), 7.22 (д, *J* = 7.0 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅), 4.74 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 4.69 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 3.66 (дд, *J* = 11.8, 7.9 Гц, 1 H, H_{ax}C-4), 2.15 (дд, *J* = 13.6, 7.9 Гц, 1 H, H_{eq}C-5), 2.02 (дд, *J* = 13.6, 11.8 Гц, 1 H, H_{ax}C-5), 1.42 и 1.37 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT135/131, CDCl₃): δ = 165.70 (C=O), 154.20 (C-3), 139.32 (*i*-C₆H₅), 133.08, 129.63, 129.15, 128.36, 128.23 и 127.53 (*o,m,p*-C₆H₅, *o,m,p,i*-C₆H₅C(O)), 75.04 (C-6), 64.59 (CH₂O), 40.37 (C-5), 38.10 (C-4), 28.39 и 22.72 (2 CH₃). Вычислено для C₂₀H₂₁NO₃: С, 74.28; Н, 6.55; N, 4.33. Найдено С, 74.23; Н, 6.65; N, 4.34.

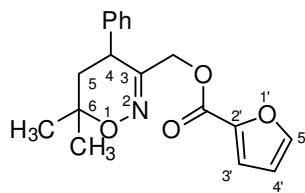
(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил никотинат (44ab). Масло. R_f = 0.24 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 9.13



(д, *J* = 2.3 Гц, 1 H, HC-2'), 8.76 (д, *J* = 4.8 Гц, 1 H, HC-6'), 8.19 (дт, *J* = 7.9, 2.1 Гц, 1 H, HC-4'), 7.47-7.08 (м, 6 H, *o,m,p*-C₆H₅ и HC-5'), 4.73 (с, 2 H, CH₂O), 3.61 (дд, *J* = 12.1, 7.8 Гц, 1 H, H_{ax}C-4), 2.12 (дд, *J* = 13.6, 7.8 Гц, 1 H, H_{eq}C-5), 1.96 (дд, *J* = 13.6, 12.1 Гц, 1 H, H_{ax}C-5), 1.38 и 1.33 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 164.34 (C=O), 153.53 (C-3), 153.46 и

150.75 (C-2' и C-6'), 139.13 (*i*-C₆H₅), 137.14 (C-4'), 129.17, 128.17 и 127.59 (*o,m,p*-C₆H₅), 125.63 (C-3'), 123.31 (C-5'), 75.15 (C-6), 64.85 (CH₂O), 40.26 (C-5), 38.15 (C-4), 28.33 и 22.72 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 347.1361; рассчитано для [C₁₉H₂₀N₂O₃Na]⁺ 347.1366 [M+H]⁺.

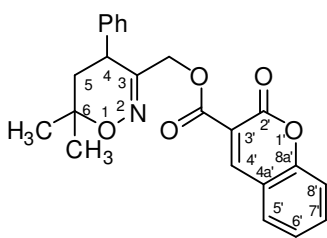
(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил фуран-2-карбоксилат (44ac). Белое твердое вещество. Т. пл. = 84-87°C (пентан-Et₂O). R_f =



0.4 (AcOEt-гексан = 1 : 3). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.60 (д, *J* = 1.5 Гц, 1 H, HC-5'), 7.39-7.25 (м, 3 H, *m,p*-C₆H₅), 7.22 (д, *J* = 7.6 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅), 7.15 (д, *J* = 3.5 Гц, 1 H, HC-3'), 6.52 (дд, *J* = 3.5, 1.5 Гц, 1 H, HC-4'), 4.69 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 4.64 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 H, CH₂O), 3.63 (дд, *J* =

12.0, 7.9 Гц, 1 H, H_{ax}C-4), 2.13 (дд, *J* = 13.6, 7.9 Гц, 1 H, H_{eq}C-5), 1.97 (дд, *J* = 13.6, 12.0 Гц, 1 H, H_{ax}C-5), 1.40 и 1.35 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD135, CDCl₃): δ = 157.84 и 153.89 (C=O и C-3), 146.54 (C-5'), 144.15 (C-2'), 139.23 (*i*-C₆H₅), 129.16, 128.29 и 127.58 (*o,m,p*-C₆H₅), 118.31 и 111.87 (C-3' и C-4'), 75.14 (C-6), 64.34 (CH₂O), 40.32 (C-5), 38.05 (C-4), 28.41 и 22.76 (2 CH₃). Вычислено для C₁₈H₁₉NO₄: C, 69.00; H, 6.11; N, 4.47. Найдено C, 69.07; H, 6.19; N, 4.48.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил 2-оксо-2 H-хромен-3-карбоксилат (44ad). Белое твердое вещество. Т. пл. = 136-137°C



(пентан-Et₂O). R_f = 0.43 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8.47 (с, 1 H, HC-4'), 7.80-7.52 и 7.42-7.15 (2 м, 2 H и 7 H, HC-5', HC-6', HC-7' HC-8' и *o,m,p*-C₆H₅), 4.69 (с, 2 H, CH₂O), 3.82 (дд, *J* = 11.2, 9.1 Гц, 1 H, H_{ax}C-4), 2.14 (дд, *J* = 12.7, 9.1 Гц, 1 H, H_{eq}C-5), 1.97 (т, *J* =

12.7, 11.2 Гц, 1 H, H_{ax}C-5), 1.40 и 1.36 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 162.57, 155.30, 156.48 и 154.11 (C=O, C-2', C-3 и C-8a), 139.46 (*i*-C₆H₅), 149.33, 134.56, 129.67, 129.16, 128.43, 127.52, 124.93, 116.81 (C-4', C-5', C-6', C-7', C-8' и *o,m,p*-C₆H₅), 117.85 и 117.65 (C-4a' и C-3'), 75.36 (C-6), 65.25 (CH₂O), 40.29 (C-5), 37.84 (C-4), 28.42 и 22.72 (2 CH₃). Вычислено для C₂₃H₂₁NO₅: C, 70.58; H, 5.41; N, 3.58. Найдено C, 70.37; H, 5.48; N, 3.59.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил пропионат (44ae). Масло. R_f = 0.61 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.42-

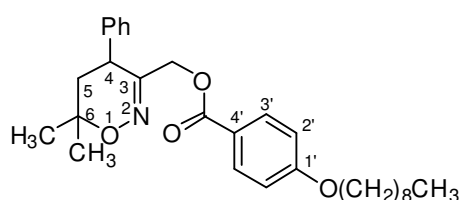
7.26 (м, 3 Н, *m,p*-C₆H₅), 7.21 (д, *J* = 7.6 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 4.55 (с, 2 Н, CH₂O), 3.58 (дд, *J* = 12.1, 7.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 2.92 (д, *J* = 1.5 Гц, 1 Н, ≡CH), 2.13 (дд, *J* = 13.6, 7.8 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 1.95 (дд, *J* = 13.6, 12.1 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.40 и 1.34 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, JMOD135, CDCl₃) δ 152.95 и 151.77 (C-3 и C=O), 138.88 (*i*-C₆H₅), 129.22, 128.20 и 127.68 (*o,m,p*-C₆H₅), 75.57 (≡C-H), 75.29 (C-6), 74.07 (≡C), 65.52 (CH₂O), 39.87 (C-5), 37.69 (C-4), 28.32 и 22.72 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 294.1106; рассчитано для [C₁₆H₁₇NO₃Na]⁺ 294.1101 [M+Na]⁺.

3-((Бензилокси)метил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (44af).

Масло, затвердевшее при хранении. Т. пл. = 77-79°C. R_f = 0.45 (AcOEt-гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.42-7.27 (м, 5 Н, 2 *m*-C₆H₅ и *p*-C₆H₅), 7.17 (д, *J* = 7.7 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅O), 7.05 (т, *J* = 7.3 Гц, 1 Н, *p*-C₆H₅O), 6.91 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅O), 4.62 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 Н, CH₂O), 4.61 (с, 2 Н, CH₂OPh), 4.56 (д, *J* = 12.6 Гц, 1 Н, CH₂O), 3.49 (дд, *J* = 12.4, 7.9 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 2.10 (дд, *J* = 13.2, 7.9 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 1.94 (дд, *J* = 13.2, 12.4 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.41 и 1.30 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT135/131, CDCl₃): δ = 168.29 (C=O), 157.79 (=C-O), 153.44 (C-3), 139.16 (*i*-C₆H₅), 129.61, 129.18, 128.23, 127.61, 121.77 и 114.61 (2 *o*-, *m*-, *p*-C₆H₅), 75.18 (C-6), 64.98 и 64.70 (2 CH₂O), 40.17 (C-5), 37.94 (C-4), 28.36 и 22.72 (2 CH₃).

ИК (KBr): 2977 (ср., плечо), 2928 (ср.), 1764 (с., C=O), 1600 (ср.), 1590 (ср.), 1495 (с.), 1433 (ср.), 1391 (ср., плечо), 1363 (ср.), 1270 (ср.), 1236 (ср.), 1190 (с.), 1122 (ср.), 1095 (с.), 1029 (ср.), 926 (ср., плечо), 858 (ср.), 756 (с.), 705 (ср.), 687 (ср.), 590 (ср.), 540 (сл.), 510 (ср) см⁻¹. Вычислено для C₂₁H₂₃NO₄: С, 71.37; Н, 6.56; N, 3.96. Найдено С, 71.20; Н, 6.60; N, 3.90.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил 4-(нонилокси)-бензоат (44ag). Белое твердое вещество. Т. пл. = 56-57°C (пентан). R_f = 0.82 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.92 (д, *J* = 8.6 Гц, 2 Н, 2 HC-

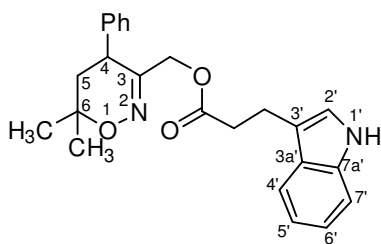


3'), 7.37-7.26 (м, 3 Н, *m,p*-C₆H₅), 7.21 (д, *J* = 7.5 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 6.92 (д, *J* = 8.6 Гц, 2 Н, 2 HC-2'), 4.71 (д, *J* = 12.4 Гц, 1 Н, CH₂OC(O)), 4.65 (д, *J* = 12.4 Гц, 1 Н, CH₂OC(O)), 4.03 (т, *J* = 6.5 Гц, 2 Н, -

CH₂CH₂O), 3.65 (дд, *J* = 11.8, 7.9 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 2.14 (дд, *J* = 13.4, 7.9 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 1.99 (дд, *J* = 13.4, 12.4 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.87-1.76, 1.55-1.43 и 1.37-1.26 (3 м, 2 Н, 2 Н и 10 Н, CH₂), 1.41 и 1.37 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃), 0.91 (т, *J* = 6.4 Гц, 3 Н,

CH₃-CH₂-). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT 135/1311, CDCl₃): δ = 165.48 (C=O), 163.13 (C-1'), 154.47 (C-3), 139.41 (*i*-C₆H₅), 131.66 (C-3'), 129.11, 128.24 и 127.48 (*o,m,p*-C₆H₅), 121.82 (C-4'), 114.10 (C-2'), 74.97 (C-6), 68.25 и 64.30 (2 CH₂O), 40.42 (C-5), 38.10 (C-4), 31.89, 29.55, 29.35, 29.11 и 25.99 (7 CH₂), 28.40 и 22.70 (2 CH₃), 14.11 (CH₃). Вычислено для C₂₉H₃₉NO₄: С, 74.81; Н, 8.44; N, 3.01. Найдено С, 74.65; Н, 8.60; N, 2.94.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил 3-(1 *H*-индол-3-ил)пропаноат (44ah). Масло. R_f = 0.24 (AcOEt-гексан = 1 : 3). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.04 (уш. с, 1 Н, HN-1'), 7.61 (д, *J* = 7.7 Гц, 1 Н, HC-7'), 7.39 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 Н, HC-4'), 7.36-7.14 (м, 5 Н, *m,p*-C₆H₅, HC-5' и HC-6'), 7.12 (д, *J* = Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 6.98 (с, 1 Н, HC-2'), 4.47 (с, 2 Н, CH₂O) 3.47 (дд, *J* = 12.3, 7.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.06 и 2.70 (2



т, *J* = 7.6 Гц и *J* = 7.6 Гц, 2 Н и 2 Н, CH₂-CH₂), 2.07 (дд, *J* = 13.5, 7.9 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 1.92 (дд, *J* = 13.5, 12.3 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.39 и 1.29 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 172.63 (C=O), 154.37 (C-3), 139.32 и 136.43 (C-7a' и *i*-C₆H₅), 129.13, 128.26 и 127.55 (*o,m,p*-C₆H₅), 127.17 (C-3a'), 122.00, 121.68, 119.27 и 118.60 (C-2', C-4', C-5' и C-6'), 114.47 (C-3'), 111.37 (C-7'), 75.16 (C-6), 64.10 (CH₂O), 40.32 (C-5), 37.97 (C-4), 34.58 и 20.60 (CH₂-CH₂), 28.43 и 22.74 (2 CH₃). Вычислено для C₂₄H₂₆N₂O₃: С, 73.82; Н, 6.71; N, 7.17. Найдено С, 73.83; Н, 6.86; N, 6.99.

6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил (трет-бутоксикарбонил)глицилглицилглицинат (44ai). Синтезирован по общей методике для получения продуктов **44** из *N*-трет-бутоксикарбонил-глицил-глицил-глицина и енамина **3.1a**, время реакции – 96 часов. Масло. R_f = 0.05 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.43-7.08 (м, 7 Н, *o,m,p*-C₆H₅, 2 NH), 5.59 (т, *J* = 5.8 Гц, 1 Н, NH₂OC), 4.52 (д, *J* = 12.8 Гц, 1 Н, CH₂O), 4.46 (д, *J* = 12.8 Гц, 1 Н, CH₂O), 3.99 (м, 2 Н, CH₂N), 3.94 (д, *J* = 5.6 Гц, 2 Н, CH₂N), 3.81 (д, *J* = 5.7 Гц, 2 Н, CH₂N), 3.54 (дд, *J* = 11.8, 7.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 2.19-2.04 (дд, *J* = 12.9, 7.8 Hz, 1 Н, H_{eq}C-5), 1.91 (дд, *J* = 12.9, 11.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.43 (с, 9 Н, ^tBu), 1.37 и 1.29 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 170.48, 169.46 и 169.09 (3 C=O), 153.63 (C=N и ^tBuOC=O), 139.11 (*i*-C₆H₅), 129.25, 128.28 и 127.68 (*o,m,p*-C₆H₅), 80.47 (OC(CH₃)₃), 75.35 (C-6), 64.76 (CH₂O), 44.42, 42.83, 41.08 и 40.13 (3 CH₂N и C-5),

37.85 (C-4), 28.36 и 22.78 (2 CH₃ и ОС(CH₃)₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 513.2332; рассчитано для [C₂₄H₃₄N₄O₇Na]⁺ 513.2325 [M+Na]⁺.

Метил 3-(ацетоксиметил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (45a).

Масло. R_f = 0.5 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 4.83 (с, 2 H, CH₂O), 3.79 (с, 3 H, OCH₃), 3.53 (д, J = 17.6 Гц, 1 H, H₂C-4), 2.88 (д, J = 17.6 Гц, 1 H, H₂C-4), 2.11 (с, 3 H, CH₃C(O)), 1.63 (с, 3 H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD135, CDCl₃): δ = 172.18 и 170.30 (2 C=O), 154.38 (C-3), 86.23 (C-5), 58.56 (CH₂O), 53.05 (OCH₃), 45.07 (C-4), 23.52 и 20.60 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 216.0876; рассчитано для [C₉H₁₄NO₅]⁺ 216.0866 [M+H]⁺.

(4-(4-Метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метил ацетат (45e). Масло. R_f = 0.54 (AcOEt-гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7.11 (д, J = 8.3 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.88 (д, J = 8.3 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.81 (д, J = 13.4 Гц, 1 H, CH₂O), 4.73-4.65 и 4.43-4.29 (2 м, 1 H и 2 H, HC-4 и H₂C-5), 4.62 (д, J = 13.4 Гц, 1 H, CH₂O), 3.80 (с, 3 H, OCH₃), 1.95 (с, 3 H, CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, JMOD135, CDCl₃): δ = 170.17 (C=O), 159.38 и 156.85 (C-3 и =C-O), 129.80 (*p*-C₆H₄OCH₃), 128.68 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.63 (*o*-C₆H₄OCH₃), 77.46 и 57.50 (CH₂O и C-5), 55.36 и 53.85 (OCH₃ и C-4), 20.45 (CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 272.0895; вычислено для [C₁₃H₁₅NO₄Na]⁺ 272.0893 [M+Na]⁺.

Общая методика получения 3-азидометил-замещенных 1,2-оксазинов 7 и изоксазолинов 48 их N,N-бис(окси)енаминов 3. В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, смешивали азид натрия (130 мг, 2.0 ммоль), ZnSO₄•7H₂O (287 мг, 1.0 ммоль) и ДМФА (4 мл). Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, после чего прибавляли 0.5 М раствора бис(окси)енамина 3 в хлористом метиле (2 мл, 1.0 ммоль) и перемешивали 24 часа при комнатной температуре. Затем реакционную массу разбавляли этилацетатом и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (50 мл) и 0.25 М раствора NaHSO₄ в воде (50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором NaHSO₄ в воде (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силика-геле. Выходы представлены на Схеме 3.1.32.

3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (7b). Масло. $R_f = 0.45$ (EtOAc/гексан = 1:3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 7.11$ (д, $J = 8.7$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 3.84 (д, $J = 13.3$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.58-3.47 (м, 2 H, CH_2N_3 и 4-CH), 2.09 (дд, $J = 13.6$, 7.8 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.91 (дд, $J = 13.6$, 11.9 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 1.37 и 1.31 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 159.04$ (C-3), 154.58 (=C-O), 131.00 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.23 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.66 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 75.07 (6-C), 55.26 (OCH_3), 52.65 (CH_2N_3), 40.11 (4-C), 36.91 (5-C), 28.34 и 22.44 (2 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 275.1503; вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 275.1503.

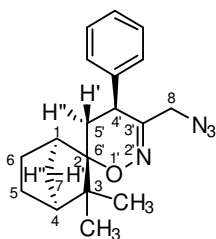
3-(Азидометил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (7d). Масло. $R_f = 0.53$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 3.99$ (д, $J = 13.4$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.92 (д, $J = 13.4$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 2.46 (м, 1 H, 4- CH_{ax}), 1.87 (дд, $J = 13.4$, 7.3 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.48 (дд, $J = 13.4$, 11.3 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 1.32 и 1.20 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 1.18 (д, $J = 7.0$ Гц, 3 H, CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 155.64$ (3-C), 74.75 (6-C), 52.34 (CH_2N_3), 38.71 (5-C), 28.19, 24.78 и 22.98 (CH и 2 CH_3), 16.85 (CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 183.1240; вычислено для $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}]^+$ 183.1241.

3-(Азидометил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-4-ил бензоат (7e). Масло. $R_f = 0.54$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 8.05$ (д, $J = 7.5$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.64 (т, $J = 7.5$ Гц, 1 H, $p\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.50 (т, $J = 7.5$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_5$), 5.66 (дд, $J = 6.5$, 6.4 Гц, 1 H, 4-CH), 4.13 (д, $J = 13.8$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 4.07 (д, $J = 13.8$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 2.33 (дд, $J = 14.2$, 6.9 Гц, 1 H, 5-CH), 2.05 (дд, $J = 14.2$, 5.8 Гц, 1 H, 5-CH), 1.42 и 1.41 (2 с, 6 H, CH_3 и CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT): $\delta = 165.32$ (C=O), 150.32 (3-C), 133.70, 129.72 и 128.66 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 129.08 ($i\text{-C}_6\text{H}_5$), 75.21 (6-C), 60.20 (4-C), 51.43 (CH_2N_3), 36.11 (5-C), 25.74 и 25.30 (2 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 289.1295; вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3]^+$ 289.1296.

(4S,4aR,8aR)-3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,2-бензоксазин (7f). Белое твердое вещество. Т. пл. = 60-64°C. $R_f = 0.49$ (EtOAc/Гексан = 1:1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 7.07$ (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.04 (д, $J = 2.2$ Гц, 1 H, 6-CH), 4.00 (д, $J = 13.4$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.80 (с, 3 H, OCH_3), 3.63 (д, $J = 13.4$ Гц, 1 H,

CH₂N₃), 3.24 (с, 1 Н, 4-CH), 2.08 (уш. д, $J = 11.5$ Гц, 1 Н, 5-CH), 1.83-1.58 и 1.55-1.18 (2 м, 4 Н и 4 Н, CH₂-группы циклогексанового кольца). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT): $\delta = 151.54$ (=C-O и C=N), 132.56 (*p*-C₆H₄OCH₃), 129.14 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.40 (*o*-C₆H₄OCH₃), 69.06 (6-C), 55.29 (OCH₃), 52.92 (CH₂N₃), 43.50 (4-C), 38.92 (5-C), 29.10, 27.64, 24.95 и 19.91 (CH₂-группы циклогексанового кольца). ИК (KBr, характеристичные полосы): 2103 (N₃) см⁻¹. Вычислено для C₁₆H₂₀N₄O₂: С, 63.98; Н, 6.71; N, 18.65. Найдено: С, 63.96; Н, 6.82; N, 18.49.

(1*R*,2*S*,4*S*,4'*S*)-3'-(Азидометил)-3,3-диметил-4'-фенил-4',5'-дигидроспиро-[бицикло[2.2.1]гептан-2,6'-[1,2]оксазин] (7i). Белое твердое вещество. Т. пл. = 86-



87°C (CH₃OH). $R_f = 0.70$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). $[\alpha]_D = +43.5$ (с = 1.0, CHCl₃, 23°C). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, NOESY): $\delta = 7.38$ (дд, $J = 7.7, 7.2$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₅), 7.34-7.27 (м, 1 Н, *p*-C₆H₅), 7.25-7.20 (м, 2 Н, *o*-C₆H₅), 3.85 (д, $J = 13.3$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.53 (д, $J = 13.4$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.48 (дд, $J = 12.5, 7.0$ Гц, 1 Н, 4'-CH), 2.45 (дд, $J = 4.7, 1.7$ Гц, 1 Н, 1-Н), 2.32 (дд, $J = 13.9, 7.0$ Гц, 1 Н, 5'-CH_{eq}), 2.20 (ддд, $J = 10.1, 2.2, 2.2$ Гц, 1 Н, 7-CH), 1.93-1.74 (м, 2 Н, 4-CH и 5'-CH_{ax}), 1.70-1.50 и 1.46-1.26 (2 м, 2 Н и 2 Н, 5-CH₂ и 6-CH₂), 1.20 (д, $J = 10.1$ Гц, 1 Н, 7-CH), 1.16 (с, 3 Н, CH₃), 0.90 (с, 3 Н, CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HMQC): $\delta = 154.86$ (3'-C), 139.46 (*i*-C₆H₅), 129.24, 128.15 и 127.65 (*o,m,p*-C₆H₅), 87.13 (2-C), 52.76 (CH₂N₃), 49.35 (4-C), 44.58 (3-C), 42.45 (1-C), 39.84 (4'-C), 34.63 (7-C), 31.27 (5'-C), 24.20 (5-С и 6-С), 23.82 и 22.33 (2 CH₃). Характеристичные корреляции в спектрах 2D NOESY: 4'-CH/1-Н, *o*-C₆H₅/5'-CH_{ax}, 5'-CH_{eq}/6-Н. Вычислено для C₁₉H₂₄N₄O: С, 70.34; Н, 7.46; N 17.27. Найдено: С, 70.23; Н, 7.49; N, 17.34.

3-(Азидометил)-5-фенил-4,5-дигидроизоксазол (48с). Масло. $R_f = 0.55$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 7.56$ -7.23 (м, 5 Н, C₆H₅), 5.67 (дд, $J = 11.1, 8.4$ Гц, 1 Н, 5-CH), 4.16 (с, 2 Н, CH₂N₃), 3.48 (дд, $J = 17.3, 11.1$ Гц, 1 Н, 4-CH), 3.04 (дд, $J = 17.3, 8.4$ Гц, 1 Н, 4-CH). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD): $\delta = 153.70$ (3-C), 140.32 (*i*-C₆H₅), 128.78, 128.33 и 125.73 (*o,m,p*-C₆H₅), 82.65 (5-C), 47.27 и 43.18 (CH₂ и CH₂N₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 203.0927; вычислено для [C₁₀H₁₁N₄O]⁺ 203.0928.

3-(Азидометил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол (48е). Масло. $R_f = 0.47$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 7.12$ (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н,

m-C₆H₄OCH₃), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.69 (дд, $J = 10.1, 7.6$ Гц, 1 Н, 4-CH), 4.44-4.31 (м, 2 Н, 5-CH₂), 4.10 (д, $J = 14.5$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.79 (с, 3 Н, CH₃), 3.74 (д, $J = 14.5$ Гц, 1 Н, CH₂N₃). ¹³С ЯМР (50 МГц, CDCl₃, DEPT): $\delta = 159.51$ (C-3), 156.91 (=C-O), 129.44 (*p*-C₆H₄OCH₃), 128.72 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.82 (*o*-C₆H₄OCH₃), 77.40 (C-5), 55.38 и 53.74 (OCH₃ и C-4), 45.76 (CH₂N₃). ИК (тонкий слой, характеристичные полосы): 2104 (N₃) см⁻¹. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 233.1033; вычислено для [C₁₁H₁₃N₄O₂]⁺ 233.1034.

Этил *rel*-(4*S*,5*S*)-3-(азидометил)-4-фенил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (48f). Масло. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 7.44$ -7.32 (м, 3 Н, *m*- и *p*-C₆H₅), 7.22 (д, $J = 6.8$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅), 4.98 (д, $J = 5.2$ Гц, 1 Н, 5-CH), 4.70 (д, $J = 5.3$ Гц, 1 Н, 4-CH), 4.29 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2 Н, OCH₂), 4.17 (д, $J = 14.6$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.76 (д, $J = 14.6$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 1.33 (т, $J = 7.2$ Гц, 3 Н, CH₂CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT): $\delta = 169.32$ (C=O), 156.4 (3-C), 136.10 (*i*-C₆H₅), 129.71, 128.80 и 127.64 (*o*,*m*,*p*-C₆H₅), 86.08 (C-5), 62.31 (CH₂O), 58.23 (4-C), 45.45 (CH₂N₃), 14.18 (CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 275.1141; вычислено для [C₁₃H₁₅N₄O₃]⁺ 275.1139.

Этил *rel*-(4*S*,5*S*)-3-(азидометил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат (48g). Масло. R_f = 0.39 (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 7.13$ (д, $J = 8.4$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.92 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.93 (д, $J = 5.3$ Гц, 1 Н, 5-CH), 4.64 (д, $J = 5.3$ Гц, 1 Н, 4-CH), 4.29 (кв, $J = 7.1$ Гц, 2 Н, OCH₂CH₃), 4.15 (д, $J = 14.5$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.81 (с, 3 Н, OCH₃), 3.75 (д, $J = 14.5$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 1.33 (т, $J = 7.1$ Гц, 3 Н, OCH₂CH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, JMOD) $\delta = 169.29$ (C=O), 159.83 (3-C), 156.40 (=C-O), 128.70 (*p*-C₆H₄OCH₃), 127.91 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.95 (*o*-C₆H₄OCH₃), 86.01 (5-C), 62.12 (CH₂O), 57.56 и 55.35 (4-C и OCH₃), 45.35 (CH₂N₃), 14.08 (OCH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 305.1244; вычислено для [C₁₄H₁₇N₄O₄]⁺ 305.1245.

6,6-Диметил-4-фенил-3-пропил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (49ab). К раствору енамина **3.1a** (0.5 ммоль) в хлористом метиле (1.0 мл) прибавляли 1М раствор диэтилцинк в толуоле (1 мл, 1.0 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере сухого аргона. Смесь выдерживали 2 часа, после чего разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата и насыщенного водного раствора Na₂CO₃ (по 50 мл), и интенсивно встряхивали.

После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором Na₂CO₃ (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан-этилацетат = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Получали 70 мг (61%) 3-пропил-замещенного 1,2-оксазина **49ab**. Масло. R_f = 0.57 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.37-7.24 (м, 3 H, *m*-,*p*-C₆H₅), 7.17 (д, *J* = 8.2 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅), 3.37 (дд, *J* = 11.2, 7.9 Гц, 1 H, HC-4), 2.12-1.94 (м, 3 H, HC-5 и CH₂CH₂CH₃), 1.89 (дд, *J* = 14.8, 11.2 Гц, 1 H, HC-5), 1.57-1.37 (м, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 1.34 и 1.28 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃), 0.84 (т, *J* = 7.4 Гц, 3 H, CH₂CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 158.43 (C-3), 140.94 (*i*-C₆H₅), 128.91, 128.25 и 127.02 (*o*-,*m*-,*p*-C₆H₅), 73.40 (C-6), 41.43 (C-5), 39.23 (C-4), 35.46 (CH₂CH₂CH₃), 28.55 и 22.60 (2 CH₃), 19.75 (CH₂CH₂CH₃), 13.67 (CH₂CH₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 232.1698; рассчитано для [C₁₅H₂₂NO]⁺ 232.1696.

Общая процедура присоединения бис(4-метоксифенил)магния к бис(окси)енаминам 2 и 3. К раствору енамина **2** или **3** (0.25 ммоль) в хлористом метиле (0.5 мл) прибавляли 0.25М раствор бис(4-метоксифенил)магния в тетрагидрофуране (1 мл, 0.25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере сухого аргона. Смесь выдерживали 24 часа, после чего гасили метанолом (1 мл) и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан-этилацетат = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Выходы продуктов представлены на Схеме 3.1.36.

3-(4-Метоксифенил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (49ac). Масло. R_f = 0.65 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ 7.31 (м, 3 H, *m*-,*p*-C₆H₅), 7.08 (д, *J* = 7.1 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅), 6.94 (д, *J* = 8.3 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.80 (д, *J* = 8.3 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 3.79 (с, 3 H, OCH₃), 3.50 (д, *J* = 14.1 Гц, 1 H, CH₂Ar), 3.16 (дд, *J* = 9.3, 11.3 Гц, 1 H, HC-4), 3.07 (д, *J* = 14.1 Гц, 1 H, CH₂An), 2.01 (д, *J* = 8.3, 13.6 Гц, 1 H, HC-5), 1.85 (д, *J* = 11.5, 13.2 Гц, 1 H, HC-5), 1.33 и 1.15 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (50 МГц, DEPT, CDCl₃): δ 158.75 и 158.43 (C-3 и =C-O), 140.54 (*i*-C₆H₅), 129.96, 128.97, 128.59 и 127.17 (*o*-,*m*-,*p*-C₆H₅ и *m*-C₆H₄OCH₃), 128.93 (*p*-C₆H₄OCH₃), 113.86 (*o*-C₆H₄OCH₃), 73.96 (C-6), 55.20 (OCH₃), 41.31 и 39.01 (2

CH₂), 38.07 (C-4), 28.44 и 22.72 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 310.1808; вычислено для [C₂₀H₂₄NO₂]⁺ 2310.1802.

3-(4-Метоксибензил)-4-(4-метоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол (50). Масло. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.06 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 7.03 (д, J = 8.7 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.90 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 6.83 (д, J = 8.5 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.57 (дд, J = 10.7, 8.1 Гц, 1 H, HC-5), 4.25 (дд, J = 7.3, 8.1 Гц, 1 H, HC-4), 4.08 (дд, J = 10.7, 7.3 Гц, 1 H, HC-5), 3.83 (с, 3 H, OCH₃), 3.81 (с, 3 H, OCH₃), 3.75 (д, J = 14.9 Гц, 1 H, CH₂An), 3.15 (д, J = 14.9 Гц, 1 H, CH₂An). ¹³C ЯМР (50 МГц, DEPT, CDCl₃): δ 160.87, 159.13 и 158.60 (C-3 и 2 =C-O), 130.20 и 127.46 (2 *p*-C₆H₄OCH₃), 130.02 и 128.90 (2 *m*-C₆H₄OCH₃), 114.50 и 114.07 (2 *o*-C₆H₄OCH₃), 76.67 (C-5), 55.29 и 55.24 (2 OCH₃), 54.53 (C-4), 31.13 (CH₂). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 298.1442; вычислено для [C₁₈H₂₀NO₃]⁺ 298.1438.

Оксим 1-(4-метоксифенил)пропан-2-она (51a). Масло. R_f = 0.17 (гексан-EtOAc = 3 : 1). Смесь изомеров (*E*)-**51a** и (*Z*)-**51a** (1.3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-**51a**): δ 9.62 (уш. с, 1 H, NOH), 7.18 (д, J = 8.3 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.88 (д, J = 8.3 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 3.82 (с, 3 H, OCH₃), 3.48 (с, 2 H, CH₂), 1.85 (с, 3 H, CH₃). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-**51a**): δ 9.62 (уш. с, 1 H, NOH), 7.19 (д, J = 8.2 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.89 (д, J = 8.2 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 3.82 (с, 3 H, OCH₃), 3.73 (с, 2 H, CH₂), 1.84 (с, 3 H, CH₃). МС (EI): m/z = 179. Спектральные характеристики находятся в соответствии с литературными данными [270].

2-(4-Метоксифенил)-1-фенилэтан-1-он оксим (51e). Твердое белое вещество. Т. пл. 130-136°C (лит. 133-134°C [271]). R_f = 0.47 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.00 (с, 1 H, NOH), 7.68-7.58 и 7.39-7.29 (2 м, 2 H и 3 H, *o*-,*m*-,*p*-C₆H₅) 7.18 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.81 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.15 (с, 2 H, CH₂), 3.76 (с, 3 H, OCH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃) δ 158.13 и 157.83 (C=N и =C-O), 135.67 (*i*-C₆H₅), 129.57, 129.29, 128.55 и 126.56 (*o*-,*m*-,*p*-C₆H₅ и *m*-C₆H₄OCH₃), 128.46 (*p*-C₆H₄OCH₃), 114.08 (*o*-C₆H₄OCH₃), 55.23 (OCH₃), 31.39 (CH₂). МС (EI): m/z = 241.

4.4 Эксперимент к разделу 3.1.5

Общая методика получения малонатов 52, ацетоацетата 56а и цианоацетата 57а. К взвеси *трет*-бутилата калия (0.13 г, 1.2 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C в атмосфере сухого аргона добавляли соответствующую C-H кислоту (1.2 ммоль) при интенсивном перемешивании. Через 20 минут прибавляли раствор бромида **31** (1 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) и реакционную массу перемешивали 2 часа (3 часа для ацетоацетата **56а**) при 60°C. Затем реакционную массу разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 5). Выходы представлены в Таблице 3.1.10.

Диметиловый эфир 2-(6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-илметил)малоновой кислоты (52a). Масло. R_f = 0.58 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.24 и 1.33 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.89 (дд, J = 11.7, 13.1 Гц, 1 H, HC-5), 2.04 (дд, J = 8.1, 13.2 Гц, 1 H, HC-5), 2.55 (м, 2 H, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.41 (дд, J = 8.1, 11.7 Гц, 1 H, H_{ax}C-4), 3.67 и 3.68 (2 с, 6 H, 2 OCH₃), 3.97 (дд, J = 7.3, 8.7 Гц, 1 H, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 7.17-7.37 (м, 5 H, *o*-,*m*-,*p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.5 и 28.3 (2 CH₃), 32.5 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 40.5 (C-4), 41.3 (C-5), 48.1 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 52.5 (2 OCH₃), 74.1 (C-6), 127.2, 128.2 и 129.1 (*o*-,*m*-,*p*-C₆H₅), 140.1 (*i*-C₆H₅), 155.1 (C-3), 169.4 и 169.5 (2 C=O). Вычислено для C₁₈H₂₃NO₄: H, 6.95; C, 64.85; N, 4.20. Найдено: H, 7.08; C, 64.96; N, 4.18.

Диметил 2-((4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил)малонат (52b). Твердое белое вещество. Т. пл. 73-79 °C. R_f = 0.59 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.22 и 1.32 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.88 (дд, J = 11.8, 13.2 Гц, 1 H, H_{акс}C-5), 2.03 (дд, J = 8.1, 13.2 Гц, 1 H, H_{эkv}C-5), 2.55 (м, 2 H, H₂C-C=N), 3.40 (дд, J = 8.1, 11.8 Гц, 1 H, H_{акс}C-4), 3.68 и 3.69 (2 с, 6 H, 2 CO₂CH₃), 3.81 (с, 3 H, OCH₃), 3.96 (т, J = 7.9 Гц, 1 H, HC(CO₂CH₃)₂), 6.89 (д, J = 8.5 Гц, 2 H, *o*-4-CH₃O-C₆H₄), 7.12 (д, J = 8.5 Гц, 2 H, *m*-4-CH₃O-C₆H₄). ¹³C ЯМР (75

МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 22.6 и 28.5 (2 CH₃), 32.5 (H₂C-C=N), 39.7 (C-4), 41.3 (C-5), 48.2 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.7 (2 CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 74.4 (C-6), 114.6 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.9 (*p*-C₆H₄OCH₃), 155.6 (C-3), 158.9 (=C-O), 169.7 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₅NO₆: C, 62.80; H, 6.93; N, 3.85. Найдено: C, 62.51; H, 6.80; N, 3.80.

Диметил 2-((4-(4-хлорофенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил)малонат (52с). Твердое белое вещество. Т. пл. 98-106 °C. R_f = 0.69 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.22 и 1.32 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.83 (дд, *J* = 11.8, 13.2 Гц, 1 H, H_{акс}C-5), 2.03 (дд, *J* = 8.1, 13.2 Гц, 1 H, H_{эkv}C-5), 2.52 (м, 2 H, H₂C-C=N), 3.38 (дд, *J* = 8.1, 11.8 Гц, 1 H, H_{акс}C-4), 3.70 (с, 6 H, 2 CO₂CH₃), 3.97 (т, *J* = 7.7 Гц, 1 H, HC(CO₂CH₃)₂), 7.13 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H, *o*-Cl-C₆H₄), 7.33 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H, *m*-Cl-C₆H₄). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 22.5 и 28.3 (2 CH₃), 32.4 (H₂C-C=N), 40.0 (C-4), 41.3 (C-5), 48.2 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.6 (2 CO₂CH₃), 74.2 (C-6), 129.3 и 129.7 (*o*-C₆H₄Cl и *m*-C₆H₄Cl), 133.3 (*p*-C₆H₄Cl), 138.6 (=C-Cl), 154.6 (C-3), 169.4 и 169.5 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₈H₂₂ClNO₅: C, 58.78; H, 6.03; N, 3.81. Найдено: C, 58.93; H, 5.87; N, 3.78.

Диметил 2-((4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил)малонат (52d). Твердое белое вещество. Т. пл. 71-79 °C. R_f = 0.57 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.07 и 1.22 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.13 (д, *J* = 6.6 Гц, 3 H, CH₃-CH), 1.43 (дд, *J* = 11.8, 13.2 Гц, 1 H, H_{акс}C-5), 1.77 (дд, *J* = 7.4, 13.2 Гц, 1 H, H_{эkv}C-5), 2.24 (м, 1 H, H_{акс}C-4), 2.72 (дд, *J* = 8.1, 16.7 Гц, 1 H, H₂C-C=N), 2.87 (дд, *J* = 7.4, 16.7 Гц, 1 H, H₂C-C=N), 3.69 и 3.70 (2 с, 6 H, 2 CO₂CH₃), 3.95 (дд, *J* = 7.4, 8.1 Гц, 1 H, HC(CO₂CH₃)₂). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 17.1 (CH₃-CH), 23.0 и 27.1 (2 CH₃), 28.2 (C-4), 31.5 (H₂C-C=N), 39.6 (C-5), 48.0 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.5 (2 CO₂CH₃), 73.9 (C-6), 156.9 (C-3), 169.5 и 169.6 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₃H₂₁NO₅: C, 57.55; H, 7.80; N, 5.16. Найдено: C, 57.29; H, 7.89; N, 5.00.

Диметил 2-{[4-(бензилокси)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил]метил}малонат (52e). Масло. R_f = 0.57 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.30 и 1.40 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.93 (дд, *J* = 6.2, 12.5 Гц, 1 H, HC-5), 2.17 (дд, *J* = 7.0, 12.5 Гц, 1 H, HC-5), 2.69 (м, 2 H, H₂C-C=N), 3.68 (с, 6 H, 2 CO₂CH₃), 3.72 (т, *J* = 7.8 Гц, 1 H, HC(CO₂CH₃)₂), 5.60 (дд, *J* = 6.2, 7.0 Гц, 1 H, HC-6), 7.45 (т, *J* = 7.2 Гц, 2 H, *m*-C₆H₅), 7.65 (т, *J* = 7.2 Гц, 1 H, *p*-C₆H₅), 8.10 (д, *J* = 7.2 Гц, 2 H, *o*-

C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 23.1 и 27.0 (2 CH₃), 31.5 (H₂C-C=N), 40.2 (C-5), 48.0 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.5 (2 CO₂CH₃), 60.0 (C-4), 73.9 (C-6), 128.7 (*m*-C₆H₅), 129.0 (*i*-C₆H₅), 129.9 (*o*-C₆H₅), 133.4 (*p*-C₆H₅), 151.9 (C-3), 165.2 (C=O), 169.5 и 169.6 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₃NO₇: С, 60.47; Н, 6.14; N, 3.71. Найдено: С, 60.78; Н, 6.01; N, 4.02.

Rel-Диметил 2-(((4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-фенил-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо[*e*][1,2]-оксазин-3-ил)метил)малонат (52g). Твердое белое вещество. Т. пл. 70-77 °С. R_f = 0.59 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.15-1.47 и 1.50-1.78 (2 м, 9 Н, HC-5 и 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 2.60 (дд, *J* = 7.4, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 2.83 (дд, *J* = 7.4, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 3.06 (с, 1 Н, Н_{экв}-C-4), 3.71 (с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.95 (с, 1 Н, HC-6), 4.02 (т, *J* = 7.4 Гц, 1 Н, HC(CO₂CH₃)₂), 7.12-7.39 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 19.9, 25.0, 27.7 и 29.2 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 33.8 (H₂C-C=N), 39.3 (C-4), 47.5 (C-5), 48.0 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.6 (2 CO₂CH₃), 68.4 (C-6), 127.1, 128.2 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 141.2 (*i*-C₆H₅), 151.9 (C-3), 169.3 и 169.5 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₂₀H₂₅NO₅: С, 66.84; Н, 7.01; N, 3.90. Найдено: С, 66.99; Н, 7.13; N, 4.04.

Rel-Диметил 2-(((4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо[*e*][1,2]-оксазин-3-ил)метил)малонат (52h). Твердое белое вещество. Т. пл. 101-107 °С. R_f = 0.63 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.20-1.49 и 1.51-1.81 (2 м, 9 Н, HC-5 и 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 2.59 (дд, *J* = 7.4, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 2.83 (дд, *J* = 8.1, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 3.00 (с, 1 Н, Н_{экв}-C-4), 3.72 и 3.74 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 Н, OCH₃), 3.94 (с, 1 Н, HC-6), 4.01 (дд, *J* = 7.4, 8.1 Гц, 1 Н, HC(CO₂CH₃)₂), 6.87 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.07 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 19.7, 25.0, 27.6 и 29.2 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 33.7 (H₂C-C=N), 39.4 (C-4), 46.6 (C-5), 48.0 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.6 (2 CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 68.4 (C-6), 114.6 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.9 (*p*-C₆H₄OCH₃), 152.2 (C-3), 158.7 (=C-O), 169.4 и 169.5 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₂₁H₂₇NO₆: С, 64.77; Н, 6.99; N, 3.60. Найдено: С, 64.90; Н, 7.05; N, 3.66.

Rel-Диметил 2-(((4*S*,4*aR*,7*aR*)-4-фенил-4,4*a*,5,6,7,7*a*-гексагидроциклопента[*e*][1,2]оксазин-3-ил)метил)малонат (52j). Твердое белое вещество. Т. пл. 120-131 °С. R_f = 0.65 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.36-2.03 и 2.06-

2.22 (2 м, 7 Н, НС(5) и 3 CH₂-группы цикlopентанового кольца), 2.58 (дд, $J = 8.1$, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 2.77 (дд, $J = 7.4$, 16.9 Гц, 1 Н, H₂C-C=N), 3.22 (д, $J = 2.2$ Гц, 1 Н, Н_{экв}С-4), 3.70 и 3.71 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.98 (дд, $J = 7.4$, 8.1 Гц, 1 Н, НС(CO₂CH₃)₂), 4.11 (м, 1 Н, НС-6), 7.16-7.41 (м, 5 Н, НС(17), НС(18), НС(19)). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): $\delta = 21.9$, 29.6 и 31.6 (С-7, С-8 и С-9), 33.4 (С-10), 43.3 и 44.8 (С-4 и С-5), 48.0 (С-11), 52.5 (С-13 и С-15), 75.7 (С-6), 127.2, 128.1 и 129.0 (*o,m,p*-C₆H₅), 141.0 (*i*-C₆H₅), 156.3 (С-3), 169.3 и 169.4 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₃NO₅: С, 66.07; Н, 6.71; N, 4.06. Найдено: С, 66.15; Н, 6.80; N, 4.10.

Rel-Диметил 2-(((4S,6S)-6-этокси-4-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил)малонат (52m). Твердое белое вещество. Т. пл. 56-59 °С. R_f = 0.63 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (м, 3 Н, CH₃CH₂), 1.80 (ддд, $J = 2.2$, 11.8, 13.7 Гц, 1 Н, НС-5), 2.20 (ддд, $J = 1.5$, 7.4, 13.7 Гц, 1 Н, НС-5), 2.45 (м, 2 Н, H₂C-C=N), 3.50 (м, 1 Н, CH₃CH₂), 3.50 (дд, $J = 7.4$, 11.8 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4), 3.66 (с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.76 (м, 4 Н, OCH₃ и CH₃CH₂), 3.96 (т, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, НС(CO₂CH₃)₂), 5.09 (дд, 1 Н, $J = 1.5$, 2.2 Гц, НС-6), 6.84 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.07 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): $\delta = 15.0$ (CH₃CH₂), 32.7 и 33.6 (С-5 и H₂C-C=N), 36.3 (С-4), 47.9 (НС(CO₂CH₃)₂), 52.5 и 52.6 (2 CO₂CH₃), 55.3 (ОСН₃), 63.5 (CH₃CH₂), 95.5 (С-6), 114.5 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.5 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.7 (*p*-C₆H₄OCH₃), 157.7 и 158.9 (С-3 и =C-O), 169.4 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₅NO₇: С, 60.15; Н, 6.64; N, 3.69. Найдено: С, 60.35; Н, 6.69; N, 3.81.

Rel-Диметил 2-(((4S,6S)-6-метокси-4-(4-метоксифенил)-6-метил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил)малонат (52l). Масло. R_f = 0.61 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.38$ (с, 3 Н, CH₃), 1.85 (дд, $J = 11.8$, 13.2 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-5), 2.19 (дд, $J = 8.1$, 13.2 Гц, 1 Н, Н_{экв}С-5), 2.51 (м, 2 Н, H₂C-C=N), 3.20 (с, 3 Н, ОСН₃), 3.50 (дд, $J = 8.1$, 11.8 Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4), 3.66 (с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.76 (с, 3 Н, C₆H₄OCH₃), 3.96 (т, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, НС(CO₂CH₃)₂), 6.84 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.07 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): $\delta = 21.3$ (CH₃), 32.4 (H₂C-C=N), 38.5 и 39.6 (С-4 и С-5), 48.0 (НС(CO₂CH₃)₂), 49.3 (ОСН₃), 52.6 (2 CO₂CH₃), 55.2 (C₆H₄OCH₃), 97.4 (С-6), 114.5 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.5 (*p*-C₆H₄OCH₃), 157.7 (С-3), 158.8 (=C-O), 169.3 и 169.4 (2

CO₂CH₃). Вычислено для C₁₉H₂₅NO₇: С, 60.15; Н, 6.64; N, 3.69. Найдено: С, 59.88; Н, 6.35; N, 3.90.

Метил 2-[(6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил]-3-оксобутират (56a). Масло. Смесь диастеремеров, соотношение 1.1 : 1.0. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.17, 1.22, 1.30 [3 с, 6 Н, 2 CH₃], 1.83 (дд, J = 7.2, 13.1 Гц, 1 Н, HC-5), 2.02 (дд, J = 8.2, 13.1 Гц, 1 Н, HC-5), 2.29 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.37 (дд, J = 11.6, 17.1 Гц, 1 Н, CH₂-C=N), 2.59 (дд, J = 9.2, 17.1 Гц, 1 Н, CH₂-C=N), 3.35 (дд, J = 8.2, 11.2 Гц, 1 Н, HC-4), 3.66 (с, 3 Н, OCH₃), 4.13 (м, 1 Н, HC-CO₂CH₃), 7.08-7.39 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.7 и 28.5 (2 CH₃), 31.8 (CH₂-C=N), 40.5 и 40.8 (C-4 и CH₃C(O)), 41.4 (C-5), 52.6 (OCH₃), 54.8 (HC-CO₂CH₃), 74.3 (C-6), 127.5, 128.4, 129.2 (*o,m,p*-C₆H₅), 140.2 (*i*-C₆H₅), 155.6 и 155.9 (C-3), 169.8 (CO₂CH₃), 202.9 (CH₃C(O)). Вычислено для C₁₈H₂₃NO₄: С, 68.12; Н, 7.30; N, 4.41. Найдено: С, 68.25; Н, 7.33; N, 4.01.

Метил 2-метил-5-(1-фенилвинил)-1H-пиррол-3-карбоксилат (64). Наблюдается в качестве побочного продукта (выход около 10%) при синтезе 1,2-оксазина **56a**. Охарактеризован методом ¹H ЯМР в реакционной смеси. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 2.55 (с, 3 Н, CH₃), 3.78 (с, 3 Н, OCH₃), 5.13 и 5.34 (2 с, 1 Н и 1 Н, =CH₂), 6.52 (с, 1 Н, =CH), 7.15-7.48 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.31 (с уш., 1 Н, NH).

Метил 2-циано-3-(6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)пропаноат (57a). Масло. Смесь диастеремеров, соотношение 1.1 : 1.0. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.25, 1.28, 1.34 (3 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.90 (дд, J = 11.8, 13.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.08 (дд, J = 7.9, 13.8 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 2.47, 2.57 и 2.71 (дд, J = 7.2, 16.7 Гц, д, J = 7.2 Гц и дд, J = 6.6, 16.7 Гц, 2 Н, CH₂-C=N), 3.40 (дд, J = 7.9, 11.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.76 и 3.78 (2 с, 3 Н, OCH₃), 3.96 и 4.02 (дд, J = 7.2, 6.6 Гц и дд, J = 7.2, 7.2 Гц, 1 Н, HC-CN), 7.12-7.42 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.6, 22.7 и 28.4 (2 CH₃), 32.8, 33.1 и 33.2, 33.8 (CH₂-C=N и HC-CN), 40.4 (C-4), 40.9 (C-5), 53.6 (OCH₃), 74.9 (C-6), 116.5 (C≡N), 127.7, 128.3, 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.4 (*i*-C₆H₅), 152.9 и 153.1 (C-3), 166.1 (C=O). Вычислено для C₁₇H₂₀N₂O₃: С, 67.98; Н, 6.71; N, 9.33. Найдено: С, 68.15; Н, 6.63; N, 9.04.

Общая процедура получения 1,2-оксазинов 7a, 58a и 59a. К раствору бромиды **31** или нитраты **37a** (1 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли соответствующий

нуклеофильный реагент. Смесь нагревали (50-60°C) при интенсивном перемешивании в течение 2 часов. Затем реакционную массу разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 5). Выходы представлены в Таблице 3.1.10.

(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)ацетонитрил (58a).

Твердое белое вещество. Т. пл. 121-122°C. R_f = 0.34 (гексан-EtOAc, 2 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.32 и 1.38 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.95 (дд, *J* = 11.7, 13.1 Гц, 1 Н, НC-5), 2.14 (дд, *J* = 8.2, 13.1 Гц, 1 Н, НC-5), 2.96 (д, *J* = 7.8 Гц, 1 Н, CH₂CN), 3.21 (д, *J* = 7.8 Гц, 1 Н, CH₂CN), 3.60 (дд, *J* = 8.2, 11.7 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 7.19-7.39 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.7 и 28.2 (2 CH₃), 23.1 (CH₂CN), 38.8 (C-4), 40.2 (C-5), 75.4 (C-6), 115.3 (CN), 128.0, 128.3 и 129.5 (*o,m,p*-C₆H₅), 138.5 (*i*-C₆H₅), 149.7 (C-3). Вычислено для C₁₄H₁₆N₂O: Н, 7.06; С, 73.66; N, 12.27. Найдено: Н, 7.17; С, 73.50; N, 12.30.

2-[(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-ил)метил]-1*H*-

изоиндол-1,3-(2*H*)-дион (59a). Твердое белое вещество. Т. пл. 148-150 °C. R_f = 0.59 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.29, 1.32 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.91 (дд, *J* = 11.8, 13.5 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.09 (дд, *J* = 7.9, 13.5 Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.51 (дд, *J* = 7.9, 11.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 4.12 (д, *J* = 16.7 Гц, 1 Н, H₂C-N), 4.27 (д, *J* = 16.7 Гц, 1 Н, H₂C-N), 7.16-7.42 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.63-7.73 и 7.75-7.84 (2 м, 4 Н, НC=CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.8 и 28.3 (2 CH₃), 39.2 (C-4), 40.0 (C-5), 41.1 (H₂C-N), 74.9 (C-6), 123.4 (2 =CH), 127.7, 128.3, 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 132.3 (2 =C-C(O)), 133.9 (2 =CH), 139.1 (*i*-C₆H₅), 152.0 (C-3), 166.0 (2 C=O). Вычислено для C₂₁H₂₀N₂O₃: С, 72.40; Н, 5.79; N, 8.04. Найдено: С, 72.29; Н, 5.70; N, 8.13.

3-(Этоксиметил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин (60a).

К раствору бромида **31a** (0.28 г, 1 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли раствор этилата натрия (приготовлен из натрия (0.025 г, 1.1 ммоль) и этанола (2 мл)). Полученный раствор перемешивали при 50-60°C 4 часа, после чего реакционную массу

разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 5). Получали 0.16 г (65%) продукта **60a** в виде бесцветного масла. R_f = 0.66 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.10 (дд, J = 6.6, 7.2 Гц, 3 Н, CH₃CH₂), 1.31 и 1.36 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.91 (дд, J = 11.8, 13.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.08 (дд, J = 7.9, 13.8 Гц, 1 Н, H_{eq}C), 3.19 и 3.40 (2 м, 2 Н, CH₃CH₂), 3.59 (дд, J = 7.9, 11.8 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.80 (с, 2 Н, CH₂O), 7.16-7.38 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 15.1 (CH₃CH₂), 22.8 и 28.6 (2 CH₃), 37.3 (C-4), 40.1 (C-5), 65.8 и 70.2 (2 CH₂O), 74.6 (C-6), 127.2, 128.5 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 140.3 (*i*-C₆H₅), 156.5 (C-3). Вычислено для C₁₅H₂₁NO₂: С, 72.84; Н, 8.56; N, 5.66. Найдено: С, 72.59; Н, 8.43; N, 5.19.

[(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил]трифенилфосфоний бромид (61a). Раствор бромида **31a** (0.28 г, 1.0 ммоль) и трифенилфосфина (0.26 г, 1.0 ммоль) в толуоле (3 мл) кипятили в течение 2 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры, выпавший осадок продукта отфильтровывали. Получали 0.51 г (94%) соли **61a** в виде порошка бежевого цвета. Т. пл. 112-114°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.22 и 1.36 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.83 (дд, J = 12.5, 13.1 Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.11 (дд, J = 7.9, 13.1 Гц, 1 Н, H_{eq}C), 4.57 (м, 1 Н, HC-4), 3.33 (дд, J = 11.2, 18.4 Гц, 1 Н, CH₂-P), 6.63 (дд, J = 13.8, 18.4 Гц, 1 Н, CH₂-P), 7.17-7.41 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.49-7.94 (м, 15 Н, -PPh₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.7 и 28.0 (2 CH₃), 29.6 (д, J = 57.5 Гц, CH₂-P), 39.7 (д, J = 7.2 Гц, C-4), 40.7 (C-5), 76.0 (C-6), 119.9 (д, J = 89.8 Гц, 3 =C-P), 127.5, 128.9, 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 129.9 (д, J = 14.4 Гц, 3 *o*-C₆H₅-P), 133.8 (д, J = 10.8 Гц, 3 *m*-C₆H₅-P), 134.3 (д, J = 3.6 Гц, 3 *p*-C₆H₅-P), 139.6 (*i*-C₆H₅), 153.3 (д, J = 7.2 Гц, C-3). Вычислено для C₃₁H₃₁BrNOP: С, 68.39; Н, 5.74; N, 2.57. Найдено: С, 68.18; Н, 5.72; N, 2.50.

1-[(6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил]-3-метил-1 Н-имидазолия бромид (62a). Раствор бромида **31a** (0.28 г, 1.0 ммоль) и *N*-метилимидазола (0.08 мл, 1.0 ммоль) в толуоле (3 мл) кипятили в течение 5 часов.

Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме и высушивали до постоянного веса. Получали 0.44 г (99%) в виде желтоватого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.22 и 1.35 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.80 (дд, J = 12.5, 13.7 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 2.20 (дд, J = 7.0, 13.7 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 3.77 (дд, J = 12.5, 7.0 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 3.90 (с, 3 Н, $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$), 5.04 (с, 2 Н, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 7.17-7.41 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5), 7.77 и 7.84 (2 с, 2 Н, 2 =CH), 9.45 (с, 1 Н, =CH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 22.4 и 28.1 (2 CH_3), 35.8 ($\text{H}_3\text{C}-\text{N}$), 40.0 (C-4), 40.5 (C-5), 54.3 ($\text{H}_2\text{C}-\text{N}$), 78.2 (C-6), 123.0 и 123.6 (2 =CH), 127.9, 129.1, 129.5 (*o,m,p*- C_6H_5), 137.3 и 140.0 (*i*- C_6H_5 и =CH), 157.1 (C-3). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$: С, 56.05; Н, 6.09; N, 11.54. Найдено: С, 56.43; Н, 6.46; N, 12.00.

6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-3-карбальдегид (67a). К раствору бромиды **31a** (0.28 г, 1.0 ммоль) в ДМСО (5 мл) прибавляли NaHCO_3 (0.7 г, 8.3 ммоль) и смесь перемешивали 1.5 часов при 110-120°C. Затем реакционную массу переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt -гексан = 1 : 10 → 1 : 5). Получали 0.16 г (76%) альдегида **67a** в виде бесцветного масла. R_f = 0.76 (гексан- EtOAc , 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.30 и 1.45 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.89 (дд, J = 11.4, 14.0 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 2.19 (дд, J = 8.1, 14.0 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 3.71 (дд, J = 8.1, 11.4 Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 7.10-7.37 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5), 9.48 (с, 1 Н, $\text{HC}=\text{O}$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 23.0 и 28.0 (2 CH_3), 34.8 (C-4), 40.5 (C-5), 78.4 (C-6), 127.1, 127.4 и 129.0 (*o,m,p*- C_6H_5), 134.7 (*i*- C_6H_5), 157.9 (C-3), 189.9 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: С, 71.87; Н, 6.96; N, 6.45. Найдено: С, 71.89; Н, 7.26; N, 6.80.

6,6-Диметил-4-фенил-3-стирил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин (68a). К раствору фосфониевой соли **61a** (0.15 г, 0.28 ммоль) в смеси толуол- CH_2Cl_2 (2 : 1, 1.5 мл) при -78°C в атмосфере сухого аргона добавляли 2.5 М раствор *n*-BuLi в гексане (0.11 мл). Смесь перемешивали 30 минут после чего прибавляли раствор бензальдегида (0.031 мл, 0.3 ммоль) в толуоле (1.5 мл). Реакционную массу отогрели до 0°C и перемешивали при этой температуре еще 1 час, после чего переносили в

делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 5). Получали 0.048 г (60%) алкена **68a** в виде бесцветного масла. $R_f = 0.72$ (гексан-EtOAc, 1 : 1). Смесь *E*-**68a** и *Z*-**68a** (соотношение 5 : 8). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *E*-**68a**): δ = 1.36 (с, 6 Н, 2 CH₃), 1.92 (дд, $J = 11.5, 13.1$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 2.29 (дд, $J = 8.2, 13.1$ Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.77 (дд, $J = 8.2, 11.5$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 6.55 (д, $J = 16.9$ Гц, 1 Н, =CH), 6.68 (д, $J = 16.9$ Гц, 1 Н, =CH), 6.77 и 7.16-7.42 (2 м, 2 Н и 8 Н, 2 *o,m,p*-C₆H₅). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, *Z*-**68a**): δ = 1.32 (с, 6 Н, 2 CH₃), 1.79 (дд, $J = 12.1, 13.1$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.95 (дд, $J = 7.9, 13.1$ Гц, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.33 (дд, $J = 7.9, 12.1$ Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 5.97 (д, $J = 12.5$ Гц, 1 Н, =CH), 6.47 (д, $J = 12.5$ Гц, 1 Н, =CH), 6.77 и 7.16-7.42 (2 м, 2 Н и 8 Н, 2 *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃, оба изомера): δ = 22.9, 23.4, 28.3 и 28.5 (2 CH₃), 37.6 и 39.1 (C-4), 41.1 и 42.5 (C-5), 74.3 и 74.9 (C-6), 124.4 и 125.7 (=CH), 126.7, 126.7, 126.9, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.0 и 129.1 (2 *o,m,p*-C₆H₅), 133.8 и 134.2 (=CH), 140.8, 143.4 (2 *i*-C₆H₅), 155.4 и 156.7 (C-3). Вычислено для C₂₀H₂₁NO: С, 82.44; Н, 7.26; N, 4.81. Найдено: С, 82.90; Н, 7.41; N, 4.48.

Общая методика получения пиперазин и карбазол-замещенных 1,2-оксазинов 65 и 66. К раствору бромида **31** (1.0 ммоль) и соответствующего вторичного амина (1 ммоль, пиперазин или карбазол) в 2-бутаноне (5 мл) добавляли Bi₂O₃ (373 мг, 0.8 ммоль), приготовленный как описано в работе [160]. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего неорганический остаток отфильтровывали и промывали бутаном. Объединенные фильтраты упаривали, продукты выделяли методом флеш-хроматографии на силика-геле. Выходы продуктов представлены на Схеме 3.1.44.

1-((6,6-Диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил)-4-(4-метокси-фенил)пиперазин (65a). Твердое белое вещество. Т. пл. 110-112 °С. $R_f = 0.2$ (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 1.38 (с, 6 Н, 2 CH₃), 1.60-1.99 (м, 2 Н, H₂C-5), 2.80 (м, 8 Н, 2 CH₂-CH₂), 3.02 (м, 1 Н, HC-4), 3.76 (с, 3 Н, OCH₃), 4.62 (с, 2 Н, CH₂C=N), 6.88-6.83 (м, 4 Н, 4-CH₃O-C₆H₄), 7.63-7.35 и 7.74-7.73 (2 м, 3

Н и 2 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 24.9 и 27.1 (2 CH₃), 29.2 (C-5), 46.4 (C-4), 52.2, 55.7 и 55.8 (OCH₃, CH₂-N и 2 N-CH₂-CH₂-N), 68.65 (C-6), 115.5 и 115.7 (4-CH₃O-C₆H₄), 125.8, 128.3 и 131.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 131.6 (*p*-4-CH₃O-C₆H₄), 140.4 (*i*-C₆H₅), 146.7 (=C-O), 152.8 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 416.2309; вычислено для [C₂₄H₃₁N₃O₂Na]⁺ 416.2308.

***Rel*-(4*S*,4*aR*,8*aR*)-3-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)метил)-4-фенил-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4Н-бензо[е][1,2]оксазин (65*g*).** Твердое белое вещество. Т. пл. 104-108 °С. R_f = 0.3 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 1.18-1.29 и 1.58-1.96 (2 м, 8 Н и 8 Н, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца и 2 N-CH₂-CH₂-N), 2.46 (с, 1 Н, HC-5), 3.23 (с, 1 Н, HC-4), 3.61 (с, 1 Н, HC-6), 3.68 (с, 3 Н, OCH₃), 4.41 (с, 2 Н, CH₂-N), 6.88-6.53 и 7.76-7.41 (2 м, 5 Н и 4 Н, *o,m,p*-C₆H₅ и C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 19.5, 24.7, 27.2 и 29.2 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 38.5 (C-4), 43.3, 43.5 и 46.4 (CH₂-N, 2 N-CH₂-CH₂-N и C-5), 55.7 (OCH₃), 67.9 (C-6), 118.7 и 121.1 (*o,m*-C₆H₄OCH₃), 122.9, 126.6 и 127.8 (*o,m,p*-C₆H₅), 131.6 (*p*-C₆H₄OCH₃), 139.4 (*i*-C₆H₅), 152.2 (=C-O), 158.9 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 442.2468; вычислено для [C₂₆H₃₃N₃O₂Na]⁺.

***Rel*-(4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-Метоксифенил)-3-((4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-метил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4Н-бензо[е][1,2]оксазин (65*h*).** Твердое белое вещество. Т. пл. 104-107 °С. R_f = 0.3 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ = 1.42-1.62 и 1.75-2.04 (2 м, 8 Н и 8 Н, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца и 2 N-CH₂-CH₂-N), 2.16 (с, 1 Н, HC-5), 3.12 (с, 1 Н, HC-4), 3.76 (с, 4 Н, HC-6 и OCH₃), 3.79 (с, 3 Н, OCH₃), 4.63 (с, 2 Н, CH₂-N), 6.81-6.87 (м, 4 Н, 2 *o*-4-CH₃O-C₆H₄), 7.34-7.71 (м, 4 Н, 2 *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ = 19.6, 24.9, 27.1 и 29.3 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 38.5 (C-4), 43.2, 43.3 и 46.4 (CH₂-N, 2 N-CH₂-CH₂-N и C-5), 55.4 и 55.7 (2 OCH₃), 68.0 (C-6), 114.7 (*o*-C₆H₄OCH₃), 118.9 и 121.1 (*o,m*-C₆H₄OCH₃), 128.8 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.9 и 140.4 (2 *p*-C₆H₄OCH₃), 152.3 и 153.7 (2 =C-O), 157.9 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 472.2573; вычислено для [C₂₇H₃₅N₃O₃Na]⁺ 472.2571.

9-((4-(4-Хлорофенил)-5,6-дигидро-6,6-диметил-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил)-9Н-карбазол (66*c*). Твердое белое вещество. Т. пл. 140-142 °С. R_f = 0.4 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц): δ = 1.41 (с, 6 Н, 2 CH₃), 2.02-1.97 (м, 2 Н, H₂C-5), 2.51 (м, 1 Н, HC-4), 4.91 (с, 2 Н, CH₂-N), 6.75-6.81, 7.04-7.29 и 7.96-7.99 (3 м, 4 Н,

6 Н и 2 Н, 12 =C-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ = 24.9 и 27.1 (2 CH_3), 29.2 (C-4), 46.1 и 46.3 (C-5 и $\text{CH}_2\text{-N}$), 68.7 (C-6), 109.4, 114.2, 119.3, 120.1, 123.1, 125.8, 129.4, 133.0, 140.6, 152.3 (3 Ph), 158.8 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 425.1393; вычислено для $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{ONa}]^+$ 425.1391.

***Rel*-(4*S*,4*aR*,8*aR*)-9-((4*a*,5,6,7,8,8*a*-Гексагидро-4-фенил-4*H*-бензо[*e*][1,2]оксазин-3-ил)метил)-9*H*-карбазол (66*g*).** Твердое белое вещество. Т. пл. 146-148 °C. R_f = 0.4 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ = 1.18-1.50 (м, 8 Н, 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 1.99 (м, 1 Н, HC-5), 2.55 (м, 1 Н, HC-4), 3.99 (м, 1 Н, HC-6), 4.92 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.91, 7.02, 7.19-7.23 и 7.96 (4 м, 2 Н, 2 Н, 5 Н и 4 Н, 13 =C-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ = 19.7, 24.9, 27.2 и 29.2 (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 38.5 (C-4), 43.3 и 46.3 (C-5 и $\text{CH}_2\text{-N}$), 68.6 (C-6), 109.3, 119.3, 120.0, 123.0, 125.7, 127.2, 128.3, 128.9, 140.6, 153.3 (3 Ph), 159.1 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 417.1938; вычислено для $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{ONa}]^+$ 417.1937.

***Rel*-9-(((4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-Метоксифенил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*-гексагидро-4*H*-бензо[*e*][1,2]оксазин-3-ил)метил)-9*H*-карбазол (66*h*).** Твердое белое вещество. Т. пл. 137-139 °C. R_f = 0.4 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ = 1.22-1.58 (м, 8 Н, 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 2.07 (м, 1 Н, HC-5), 2.63 (м, 1 Н, HC-4), 3.80 (с, 3 Н, OCH_3), 4.07 (м, 1 Н, HC-6), 5.00 (с, 2 Н, $\text{CH}_2\text{-N}$), 6.97-7.35 и 8.04-8.07 (2 м, 10 Н и 2 Н, 12 =C-H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ = 19.8, 24.8, 27.3 и 29.0 (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 38.7 (C-4), 42.8 и 46.2 (C-5 и $\text{CH}_2\text{-N}$), 55.4 (OCH_3), 68.8 (C-6), 115.3, 119.9, 120.8, 123.8, 124.9, 129.5, 130.7, 140.3, 152.9 и 153.0 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ и C-карбазольного остатка), 158.9 (C-3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 447.2044; вычислено для $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ 447.2043. Полные данные РСА продукта **66h** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 1419082) [161].

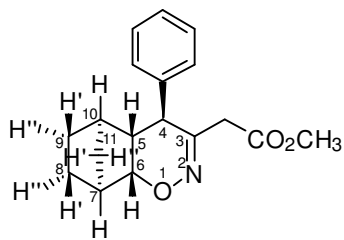
Методика каталитического карбонилирования бромидов 31. В стальной автоклав помещали раствор бромида **31** (1.0 ммоль) и триэтиламина (0.21 мл, 1.5 ммоль) в метаноле (10 мл) и добавляли катализатор $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ [272] (7 мг, 0.01 ммоль). Автоклав продували СО, заполняли СО до давления 15 атм и нагревали с перемешиванием в течение 3 часов. Результирующую смесь упаривали в вакууме,

после чего перерастворяли в диэтиловом эфире (50 мл), переносили в делительную воронку, содержащую 20 мл диэтилового эфира и 20 мл 0.25 М раствора NaHSO₄, и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 0.25 М раствором гидросульфата натрия в воде (20 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Выходы продуктов **69** представлены на Схеме 3.1.46. Спектральные характеристики продуктов **69a,b,h,l,m** согласуются с литературными данными [164].

Метил 2-(4,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)ацетат (69d). Масло. R_f = 0.67 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.12 (д, J = 7.3 Гц, 3 H, CH₃-CH), 1.23 и 1.31 (с, 6 H, 2 CH₃), 1.48 (дд, J = 11.0, 13.2 Гц, 1 H, H_{акс}C-5), 1.81 (дд, J = 7.3, 12.5 Гц, 1 H, H_{экс}C-5), 2.52 (м, 1 H, H_{акс}C-4), 3.32 (д, J = 16.2 Гц, 1 H, CH₂-C=N), 3.39 (д, J = 16.2 Гц, 1 H, CH₂-C=N), 3.72 (с, 3 H, OCH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, CDCl₃): δ = 17.2 (CH₃-CH), 23.0, 26.1 и 28.3 (C-4 и 2 CH₃), 38.3 и 39.1 (C-5 и CH₂-C=N), 52.1 (OCH₃), 74.6 (C-6), 155.2 (C-3), 170.5 (C=O). Вычислено для C₁₀H₁₇NO₃: C, 60.28; H, 8.60; N, 7.03. Найдено: C, 60.34; H, 8.57; N, 6.91.

Метил *rel*-[(4S,4aR,8aR)-4-фенил4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-1,2-бензооксазин-3-ил]ацетат (69j). Твердое белое вещество. Т. пл. 81-84°C (гексан/AcOEt = 10 : 1). R_f = 0.73 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.23-1.35, 1.39-1.51, 1.53-1.69, 1.70-1.81 и 2.01-2.12 (5 м, 9 H, 4 CH₂-группы цикlopentanового кольца и HC-5), 3.08 (д, J = 16.2 Гц, 1 H, HCCO₂CH₃), 3.32 (д, J = 16.2 Гц, 1 H, HCCO₂CH₃), 3.35 (с, 1 H, HC-4), 3.65 (с, 3 H, CO₂CH₃), 4.02 (уш. м, 1 H, HC-6), 7.15 (д, J = 7.5 Гц, 2 H, *o*-C₆H₅), 7.28 (т, J = 7.0 Гц, 1 H, *p*-C₆H₅), 7.35 (дд, J = 7.5, 7.0 Гц, 2 H, *m*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (DEPT, CDCl₃): 20.1, 24.9, 27.5 и 29.1 (4 CH₂-группы цикlopentanового кольца), 38.9 (C-5), 39.6 (CH₂CO₂CH₃), 45.9 (C-4), 52.0 (CO₂CH₃), 68.6 (C-6), 127.3, 128.3 и 129.0 (*o,m,p*-C₆H₅), 140.9 (*i*-C₆H₅), 150.2 (C=N), 170.3 (C=O). Вычислено для C₁₇H₂₁NO₃: C, 71.06; H, 7.37; N, 4.87. Найдено: C, 71.22; H, 7.42; N, 4.83.

Метил *rel*-[(4S,4aR,5R,8S,8aR)-4-фенил-4a,5,6,7,8,8a-гексагидро-4H-5,8-метано-1,2-бензооксазин-3-ил]ацетат (69k). Твердое белое вещество. Т. пл. 75-78°C (гексан/AcOEt = 5 : 1). R_f = 0.75 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY,



NOESY, HSQC, CDCl_3): 1.46-1.51 (м, 2 H, $\text{H}'\text{C}-8$ и $\text{H}'\text{C}-9$), 1.49 (д, $J = 10.1$ Гц, 1 H, $\text{H}'\text{C}-11$), 1.46 (м, 1 H, $\text{H}'\text{C}-9$), 1.63 (м, 1 H, $\text{H}'\text{C}-8$), 1.98 (д, $J = 2.5$ Гц, 1 H, $\text{HC}-10$), 2.18 (д, $J = 10.1$ Гц, 1 H, $\text{H}''\text{C}-11$), 2.26 (дд, $J = 10.5$, 6.7 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 2.55 (д, $J = 4.5$ Гц, 1 H, $\text{HC}-7$), 3.14 (д, $J = 16.7$ Гц, 1 H, HCCO_2CH_3), 3.22 (д, $J = 16.7$ Гц, 1 H, HCCO_2CH_3), 3.29 (д, $J = 10.5$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 3.49 (с, 3 H, CO_2CH_3), 3.79 (д, $J = 6.7$ Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-6$), 7.20 (д, $J = 6.5$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.28-7.38 (м, 3 H, m - и p - C_6H_5). ^{13}C ЯМР (HSQC, CDCl_3): 24.7 (C-8), 29.0 (C-9), 33.4 (C-11), 38.6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 40.0 (C-10), 42.0 (C-7), 43.0 (C-4), 52.1 (CO_2CH_3), 53.0 (C-5), 83.1 (C-6), 127.6, 128.7 и 129.6 ($o,m,p\text{-C}_6\text{H}_5$), 137.4 ($i\text{-Ph}$), 169.3 и 170.8 (C=N и C=O). Характеристичные корреляции в спектрах 2D NOESY: $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4/\text{H}''\text{C}-11$, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5/\text{H}'\text{C}-9$, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-6/\text{H}'\text{C}-8$, $o\text{-Ph}/\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68. Найдено: C, 71.35; H, 7.22; N, 4.66.

Метил *rel*-2-((4*S*,6*R*)-4-(4-метоксифенил)-6-пропил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)ацетат (69o). Легкоплавкое белое вещество. Т. пл. 33-35 °C. $R_f = 0.72$ (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): $\delta = 0.88$ (дд, $J = 6.6$, 7.3 Гц, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.30-1.48 и 1.54-1.66 (2 м, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.81 (ддд, $J = 2.2$, 2.9, 13.9 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{эkv}}\text{C}-5$), 1.91 (ддд, $J = 6.6$, 11.0, 13.9 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{акс}}\text{C}-5$), 3.05 (д, $J = 16.1$ Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$), 3.17 (д, $J = 16.1$ Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{-C=N}$), 3.59 (с, 3 H, OCH_3), 3.62 (дд, $J = 2.9$, 6.6 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{эkv}}\text{C}-4$), 3.77 (с и м, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ и $\text{HC}-6$), 6.91 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.11 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT, CD_3CN): $\delta = 14.4$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.9, 36.6 и 42.1 (C-5, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ и $\text{CH}_2\text{-C=N}$), 38.9 (C-4), 52.6 (OCH_3), 55.9 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 71.5 (C-6), 115.2 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 130.5 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 134.5 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 153.4 (C-3), 159.8 (=C-O), 170.9 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.59. Найдено: C, 66.97; H, 7.65; N, 4.54.

4.5 Эксперимент к разделу 3.1.6

Общая процедура проведения модельных экспериментов по ацилированию нитроната 1.2b. К раствору нитроната **1.2b** (0.25 ммоль) указанном растворителе (3 мл) добавляли триэтиламин (0.035 мл, 0.25 ммоль) или этилдиизопропиламин

(0.041 мл, 0.25 ммоль) из затем ацетилбромид (0.019 мл, 0.25 ммоль) в условиях, указанных в Таблице 3.1.11. Смесь перемешивали в течение времени, указанного в Таблице 3.1.11, после чего разбавляли этилацетатом (5 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую 25 мл этилацетата и 25 мл насыщенного водного раствора Na_2CO_3 , и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (25 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток анализировали методом ^1H ЯМР с внутренним стандартом. Сигналы продуктов **44ba** и **31b** находятся в соответствии со спектрами заведомых образцов, описанных в разделе 3.1.4.

4-(4-Метоксифенил)-3,6,6-триметил-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-4-ил ацетат (44ba'). Охарактеризован методом ЯМР в смеси с изомерным ацетатом **44ba** (**44ba/44ba'** = 2.2 : 1), полученной при хроматографическом разделении продуктов эксперимента №1 в Таблице 3.1.11. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.39 и 1.21 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH_3), 1.93 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 2.12 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$), 2.43 (д, J = 15.1 Гц, 1 H, HC-5), 2.96 (д, J = 15.1 Гц, 1 H, HC-5), 3.75 (с, 3 H, OCH_3), 6.82 (д, J = 7.9 Гц, 2 H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, J = 7.9 Гц, 2 H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 20.55 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{N})$), 22.0 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$), 25.11 и 28.60 (2 CH_3) 43.77 (C-5), 55.21 (OCH_3), 73.9 (C-4), 76.72 (C-6), 113.83 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 126.88 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 131.0 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 154.21 (=C-O), 158.85 (C=N), 169.1 (C=O).

4-(4-Метоксифенил)-3,6,6-триметил-6H-1,2-оксазин (71b). Охарактеризован методом ЯМР в смеси с бромидом **31b** (**71b/31b** = 2.3 : 1), полученной при хроматографическом разделении продуктов эксперимента №1 в Таблице 3.1.11. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.39 (с, 6 H, 2 CH_3), 1.95 (с, 3 H, CH_3), 3.90 (с, 3 H, OCH_3), 5.83 (с, 1 H, =CH), 6.88 (д, J = 7.9 Гц, 2 H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.12 (д, J = 7.9 Гц, 2 H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 25.29 (2 CH_3), 55.30 (OCH_3), 73.30 (C-6), 113.83 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.95 и 129.0 (C-4 и *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.48 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 134.77 (=CH), 154.84 (=C-O), 158.99 (C=N).

Общая методика ацилирования циклических нитронатов 1.2. К раствору циклического нитроната **1.2** (1.0 ммоль) в хлористом метиле (4.5 мл) прибавляли As_2O (0.3 мл, 3.3 ммоль) и AsBr (0.22 мл, 3.0 ммоль) при комнатной температуре в

атмосфере сухого аргона. Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение времени, указанного на Схеме 3.1.50, после чего переносили в делительную воронку, содержащую 50 мл этилацетата и 50 мл насыщенного водного раствора Na_2CO_3 , и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Выходы продуктов **72** представлены на Схеме 3.1.50.

2-Ацетил-3-(бромометил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2H-1,2-оксазин

(72aa). Масло. R_f = 0.67 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.41 (с, 6 H, 2 CH_3), 2.29 (с, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.39 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C}-5$), 4.66 (с, 2 H, CH_2Br), 7.29-7.34 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 22.2 (2 CH_3), 25.7 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 28.3 (CH_2Br), 43.3 (C-5), 79.6 (C-6), 126.1 (C-4), 127.9, 128.0 и 128.6 (*o,m,p*- C_6H_5), 132.0 (C-3), 138.3 (*i*- C_6H_5), 170.0 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$: C, 55.57; H, 5.60; N, 4.32. Найдено: C, 55.50; H, 5.80; N, 4.39.

2-Ацетил-3-(бромометил)-4-(4-хлорофенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-1,2-оксазин (72ca).

Масло. R_f = 0.65 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.39 (с, 6 H, 2 CH_3), 2.30 (с, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.36 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C}-5$), 4.62 (с, 2 H, CH_2Br), 7.25 (д, J = 8.1 Гц, 2 H, *o*-Cl- C_6H_4), 7.38 (д, J = 8.1 Гц, 2 H, *m*-Cl- C_6H_4). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 22.3 (2 CH_3), 25.6 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 28.0 (CH_2Br), 43.1 (C-5), 79.6 (C-6), 124.7 (C-4), 129.0 и 129.4 (*o,m*-Cl- C_6H_4), 133.9 и 135.1 (C-3, *p*-Cl- C_6H_4), 138.6 (C-Cl), 170.2 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrClNO}_2$: C, 50.23; H, 4.78; N, 3.91. Найдено: C, 50.28; H, 4.70; N, 3.90.

2-Ацетил-3-(бромометил)-4,6,6-триметил-5,6-дигидро-2 H-1,2-оксазин (72da).

Масло. R_f = 0.69 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.28 (с, 6 H, 2 CH_3), 1.80 (с, 3 H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.11 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C}-5$), 2.22 (с, 3 H, CH_3), 4.72 (с, 2 H, CH_2Br). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): δ = 17.5 (CH_3), 21.9 (2 CH_3), 25.7 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 26.3 (CH_2Br), 42.7 (C-5), 79.7 (C-6), 122.9 (C-4), 130.2 (C-3), 170.1 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$: C, 45.82; H, 6.15; N, 5.34. Найдено: C, 46.11; H, 6.10; N, 5.45.

2-Ацетил-3-(бромометил)-4-фенил-4а,5,6,7,8,8а-гексагидро-2 Н-1,2-бензоксазин (72ga). Масло. $R_f = 0.66$ (гексан-ЕтОАс, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.10$ -1.81 и 2.20 (2 м, 8 Н, 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 2.31 (с, 3 Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.37 (ддд, $J = 2.6, 8.1, 9.0$ Гц, 1 Н, НС-5), 4.05 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н, CH_2Br), 4.22 (дд, $J = 2.6, 5.8$ Гц, 1 Н, НС-6), 5.16 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н, CH_2Br), 7.30-7.40 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 20.5, 24.6, 27.0, 29.4, 29.7$ (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца и CH_2Br), 22.7 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 40.3 (С-5), 79.9 (С-6), 127.7, 128.2 и 128.5 (*o,m,p*- C_6H_5), 130.8 и 131.6 (С-3 и С-4), 137.4 (*i*- C_6H_5), 171.3 (С=О). Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$: С, 58.30; Н, 5.76; N, 4.00. Найдено: С, 58.58; Н, 5.90; N, 3.73.

2-Ацетил-3-(бромометил)-4-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[е][1,2]-оксазин (72ja). Масло. $R_f = 0.67$ (гексан-ЕтОАс, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.37$ -1.50, 1.54-1.65, 1.72-1.91 и 2.16-2.24 (4 м, 6 Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.28 (с, 3 Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.67 (ддд, $J = 2.2, 5.2, 8.6$ Гц, 1 Н, НС-5), 4.04 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н, CH_2Br), 4.49 (ддд, $J = 2.8, 5.2, 7.3$ Гц, 1 Н, НС-6), 5.10 (д, $J = 11.0$ Гц, 1 Н, CH_2Br), 7.31-7.40 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): $\delta = 22.2$ ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 23.2 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 28.9, 30.8, 31.3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и CH_2Br), 44.7 (С-5), 85.1 (С-6), 127.8 и 128.6 (*o,m,p*- C_6H_5), 131.5 и 132.2 (С-3, С-4), 137.6 (*i*- C_6H_5), 170.3 (С=О). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: С, 57.16; Н, 5.40; N, 4.17. Найдено: С, 57.01; Н, 5.78; N, 3.88.

2-Бromo-1-(3-(бромометил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2Н-1,2-оксазин-2-ил)этан-1-он (72ab). К раствору нитроната **1.2a** (0.219 г, 1.0 ммоль) в хлористом метиле (4.5 мл) при комнатной температуре прибавляли бромангидрид бромуксусной кислоты (0.26 мл, 3.0 ммоль). Смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре, после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата и насыщенного раствора Na_2CO_3 (по 50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Получали 204 мг (51%) дибромида **72ab** в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 98-101°C. $R_f = 0.62$ (гексан-ЕтОАс, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц,

CDCl_3) δ 7.48-7.20 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5), 4.63 (с, 2 Н, CH_2Br), 4.24 (с, 2 Н, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$), 2.45 (с, 2 Н, $\text{H}_2\text{C}-5$), 1.43 (с, 6 Н, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 165.07 ($\text{C}=\text{O}$), 137.83 (*i*- C_6H_5), 131.35 ($\text{C}-3$), 128.82, 128.20 и 127.94 (*o,m,p*- C_6H_5), 127.25 ($\text{C}-4$), 80.30 ($\text{C}-6$), 43.05 ($\text{C}-5$), 27.57 и 27.48 (2 CH_2Br), 25.72 (2 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 401.9706; вычислено для $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Br}_2]^+$ 401.9699.

Синтез продуктов 73а и 74а. К раствору нитроната **1.2а** (0.219 г, 1.0 ммоль) в хлористом метиле (4.5 мл) при комнатной температуре последовательно добавляли As_2O (0.1 мл, 1.1 ммоль) и AsBr (0.074 мл, 1.0 ммоль). Смесь перемешивали 20 минут при комнатной температуре, после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата и насыщенного раствора Na_2CO_3 (по 50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Выделяли две фракции: первая содержала 128 мг (46%) бромида **74а**, вторая содержала 82 мг (40%) оксазина **73а**.

3,6,6-Триметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (73а). Масло. R_f = 0.51 (гексан-EtOAc, 1 : 1) ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.37-7.23 (м, 3 Н, *m,p*- C_6H_5), 7.17 (д, J = 7.5 Гц, 2 Н, *o*- C_6H_5), 3.31 (дд, J = 11.8, 7.9 Гц, 1 Н, $\text{HC}-4$), 2.04 (дд, J = 13.5, 7.9 Гц, 1 Н, $\text{HC}-5$), 1.90 (дд, J = 13.5, 11.8 Гц, 1 Н, $\text{HC}-5$), 1.70 (с, 3 Н, CH_3), 1.33 и 1.28 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.40 ($\text{C}=\text{N}$), 142.10 (*i*- C_6H_5), 128.74, 128.10 и 126.87 (*o,m,p*- C_6H_5), 74.19 ($\text{C}-6$), 58.92 и 53.05 ($\text{C}-4$ и $\text{C}-5$), 28.61, 24.92 и 19.56 (3 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 204.1384; вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}]^+$ 204.1388.

4-Бromo-3,6,6-триметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин (74а). Масло. R_f = 0.73 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.49 (д, J = 7.5 Гц, 2 Н, *o*- C_6H_5), 7.41-7.25 (м, 3 Н, *m,p*- C_6H_5), 2.82 (д, J = 15.8 Гц, 1 Н, CHBr), 2.55 (д, J = 15.8 Гц, 1 Н, CHBr), 2.11 (с, 3 Н, CH_3), 1.51 и 1.23 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 155.52 ($\text{C}-3$), 142.05 (*i*- C_6H_5), 128.77, 128.13 и 126.86 (*o,m,p*- C_6H_5),

74.26 (C-6), 58.84 (C-4), 52.99 (C-5), 28.63, 24.87 и 19.58 (3 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 282.0494; вычислено для [C₁₃H₁₇NOBr]⁺ 282.0488.

Общая процедура ацилирования 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазинов. К раствору соответствующего 5,6-дигидро-4H-1,2-оксазина (1.0 ммоль) в хлористом метиле (3 мл) последовательно добавляли Ac₂O (0.094 мл, 1.0 ммоль) и AcBr (0.074 мл, 1.0 ммоль). Смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего концентрировали в вакууме. Продукты выделяли методом флеш-хроматографией на силика-геле. Выходы продуктов представлены на Схеме 3.1.56.

2-[(2-Ацетил-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-3-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (78a). Масло. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.38 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.19 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.40 (с, 2 H, H₂C-5), 4.79 (с, 2 H, H₂C-N), 7.17-7.25 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 7.64-7.71 (м, 4 H, =C-H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 21.9 (2 CH₃), 25.7 (C(O)CH₃), 38.2 и 43.3 (C-5 и H₂C-N), 79.7 (C-6), 123.0, 127.3, 128.3, 128.5 и 133.6 (*o,m,p*-C₆H₅ и 4 =C-H), 125.5 (C-4), 131.9 (2 =C-C=O и C-3), 138.9 (*i*-C₆H₅), 167.5 и 170.7 (3 C=O). Вычислено для C₂₃H₂₂N₂O₄: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17. Найдено: C, 70.57; H, 5.90; N, 7.01.

Диметил 2-[(2-ацетил-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-3-ил)метил]малонат (79a). Масло. R_f = 0.69 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.36 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.25 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.34 (с, 2 H, H₂C-5), 3.29 (д, J = 8.1 Гц, 2 H, -CH₂-CH-), 3.56 (т, J = 8.1 Гц, 1 H, -CH₂-CH-), 3.63 (с, 6 H, 2 OCH₃), 7.16-7.35 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.3 (2 CH₃), 25.7 (C(O)CH₃), 28.9 (-CH₂-CH-), 43.0 (C-5), 49.9 (-CH₂-CH-), 52.4 (2 OCH₃), 79.3 (C-6), 124.7 (C-4), 127.4, 128.5 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 130.9 (C-3), 137.4 (*i*-C₆H₅), 169.1 и 170.4 (3 C=O). Вычислено для C₂₀H₂₅NO₆: C, 63.99; H, 6.71; N, 3.73. Найдено: C, 64.30; H, 6.95; N, 3.50.

Диметил {[2-ацетил-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-2H-1,2-оксазин-3-ил]метил}малонат (79b). Твердое белое вещество. Т. пл. 90-92°C (гексан/CH₂Cl₂ = 4 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.34 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.24 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.31 (с, 2 H, H₂C-5), 3.26 (д, J = 7.7 Гц, 2 H, CH₂-CH), 3.55 (т, J = 7.7 Гц, 1 H, CH₂-CH), 3.64 (с, 6 H, 2 OCH₃), 3.81 (с, 3 H, C₆H₄OCH₃), 6.88 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.09 (д, J = 8.6 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 22.3 (C(O)CH₃), 25.7 (2 CH₃), 28.9 и 43.1 (2 CH₂), 49.9 (CH), 52.4 (2 OCH₃), 55.3

(C₆H₄OCH₃), 79.3 (C-6), 113.9 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.7 (*m*-C₆H₄OCH₃), 124.0, 130.7 и 131.5 (C-3, C-4 и *p*-C₆H₄OCH₃), 158.7 (=C-O), 169.1 и 170.2 (C(O)CH₃ и 2 C(O)OCH₃). Вычислено для C₂₁H₂₇NO₇: C, 62.21; H, 6.71; N, 3.45; Найдено: C, 62.27; H, 7.03; N, 3.44.

Метил (2-ацетил-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2Н-1,2-оксазин-3-ил)ацетат (80a). Масло. R_f = 0.66 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.37 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.22 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.41 (с, 2 H, H₂C-5), 3.52 (с, 2 H, CH₂CO₂CH₃), 3.63 (с, 3 H, OCH₃), 7.13-7.33 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.4 (2 CH₃), 25.3 (C(O)CH₃), 36.1 (CH₂CO₂CH₃), 42.8 (C-5), 51.8 (OCH₃), 78.4 (C-6), 122.4 (C-4), 127.4 (C-3), 128.4 и 128.5 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.3 (*i*-C₆H₅), 169.5 и 171.0 (2 C=O). Вычислено для C₁₇H₂₁NO₄: C, 67.31; H, 6.98; N, 4.62. Найдено: C, 67.45; H, 6.79; N, 4.66.

2-Ацетил-3-(азидометил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2Н-1,2-оксазин (81a). Масло. R_f = 0.68 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.38 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.28 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.42 (с, 2 H, H₂C-5), 4.38 (с, 2 H, CH₂N₃), 7.18-7.36 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 22.3 (2 CH₃), 25.5 (C(O)CH₃), 42.8 (C-5), 48.3 (CH₂N₃), 79.2 (C-6), 125.7 (C-4), 127.8, 128.5 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 129.9 (C-3), 138.2 (*i*-C₆H₅), 170.3 (C=O). Вычислено для C₁₅H₁₈N₄O₂: C, 62.92; H, 6.34; N, 19.57. Найдено: C, 63.31; H, 6.33; N, 19.34.

2-Ацетил-3-(этоксиметил)-6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-2Н-1,2-оксазин (82a). Масло. R_f = 0.63 (гексан-EtOAc, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.10 (т, J = 6.6 Гц, 3 H, CH₃CH₂), 1.37 (с, 6 H, 2 CH₃), 2.26 (с, 3 H, C(O)CH₃), 2.41 (с, 2 H, H₂C-5), 3.38 (кв, J = 6.6 Гц, 2 H, CH₃CH₂), 4.42 (с, 2 H, CH₂O), 7.23-7.35 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 15.3 (CH₃CH₂), 22.4 (2 CH₃), 25.7 (C(O)CH₃), 42.5 (C-5), 65.4 (2 CH₂O), 79.2 (C-6), 124.6 (C-4), 127.4, 128.3 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 132.5 (C-3), 139.0 (*i*-C₆H₅), 169.7 (C=O). Вычислено для C₁₇H₂₃NO₂: C, 70.56; H, 8.01; N, 4.84. Найдено: C, 70.01; H, 8.41; N, 4.90.

4.6 Эксперимент к разделу 3.2.1

Общая процедура гидрирования α-азидооксимов 5 в ди-Вос-защищенные диамины 83. К раствору ди(*трет*-бутил)дикарбоната (0.55 г, 2.5 ммоль) и

соответствующего α -азидооксима **5** (1 ммоль) в 2.5 мл метанола добавляли катализатор никель Ранея (около 0.05 г в метаноле). Смесь гидрировали в стальном автоклаве при 70 атм H_2 и 70-80°C в течение 3 ч. Затем отфильтровывали катализатор и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент гексан-АсОEt = 10 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1). Выходы продуктов представлены на Схеме 3.2.1.

Трет-бутил N-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-метилэтилкарбамат (83a).

Твердое белое вещество. Т. пл. = 112-115 °C (лит. [273] 110 °C). R_f = 0.57 (гексан-ЕтОAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 333 K): δ = 1.13 (д, J = 6.6, 3 H, CH_3 -CH), 1.45 (с, 18 H, 2 t Bu), 3.11 (дд, J = 7.4, 14.0 Гц, 1 H, CH_2N), 3.19 (дд, J = 5.5, 14.0 Гц, 1 H, CH_2N), 3.72 (м, J = 6.6 Гц, 1 H, CH_3 -CH), 4.35, 4.58 и 4.79 (3 уш., 2 H, 2 NH). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 18.5 (CH_3 -CH), 28.3 (6 CH_3), 46.4 (CH_2N), 47.4 (CH_3 -CH), 79.3 (2 C-O), 155.7 и 156.3 (2 N-C=O).

Трет-бутил N-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этилкарбамат (83b).

Твердое белое вещество. Т. пл. = 120-125 °C (лит. [274] 139-140 °C). R_f = 0.54 (гексан-ЕтОAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 333 K): δ = 1.45 (с, 18 H, 2 t Bu), 3.23 (м, 4 H, 2 CH_2N), 4.39 и 4.79 (2 уш., 2 H, 2 NH). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 28.3 (6 CH_3), 41.1 (2 CH_2N), 79.4 (2 C-O), 156.2 (2 N-C=O).

Метил 4,5-бис[(трет-бутоксикарбонил)амино]пентаноат (83c).

Твердое белое вещество. Т. пл. = 70-73 °C. R_f = 0.52 (гексан-ЕтОAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 297 K): δ = 1.44 и 1.45 (2 с, 18 H, 2 t Bu), 1.67 и 1.84 (2 м, 1 H и 1 H, $CH_2CH_2CO_2CH_3$), 2.41 (дд, J = 7.4, 7.4 Гц, 2 H, $CH_2CH_2CO_2CH_3$), 3.16 (дд, J = 6.6, 14.0 Гц, 1 H, CH_2N), 3.23 (дд, J = 5.2, 14.0 Гц, 1 H, CH_2N), 3.63 (м, 1 H, CHN), 3.68 (с, 3 H, OCH_3), 4.41, 4.65 и 4.81 (3 уш., 2 H, 2 NH). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): δ = 27.9 и 30.6 (CH_2 - CH_2), 28.3 (6 CH_3), 44.9 (CH_2N), 51.37 и 51.43 (CHN и OCH_3), 79.4 (2 C-O), 155.9 и 156.3 (2 N-C=O), 173.5 (CO_2CH_3). Данные спектроскопии ^1H ЯМР находятся в соответствии с литературными данными для (S)-**83c** [275].

Трет-бутил N-1-бензил-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этилкарбамат (83d)

[276]. Твердое белое вещество. Т. пл. = 125-127 °C. R_f = 0.66 (гексан-ЕтОAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, 323 K): δ = 1.42 и 1.45 (2 с, 18 H, 2 t Bu), 2.74 (дд, J = 7.3, 14.0 Гц, 1 H, CH_2Ph), 2.86 (дд, J = 6.6, 14.0 Гц, 1 H, CH_2Ph), 3.20 (м, 2 H, CH_2N), 3.88

(м, 1 H, CHN), 4.73 и 5.30 (2 уш., 2 H, 2 NH), 7.15-7.37 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 28.2 (6 CH₃), 39.0 (CH₂Ph), 44.0 (CH₂N), 52.6 (CHN), 79.4 и 79.5 (2 C-O), 126.3, 128.3 и 129.1 (*o,m,p*-C₆H₅), 137.4 (*i*-C₆H₅), 156.0 и 156.7 (2 N-C=O). Вычислено для C₁₉H₃₀N₂O₄: C, 65.12; H, 8.63; N, 7.68. Найдено: C, 65.41; H, 8.99; N, 7.68.

Трет-бутил N-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-фенилэтилкарбамат (83е) [277]. Твердое белое вещество. Т. пл. = 132-134°C. R_f = 0.70 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (200 МГц, CDCl₃, 323 K): δ = 1.41 и 1.45 (2 с, 18 H, 2 ^tBu), 3.42 (м, 2 H, CH₂N), 4.71 (м, 1 H, CHN), 4.84 и 5.43 (2 уш., 2 H, 2 NH), 7.22-7.41 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 28.2 (6 CH₃), 45.7 (CH₂N), 55.9 (CHN), 79.4 и 79.6 (2 C-O), 126.3, 127.5 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 140.1 (*i*-C₆H₅), 155.7 и 156.7 (2 N-C=O). Вычислено для C₁₈H₂₈N₂O₄: C, 64.24; H, 8.39; N, 8.33. Найдено: C, 64.24; H, 8.59; N, 8.10.

Трет-бутил N-[2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(гидроксиметил)этил]-карбамат (83g) [278, 279]. Твердое белое вещество. Т. пл. = 94-99 °C. R_f = 0.29 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 333 K): δ = 1.46 (с, 18 H, 2 ^tBu), 3.16 (уш., 1 H, OH), 3.24 (дд, J = 6.6, 14.7 Гц, 1 H, CH₂N), 3.34 (дд, J = 7.4, 14.7 Гц, 1 H, CH₂N), 3.50-3.77 (м, 3 H, CHN и CH₂OH), 4.89 и 5.02 (2 уш., 2 H, 2 NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 28.3 (6 CH₃), 40.9 (CH₂N), 52.8 (CHN), 62.2 (CH₂OH), 79.6 и 80.1 (2 C-O), 155.8 и 157.3 (2 N-C=O). Вычислено для C₁₃H₂₆N₂O₅: C, 53.78; H, 9.03; N, 9.65. Найдено: C, 53.55; H, 9.34; N, 9.34.

Этил 2,3-бис[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропионат (83h) [280]. Твердое белое вещество. Т. пл. = 113-114 °C. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 297 K): δ = 1.30 (т, J = 7.4 Гц, 3 H, CH₃CH₂), 1.45 и 1.46 (2 с, 18 H, 2 ^tBu), 3.51 (дд, J = 5.2, 5.9 Гц, 2 H, CH₂N), 4.22 (кв, J = 7.4 Гц, 2 H, CH₃CH₂), 4.32 (дт, J = 5.9, 7.4 Гц, 1 H, CHN), 4.78 и 5.31 (2 уш., 2 H, 2 NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃CH₂), 28.3 (6 CH₃), 42.7 (CH₂N), 54.5 (CHN), 61.6 (CH₃CH₂), 79.7 и 80.1 (2 C-O), 155.3 и 155.9 (2 N-C=O), 170.6 (O-C=O). Вычислено для C₁₅H₂₈N₂O₆: H, 8.49; C, 54.20; N, 8.43. Найдено: H, 8.18; C, 53.98; N, 8.20.

Метил 2,3-бис[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутират (83i). Масло. R_f = 0.62 (гексан-EtOAc = 1 : 1). Смесь двух диастереомеров, соотношение 1.2 : 1. ¹H ЯМР

(200 МГц, CDCl₃, 323 К): δ = 1.11 и 1.18 (2 д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH₃-CH), 1.42 и 1.45 (2 с, 18 Н, 2 ^tBu), 3.74 (с, 3 Н, OCH₃), 4.12 (м, 1 Н, CH₃-CH), 4.25 и 4.43 (2 дд, J = 4.2, 8.3 Гц и J = 3.8, 8.3 Гц, 1 Н, CH-CO₂CH₃), 4.65, 4.85 и 5.29 (3 уш., 2 Н, 2 NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 16.5 и 18.1 (CH₃-CH), 28.1 (6 CH₃), 48.3 и 48.5 (CH₃-CH), 52.0 и 52.1 (OCH₃), 57.6 и 58.0 (CH-CO₂CH₃), 79.4, 79.5, 79.9 и 80.0 (2 C-O), 154.9, 155.0 и 155.4 (2 N-C=O), 171.0 и 171.1 (O-C=O). Вычислено для C₁₅H₂₈N₂O₆: Н, 8.49; С, 54.20; N, 8.43. Найдено: Н, 9.01; С, 54.27; N, 8.18.

Общая процедура получения Вос-производных α -аминооксимов Вос-11 из α -азидооксимов 5. К раствору соответствующих α -азидооксима **5** (2.0 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (6 мл) добавляли трифенилфосфин (0.524 г, 2.0 ммоль). Смесь перемешивали 6 часов при комнатной температуре (2 часа для **5i**) после чего выпавший осадок илида **84** отфильтровывали и высушивали в вакууме до постоянного веса. К полученному илиду **84** (1 ммоль) добавляли тетрагидрофуран (11 мл) и воду (0.054 мл, 3 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре 24 часа, после чего добавляли ди(*трет*-бутил)дикарбонат (0.22 г, 1 ммоль) и реакционную массу выдерживали дополнительно 24 часа. Затем смесь концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали на силика-геле (элюент гексан-АсОEt = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1).

(Е)-Оксим 1-[(трифенилфосфаранилиден)амино]ацетона (84a). Выход: 71%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 139-141 °С (с разл.). ¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО-d₆): δ = 1.76 (с, 3 Н, Н₃C), 3.60 (д, J = 18.3 Гц, 2 Н, Н₂C), 7.50-7.65 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.01 (уш., 1 Н, OH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): 11.7 (Н₃C), 48.9 (д, J = 3.6 Гц, Н₂C), 128.67 (д, J = 12.6 Гц, *m*-C₆H₅), 131.6 (д, J = 3.6 Гц, *p*-C₆H₅), 132.1 (д, J = 9.0 Гц, *o*-C₆H₅), 157.9 (д, J = 19.8 Гц, C=N) (*i*-C₆H₅ не наблюдается). Вычислено для C₂₁H₂₁N₂OP: С, 72.40; Н 6.08; N 8.04. Найдено, %: С 72.30; Н 6.08; N 8.12.

Оксим 2-[(трифенилфосфаранилиден)амино]-ацетальдегида (84b). Выход: 87%. Твердое белое вещество. Т. пл. 120-125 °С (с разл.). Смесь изомеров *E*-**84b** и *Z*-**84b** (1.4 : 1). ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆, *E*-**84b**): δ = 3.67 (дд, J = 5.8, 19.8 Гц, 2 Н, CH₂N), 7.24 (т, J = 5.8 Гц, 1 Н, Н-C=N), 7.48-7.72 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.22 (уш., 1 Н, HO). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**84b**): δ = 44.0 (CH₂N), 128.6 (д, J = 11.6 Гц, *m*-C₆H₅), 131.5 (*p*-C₆H₅), 131.9 (д, J = 9.1 Гц, *o*-C₆H₅), 151.8 (д, J = 17.6 Гц, C=N) (*i*-C₆H₅ не наблюдается). ¹H ЯМР (200 МГц, ДМСО-d₆, *Z*-**84b**): δ = 3.85 (дд, J = 3.7,

17.7 Гц, 2 Н, CH₂N), 6.71 (т, $J = 3.7$ Гц, 1 Н, Н-С=N), 7.48-7.72 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.42 (уш., 1 Н, НО). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆, Z-**84b**): $\delta = 40.6$ (CH₂N), 128.6 (д, $J = 11.6$ Гц, *m*-C₆H₅), 131.5 (*p*-C₆H₅), 131.9 (д, $J = 9.1$ Гц, *o*-C₆H₅), 155.3 (д, $J = 18.7$ Гц, С=N) (*i*-C₆H₅ не наблюдается). Вычислено для C₂₀H₁₉N₂OP: С, 71.84; Н, 5.73; N, 8.38. Найдено: С 71.64; Н 5.70; N 8.35.

(Е)-Оксим 1-фенил-3-[(трифенилфосфаранилиден)амино]ацетона (84d). Выход: 45%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 84-92 °С (с разл.). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 3.55$ (д, $J = 16.0$ Гц, 2 Н, Н₂С-N), 3.77 (с, 2 Н, Н₂С-Ph), 7.05-7.33 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.50-7.65 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅P), 10.38 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): 30.5 (Н₂С-Ph), 46.8 (Н₂С-N), 125.7, 128.1 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 128.7 (д, $J = 12.6$ Гц, *m*-C₆H₅P), 131.5 (*p*-C₆H₅P), 132.1 (д, $J = 9.0$ Гц, *o*-C₆H₅P), 137.9 (*i*-C₆H₅), 159.5 (д, $J = 21.5$ Гц, С=N) (*i*-C₆H₅P не наблюдается). Вычислено для C₂₇H₂₅N₂OP: С, 76.40; Н, 5.94; N, 6.60. Найдено: С, 76.02; Н, 5.73; N, 6.41.

(Е)-Оксим 2-[(трифенилфосфаранилиден)амино]-ацетофенона (84e). Выход: 92%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 139-143 °С (с разл.). ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 4.24$ (д, $J = 18.3$ Гц, 2 Н, Н₂С-N), 7.22-7.40 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.42-7.66 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅P), 10.39 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): 49.0 (Н₂С-N), 126.6, 127.9 и 128.7 (*o,m,p*-C₆H₅), 128.7 (д, $J = 10.8$ Гц, *m*-C₆H₅P), 131.6 (*p*-C₆H₅P), 132.1 (д, $J = 9.0$ Гц, *o*-C₆H₅P), 136.6 (*i*-C₆H₅), 157.5 (д, $J = 16.2$ Гц, С=N) (*i*-C₆H₅P не наблюдается). Вычислено для C₂₆H₂₃N₂OP: С, 76.08; Н, 5.65; N, 6.83. Найдено: С, 76.18; Н, 5.88; N, 6.64.

(Е)-Оксим 2-[(трифенилфосфаранилиден)амино]пропаналя (84f). Выход: 72%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 146-154 °С (с разл.). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.11$ (д, $J = 6.6$ Гц, 3 Н, CH₃-CH), 3.76 (ддкв, $J = 6.6, 6.6, 20.6$ Гц, 1 Н, CH₃-CH), 7.13 (д, $J = 6.6$ Гц, 1 Н, НС=N), 7.47-7.66 (м, 15 Н, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.07 (уш., 1 Н, ОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): 25.1 (д, $J = 14.0$ Гц, CH₃-CH), 49.2 (CH₃-CH), 128.4 (д, $J = 11.5$ Гц, *m*-C₆H₅), 131.3 (*p*-C₆H₅), 132.0 (д, $J = 8.7$ Гц, *o*-C₆H₅), 155.5 (д, $J = 11.3$ Гц, С=N) (*i*-C₆H₅ не наблюдается). Вычислено для C₂₁H₂₁N₂OP: С, 72.40; Н, 6.08; N, 8.04. Найдено: С, 72.72; Н, 6.14; N, 7.56.

(Е)-Оксим 1-гидрокси-3-[(трифенилфосфаранилиден)амино]ацетона (84g). Выход: 88%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 102-109°С (с разл.). ¹Н ЯМР (250 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 3.31$ (уш., 1 Н, ОН), 3.80 (д, $J = 17.0$ Гц, 2 Н, Н₂С-N), 4.44 (с, 2

H, H_2C-OH), 7.50-7.81 (м, 15 H, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.28 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): 46.6 (H₂C-N), 58.2 (H₂C-OH), 128.6 (д, $J = 12.6$ Гц, *m*-C₆H₅), 131.6 (*p*-C₆H₅), 132.1 (д, $J = 9.0$ Гц, *o*-C₆H₅), 159.6 (д, $J = 18.0$ Гц, C=N) (*i*-C₆H₅ не наблюдается). Вычислено для C₂₁H₂₁N₂O₂P: C, 69.22; H, 5.81; N, 7.69. Найдено, %: C 68.87; H 5.63, N 7.24.

Метил 2-(Z-гидроксимино)-3-[(трифенилфосфаранилиден)амино]бутират (84i).

Выход: 68%. Твердое белое вещество, неустойчивое при комнатной температуре. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): $\delta = 1.23$ (т, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH₃-CH), 3.64 (с, 3 H, OCH₃), 4.48 (дкв, $J = 6.6, 19.5$ Гц, 1 H, CH₃-CH), 7.50-7.75 (м, 15 H, 3 *o,m,p*-C₆H₅), 10.10 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): 22.6 (д, $J = 9.0$ Гц, CH₃-CH), 48.6 (CH₃-CH), 51.7 (OCH₃), 129.1 (д, $J = 12.6$ Гц, *m*-C₆H₅), 132.2 (д, $J = 9.0$ Гц, *o*-C₆H₅), 132.6 (д, $J = 3.6$ Гц, *p*-C₆H₅), 155.0 (д, $J = 9.0$ Гц, C=N), 164.2 (C=O).

1,1-Диметилэтил 2-(гидроксимино)пропилкарбамат (Boc-11a). Выход: 90%.

Твердое белое вещество. Т. пл. = 86-88 °C. R_f = 0.55 (гексан-EtOAc = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-Boc-11a и *Z*-Boc-11a (соотношение 10 : 1). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃, 297 К, *E*-Boc-11a): $\delta = 1.44$ (с, 9 H, ^tBu), 1.87 (с, 3 H, CH₃), 3.84 (д, $J = 5.9$ Гц, 2 H, CH₂), 5.20 (уш., 1 H, NH), 8.99 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, *E*-Boc-11a): $\delta = 12.2$ (CH₃), 28.4 (3 CH₃), 44.4 (CH₂), 79.9 (C-O), 155.1 и 156.0 (C=N и N-C=O). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃, 297 К, *Z*-Boc-11a): $\delta = 1.44$ (с, 9 H, ^tBu), 1.87 (с, 3 H, CH₃), 4.04 (д, $J = 5.2$ Гц, 1 H, CH₂), 5.73 (уш., 1 H, NH), 9.74 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, *Z*-Boc-11a): $\delta = 18.0$ (CH₃), 28.4 (3 CH₃), 38.3 (CH₂), 79.9 (C-O), 155.1 и 156.0 (C=N и N-C=O). Вычислено для C₈H₁₆N₂O₃: C 51.05; H 8.57; N 14.88. Найдено: C 51.03; H 8.50; N 14.90.

1,1-Диметилэтил (2E)-2-(гидроксимино)этилкарбамат (Boc-11b). Выход: 57%.

Твердое белое вещество. Т. пл. = 74-80 °C. R_f = 0.46 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 297 К): $\delta = 1.44$ (с, 9 H, ^tBu), 3.89 (м, 2 H, CH₂), 5.08 (уш., 1 H, NH), 7.43 (т, $J = 4.4$ Гц, 1 H, HC=N), 8.74 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 28.3$ (3 CH₃), 39.7 (CH₂), 80.0 (C-O), 147.6 (C=N), 156.0 (N-C=O). Спектральные характеристики полностью совпадают с литературными данными [281].

1,1-Диметилэтил 2-(гидроксимино)-3-фенилпропилкарбамат (Boc-11d) [282].

Выход: 60%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 75-80 °C. R_f = 0.53 (гексан-EtOAc = 1

: 1). Смесь изомеров *E*-**Boc-11d** и *Z*-**Boc-11d** (соотношение 3.8 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 297 К, *E*-**Boc-11d**): δ = 1.43 (с, 9 H, ^tBu), 3.74 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C-Ph}$), 3.85 (д, J = 5.2 Гц, 2 H, $\text{H}_2\text{C-N}$), 5.00 (уш., 1 H, NH), 7.18-7.36 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5), 8.00 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-**Boc-11d**): δ = 28.4 (3 CH_3), 32.6 ($\text{H}_2\text{C-Ph}$), 43.0 ($\text{H}_2\text{C-N}$), 79.8 (C-O), 126.8, 128.7 и 129.1 (*o,m,p*- C_6H_5), 135.9 (*i*- C_6H_5), 155.0 и 155.1 (C=N и N-C=O). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 297 К, *Z*-**Boc-11d**): δ = 1.45 (с, 9 H, ^tBu), 3.58 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C-Ph}$), 3.99 (д, J = 6.6 Гц, 2 H, $\text{H}_2\text{C-N}$), 5.62 (уш., 1 H, NH), 7.18-7.36 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5), 9.59 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-**Boc-11d**): δ = 28.4 (3 CH_3), 37.3 ($\text{H}_2\text{C-Ph}$), 39.0 ($\text{H}_2\text{C-N}$), 79.8 (C-O), 126.9, 129.0 и 129.1 (*o,m,p*- C_6H_5), 135.9 (*i*- C_6H_5), 156.0 и 156.1 (C=N и N-C=O). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 63.62; H, 7.63; N, 10.60. Найдено: C, 63.61; H, 7.92; N, 10.73.

Трет-бутил *N*-[(2*E*)-2-(гидроксимино)-2-фенилэтил]карбамат (Boc-11e**)** [283]. Выход: 65%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 94-97°C. R_f = 0.54 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , 297 К, *E*-**Boc-11e**): δ = 1.44 (с, 9 H, ^tBu), 4.44 (д, J = 5.9 Гц, 2 H, CH_2), 5.37 (2 уш., 1 H, NH), 7.40 и 7.73 (2 м, 2 H и 3 H, *o,m,p*- C_6H_5), 9.80 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 28.4 (3 CH_3), 36.6 ($\text{H}_2\text{C-N}$), 79.9 (C-O), 126.9, 128.7 и 129.6 (*o,m,p*- C_6H_5), 134.2 (*i*- C_6H_5), 155.9 и 157.3 (C=N и N-C=O). Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: H, 7.25; C, 62.38; N, 11.19. Найдено: H, 7.55; C, 62.46; N, 11.16.

Трет-бутил *N*-[2-(гидроксимино)-1-метилэтил]карбамат (Boc-11f**)** [284]. Выход: 64% (из **84f**). Твердое белое вещество. Т. пл. = 65-70°C. R_f = 0.54 (гексан-EtOAc = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-**Boc-11f** и *Z*-**Boc-11f** (соотношение 3.5 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 297 К, *E*-**Boc-11f**): δ = 1.31 (д, J = 6.6 Гц, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1.46 (с, 9 H, ^tBu), 4.41 (м, 1 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 4.81 и 4.93 (2 уш., 1 H, NH), 7.42 (д, J = 3.7 Гц, 1 H, HC=N), 7.78 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-**Boc-11f**): δ = 19.2 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 28.4 (3 CH_3), 46.0 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 80.0 (C-O), 151.6 (C=N и N-C=O). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , 297 К, *Z*-**Boc-11f**): δ = 1.31 (д, J = 6.6 Гц, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1.46 (с, 9 H, ^tBu), 4.41 (м, 1 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 5.53 (уш., 1 H, NH), 6.69 (д, J = 3.7 Гц, 1 H, HC=N), 7.99 (уш., 1 H, OH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-**Boc-11f**): δ = 17.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 28.4 (3 CH_3), 43.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 80.0 (C-O), 151.7 (C=N и N-C=O). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 51.05; H, 8.57; N, 14.88. Найдено: C, 51.41; H, 8.90; N, 14.41.

Трет-бутил N-[3-гидрокси-2-(гидроксимино)пропил]карбамат (Вос-11g).

Выход: 97% (из **84g**). Масло. $R_f = 0.32$ (гексан-EtOAc = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-Вос-11g и *Z*-Вос-11g (соотношение 1 : 1). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , 297 К, *E*-Вос-11g): $\delta = 1.45$ (с, 9 H, ^tBu), 3.86 (уш., 1 H, OH), 4.07 (д, $J = 6.6$ Гц, 2 H, $\text{H}_2\text{C-N}$), 4.22 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C-OH}$), 5.26 (уш., 1 H, NH), 8.62 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *E*-Вос-11g): $\delta = 28.3$ (3 CH_3), 35.6 ($\text{H}_2\text{C-N}$), 61.8 ($\text{H}_2\text{C-OH}$), 80.6 (C-O), 156.8 и 157.7 (C=N и N-C=O). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , 297 К, *Z*-Вос-11g): 1.45 (с, 9 H, ^tBu), 3.86 (уш., 1 H, HO), 3.98 (д, $J = 6.6$ Гц, 2 H, $\text{H}_2\text{C-N}$), 4.48 (с, 2 H, $\text{H}_2\text{C-OH}$), 5.26 (уш., 1 H, NH), 8.62 (уш., 1 H, NOH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , *Z*-Вос-11g): $\delta = 28.3$ (3 CH_3), 40.3 ($\text{H}_2\text{C-N}$), 56.6 ($\text{H}_2\text{C-OH}$), 80.6 (C-O), 156.9 и 159.0 (C=N и N-C=O). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 47.05; H, 7.90; N, 13.72. Найдено: C, 47.11; H, 7.76; N, 14.03.

Получение азидогидроксиламинов 86 (метод 1). К раствору соответствующего α -азидооксима (1.0 ммоль) в AcOH (2.2 мл) при перемешивании прибавляли суспензию NaBH_3CN (0.19 г, 3 ммоль) в AcOH (2.2 мл). Реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре, после чего разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (100 мл) и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором Na_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 5 $\rightarrow$ 1 : 1).

Получение азидогидроксиламинов 86 (метод 2). К раствору соответствующего α -азидооксима (1.0 ммоль) в хлористом метиле (2 мл) при интенсивном перемешивании прибавляли NaBH_3CN (0.1 г, 1.6 ммоль) и затем раствор соляной кислоты в метаноле (1.4 мл, приготовлен из 10 мл MeOH и 1.7 мл насыщенного раствора HCl в воде H_2O). Реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Дальнейшие операции проводили аналогично методу 1.

Выходы продуктов представлены на Схеме 3.2.4.

1-Азидо-2-(гидроксиламино)пропан (86a). Нестабильное масло. $R_f = 0.27$ (гексан-EtOAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH_3), 3.14 (м, 1 H, HC), 3.40 (дд, $J = 6.6, 11.8$ Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.50 (дд, $J = 4.6, 11.8$ Гц, 1 H,

CH₂N₃), 6.30 (уш., 2 H, HNOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 15.1 (CH₃), 53.2 и 56.2 (CH и CH₂N₃). ИК (тонкий слой): 3390 (OH, NH), 3251 (OH, NH), 2921, 2105 (N₃), 1439, 1372, 1261, 1170, 1058, 943, 880 см⁻¹.

1-Азидо-2-(гидроксиламино)этан (86b). Нестабильное масло. R_f = 0.17 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 3.07 и 3.56 (2 т, J = 5.2 Гц, 4 H, 2 CH₂), 6.05 (уш., 2 H, HNOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 48.3 и 52.1 (2 CH₂). ИК (тонкий слой): 3410 (OH, NH), 3262 (OH, NH), 2103 (N₃), 1442, 1253, 1070, 949 см⁻¹.

Метил 5-азидо-4-(гидроксиламино)гексаноат (86с). Нестабильное масло. R_f = 0.34 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ = 1.71 (ддд, J = 5.3, 7.2, 7.2 Гц, 1 H, CH₂CH₂CO₂CH₃), 1.83 (ддд, J = 7.2, 7.2, 7.2 Гц, 1 H, CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.41 (дд, J = 7.2, 7.2 Гц, 2 H, CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.88 (дддд, J = 7.2, 7.2, 5.3, 5.3 Гц, 1 H, HC-N), 3.48 (дд, J = 7.2, 10.5 Гц, 2 H, CH₂N₃), 3.66 (с, 3 H, OCH₃), 6.11 (уш., 2 H, HNOH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 24.0 (CH₂CH₂CO₂CH₃), 30.7 (CH₂CH₂CO₂CH₃), 51.6 и 51.9 (OCH₃ и CH₂N₃), 60.1 (HC-N), 174.2 (C=O). ИК (тонкий слой): 3450 (OH, NH), 3264 (OH, NH), 2953, 2105 (N₃), 1734 (C=O), 1439, 1274, 1203, 1175, 1064, 883, 653 см⁻¹.

1-[3-Азидо-2-(гидроксиламино)пропил]бензол (86d). Нестабильное масло. R_f = 0.48 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ = 2.73 (дд, J = 7.2, 13.8 Гц, 1 H, CH₂Ph), 2.88 (дд, J = 7.2, 13.8 Гц, 1 H, CH₂Ph), 3.21 (дддд, J = 7.2, 7.2, 5.9 и 4.3 Гц, 1 H, HC-N), 3.44 (дд, J = 5.9, 12.5 Гц, 1 H, CH₂N₃), 3.55 (дд, J = 4.3, 12.5 Гц, 1 H, CH₂N₃), 6.75 (уш., 2 H, HNOH), 7.14-7.40 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 35.4 (CH₂Ph), 51.2 (CH₂N₃), 62.1 (HC-N), 126.9, 128.9 и 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 137.4 (*i*-C₆H₅). ИК (тонкий слой): 3420 (OH, NH), 3255 (OH, NH), 2925, 2103 (N₃), 1603, 1496, 1454, 1286, 1077, 745, 700, 533 см⁻¹.

1-[2-Азидо-1-(гидроксиламино)этил]бензол (86е). Нестабильное масло. R_f = 0.50 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ = 3.69 (д, J = 6.6 Гц, 2 H, CH₂), 4.13 (т, J = 6.6 Гц, 1 H, CH), 7.04 (уш., 2 H, HNOH), 7.28-7.42 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 52.9 (CH₂N₃), 65.2 (CH), 127.8, 128.7 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 137.2 (*i*-C₆H₅). ИК (тонкий слой): 3418 (OH, NH), 3250 (OH, NH), 2927, 2104 (N₃), 1489, 1450, 1218, 1036, 730, 529 см⁻¹.

2-Азидо-1-(гидроксиламино)пропан (86f). Нестабильное масло. R_f = 0.26 (гексан-EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃): δ = 1.29 (д, J = 6.6 Гц, 3 H, CH₃), 2.80 (дд,

$J = 9.2, 13.2$ Гц, 1 Н, CH_2N_3), 2.99 (дд, $J = 3.6, 13.2$ Гц, 1 Н, CH_2N_3), 3.91 (м, 1 Н, СН), 5.89 (уш., 2 Н, ННОН). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 16.9$ (CH_3), 54.5 и 58.1 (CH_2N_3 и СН). ИК (тонкий слой): 3400 (ОН, NH), 3258 (ОН, NH), 2929, 2104 (N_3), 1448, 1377, 1280, 1101, 1014, 963, 814 cm^{-1} .

Метил 3-азидо-2-(гидроксиламино)бутират (86i). Нестабильное масло. $R_f = 0.37$ (гексан-EtOAc = 1 : 1). Смесь диастереомеров (соотношение 1.1 : 1). ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.36$ и 1.37 (2 д, $J = 6.6, 7.2$ Гц, 3 Н, CH_3), 3.61 и 3.69 (2 д, $J = 6.6, 5.3$ Гц, 1 Н, СН), 3.82 (с, 3 Н, OCH_3), 3.88 (2 м, 1 Н, CHN_3), 6.02 (уш., 2 Н, ННОН). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 16.0$ и 16.7 (CH_3), 52.5 и 52.6 (OCH_3), 56.1 и 56.3 (CHN_3), 68.4 и 68.9 (СН), 166.2 и 166.4 (C=O). ИК (тонкий слой): 3450 (ОН, NH), 3258 (ОН, NH), 2962, 2103 (N_3), 1714 (C=O), 1440, 1269, 1212, 1059, 852 cm^{-1} .

Синтез триазолов 87 из азидооксимов 5. Раствор соответствующего α -азидооксима **5** (1.0 ммоль) и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты (0.140 г, 1.0 ммоль) в 2.5 мл толуола выдерживали при комнатной температуре в течение 72 ч с периодическим перемешиванием. Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (**87a,c,d** элюэнт гексан : AcOEt = 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1, для **87g** элюэнт гексан : AcOEt = 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) или перекристаллизацией из системы гексан-этилацетат (**87b**). Выходы продуктов приведены на Схеме 3.2.5.

Диметил 1-[2-(гидроксимино)пропил]-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (87a). Твердое белое вещество. Т. пл. 98-102°C. Смесь изомеров *E*-**87a** и *Z*-**87a** (соотношение 6.2 : 1). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , *E*-**87a**): $\delta = 1.79$ (с, 3 Н, CH_3C), 3.88 и 3.90 (2 с, 6 Н, 2 OCH_3), 5.36 (с, 2 Н, H_2C), 11.03 (уш., 1 Н, НОН). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , *E*-**87a**): $\delta = 12.0$ (CH_3C), 52.6 и 53.1 (2 OCH_3), 53.5 (CH_2), 130.7 и 139.1 (C=C), 149.8 (C=N), 158.2 и 160.3 (2 C=O). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , *Z*-**87a**): $\delta = 1.58$ (с, 3 Н, CH_3C), 3.88 и 3.90 (2 с, 6 Н, 2 OCH_3), 5.48 (с, 2 Н, H_2C), 11.13 (уш., 1 Н, НОН). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6 , *Z*-**87a**): $\delta = 16.7$ (CH_3C), 47.5 (CH_2), 52.6 и 53.1 (2 OCH_3), 131.2 и 138.9 (C=C), 148.8 (C=N), 158.3 и 160.1 (2 C=O).

Диметил 1-[2-(гидроксимино)этил]-1 H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (87b). Твердое белое вещество. Т. пл. 97-99°C. $R_f = 0.15$ (гексан : EtOAc = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-**87b** и *Z*-**87b** (соотношение 1 : 1). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , *E*-**87b**): $\delta = 3.87$ и

3.90 (2 с, 6 Н, 2 ОСН₃), 5.37 (д, $J = 4.3$ Гц, 2 Н, СН₂), 7.56 (т, $J = 4.3$ Гц, 1 Н, СН), 11.34 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**87b**, характеристичные сигналы): $\delta = 49.2$ (СН₂), 52.7 и 53.6 (2 ОСН₃), 130.3 и 139.4 (С=С), 143.4 (С=N). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87b**): $\delta = 3.87$ и 3.90 (2 с, 6 Н, 2 ОСН₃), 5.47 (д, $J = 3.7$ Гц, 2 Н, СН₂), 7.00 (т, $J = 3.7$ Гц, 1 Н, СН), 11.34 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87b**, характеристичные сигналы): $\delta = 46.0$ (СН₂), 52.7 и 53.6 (2 ОСН₃), 130.3 и 139.4 (С=С), 143.6 (С=N). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, оба изомера): $\delta = 158.1, 158.2, 160.3$ и 160.4 (2 С=О).

Диметил 1-[2-(гидроксимино)-5-(метилокси)-5-оксопентил]-1 Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (87с). Масло. $R_f = 0.25$ (гексан : EtOAc = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-**87с** и *Z*-**87с** (соотношение 2.6 : 1). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**87с**): $\delta = 2.47$ -2.64 (м, 4 Н, СН₂СН₂СО₂СН₃ и СН₂СН₂СО₂СН₃), 3.63 и 3.89 (2 с, 9 Н, 3 ОСН₃), 5.47 (с, 2 Н, Н₂С-N), 11.17 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**87с**, характеристичные сигналы): $\delta = 21.9$ (СН₂СН₂СО₂СН₃), 28.9 (СН₂СН₂СО₂СН₃), 52.1 (СН₂N), 130.8 и 139.2 (С=С), 151.8 (С=N), 158.2 и 160.3 (2 СО₂СН₃), 172.6 (СН₂СН₂СО₂СН₃). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87с**): $\delta = 2.47$ -2.64 (м, 4 Н, СН₂СН₂СО₂СН₃ и СН₂СН₂СО₂СН₃), 3.56 и 3.93 (2 с, 9 Н, 3 ОСН₃), 5.73 (с, 2 Н, Н₂С-N), 11.34 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87с**, характеристичные сигналы): $\delta = 26.1$ (СН₂СН₂СО₂СН₃), 29.1 (СН₂СН₂СО₂СН₃), 46.8 (СН₂N), 131.2 и 138.8 (С=С), 150.0 (С=N), 158.3 и 160.1 (2 СО₂СН₃), 172.4 (СН₂СН₂СО₂СН₃). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, оба изомера): $\delta = 51.3, 51.5, 52.6, 53.4, 53.6$ и 54.8 (3 ОСН₃).

Диметил 1-[2-(гидроксимино)-3-фенилпропил]-1Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (87d). Твердое белое вещество. Т. пл. 77-78°C. Смесь изомеров *E*-**87d** и *Z*-**87d** (соотношение 5.0 : 1). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**87d**): $\delta = 3.35$ (с, 2 Н, Н₂СPh), 3.77 и 3.86 (2 с, 6 Н, 2 ОСН₃), 5.32 (с, 2 Н, Н₂С-N), 7.14-7.38 (м, 5 Н, *o,m,p*-С₆Н₅), 11.32 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-**87d**): $\delta = 31.8$ (СН₂Ph), 51.7 и 52.6 (2 ОСН₃), 53.3 (СН₂N), 126.5, 128.6 и 128.8 (*o,m,p*-С₆Н₅), 135.5 (*i*-С₆Н₅), 130.7 и 139.2 (С=С), 151.0 (С=N), 157.9 и 160.2 (2 С=О). ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87d**): $\delta = 3.35$ (с, 2 Н, Н₂СPh), 3.71 и 3.82 (2 с, 6 Н, 2 ОСН₃), 5.47 (с, 2 Н, Н₂С-N), 7.14-7.38 (м, 5 Н, *o,m,p*-С₆Н₅), 11.43 (уш., 1 Н, НОН). ¹³С ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-**87d**): $\delta = 37.3$ (СН₂Ph), 46.0 (СН₂N), 51.7 и 52.6 (2 ОСН₃), 126.6, 128.3 и 128.4 (*o,m,p*-С₆Н₅), 135.6

(*i*-C₆H₅), 130.7 и 139.9 (C=C), 150.5 (C=N), 157.9 и 160.1 (2 C=O). Вычислено для C₁₅H₁₆N₄O₅: C 54.21; H 4.85; N 16.86. Найдено: C 54.29; H 4.71; N 16.93.

Диметил 1-[(3-гидрокси-2-(гидроксимино)пропил]-1Н-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (87g). Твердое белое вещество. Т. пл. 128-136°C, R_f = 0.06 (гексан : этилацетат = 1 : 1). Смесь изомеров *E*-87g и *Z*-87g (соотношение 3.1 : 1). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-87g): δ = 3.00 (уш., 1 H, OH), 3.93 и 3.97 (2 с, 6 H, 2 OCH₃), 4.05 (с, 2 H, CH₂-OH), 5.59 (с, 2 H, CH₂-N), 9.87 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, *E*-87g): δ = 44.9 (CH₂N), 52.9 и 53.7 (2 OCH₃), 61.1 (CH₂OH), 131.3 и 139.3 (C=C), 152.0 (C=N), 158.7 и 160.3 (2 C=O). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-87g): δ = 3.00 (уш., 1 H, OH), 3.93 и 3.97 (2 с, 6 H, 2 OCH₃), 4.50 (с, 2 H, CH₂-OH), 5.48 (с, 2 H, CH₂-N), 9.40 (уш., 1 H, NOH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, *Z*-87g): δ = 49.9 (CH₂N), 52.9 и 53.6 (2 OCH₃), 57.0 (CH₂OH), 131.0 и 139.3 (C=C), 155.1 (C=N), 158.7 и 160.3 (2 C=O).

Гидрирование триазолил-замещенных оксимов 87. Синтез триазолопиразинов 88. К раствору соответствующего оксима 87 (1.0 ммоль) в 2.5 мл метанола добавляли катализатор никель Ранея (около 0.05 г в метаноле). Смесь гидрировали при 80 атм водорода и 70-80°C в течение 2 часов, после чего катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт перекристаллизовывали из системы этилацетат-метанол. Выходы продуктов приведены на Схеме 3.2.5.

Метил 7-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоксилат (88a). Твердое белое вещество. Т. пл. 195-198 °C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 1.60 (д, *J* = 6.3 Гц, 3 H, CH₃CH), 3.44 (дд, *J* = 8.7, 13.5 Гц, 1 H, CH₂), 3.68 (м, 1 H, CH₂), 3.85 (с, 3 H, OCH₃), 4.90 (м, 1 H, CH₃CH), 8.62 (уш., 1 H, NH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 16.0 (CH₃CH), 44.6 (CH₂), 52.3 и 52.7 (CH₃CH и OCH₃), 129.0 и 138.5 (C=C), 155.3 (CONH), 160.7 (CO₂CH₃). Вычислено для C₈H₁₀N₄O₃: C, 45.71; H, 4.80; N, 26.66. Найдено: C, 45.88; H, 4.58; N, 26.78.

Метил 4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоксилат (88b). Твердое белое вещество. Т. пл. 220-228 °C. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 3.70 (м, 2 H, H₂CNH), 3.86 (с, 3 H, OCH₃), 4.66 (т, *J* = 5.8 Гц, 2 H, H₂C-N), 8.64 (уш., 1 H, NH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 38.7 и 45.5 (2 CH₂N), 52.3 (OCH₃), 129.5 и 138.1 (C=C),

155.4 (CONH), 160.6 (CO₂CH₃). Вычислено для C₇H₈N₄O₃: С, 42.86; Н, 4.11; N, 28.56. Найдено: С, 43.06; Н, 4.09; N, 27.87.

Метил 6-(3-метокси-3-оксопропил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоксилат (88с). Твердое белое вещество. Т. пл. 160-164 °С. ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 1.81 (дд, *J* = 7.3, 14.4 Гц, 2 Н, CH₂CH₂CO₂CH₃), 2.48 (м, 2 Н, CH₂CH₂CO₂CH₃), 3.60 и 3.86 (2 с, 6 Н, 2 OCH₃), 3.95 (м, 1 Н, CHNH), 4.49 (дд, *J* = 7.6, 13.5 Гц, 1 Н, CH₂-N), 4.81 (дд, *J* = 4.2, 13.5 Гц, 1 Н, CH₂-N), 8.79 (уш., 1 Н, NH). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 27.0 и 29.1 (CH₂CH₂CO₂CH₃), 49.1 и 49.3 (CHNH и CH₂CH₂CO₂CH₃), 51.5 и 52.3 (CH₂-N и CO₂CH₃), 129.0 и 137.9 (C=C), 154.9 (CONH), 160.5 (2 CO₂CH₃). Вычислено для C₁₁H₁₄N₄O₅: С, 46.81; Н, 5.00; N, 19.85. Найдено: С, 46.53; Н, 4.96; N, 19.81.

Метил 6-бензил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоксилат (88d) [285]. Твердое белое вещество. Т. пл. 184-188 °С. ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 2.76 (дд, *J* = 7.3, 14.0 Гц, 1 Н, CH₂Ph), 2.93 (дд, *J* = 5.2, 14.0 Гц, 1 Н, CH₂Ph), 3.82 (с, 3 Н, OCH₃), 4.20 (м, 1 Н, CHNH), 4.52 (м, 2 Н, CH₂-N), 7.14-7.41 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.79 (уш., 1 Н, NH). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 38.3 (CH₂Ph), 48.5 и 50.6 (CHNH и CH₂N), 52.3 (OCH₃), 129.1 и 137.9 (C=C), 126.8, 128.5 и 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 136.1 (*i*-C₆H₅), 155.4 (CONH), 160.5 (CO₂CH₃). Вычислено для C₁₄H₁₄N₄O₃: С, 58.73; Н, 4.93; N, 19.57. Найдено: С, 58.68; Н, 4.90; N, 19.29.

Метил 6-(гидроксиметил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоксилат (88g). Твердое белое вещество. Т. пл. 189-191 °С. ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 3.29-3.43 (м, 2 Н, OH и CH₂-N), 3.53 (м, 1 Н, CH₂-N), 3.85 (с, 3 Н, OCH₃), 4.70 (м, 2 Н, CH₂OH), 5.15 (м, 1 Н, CHNH), 8.64 (уш., 1 Н, NH). ¹³С ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ = 46.4 и 52.3 (CHNH и CH₂-N), 51.2 (OCH₃), 61.3 (CH₂OH), 129.2 и 137.8 (C=C), 155.0 (CONH), 160.6 (CO₂CH₃). Вычислено для C₈H₁₀N₄O₄: С 42.48; Н, 4.46; N, 24.78. Найдено: С, 42.27; Н, 4.52; N, 24.50.

Общая процедура восстановления циклических О-эфиров α-азидооксимов в производные гидросиламинов 90. К раствору 3-азидометил-замещенного 1,2-оксазина **7** (1.0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (3 мл) добавляли NaBH₃CN (189 мг, 3.0 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали 1 час при комнатной температуре, после чего прибавляли вторую порцию NaBH₃CN (63 мг, 1.0 ммоль).

После перемешивания в течение дополнительных 30 минут, реакционную массу разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором Na_2CO_3 (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt -гексан = 1 : 5 $\rightarrow$ 1 : 1).

***Rel*-(3*R*,4*S*)-3-(азидометил)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан (90a).** Выход: 77%. Масло. R_f = 0.47 (EtOAc /гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HMQC): δ = 7.51-7.06 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5), 5.38 (уш., 1 H, NH), 3.32 (дд, J = 12.0, 2.6 Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.23 (ддд, J = 10.0, 6.9, 2.6 Гц, 1 H, 3- CH_{ax}), 3.13 (дд, J = 12.0, 6.9 Гц, 1 H, CH_2N_3), 2.88 (ддд, J = 10.6, 10.0, 6.4 Гц, 1 H, 4- CH_{ax}), 1.81 (дд, J = 13.5, 10.6 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 1.78 (дд, J = 13.5, 6.4 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.44 и 1.26 (2 с, 3H и 3H, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT, HMQC): δ = 141.54 (*i*- C_6H_5), 128.91, 127.62 и 127.12 (*o,m,p*- C_6H_5), 74.71 (6-C), 61.35 (3-C), 51.34 (CH_2N_3), 43.75 (5-C), 41.04 (4-C), 29.19 и 21.99 (2 CH_3). ИК (тонкий слой): 3280 (NH), 2103 (N_3) cm^{-1} . Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 247.1553; вычислено для $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}]^+$ 247.1554.

***Rel*-(3*R*,4*S*)-3-(азидометил)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-1,2-оксазинан (90b).** Выход: 75%. Масло. R_f = 0.46 (EtOAc /гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HMQC): δ = 7.12 (д, J = 8.7 Гц, 2 H, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 2 H, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5.35 (уш., 1 H, NH), 3.79 (с, 3 H, OCH_3), 3.30 (дд, J = 12.0, 2.1 Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.17 (ддд, J = 10.0, 7.3, 2.1 Гц, 1 H, 3- CH_{ax}), 3.10 (дд, J = 12.0, 7.3 Гц, 1 H, CH_2N_3), 2.81 (ддд, J = 10.0, 10.0, 7.3 Гц, 1 H, 4- CH_{ax}), 1.76 (дд, J = 13.4, 10.0 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 1.75 (дд, J = 13.5, 7.3 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.41 и 1.23 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 , DEPT, HMQC): δ = 158.59 ($=\text{C}-\text{O}$), 133.50 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.51 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 114.25 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 74.74 (6-C), 61.62 (3-C), 55.22 (OCH_3), 51.34 (CH_2N_3), 43.87 (5-C), 40.10 (4-C), 29.17 и 21.95 (2 CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 277.1659; вычислено для $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2]^+$ 277.1660.

***Rel*-(3*R*,4*R*)-3-(азидометил)-4,6,6-триметил-1,2-оксазинан (90d).** Выход: 66%. Масло. R_f = 0.71 (EtOAc /гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 5.16 (уш., 1 H, NH), 3.60 (дд, J = 12.6, 2.9 Гц, 1 H, CH_2N_3), 3.33 (дд, J = 12.6, 7.5 Гц, 1 H, CH_2N_3),

2.67 (ддд, $J = 10.2, 7.5, 2.9$ Гц, 1 Н, 3-CH_{ax}), 1.75 (м, 1 Н, 4-CH_{ax}), 1.57 (дд, $J = 13.2, 4.3$ Гц, 1 Н, 5-CH_{eq}), 1.22 (дд, $J = 13.2, 12.8$ Гц, 1 Н, 5-CH_{ax}), 1.16 и 1.30 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃), 0.88 (д, $J = 6.4$ Гц, 3 Н, CH₃-CH). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT) $\delta = 74.74$ (6-С), 62.85 (3-С), 51.23 (CH₂N₃), 44.16 (5-С), 29.10 (CH₃), 28.16 (4-С), 22.20 (CH₃), 17.90 (CH₃-CH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 185.1397; вычислено для [C₈H₁₇N₄O]⁺ 185.1397.

***Rel*-(3*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-3-(азидометил)-4-(4-метоксифенил)октагидро-2*H*-1,2-бензоксазин (90*h*).** Выход: 83%. Масло. $R_f = 0.42$ (EtOAc/гексан = 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HMQC): $\delta = 7.09$ (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.87 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 5.32 (уш., 1 Н, NH), 3.96 (ддд, $J = 12.0, 4.9, 4.9$ Гц, 1 Н, 6-CH), 3.80 (с, 3Н, OCH₃), 3.29 (ддд, $J = 10.0$ Гц, 7.2, 2.7 Гц, 1 Н, 3-CH_{ax}), 3.25 (дд, $J = 12.6, 2.7$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 3.08 (дд, $J = 12.6, 7.2$ Гц, 1 Н, CH₂N₃), 2.89 (дд, $J = 11.9, 10.5$ Гц, 1 Н, 4-CH_{ax}), 2.35-2.19 (м, 2 Н, 5-CH и CH₂-группа циклогексанового кольца), 1.90, 1.71, 1.42-1.09 (3 м, 1 Н, 1 Н и 5Н, CH₂-группы циклогексанового кольца). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃, DEPT, HMQC): $\delta = 158.60$ (=C-O), 131.68 (*p*-C₆H₄OCH₃), 128.8 (br, *m*-C₆H₄OCH₃), 114.28 (*o*-C₆H₄OCH₃), 77.61 (6-С), 62.18 (3-С), 55.20 (OCH₃), 51.76 (CH₂N₃), 40.99 (4-С), 40.23 (5-С), 24.66, 26.77, 25.10 и 19.90 (CH₂-группы циклогексанового кольца). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 303.1816; вычислено для [C₁₆H₂₃N₄O₂]⁺ 303.1816.

Общая процедура гидрирования 1,2-оксазинов 90. В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор 1,2-оксазина **90** (0.5 ммоль) в метаноле (1.5 мл) и катализатор никель Ранея (около 50 мг, предварительно промытого метанолом). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием в стальном автоклаве при 65-70 °С и 20 атм водорода в течение 3 часов. Затем катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт перерастворяли в хлористом метиле (3 мл) и обрабатывали 4 М раствором HCl в диоксане (0.35 мл, 1.4 ммоль). Полученный раствор концентрировали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из указанного растворителя. Кристаллические гидрохлориды **89•2 HCl** сушили в вакууме до постоянного веса.

Дигидрохлорид *rel*-(4*S*,5*R*)-5,6-диамино-2-метил-4-фенилгексан-2-ола (89*a*•2 HCl). Выход: 88%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 207-210 °С (с разл., перекрист. из смеси CH₂Cl₂-CH₃OH). ¹Н ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц, COSY, HMQC): $\delta = 8.90$ -

8.45 (уш., 6 H, 2 NH₃⁺), 7.41-7.18 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 4.5-5.1 (уш., 1 H, OH), 3.72 (дд, *J* = 8.4, 7.3 Гц, 1 H, CH-N), 3.37 (ддд, *J* = 7.3, 6.4, 4.8 Гц, 1 H, CH-C₆H₅), 2.97 (д, *J* = 13.9 Гц, 1 H, CH₂N), 2.80 (дд, *J* = 13.9, 8.4 Гц, 1 H, CH₂N), 2.09 (дд, *J* = 14.6, 4.8 Гц, 1 H, CH₂), 1.81 (дд, *J* = 14.5, 6.4 Гц, 1 H, CH₂), 1.05 и 0.93 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆, DEPT, HMQC): δ = 140.69 (*i*-C₆H₅), 128.81, 128.75 и 127.20 (*o,m,p*-C₆H₅), 69.39 (C-O), 53.82 (CH-N), 45.09 (CH₂), 41.87 (CH-C₆H₅), 39.52 (CH₂N), 31.32 и 27.96 (2 CH₃). Вычислено для C₁₃H₂₄Cl₂N₂O: C, 52.89; H, 8.19; N, 9.49. Найдено: C, 53.11; H, 8.05; N, 9.18.

Дигидрохлорид *rel*-(4*S*,5*S*)-5,6-диамино-2-метил-4-фенилгексан-2-ола (син-89a•2HCl). Получен и охарактеризован в смеси с *анти*-изомером **89a•2 HCl** (соотношение 1 : 1, выход: 43%), полученной путем гидрогенолиза азидооксазина **7a** на никеле Ранея по описанной выше процедуре гидрирования азидов **90**. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, COSY): δ = 8.88-8.33 (уш., 6 H, 2 NH₃⁺), 7.48-7.18 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 4.97 (уш., 1 H, OH), 3.63 (м, 1 H, CH-N), 3.43 (м, 1 H, CH-C₆H₅), 3.16 (д, *J* = 13.7 Гц, 1 H, CH₂N), 2.80 (дд, *J* = 13.9, 8.2 Гц, 1 H, CH₂N), 2.10 (ддд, *J* = 14.3, 6.6, 1 H, CH₂), 1.83 (дд, *J* = 14.3, 6.5 Гц, 1 H, CH₂), 1.12 и 0.95 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆, DEPT, HMQC): δ = 140.85 (*i*-C₆H₅), 128.78 и 127.21 (*o,m,p*-C₆H₅), 69.37 (C-O), 53.93 (CH-N), 42.41 (CH₂), 41.03 (CH-C₆H₅), 38.74 (CH₂N), 31.62 и 27.65 (2 CH₃).

Дигидрохлорид *rel*-(4*S*,5*R*)-5,6-диамино-4-(4-метоксифенил)-2-метилгексан-2-ола (89b•2 HCl). Выход: 78%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 205-209 °C (с разл., перекрист. из смеси гексан-*i*PrOH). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8.55 (с, 6 H, 2 NH₃⁺), 7.21 (д, *J* = 6.7 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.91 (д, *J* = 6.7 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 5.2-4.3 (уш., 1 H, OH), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.95-3.54 (м, 1 H, CH-N), 3.30 (м, 1 H, CH-Ar), 3.01 (д, *J* = 12.5 Гц, 1 H, CH₂N), 2.79 (уш. м, 1 H, CH₂N), 2.03 (дд, *J* = 14.7, 4.9 Гц, 1 H, CH₂), 1.81 (дд, *J* = 14.7, 6.6 Гц, 1 H, CH₂), 1.06 и 0.94 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆, DEPT): δ = 158.65 (=C-O), 132.73 (*p*-C₆H₄OCH₃), 130.23 (*m*-C₆H₄OCH₃), 114.56 (*o*-C₆H₄OCH₃), 69.78 (C-O), 55.57 (OCH₃), 54.36 (CH-N), 45.66 (CH₂), 41.45 (CH-Ar), 39.98 (CH₂N), 31.79 и 28.39 (2 CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 253.1904; вычислено для [C₁₄H₂₅N₂O₂]⁺ 253.1916 ([M-HCl-Cl⁻]).

Дигидрохлорид *rel*-(4*R*,5*R*)-5,6-диамино-2,4-диметилгексан-2-ола (**89d**•2 HCl).

Выход: 65%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 201-207 °С (с разл., Et₂O/*i*PrOH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, COSY, HMQC): δ = 8.64 (уш., 6 Н, 2 NH₃⁺), 4.04-3.75 (уш., 1 Н, OH), 3.57 (уш. м, 1 Н, CH-N), 3.15-2.93 (м, 2 Н, CH₂N), 2.15 (уш. м, 1 Н, CH-CH₃), 1.58 (д, *J* = 14.8 Гц, 1 Н, CH₂), 1.18 (дд, *J* = 14.8, 4.9 Гц, 1 Н, CH₂), 1.10 и 1.09 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 0.93 (д, *J* = 6.5 Гц, 3Н, CH-CH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆, HMQC, DEPT): δ = 68.98 (C-O), 53.12 (CH-N), 44.86 (CH₂), 37.85 (CH₂N), 30.11 (CH-CH₃), 29.86 и 28.33 (2 CH₃), 15.83 (CH-CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 161.1648; вычислено для [C₈H₂₁N₂O]⁺ 161.1649 ([M-HCl-Cl⁻]).

Дигидрохлорид *rel*-(1*R*,2*R*)-2-[(1*S*,2*R*)-2,3-диамино-1-(4-метоксифенил)пропил]-циклогексанола (**89h**•2 HCl). Выход: 70%. Твердое белое вещество. Т. пл. = 265-

275 °С (с разл., Et₂O/CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, COSY, HMQC): δ = 8.70 и 8.50 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 NH₃⁺), 7.16 (д, *J* = 8.3 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃), 6.88 (д, *J* = 8.3 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 4.80-4.45 (уш., 1 Н, OH), 4.17 (м, 1 Н, CH-O), 3.90 (д, *J* = 10.4 Гц, 1 Н, CH-N), 3.72 (с, 3 Н, OCH₃), 3.41 (дд, *J* = 13.5 Гц, 1 Н, CH₂N), 3.04 (дд, *J* = 11.1, 3.6 Гц, 1 Н, CH-Ar), 2.65 (дд, *J* = 13.5, 10.4 Гц, 1 Н, CH₂N), 1.92 (м, 1 Н, CH), 1.77 (уш. д, *J* = 11.1 Гц, 1 Н, CH₂-CH-O), 1.56-1.38 (м, 3 Н, CH₂-CH-O и CH₂-CH₂), 1.28 (м, 1 Н, CH₂-CH₂), 1.03 (м, 2 Н, CH₂-CH и CH₂-CH₂), 0.86 (м, 1 Н, CH₂-CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆, DEPT, HMQC): δ = 158.35 (=C-O), 130.68 (*m*-C₆H₄OCH₃), 128.00 (*p*-C₆H₄OCH₃), 113.99 (*o*-C₆H₄OCH₃), 63.52 (CH-O), 54.93 (OCH₃), 49.31 (CH-N), 47.25 (CH-Ar), 40.81 (CH), 38.43 (CH₂-N), 32.80 (CH₂-CH-O), 25.20 и 19.49 (CH₂-CH₂), 24.99 (CH₂-CH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 279.2067; вычислено для [C₁₆H₂₇N₂O₂]⁺ 279.2068 ([M-HCl-Cl⁻]).

Ди-*трет*-бутил [4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)бутан-1,2-диил]бискарбамат (**91**). В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор 3-азидометилизоксазолина **48e** (115 мг, 0.5 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбоната (0.4 мл, 1.75 ммоль) в метаноле (1 мл). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием в стальном автоклаве при 75 °С и 55 атм водорода в течение 15 часов. Затем катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 3), в результате чего было получено 82 мг (40%) защищенного димина **91** в виде бесцветного масла. Смесь диастереомеров (соотношение 6.1 : 1.0). ¹H ЯМР (CDCl₃,

400 МГц, COSY, HSQC, NOESY, 331К, основной изомер): δ = 7.06 (д, J = 7.0 Гц, 2 Н, m -C₆H₄OCH₃), 6.87 (д, J = 7.0 Гц, 2 Н, o -C₆H₄OCH₃), 4.89 и 4.77 (2 уш. м, 2 Н, 2 NHВос), 4.32 (уш. м, 1 Н, OH), 4.11 (ддд, J = 9.9, 6.2, 3.8 Гц, 1 Н, CH-N), 3.84 (дд, J = 13.6, 8.6 Гц, 1 Н, CH₂O), 3.79 (с, 3 Н, OCH₃), 3.65 (ддд, J = 13.6, 8.4, 6.0 Гц, 1 Н, CH₂O), 3.01 (уш. м, 2 Н, CH₂N), 2.89 (ддд, J = 9.3, 5.3, 3.6 Гц, 1 Н, CH-Ar), 1.47 и 1.42 (2 с, 9 Н и 9 Н, 2 ^tBu). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃, HSQC, 331К) δ = 159.00, 157.60, 156.60 (=C-O и 2 C=O), 129.71 (m -C₆H₄OCH₃), 129.63 (p -C₆H₄OCH₃), 114.30 (o -C₆H₄OCH₃), 80.02 и 79.57 (2 C-O), 63.28 (CH₂O), 55.16 (OCH₃), 52.06 (CHN), 49.93 (CH-Ar), 43.56 (CH₂N), 28.30 (2 ^tBu). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц, COSY, HSQC, NOESY, 331К): δ = 7.23 (д, J = 8.7 Гц, 2 Н, m -C₆H₄OCH₃), 6.87 (д, J = 8.7 Гц, 2 Н, o -C₆H₄OCH₃), 5.48 и 4.67 (2 уш. м, 2 Н, 2 NHВос), 4.00 (м, 1 Н, CH-N), 3.95 (м, 1 Н, CH₂O), 3.79 (с, 3 Н, OCH₃), 3.69 (м, 1 Н, CH₂O), 3.26 (уш. м, 1 Н, OH), 3.01 (уш. м, 2 Н, CH₂N), 2.56 (ддд, J = 10.1, 4.7, 3.2 Гц, 1 Н, CH-Ar), 1.47 и 1.44 (2 с, 9 Н и 9 Н, 2 ^tBu). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃, HSQC, 331К, характеристичные сигналы): δ = 64.14 (CH₂O), 53.50 (CHN), 50.86 (CH-Ar), 27.71 (^tBu). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 433.2324; вычислено для [C₂₁H₃₄N₂O₆Na]⁺ 433.2309.

Трет-бутил [(6,6-диметил-4-фенил-5,6-дигидро-4Н-1,2-оксазин-3-ил)метил]карбамат (93). В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор 3-азидометил-1,2-оксазина **7a** (115 мг, 0.5 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбоната (0.59 мл, 2.57 ммоль) в метаноле (3 мл) и добавляли никель Ранея (ок. 50 мг). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием в стальном автоклаве при комнатной температуре и 5 атм водорода в течение 1 часа. Затем катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 10 → 1 : 3), в результате чего было получено 418 мг (76%) защищенного амина **93** в виде бесцветного масла. R_f = 0.22 (EtOAc/гексан= 1 : 3). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 200 МГц): δ = 7.40-6.94 (м, 5 Н, o,m,p -C₆H₅), 5.25 (уш., 1 Н, NHВос), 3.66 (дд, J = 16.1, 5.8 Гц, 1 Н, CH₂N), 3.52 (дд, J = 16.1, 4.2 Гц, 1 Н, CH₂N), 3.40 (дд, J = 11.9, 8.0 Гц, 1 Н, 4-CH_{ax}), 2.05 (дд, J = 13.4, 7.8 Гц, 1 Н, 5-CH_{eq}), 1.89 (дд, J = 13.4, 12.1 Гц, 1 Н, 5-CH_{ax}), 1.37 (с, 9 Н, ^tBu), 1.33 и 1.25 (2 с, 3 Н и 3 Н, 2 CH₃). ¹³С ЯМР (50 МГц, CDCl₃, DEPT): δ = 155.63 и 154.56 (C=N и C=O), 139.51 (i -C₆H₅), 129.26, 128.29 и 127.61 (o,m,p -C₆H₅), 79.36 и 74.63 (C-O и 6-C), 42.96 и 40.82 (CH₂N и 5-C), 39.09 (4-C), 28.51 и 22.78 (2

CH₃), 28.39 (^tBu). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 319.2016; вычислено для [C₁₈H₂₇N₂O₃]⁺ 319.2008.

Rel-трет-бутил [[(3R,4S)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан-3-ил]метил]карбамат (94). К раствору 1,2-оксазина **93** (418 мг, 1.31 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (3 мл) добавляли NaBH₃CN (266 мг, 4.22 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали 1 час при комнатной температуре, после чего прибавляли вторую порцию NaBH₃CN (88 мг, 1.4 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 30 минут, реакционную массу разбавляли этилацетатом (10 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь этилацетата (50 мл) и насыщенного водного раствора Na₂CO₃ (50 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали раствором Na₂CO₃ (50 мл), водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент AcOEt-гексан = 1 : 5 → 1 : 1), в результате чего было получено 346 мг (83%) тетрагидро-1,2-оксазина **94** в виде бесцветного масла. R_f = 0.53 (EtOAc/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 7.30 (дд, J = 8.1, 6.1 Гц, 2 H, *m*-C₆H₅), 7.25-7.14 (м, 3 H, *m*- и *p*-C₆H₅), 5.34 (уш., 1 H, 2-NH), 4.90 (т, J = 5.8 Гц, 1 H, NH₂), 3.26 (ддд, J = 10.9, 9.2, 3.1 Гц, 1 H, 3-CH_{ax}), 3.08 (ддд J = 14.2, 5.8, 3.1 Гц, 1 H, CH₂N), 2.92-2.75 (уш. м, 1 H, CH₂N), 2.71 (ддд, J = 10.9, 10.7, 5.9 Гц, 1 H, 4-CH_{ax}), 1.78 (дд, J = 13.5, 10.7 Гц, 1 H, 5-CH_{ax}), 1.76 (дд, J = 13.5, 5.9 Гц, 1 H, 5-CH_{eq}), 1.40 (с, 3 H, CH₃), 1.39 (с, 9 H, ^tBu), 1.23 (с, 3 H, CH₃). ¹³C ЯМР (50 МГц, CDCl₃, DEPT): δ = 156.04 (C=O), 142.02 (*i*-C₆H₅), 128.88, 127.70 и 126.99 (*o,m,p*-C₆H₅), 79.23 и 74.77 (C-O и 6-C), 62.13 (3-C), 44.27 и 41.06 (CH₂N и 5-C), 42.28 (4-C), 29.31 и 22.16 (2 CH₃), 28.45 (^tBu). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 321.2173; вычислено для [C₁₈H₂₉N₂O₃]⁺ 321.2178.

трет-бутил rel-{(2R,3S)-2-[бис(3-метилбутил)амино]-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексил}карбамат (92). В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор тетрагидрооксазина **94** (75 мг, 0.23 ммоль) в метаноле (3 мл) и катализатор никель Ранея. Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием в стальном автоклаве при 75°C и 25 атм водорода 5 часов. Затем катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток перерастворили в

1,2-дихлорэтано (4 мл) и к раствору последовательно добавляли 3-метилбутаналь (0.066 мл, 0.6 ммоль) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212 мг, 1.0 ммоль). Реакционную массу перемешивали 18 часов, после чего наносили на колонку с силика-гелем и элюировали смесями гексан- AcOEt (5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1). В результате получали 94 мг (88%) защищенного диамина **92** в виде бесцветного масла. $R_f = 0.83$ (EtOAc /гексан= 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 7.52\text{--}6.97$ (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5), 4.96 (уш., 1 H, NHBoc), 3.77 (уш., 1 H, OH), 3.14 (уш. м, 1 H, CH_2NHBoc), 2.94 (уш., 1 H, $\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 2.82 (м, 2 H, CH_2NHBoc и CHN), 2.67 (ддд, $J = 12.6, 10.0, 6.2$ Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.54 (тд, $J = 12.6, 11.4, 6.5$ Гц, 2 H, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.24 (дд, $J = 14.5, 5.7$ Гц, 1 H, CH_2), 1.94 (дд, $J = 14.5, 5.4$ Гц, 1 H, CH_2), 1.58 (м, 2 H, 2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.47-1.41 (м, 4 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.36 (с, 9 H, ^tBu), 1.15 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 0.94 и 0.92 (2 д, $J = 6.5$ Гц, 12 H, 2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , HSQC, DEPT): $\delta = 155.36$ (C=O), 144.52 (*i*- C_6H_5), 129.06, 128.38 и 126.90 (*o,m,p*- C_6H_5), 78.99 и 69.49 (2 C-O), 67.00 (CHN), 50.44 (CH_2), 49.58 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 43.46 ($\text{CH-C}_6\text{H}_5$), 39.38 (CH_2NHBoc), 37.12 (2 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 31.52 и 28.64 (2 CH_3), 28.39 (^tBu), 26.75 (2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.80 и 22.54 (2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 463.3899; вычислено для $[\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_3]^+$ 463.3894.

4.7 Эксперимент к разделу 3.2.2

Динамическая смесь 96 $\rightleftharpoons$ 97. В стеклянную пробирку снабженную магнитной мешалкой поместили раствор оксазина **69a** (0.261 г, 1.0 ммоль) в метаноле (8.0 мл) и затем катализатор никель Ранея (около 0.1 г в метаноле). Реакционный сосуд поместили в автоклав и гидрировали с постоянным перемешиванием при 20 атм водорода и комнатной температуре в течение 5 часов. После удаления избыточного давления водорода реакционную смесь отфильтровали от катализатора, сконцентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент AcOEt : гексан = 1 : 5 $\rightarrow$ 1 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1). Получали 0.163 г (62%) динамической смеси **96 $\rightleftharpoons$ 97** в виде бесцветного масла. $R_f = 0.36$ (AcOEt /гексан, 1 : 1). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C 68.42, H 8.04, N 5.32. Найдено: C 68.34, H 8.07, N 5.41.

Метил (2Z)-3-амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенил-2-гептеноат (96).

Охарактеризован методами ЯМР и ИК-спектроскопии в динамической смеси с **97** (CD₃CN, **96** : **97** = 4.2 : 1.0, **97^a** : **97^b** = 1.2 : 1.0). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.09 и 1.17 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 2.06 (дд, J = 5.9, 13.9 Гц, 1 H, CH₂), 2.21 (дд, J = 6.6, 13.9 Гц, 1 H, CH₂), 2.28 (уш., 1 H, OH), 3.55 (с, 3 H, OCH₃), 3.69 (дд, J = 5.9, 6.6 Гц, 1 H, HC-Ph), 4.63 (с, 1 H, =CH), 5.71 (уш., 1 H, NH₂), 7.23-7.40 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 7.84 (уш., 1 H, NH₂). ¹³C ЯМР (DEPT, HSQC): δ = 29.9 и 30.2 (2 CH₃), 46.8 (CH₂), 48.5 (HC-Ph), 50.4 (OCH₃), 70.9 (C-O), 82.4 (=CH), 127.8, 128.8 и 129.5 (*o,m,p*-C₆H₅), 144.3 (*i*-C₆H₅), 169.0 и 171.4 (C=O и =C-N). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY: =CH/HC-Ph.* ИК (раствор в CH₃CN, *характеристические полосы*): 3633 (ш), 3524 (ш) и 3459 (ш) (ν(N-H), ν(O-H)), 3334 (ср, ν(N-H, связанная)), 1668 (с, ν(C=O)), 1621 и 1556 (с, C=C-NH₂), 1168 (с пл, ν(O-CH₃)), 793 (сл, γ(=C-H)) см⁻¹.

Метил *rel*-[(2*R*,3*S*)-2-амино-5,5-диметил-3-фенилтетрагидро-2-фуранил]ацетат **97^a.** Охарактеризован данными ЯМР-спектроскопии в смеси с **96** и **97^b** (CDCl₃, **96** : **97** = 1.0 : 2.5, **97^a** : **97^b** = 1.2 : 1.0). ¹H ЯМР (500 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.19 и 1.38 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.96 (д, J = 14.0 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.09 (уш., 2 H, H₂N), 2.16 (м, 1 H, CH₂), 2.37 (д, J = 14.0 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.39 (дд, J = 12.8, 13.1 Гц, 1 H, CH₂), 3.41 (дд, J = 6.6, 12.8 Гц, 1 H, HC-Ph), 3.66 (с, 3 H, OCH₃), 7.23-7.45 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (DEPT, HSQC, *характеристичные сигналы*): δ = 29.5 и 30.1 (2 CH₃), 41.4 (CH₂), 41.9 (CH₂CO₂CH₃), 50.3 (OCH₃), 53.6 (HC-Ph), 77.1 (C-O), 94.9 (O-C-N), 137.3 (*i*-C₆H₅), 166.6 (C=O). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY: CH₂CO₂CH₃/Ph.*

Метил *rel*-[(2*S*,3*S*)-2-амино-5,5-диметил-3-фенилтетрагидро-2-фуранил]ацетат **97^b.** Охарактеризован данными ЯМР-спектроскопии в смеси с **96** и **97^a** (CDCl₃, **96** : **97** = 1.0 : 2.5, **97^a** : **97^b** = 1.2 : 1.0). ¹H ЯМР (500 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.26 и 1.49 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 2.09 (уш., 2 H, H₂N), 2.16 (м, 1 H, CH₂), 2.53 (дд, J = 12.5, 13.2 Гц, 1 H, CH₂), 2.67 (с, 2 H, CH₂CO₂CH₃), 3.68 (с, 3 H, OCH₃), 3.76 (дд, J = 7.4, 13.2 Гц, 1 H, HC-Ph), 7.23-7.45 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (DEPT, HSQC, *характеристичные сигналы*): δ = 30.4 и 31.2 (2 CH₃), 42.5 (CH₂), 46.2 (CH₂CO₂CH₃), 51.5 и 51.7 (HC-Ph и OCH₃), 79.4 (C-O), 92.8 (O-C-N), 137.6 (*i*-C₆H₅), 170.8 (C=O). *Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: HC-Ph/CH₂CO₂CH₃.*

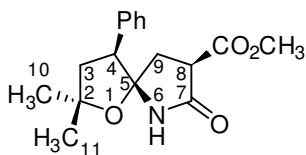
*Неотнесенные сигналы протонов фенильного кольца таутомеров **96**, **97^a** и **97^b**.* ¹³C

ЯМР (CDCl_3 , DEPT, HSQC): δ = 127.2, 127.3, 127.9, 128.1, 128.3, 128.4, 128.8 и 128.9 (*o,m,p*- C_6H_5).

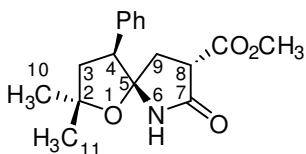
Метил 3-амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенилгептаноат (99a). Получен гидрогенолизом дигидрооксазина **69a** при 20 атм H_2 и 70-80°C над Ra-Ni в течение 2 часов (выход: 89%). Масло. R_f = 0.24 (AcOEt : CH_3OH = 3 : 1). Смесь диастереомеров **99a^a** : **99a^b** = 1.1 : 1.0. ^1H ЯМР (500 МГц, COSY, HSQC, CDCl_3 , **99a^a**): δ = 1.18 (с, 6 H, 2 CH_3), 1.91 (дд, J = 4.6, 14.4 Гц, 1 H, CH_2), 2.01 (дд, J = 9.2, 16.4 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.16 (дд, J = 6.3, 14.4 Гц, 1 H, CH_2), 2.24 (дд, J = 2.9, 16.3 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.77 (ддд, J = 4.6, 6.3, 9.3 Гц, 1 H, HC-Ph), 3.07 (уш., 3 H, NH_2 и OH), 3.22 (ддд, J = 2.9, 9.2, 9.3 Гц, 1 H, HC-NH_2), 3.60 (с, 3 H, OCH_3), 7.10-7.32 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (HSQC, CDCl_3 , **99a^a**): δ = 28.7 и 31.9 (2 CH_3), 41.2 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 47.8 (HC-Ph), 49.9 (CH_2), 51.6 (OCH_3), 54.2 (HC-NH_2), 69.1 (C-O), 126.7, 127.8 и 128.9 (*o,m,p*- C_6H_5), 144.9 (*i*- C_6H_5), 172.8 (C=O). ^1H ЯМР (500 МГц, COSY, HSQC, CDCl_3 , **99a^b**): δ = 1.14 и 1.17 (с, 6 H, 2 CH_3), 1.95 (дд, J = 6.3, 14.5 Гц, 1 H, CH_2), 2.01 (м, 1 H, CH_2), 2.29 (дд, J = 10.0, 16.3 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.49 (дд, J = 3.0, 16.3 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.97 (ддд, J = 4.9, 6.1, 6.3 Гц, 1 H, HC-Ph), 3.07 (уш., 3 H, NH_2 и OH), 3.45 (м, 1 H, HC-NH_2), 3.62 (с, 3 H, OCH_3), 7.10-7.32 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (HSQC, CDCl_3 , **99a^b**): δ = 28.8 и 31.4 (2 CH_3), 37.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 44.5 (CH_2), 46.7 (HC-Ph), 51.6 (OCH_3), 53.1 (HC-NH_2), 69.9 (C-O), 126.8, 127.8 и 128.7 (*o,m,p*- C_6H_5), 142.8 (*i*- C_6H_5), 173.2 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C 67.90, H 8.74, N 5.28. Найдено: C 67.98, H 8.84, N 5.21.

Метил 4-фенил-2,2-диметил-7-оксо-1-окса-6-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилат (100). В пробирку, снабженную магнитной мешалкой, помещали раствор малоната **52a** (1.0 г, 3.0 ммоль) в метаноле (5 мл) и катализатор никель Ранея (специально высушенный от воды по методу [286], примерно 0.1 г в метаноле). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием в стальном автоклаве при 80°C и 70 атм водорода 2 часа. Затем катализатор отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силика-геле (элюент AcOEt-гексан = 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1). Получали две фракции, содержащие попарно смеси диастереомеров **100^a/100^b** и **100^c/100^d** (206 мг и 394 мг, соответственно, выход на сумму изомеров: 66%).

Метил *rel*-(4*S*,5*S*,8*R*)-4-фенил-2,2-диметил-7-оксо-1-окса-6-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилат (100^a). Охарактеризован в смеси с 100^b (соотношение 100^a : 100^b =



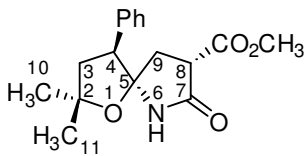
1.3 : 1.0). Масло. $R_f = 0.24$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 100^a, *характеристичные сигналы*): δ = 2.32 (м, 1 H, H''C-3), 2.40 (дд, 1 H, $J = 13.5$, 9.0 Гц, H'C-9), 2.71 (дд, 1 H, $J = 13.5$, 9.4 Гц, H''C-9), 3.44 (м, 1 H, HC-4), 3.62 (дд, 1 H, $J = 9.4$, 9.0 Гц, HC-8). ¹³C ЯМР (CDCl₃, HSQC, 100^a, *характеристичные сигналы*): δ = 35.9 (C-9), 47.1 (C-8). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY изомера 100^a*: NH/H₃C-11, NH/H''C-3, HC-4/H''C-9, H'C-9/HC-8, HC-4/H₃C-10, HC-4/H'C-3, H''C-3/H₃C-11.



Метил *rel*-(4*S*,5*S*,8*S*)-4-фенил-2,2-диметил-7-оксо-1-окса-6-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилат (100^b).

Охарактеризован в смеси с 100^a (соотношение 100^a : 100^b = 1.3 : 1.0). Масло. $R_f = 0.24$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃, 100^b, *характеристичные сигналы*): δ = 2.32 (м, 1 H, H''C-3), 2.51 (дд, 1 H, $J = 12.2$, 6.2 Гц, H''C-9), 2.74 (м, 2 H, HC-8 и H'C-9), 3.44 (м, 1 H, HC-4). ¹³C ЯМР (CDCl₃, HSQC, 100^b, *характеристичные сигналы*): δ = 35.9 (C-9), 47.7 (C-8). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY изомера 100^b*: NH/H₃C-11, NH/H''C-3, HC-4/H''C-9, H''C-9/HC-8, HC-4/H₃C-10, HC-4/H'C-3, H''C-3/H₃C-11.

Неотнесенные сигналы обоих изомеров: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.29 и 1.30 (2 с, 3 H, H₃C-10), 1.34 и 1.37 (2 с, 3 H, H₃C-11), 2.06 и 2.11 (2 дд, 1 H, $J = 12.8$, 6.8 Гц, H'C-3), 3.56 и 3.70 (2 с, 3 H, OCH₃), 7.10-7.45 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 8.00 и 8.40 (2 уш., 1 H, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 29.0 и 29.1 (C-10), 29.8 и 30.1 (C-11), 42.5 и 42.9 (C-3), 52.5, 52.6 и 54.3 (C-4 и OCH₃), 79.8 и 80.3 (C-2), 97.3 и 97.4 (C-5), 127.6, 127.8, 128.5, 128.6, 128.7 и 128.8 (*o,m,p*-C₆H₅), 135.5 и 135.6 (*i*-C₆H₅), 169.4, 169.5, 171.5 и 172.6 (2 C=O)

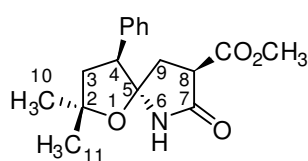


Метил *rel*-(4*S*,5*R*,8*S*)-4-фенил-2,2-диметил-7-оксо-1-окса-6-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилат (100^c). Получен

кристаллизацией из смеси 100^c и 100^d (CHCl₃-гексан). Т. пл. 152-155°C. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.33 (с, 3 H, H₃C-10), 1.38 (с, 3 H, H₃C-11), 2.07 (дд, $J = 9.2$, 11.0 Гц, 1 H, H'C-9), 2.14 (дд, $J = 9.2$, 11.0 Гц, 1 H, H''C-9), 2.18 (дд, $J = 13.0$, 6.9 Гц, 1 H, H'C-3), 2.29 (дд, $J = 13.3$, 13.0 Гц, 1 H, H''C-3), 3.53

(с, 3 Н, OCH₃), 3.62 (дд, $J = 9.2$, 9.2 Гц, 1 Н, HC-8), 3.71 (дд, $J = 13.3$, 6.9 Гц, 1 Н, HC-4), 7.10-7.45 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.70 (уш., 1 Н, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 29.2$ (C-10), 30.4 (C-11), 35.3 (C-9), 42.5 (C-3), 47.1 (C-8), 52.5 (C-4), 52.6 (OCH₃), 79.0 (C-2), 97.8 (C-5), 127.9, 128.3 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 135.9 (*i*-C₆H₅), 169.6 и 171.3 (C=O). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY изомера 100^c*: NH/HC-4, HC-8/H''C-9, *o*-C₆H₅/H'C-9, HC-4/H'C-3, *o*-C₆H₅/H''C-3, HC-4/H₃C-10. Вычислено для C₁₇H₂₁NO₄: Н 6.98, С 67.31, N 4.62. Найдено: Н 6.80, С 67.41, N 4.65. Полные данные PCA изомера **100^c** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 642140).

Метил *rel*-(4*S*,5*S*,8*S*)-4-фенил-2,2-диметил-7-оксо-1-окса-6-азаспиро[4.4]нонан-



8-карбоксилат (100^d). Охарактеризован в смеси с **100^c**

(соотношение **100^c** : **100^d** = 1.0 : 1.0). Масло. $R_f = 0.20$

(AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta =$

1.34 (с, 3 Н, H₃C-10), 1.40 (с, 3 Н, H₃C-11), 2.09 (м, 1 Н, HC-3), 2.21 (дд, 1 Н, $J = 13.1$, 9.3 Гц, H'C-9), 2.28 (дд, $J = 13.1$, 7.5 Гц, 1 Н, H''C-9), 2.31 (м, 1 Н, HC-3), 2.36 (дд, 1 Н, $J = 9.3$, 7.5 Гц, HC-8), 3.61 (м, 1 Н, HC-4), 3.63 (с, 3 Н, OCH₃), 7.10-7.45 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 7.35 (уш., 1 Н, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): $\delta = 28.8$ (C-10), 30.6 (C-11), 35.3 (C-9), 41.2 (C-3), 47.9 (C-8), 50.7 (C-4), 52.1 (OCH₃), 79.0 (C-2), 98.2 (C-5), 127.5, 128.5 и 128.7 (*o,m,p*-C₆H₅), 137.1 (*i*-C₆H₅), 169.5 и 173.2 (C=O). *Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY изомера 100^d*: NH/HC-4, HC-8/H'C-9, *o*-C₆H₅/H'C-9, HC-4/H₃C-10.

Восстановление дигидрооксазинов 52 и 69 цианоборогидридом натрия. К раствору дигидрооксазина **52** или **69** (1.0 ммоль) в 4.4 мл ледяной уксусной кислоты в атмосфере сухого аргона прибавляли цианоборогидрид натрия (0.189 г, 3.0 ммоль). Смесь интенсивно перемешивали в течение 2 часов (для оксазинов **69** и **52l,m**) или 20 минут (для оксазинов **52a-d,h**) при комнатной температуре, после чего ее переносили в делительную воронку, содержащую смесь 200 мл AcOEt и 200 мл насыщенного раствора Na₂CO₃. После разделения фаз, водный слой провамыли AcOEt (2×50 мл), органический слой промывали водой (2×50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (2×50 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали. Продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан :

AcOEt = 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Выходы продуктов **103** и **104** приведены на Схеме 3.2.12.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103aⁿ).

Масло. R_f = 0.61 (AcOEt : гексан, 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.24 и 1.44 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.74 (дд, J = 5.9, 13.2 Гц, 1 Н, HC-5), 1.82 (дд, J = 5.2, 13.2 Гц, 1 Н, HC-5), 2.15 (дд, J = 9.3, 16.9 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.34 (дд, J = 2.5, 16.9 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.82 (ддд, J = 5.2, 5.9, 11.0 Гц, 1 Н, H_{акс}C-3), 3.47 (ддд, J = 2.5, 9.3, 11.0 Гц, 1 Н, H_{акс}C-4), 3.59 (с, 3 Н, OCH₃), 5.81 (уш. с, 1 Н, HN), 7.18-7.34 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (DEPT, CDCl₃): δ = 22.2 и 29.3 (2 CH₃), 34.7 (CH₂CO₂CH₃), 43.4 (C-4), 44.2 (C-5), 51.7 (OCH₃), 59.0 (C-3), 74.5 (C-6), 127.0, 127.7 и 128.8 (*o,m,p*-C₆H₅), 142.0 (*i*-C₆H₅), 172.2 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₁NO₃ : С 68.42, Н 8.04, N 5.32. Найдено: С 68.54, Н 7.99, N 5.21.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*)-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазиан-3-ил]ацетат (103bⁿ).

Масло. R_f = 0.49 (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 1.21 и 1.41 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.73 (м, 2 Н, H₂C-5), 2.12 (дд, J = 16.9, 9.1 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.33 (дд, J = 16.9, 2.9 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.74 (ддд, J = 11.0, 10.3, 5.9 Гц, 1 Н, H_{акс}C-4), 3.39 (ддд, J = 11.0, 9.1, 2.9 Гц, 1 Н, H_{акс}C-3), 3.58 (с, 3 Н, CO₂CH₃), 3.77 (с, 3 Н, OCH₃), 5.78 (уш., 1 Н, HN), 6.84 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.09 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): δ = 22.1 и 29.3 (2 CH₃), 34.6 (CH₂CO₂CH₃), 42.5 (C-4), 44.4 (C-5), 51.6 (CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 59.3 (C-3), 74.6 (C-6), 114.2 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.7 (*m*-C₆H₄OCH₃), 134.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.5 (=C-O), 172.2 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₃NO₄: С, 65.51; Н, 7.90; N, 4.77. Найдено: С, 65.31; Н, 8.28; N, 4.67.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*)-4-(4-хлорофенил)-6,6-диметил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103cⁿ).

Т.пл. 56-59°C, R_f = 0.52 (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 1.21 и 1.41 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.71 (м, 2 Н, H₂C-5), 2.12 (дд, J = 16.9, 9.2 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.29 (дд, J = 16.9, 2.9 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.80 (ддд, J = 11.0, 10.3, 8.1 Гц, 1 Н, H_{акс}C-4), 3.40 (ддд, J = 11.0, 9.2, 2.9 Гц, 1 Н, H_{акс}C-3), 3.58 (с, 3 Н, OCH₃), 5.81 (уш., 1 Н, HN), 7.11 (д, J = 8.4 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄Cl), 7.27 (д, J = 8.4 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄Cl). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): δ = 22.1 и 29.2 (2 CH₃), 34.5 (CH₂CO₂CH₃), 42.8 (C-4), 44.1 (C-5), 51.7 (OCH₃), 58.9 (C-3), 74.5 (C-6), 128.9 и 129.1 (*o,m*-C₆H₄Cl), 132.6 (*p*-C₆H₄Cl), 140.5 (=C-Cl), 172.0 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₀ClNO₃: С, 60.50; Н, 6.77; N, 4.70. Найдено: С, 60.61; Н, 6.65; N, 4.67.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*R*)-4,6,6-триметил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103d^а). Масло. $R_f = 0.62$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 0.85$ (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH₃-CH), 1.14 и 1.29 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.21 (дд, $J = 12.5, 12.5$ Гц, 1 H, H_{ax}C-5), 1.55 (дд, $J = 12.5, 3.7$ Гц, 1 H, H_{eq}C-5), 1.65 (м, 1 H, H_{акс}C-4), 2.26 (дд, $J = 16.1, 9.2$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.64 (дд, $J = 16.1, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.85 (ддд, $J = 9.5, 9.2, 2.9$ Гц, 1 H, H_{акс}C-3), 3.65 (с, 3 H, OCH₃), 5.55 (уш., 1 H, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT, HSQC): $\delta = 18.1$ (CH₃-CH), 22.2 и 29.2 (2 CH₃), 30.3 (C-4), 34.5 (CH₂CO₂CH₃), 44.5 (C-5), 51.7 (OCH₃), 60.6 (C-3), 74.5 (C-6), 172.3 (C=O). Вычислено для C₁₀H₁₉NO₃: C, 59.68; H, 9.62; N, 6.96. Найдено: C, 59.73; H, 9.49; N, 6.82.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-(4-метоксифенил)октагидро-2*H*-1,2-бензоксазин-3-ил]ацетат (103h^а). Белое твердое вещество. Т.пл. 75-77°C. $R_f = 0.62$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.13$ -1.32, 1.70 и 1.86 (3 м, 6 H, 1 H и 1 H, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 2.12 (дд, $J = 16.9, 8.8$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.28 (дд, $J = 16.9, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.32 (м, 1 H, HC-5), 2.83 (дд, $J = 11.7, 10.3$ Гц, 1 H, H_{акс}C-4), 3.50 (ддд, $J = 10.3, 8.8, 2.9$ Гц, 1 H, H_{акс}C-3), 3.58 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 3.96 (ддд, $J = 11.7, 5.1, 5.1$ Гц, 1 H, HC-6), 5.13 (уш., 1 H, NH), 6.84 (д, $J = 8.1$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.06 (д, $J = 8.1$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT, HSQC): $\delta = 20.0, 24.9, 25.2$ и 26.9 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 35.0 (CH₂CO₂CH₃), 40.6 (C-5), 43.3 (C-4), 51.6 (CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 59.9 (C-3), 77.6 (C-6), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.0 (*m*-C₆H₄OCH₃, уш.), 132.2 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.5 (=C-O), 172.3 (C=O). Вычислено для C₁₈H₂₅NO₄: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39. Найдено: C, 67.74; H, 8.06; N, 4.32.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,4*aR*,7*aR*)-4-фенилоктагидроциклопента[1,2]оксазин-3-ил]ацетат (103j^а). Белое твердое вещество. Т.пл. = 28-34°C. $R_f = 0.37$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.32$ -1.41, 1.45-1.59, 1.77-1.90 и 1.99-2.10 (4 м, 1 H, 2H, 2 H и 1 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.23 (м, 1 H, HC-5), 2.29 (м, 2 H, CH₂CO₂CH₃), 2.42 (дд, $J = 11.0, 10.3$ Гц, 1 H, H_{акс}C-4), 3.54 (ддд, $J = 10.3, 8.1, 5.1$ Гц, 1 H, H_{акс}C-3), 3.58 (с, 3 H, OCH₃), 4.44 (ддд, $J = 7.3, 7.3, 7.3$ Гц, 1 H, HC-6), 5.59 (уш., 1 H, NH), 7.19-7.34 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT, HSQC): $\delta = 20.9, 26.9$ и 28.2 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 36.5 (CH₂CO₂CH₃), 42.8 (C-5), 47.4 (C-4), 51.6 (OCH₃), 57.9 (C-3), 82.0 (C-6), 126.9, 128.6 и 128.7 (*o,m,p*-C₆H₅), 141.6 (*i*-

C₆H₅), 172.4 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₁NO₃: С, 69.79; Н, 7.69; N, 5.09. Найдено: С, 70.00; Н, 7.86; N, 5.13.

Метил *rel*-2-[(3*R*,4*S*,4*aR*,7*aR*)-4-фенилоктагидроциклопента[1,2]оксазин-3-ил]ацетат (103j^b). Масло. $R_f = 0.63$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.42$ -1.61 и 1.71-1.90 (2 м, 1 Н и 5 Н, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.93 (м, 1 Н, HC-5), 1.97 (дд, $J = 16.9, 10.3$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.09 (дд, $J = 16.9, 3.7$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.90 (д, $J = 4.4, 1.5$ Гц, 1 Н, Н_{экв}С-4), 3.62 (с, 3 Н, OCH₃), 3.92 (ддд, $J = 10.3, 4.4, 3.7$ Гц, 1 Н, Н_{акс}С-3), 4.61 (м, 1 Н, HC-6), 5.68 (уш., 1 Н, NH), 7.23 (т, $J = 6.6$ Гц, 1 Н, *p*-C₆H₅), 7.30 (дд, $J = 7.3, 6.6$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₅), 7.55 (д, $J = 7.3$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT, HSQC): $\delta = 21.6, 28.9$ и 30.9 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 35.1 (CH₂CO₂CH₃), 44.8 (C-5), 45.0 (C-3), 51.7 (OCH₃), 53.1 (C-3), 79.1 (C-6), 126.6, 128.3 и 129.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 142.8 (*i*-C₆H₅), 172.6 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₁NO₃: С, 69.79; Н, 7.69; N, 5.09. Найдено: С, 69.88; Н, 7.49; N, 4.90.

Метил *rel*-[(3*S*,4*S*,6*S*)-6-метокси-4-(4-метоксифенил)-6-метил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103l^a). Масло. $R_f = 0.22$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300.13 МГц): $\delta = 1.35$ (с, 3 Н, CH₃), 1.87 (дд, $J = 11.7, 13.5$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.02 (дд, $J = 4.4, 13.5$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.06 (дд, $J = 8.8, 16.1$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.35 (дд, $J = 3.7, 16.1$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.88 (ддд, $J = 4.4, 11.0, 11.7$ Гц, 1 Н, Н_{акс}С-3), 3.33 (с, 3 Н, OCH₃), 3.51 (ддд, $J = 3.7, 8.8, 11.0$ Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4), 3.61 (с, 3 Н, CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 Н, C₆H₄OCH₃), 5.49 (уш., 1 Н, NH), 6.85 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.09 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (DEPT, CDCl₃): $\delta = 21.6$ (CH₃), 35.2 (CH₂CO₂CH₃), 41.2 (C-4), 42.5 (C-5), 48.6 (OCH₃), 51.7 (CO₂CH₃), 55.2 (C₆H₄OCH₃), 58.8 (C-3), 99.2 (C-6), 114.2 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 133.7 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.5 (=C-O), 171.8 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₃NO₅: С, 62.12; Н, 7.49; N, 4.53. Найдено: С, 62.09; Н, 7.57; N, 4.68.

Метил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,6*S*)-6-этокси-4-(4-метоксифенил)-1,2-оксазин-3-ил]ацетат (103m^a). Масло. $R_f = 0.33$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.28$ (т, $J = 7.3$ Гц, 3 Н, CH₃CH₂), 1.96 (ддд, $J = 13.9, 4.4, 2.9$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.05 (дд, $J = 13.9, 11.7$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.10 (дд, $J = 16.1, 11.7$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.33 (дд, $J = 16.1, 3.7$ Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.88 (ддд, $J = 11.7, 11.7, 4.4$ Гц, 1 Н, Н_{акс}С-4), 3.55 (м, 2 Н, Н_{акс}С-3 и CH₃CH₂), 3.60 (с, 3 Н, CO₂CH₃), 3.77 (с, 3 Н, OCH₃), 3.82 (м, 1 Н, CH₃CH₂), 4.88 (д, $J = 2.9$ Гц, 1 Н, HC-6), 5.80 (уш., 1 Н, NH), 6.83 (д, $J = 8.5$ Гц, 2

H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.08 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): $\delta = 15.2$ (CH₃CH₂), 35.5 и 36.8 (C-5 и CH₂CO₂CH₃), 40.0 (C-4), 51.7 (CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 59.5 (C-3), 63.4 (CH₃CH₂), 98.0 (C-6), 114.2 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.4 (*m*-C₆H₄OCH₃), 133.7 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.6 (=C-O), 171.7 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₃NO₅: C, 62.12; H, 7.49; N, 4.53. Найдено: C, 61.56; H, 7.55; N, 4.79.

Метил *rel-2-[(3S,4S,6R)-4-(4-метоксифенил)-6-пропил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103o^a)*. Белое твердое вещество. Т. пл. 64-69°C. $R_f = 0.53$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 0.95$ (т, $J = 7.0$ Гц, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.31-1.52, 1.70-1.77, 2.02-2.12 (3 м, 3 H, 1 H и 2 H, H₂C-5 и CH₃CH₂CH₂), 2.31 (дд, $J = 16.9$, 8.4 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.38 (дд, $J = 16.9$, 4.6 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.75 (ддд, $J = 10.6$, 9.0, 4.8 Гц, 1 H, H_{акс}C-4), 3.52 (ддд, $J = 9.0$, 8.4, 4.6 Гц, 1 H, H_{акс}C-3), 3.61 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.79 (с, 3 H, OCH₃), 3.98 (м, 1 H, HC-6), 5.69 (уш., 1 H, NH), 6.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.16 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): $\delta = 14.0$ (CH₃CH₂CH₂), 19.2 (CH₃CH₂CH₂), 33.1, 35.2 и 35.7 (C-5, CH₃CH₂CH₂ и CH₂CO₂CH₃), 40.6 (C-4), 51.7 (CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 59.1 (C-3), 75.5 (C-6), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.9 (*m*-C₆H₄OCH₃), 134.4 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.4 (=C-O), 172.4 (C=O). Вычислено для C₁₇H₂₅NO₄: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Найдено: C, 65.87; H, 8.23; N, 4.36.

Метил *rel-2-[(3R,4S,6R)-4-(4-метоксифенил)-6-пропил-1,2-оксазинан-3-ил]ацетат (103o^b)*. Белое твердое вещество. Т.пл. 51-53°C, $R_f = 0.60$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 0.90$ (т, $J = 7.0$ Гц, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.25-1.47, 1.58-1.67, 1.72-1.89 (3 м, 3 H, 1 H и 2 H, H₂C-5 и CH₃CH₂CH₂), 2.08 (дд, $J = 16.9$, 3.7 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.32 (дд, $J = 16.9$, 10.3 Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 3.06 (ддд, $J = 5.1$, 4.4, 4.4 Гц, 1 H, H_{экс}C-4), 3.61 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.73 (ддд, $J = 10.3$, 4.4, 3.7 Гц, 1 H, H_{акс}C-3), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 4.11 (м, 1 H, HC-6), 5.80 (уш., 1 H, NH), 6.84 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.45 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT): $\delta = 14.0$ (CH₃CH₂CH₂), 18.8 (CH₃CH₂CH₂), 34.0 и 36.0 (C-5, CH₃CH₂CH₂ и CH₂CO₂CH₃), 40.3 (C-4), 51.6 (CO₂CH₃), 55.1 (OCH₃), 57.2 (C-3), 74.1 (C-6), 113.6 (*o*-C₆H₄OCH₃), 130.2 (*m*-C₆H₄OCH₃), 134.2 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.2 (=C-O), 172.7 (C=O). Вычислено для C₁₇H₂₅NO₄: C, 66.43; H, 8.20; N, 4.56. Найдено: C, 66.11; H, 8.47; N, 4.16.

Диметил *rel-2-[(3S,4S)-6,6-диметил-4-фенилтетрагидро-2H-1,2-оксазин-3-ил]*

метил малонат (104a^a). Масло. $R_f = 0.60$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.19$ и 1.33 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.62 (ддд, $J = 15.0, 10.0, 6.1$ Гц, 1 Н, CH_2), 1.72 (дд, $J = 13.3, 5.3$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}-5$), 1.76 (дд, $J = 13.3, 11.1$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-5$), 1.92 (ддд, $J = 15.0, 8.1, 3.2$ Гц, 1 Н, CH_2), 2.60 (ддд, $J = 11.1, 10.5, 5.3$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 3.14 (ддд, $J = 10.5, 10.0, 3.0$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-3$), 3.50 (дд, $J = 8.1, 6.1$ Гц, 1 Н, $\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.62 и 3.64 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 4.85 (уш., 1 Н, NH), 7.14 - 7.28 (м, 5 Н, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 21.5$ и 29.3 (2 CH_3), 29.5 (CH_2), 44.2 (C-5), 44.4 (C-4), 48.6 ($\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 52.5 и 52.6 (2 CO_2CH_3), 60.2 (C-3), 74.6 (C-6), 126.9 , 127.6 и 128.8 (*o,m,p*- C_6H_5), 142.1 (*i*- C_6H_5), 169.5 и 170.1 (2 C=O). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: С, 64.46; Н, 7.51; N, 4.18. Найдено: С, 64.29; Н, 7.67; N, 4.06.

Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*S*)-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметилтетрагидро-2*H*-1,2-оксазин-3-ил]метилмалонат (104b^a). Белое твердое вещество. Т.пл. 102 - 108°C . $R_f = 0.58$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.20$ и 1.33 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.61 (ддд, $J = 15.3, 9.8, 6.5$ Гц, 1 Н, CH_2), 1.71 (м, 2 Н, $\text{H}_2\text{C}-5$), 1.93 (ддд, $J = 15.3, 8.0, 2.8$, 1 Н, CH_2), 2.55 (ддд, $J = 10.7, 10.3, 10.3$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-4$), 3.09 (ддд, $J = 10.3, 9.8, 2.8$ Гц, 1 Н, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}-3$), 3.50 (дд, $J = 8.0, 6.5$ Гц, 1 Н, $\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.63 и 3.66 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 3.77 (с, 3 Н, OCH_3), 4.83 (уш., 1 Н, NH), 6.82 (д, $J = 7.9$ Гц, 2 Н, *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, $J = 7.9$ Гц, 2 Н, *m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 20.0$ и 27.8 (2 CH_3), 28.0 (CH_2), 42.1 (C-4), 42.9 (C-5), 47.1 ($\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 51.0 и 51.1 (2 CO_2CH_3), 53.7 (OCH_3), 59.0 (C-3), 73.1 (C-6), 112.7 (*o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 127.0 (*m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 132.6 (*p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 156.9 (=C-O), 168.0 и 168.7 (2 C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: С, 62.45; Н, 7.45; N, 3.83. Найдено: С, 62.90; Н, 7.88; N, 3.66.

Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*S*)-4-(4-хлорфенил)-6,6-диметилтетрагидро-2*H*-1,2-оксазин-3-ил]метилмалонат (104c^a). Масло. $R_f = 0.60$ (AcOEt : гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.19$ и 1.33 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.60 (ддд, $J = 14.7, 10.3, 6.2$ Гц, 1 Н, CH_2), 1.71 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, $\text{H}_2\text{C}-5$), 1.90 (ддд, $J = 14.7, 8.5, 3.1$ Гц, 1 Н, CH_2), 2.58 (ддд, $J = 10.3, 8.5, 8.5$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-4$), 3.10 (ддд, $J = 10.3, 10.3, 3.1$ Гц, 1 Н, $\text{HC}-3$), 3.51 (дд, $J = 8.5, 6.2$ Гц, 1 Н, $\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.64 и 3.66 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 4.80 (уш., 1 Н, NH), 7.09 и 7.27 (2 д, $J = 8.9$ Гц, 4 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 21.5$ и 29.3 (2 CH_3), 29.5 (CH_2), 43.9 (C-4), 44.2 (C-5), 48.5 ($\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 52.6 и 52.7 (2 CO_2CH_3), 60.1 (C-3), 74.6 (C-6), 129.0 (*o,m*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$),

132.6 и 140.6 (*p*-C₆H₄Cl и =C-Cl), 169.5 и 170.1 (2 C=O). Вычислено для C₁₈H₂₄ClNO₅: С, 58.46; Н, 6.54; N, 3.79. Найдено: С, 58.47; Н, 6.52; N, 3.77.

Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*R*)-4,6,6-триметилтетрагидро-2*H*-1,2-оксазин-3-ил]метил малонат (104d^а). Белое твердое вещество. Т.пл. 35-37°C. *R*_f=0.52 (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): δ = 0.91 (д, *J* = 5.9 Гц, 3 Н, CH₃CH), 1.16 и 1.25 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.26 (м, 1 Н, H_{ax}C-5), 1.50 (м, 1 Н, HC-4), 1.58 (дд, *J* = 12.5, 3.7 Гц, 1 Н, HC-5), 1.69 (ддд, *J* = 14.9, 9.6, 5.9 Гц, 1 Н, CH₂), 2.34 (ддд, *J* = 14.9, 8.5, 3.0 Гц, 1 Н, CH₂), 2.53 (ддд, 1 Н, *J* = 9.6, 9.6, 3.0 Гц, H_{ax}C-3), 3.66 (дд, *J* = 8.8, 5.9 Гц, 1 Н, HC(CO₂CH₃)₂), 3.73 и 3.74 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 5.90 (уш., 1 Н, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 18.2 (CH₃CH), 21.6 и 29.3 (2 CH₃), 29.3 (CH₂), 31.1 (C-4), 44.2 (C-5), 48.7 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.5 и 52.6 (2 CO₂CH₃), 62.1 (C-3), 74.7 (C-6), 169.8 и 170.2 (2 C=O). Вычислено для C₁₃H₂₃NO₅: С, 57.13; Н, 8.48; N, 5.12. Найдено: С, 57.22; Н, 8.29; N, 5.09.

Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-4-[4-метоксифенил]октагидро-2*H*-1,2-бензоксазин-3-ил]метил)малонат (104h^а). Белое твердое вещество. Т.пл. 127-128°C. *R*_f = 0.43 (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 1.05-1.21, 1.24-1.36, 1.65-1.68, 1.84-1.90, 2.03-2.10 [5 м, 1 Н, 4 Н, 1 Н, 1 Н, 1 Н, CH₂-группы циклогексанового кольца), 1.60 (ддд, *J* = 14.7, 9.9, 6.0 Гц, 1 Н, CH₂), 1.84 (ддд, *J* = 14.7, 8.1, 3.1 Гц, 1 Н, CH₂), 2.26 (ддд, *J* = 11.4, 5.9, 4.4 Гц, 1 Н, HC-5), 2.61 (дд, *J* = 11.4, 10.6 Гц, 1 Н, HC-4), 3.19 (ддд, *J* = 10.6, 9.9, 3.1 Гц, 1 Н, HC-3), 3.48 (дд, *J* = 8.1, 6.0 Гц, 1 Н, HC(CO₂CH₃)₂), 3.63 и 3.65 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.77 (с, 3 Н, OCH₃), 3.92 (ддд, *J* = 12.5, 5.1, 4.8 Гц, 1 Н, HC-6), 4.86 (уш., 1 Н, NH), 6.84 (д, *J* = 8.1 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.04 (д, *J* = 8.1 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): δ = 19.8, 24.1, 25.0, 26.8 и 29.9 (5 CH₂), 40.3 и 44.3 (C-4 и C-5), 48.6 (HC(CO₂CH₃)₂), 52.4 и 52.5 (2 CO₂CH₃), 55.1 (OCH₃), 61.1 (C-3), 77.5 (C-6), 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.7 (уш., *m*-C₆H₄OCH₃), 132.1 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.3 (=C-O), 169.5 и 170.1 (2 C=O). Вычислено для C₂₁H₂₉NO₆: С, 64.43; Н, 7.47; N, 3.58. Найдено: С, 64.26; Н, 7.78; N, 3.64.

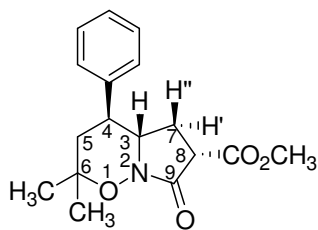
Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,6*S*)-6-этоксид-4-(4-метоксифенил)тетрагидро-2*H*-1,2-оксазин-3-ил]метилмалонат (104m^а). Белое твердое вещество. Т.пл. 54-60°C. *R*_f = 0.54 (AcOEt : гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): δ = 1.25 (т, *J* = 7.3 Гц, 3 Н, CH₃CH₂), 1.51 (ддд, *J* = 15.4, 11.0, 5.9 Гц, 1 Н, CH₂CHN), 1.91 (м, 2 Н, HC-5 и CH₂CHN), 1.98 (ддд, *J* = 13.5, 11.0, 2.8 Гц, 1 Н, HC-5), 2.67 (ддд, *J* = 11.0,

11.0, 5.2 Гц, 1 Н, $H_{\text{акс}}\text{C-4}$), 3.19 (ддд, $J = 11.0, 11.0, 2.2$ Гц, 1 Н, $H_{\text{акс}}\text{C-3}$), 3.51 (дкв, $J = 9.6, 7.3$ Гц, 1 Н, CH_3CH_2), 3.62 (м, 1 Н, $\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.62 и 3.63 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 3.73 (с и м, 4 Н, OCH_3 и CH_3CH_2), 4.81 (д, 1 Н, $J = 2.8$ Гц, HC-6), 5.25 (уш., 1 Н, NH), 6.81 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.08 (д, $J = 8.7$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 15.2$ (CH_3CH_2), 29.8 (CH_2CHN), 37.3 (C-5), 41.6 (C-4), 48.5 ($\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 52.4 и 52.5 (2 CO_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 60.1 (C-3), 63.6 (CH_3CH_2), 98.1 (C-6), 114.2 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.4 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 133.9 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 158.5 ($=\text{C-O}$), 169.5 и 170.2 (2 C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: С, 59.83; Н, 7.14; N, 3.67. Найдено: С, 59.37; Н, 7.41; N, 3.44.

Диметил *rel*-2-[(3*S*,4*S*,6*S*)-6-метокси-4-(4-метоксифенил)-6-метилтетрагидро-2*H*-1,2-оксазин-3-ил]метилмалонат (104I^a). Масло. $R_f = 0.36$ ($\text{AcOEt} : \text{гексан} = 1 : 1$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.31$ (с, 3 Н, CH_3), 1.53 (ддд, $J = 14.7, 11.0, 5.9$ Гц, 1 Н, CH_2), 1.79 (дд, $J = 13.2, 12.5$ Гц, 1 Н, HC-5), 1.94 (ддд, $J = 14.7, 12.5, 2.9$ Гц, 1 Н, CH_2), 1.98 (дд, $J = 13.2, 4.4$ Гц, 1 Н, HC-5), 2.70 (ддд, $J = 12.5, 11.0, 4.4$ Гц, 1 Н, $H_{\text{акс}}\text{C-4}$), 3.13 (ддд, $J = 11.0, 11.0, 2.9$ Гц, 1 Н, $H_{\text{акс}}\text{C-3}$), 3.29 (с, 3 Н, OCH_3), 3.65 и 3.67 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 3.71 (дд, $J = 12.5, 5.9$ Гц, 1 Н, $\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 3.77 (с, 3 Н, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 4.65 (уш., 1 Н, NH), 6.84 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): $\delta = 21.6$ (CH_3), 29.5 (CH_2), 42.7 (C-4), 43.0 (C-5), 48.5 (OCH_3), 48.6 ($\text{HC}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 52.4 и 52.5 (2 CO_2CH_3), 55.2 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 59.4 (C-3), 99.2 (C-6), 114.2 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.4 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 133.9 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 158.5 ($=\text{C-O}$), 169.5 и 170.2 (2 C=O). Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: С, 59.83; Н, 7.14; N, 3.67. Найдено: С, 60.14; Н, 7.28; N, 3.72.

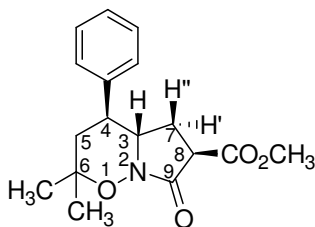
Метил 2,2-диметил-7-оксо-4-фенилгексагидро-2*H*-пирроло[1,2-*b*][1,2]оксазин-6-карбоксилат (105a). Получен в качестве побочного продукта в результате восстановления дигидрооксазина **52a** цианоборогидридом натрия в уксусной кислоте (время реакции 2 часа) и последующего хроматографического разделения. Выход: 30%. Т. пл. 109-116°C. $R_f = 0.21$ ($\text{AcOEt} : \text{гексан} = 1 : 1$). Смесь диастереомеров **105a^a** : **105a^b** = 1.5 : 1.0. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: С, 67.31; Н, 6.98; N, 4.62. Найдено: С, 67.16; Н, 7.14; N, 4.71.

***Rel*-(4*S*,4*aS*,6*S*)-105a^a.** ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.35$ и 1.37 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.79 (дд, $J = 13.7, 4.4$ Гц, 1 Н, HC-5), 1.90 (м, 1 Н, HC-5), 2.01 (ддд, $J = 13.0, 7.5, 6.6$



Гц, 1 Н, HC-7'), 2.19 (м, 1 Н, HC-7''), 2.98 (ддд, $J = 12.5$, 11.4, 4.4 Гц, 1 Н, HC-4), 3.38 (дд, $J = 9.6$, 6.6 Гц, 1 Н, HC-8), 3.59 (ддд, $J = 11.4$, 7.5, 7.5 Гц, 1 Н, HC-3), 3.72 (с, 3 Н, OCH₃), 7.10-7.30 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 21.9$ и 27.8 (2 CH₃), 24.7 (C-7), 42.6 (C-5), 44.6 (C-4), 44.8 (C-8), 52.9 (OCH₃), 57.6 (C-3), 81.1 (C-6), 127.5, 127.6, и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.4 (*i*-C₆H₅), 162.9 и 170.7 (2 C=O). Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY: *o*-C₆H₅/HC-3, HC-3/HC-7'', H7''/HC-8.

Rel-(4S,4aS,6R)-105a^b. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): $\delta = 1.35$ и 1.37 (2 с, 6 Н, 2 CH₃),



1.79 (дд, $J = 13.7$, 4.4 Гц, 1 Н, HC-5), 1.90 (м, 1 Н, HC-5), 1.95 (м, 1 Н, HC-7'), 2.29 (м, 1 Н, HC-7''), 2.76 (ддд, $J = 11.8$, 11.5, 4.4 Гц, 1 Н, HC-4), 3.43 (дд, $J = 9.7$, 3.5 Гц, 1 Н, HC-8), 3.64 (с, 3 Н, OCH₃), 3.75 (ддд, $J = 11.5$, 7.4, 7.4 Гц, 1 Н, HC-3), 7.10-7.30 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (75 МГц, CDCl₃): $\delta = 22.1$ и 27.8 (2 CH₃), 25.4 (C-7), 42.6 (C-5), 44.7 (C-4 и C-8), 52.8 (C-11), 57.9 (C-3), 80.8 (C-6), 127.5, 127.6 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.2 (*i*-C₆H₅), 162.8 и 170.1 (2 C=O). Характеристические корреляции в спектрах 2D-NOESY: *o*-C₆H₅/HC-3, HC-3/HC-7'', H7'/HC-8.

Общая процедура гидрирования 1,2-оксазинов 103 в аминспирты 99 или пирролидины 109. К раствору 1,2-оксазина 103 (1.0 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли катализатор никель Ранея (около 0.1 г в метаноле). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием при 40 атм водорода и комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь отфильтровывали от катализатора и концентрировали в вакууме. Амины 99 и 109 выделяли методом флеш-хроматографии на тонком слое силика-геля (около 2 см, элюент AcOEt : гексан = 1 : 3 → 1 : 1 → 1 : 0 → CH₃OH), продукты выходили в метанольных фракциях. Выходы представлены в Таблице 3.2.1 (продукты 99) и на Схеме 3.2.7 (продукты 109).

Метил *rel*-(3S,4S)-3-амино-6-гидрокси-6-метил-4-фенилгептаноат (99a^a). Масло. $R_f = 0.24$ (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹Н ЯМР (500 МГц, COSY, HSQC, CDCl₃): $\delta = 1.18$ (с, 6 Н, 2 CH₃), 1.91 (дд, $J = 4.6$, 14.4 Гц, 1 Н, CH₂C-OH), 2.01 (дд, $J = 9.2$, 16.4 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.16 (дд, $J = 6.3$, 14.4 Гц, 1 Н, CH₂C-OH), 2.24 (дд, $J = 2.9$, 16.3 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.77 (ддд, $J = 4.6$, 6.3, 9.3 Гц, 1 Н, CH-Ph), 3.07 (с ушир.,

3 H, NH₂ и OH), 3.22 (ддд, $J = 2.9, 9.2, 9.3$ Гц, 1 H, HC-NH₂), 3.60 (с, 3 H, OCH₃), 7.10-7.32 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (HSQC, CDCl₃): $\delta = 28.7$ и 31.9 (2 CH₃), 41.2 (CH₂CO₂CH₃), 47.8 (CH-Ph), 49.9 (CH₂C-OH), 51.6 (OCH₃), 54.2 (HC-NH₂), 69.1 (CH₂C-OH), 126.7, 127.8 и 128.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 144.9 (*i*-C₆H₅), 172.8 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₃NO₃: C 67.90, H 8.74, N 5.28. Найдено: C 67.98, H 8.84, N 5.21.

Метил *rel*-(3S,4S)-3-амино-6-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-6-метилгептаноат (99b^a). Масло. $R_f = 0.36$ (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.18$ и 1.20 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.87 (дд, $J = 14.7, 4.4$ Гц, 1 H, CH₂C-OH), 2.15 (дд, $J = 16.5, 10.7$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.18 (дд, $J = 14.7, 6.6$ Гц, 1 H, CH₂C-OH), 2.32 (дд, $J = 16.5, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.86 (ддд, $J = 9.5, 6.6, 4.4$ Гц, 1 H, CH-Ar), 3.28 (ддд, $J = 10.7, 9.5, 2.9$ Гц, 1 H, HC-NH₂), 3.59 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.76 (с, 3 H, OCH₃), 4.22 (уш., 3 H, NH₂ и OH), 6.82 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.04 (д, $J = 8.8$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): $\delta = 28.3$ и 31.8 (2 CH₃), 40.0 (CH₂CO₂CH₃), 46.1 (CH-Ar), 49.6 (CH₂C-OH), 51.7 (CO₂CH₃), 54.2 (HC-NH₂), 55.2 (OCH₃), 69.5 (C-O), 114.3 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.7 (*m*-C₆H₄OCH₃), 136.4 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.3 (=C-O), 172.7 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₅NO₄: C 65.06, H 8.53, N 4.74. Найдено: C 64.96, H 8.69, N 4.42.

Метил *rel*-(3S,4R)-3-амино-6-гидрокси-4,6-диметилгептаноат (99d^a). Масло. $R_f = 0.30$ (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 0.92$ (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH₃CH), 1.16 и 1.18 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.42 (дд, $J = 14.3, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂C-OH), 1.64 (дд, $J = 14.3, 8.6$ Гц, 1 H, CH₂C-OH), 1.69 (м, 1 H, CH₃CH), 2.28 (дд, $J = 15.8, 9.0$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.56 (дд, $J = 15.8, 3.1$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.85 (ддд, $J = 10.6, 9.0, 3.1$ Гц, 1 H, HC-NH₂), 3.15 (уш., 3 H, NH₂ и OH), 3.66 (с, 3 H, CH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): $\delta = 20.2$ (CH₃CH), 28.7 и 31.6 (2 CH₃), 34.9 (CH₃CH), 40.3 (CH₂CO₂CH₃), 50.0 (CH₂C-OH), 51.6 (CO₂CH₃), 54.1 (HC-NH₂), 68.9 (C-O), 172.9 (C=O). Вычислено для C₁₀H₂₁NO₃: C 59.09, H 10.41, N 6.89. Найдено: C 58.85, H 10.25, N 6.59.

Метил *rel*-(3S,4S)-3-амино-4-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксифенил)бутаноат (99h^a). Масло. $R_f = 0.46$ (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.03$ - 1.11 , 1.23 - 1.57 и 1.65 - 1.72 (3 м, 8 H, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 1.94 (м, 1 H, CH-CH-OH), 2.10 (дд, $J = 16.5, 8.8$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.39 (дд, $J = 16.5, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.68 (дд, $J =$

9.5, 8.1 Гц, 1 Н, *CH*-Ar), 3.57 (с, 3 Н, CO₂CH₃), 3.77 (с и м, 4 Н, *HC*-NH₂ и OCH₃), 4.27 (м, 1 Н, *CH-CH*-OH), 4.45 (уш., 3 Н, OH и NH₂), 6.81 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.01 (д, *J* = 8.5 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): δ = 20.2, 26.0, 26.2 и 33.3 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 39.1 (CH₂CO₂CH₃), 46.4 (CH-CH-OH), 49.8 (CH-Ar), 51.7 (CO₂CH₃), 52.2 (*HC*-NH₂), 55.2 (OCH₃), 65.8 (CH-CH-OH), 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 130.1 (*m*-C₆H₄OCH₃), 132.8 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.4 (=C-O), 172.8 (C=O). Вычислено для C₁₈H₂₇NO₄: С 67.26, Н 8.47, N 4.36. Найдено: С 66.52, Н 8.09, N 4.10.

Метил *rel*-(3*S*,4*S*)-3-амино-4-[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]-4-(4-метоксифенил)бутаноат (99j^a). Масло. *R_f* = 0.32 (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): δ = 1.13-1.20, 1.22-1.31, 1.34-1.55, 1.68-1.80 и 1.83-1.90 (5 м, 1 Н, 1 Н, 1 Н, 2 Н и 1 Н, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.96 (дд, *J* = 9.7, 16.4 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.04 (м, 1 Н, *CH*-CH-OH), 2.26 (дд, *J* = 2.6, 16.4 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.69 (дд, *J* = 9.0, 10.4 Гц, 1 Н, *CH*-Ph), 3.30 (уш., 3 Н, OH и NH₂), 3.52 (ддд, *J* = 9.7, 9.0, 2.6 Гц, 1 Н, CH-NH₂), 3.58 (с, 3 Н, OCH₃), 4.47 (м, 1 Н, *CH-CH*-OH), 7.09-7.31 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): δ = 21.8, 30.0 и 34.3 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 41.3 (CH₂CO₂CH₃), 51.6 (OCH₃), 52.5 (CH-Ph и *CH-CH*-OH), 53.0 (CH-NH₂), 72.2 (CH-*CH*-OH), 126.7 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 142.6 (*i*-C₆H₅), 172.9 (C=O).

Метил *rel*-(3*R*,4*S*)-3-амино-4-[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]-4-(4-метоксифенил)бутаноат (99j^b). Масло. *R_f* = 0.28 (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹Н ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): δ = 1.22-1.31, 1.34-1.55, 1.68-1.80 и 1.83-1.90 (4 м, 1 Н, 2 Н, 2 Н и 1 Н, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.22 (дд, *J* = 15.0, 9.2 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.34 (м, 1 Н, *CH*-CH-OH), 2.52 (дд, *J* = 15.0, 5.3 Гц, 1 Н, CH₂CO₂CH₃), 2.89 (дд, *J* = 11.2, 2.0 Гц, 1 Н, *CH*-Ph), 3.05 (уш., 3 Н, OH и NH₂), 3.57 (ддд, *J* = 11.2, 5.3, 2.0 Гц, 1 Н, CH-NH₂), 3.67 (с, 3 Н, OCH₃), 4.44 (м, 1 Н, *CH-CH*-OH), 7.15-7.33 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): δ = 21.6, 28.8 и 34.9 (-CH₂-CH₂-CH₂-), 39.5 (CH₂CO₂CH₃), 46.6 (CH-CH-OH), 50.5 (CH-Ph), 51.4 (CH-NH₂), 51.8 (OCH₃), 72.6 (CH-*CH*-OH), 126.7, 128.4 и 129.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 140.2 (*i*-C₆H₅), 173.1 (C=O).

Вычислено для C₁₆H₂₃NO₃: С 69.29, Н 8.36, N 5.05. Найдено: С 69.22, Н 8.46, N 5.00 (для смеси изомеров 99j).

Метил *rel*-(3*S*,4*S*,6*R*)-3-амино-6-гидрокси-4-(4-метоксифенил)нонаноат (99o^a).

Масло. $R_f = 0.39$ (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 0.86$ (т, $J = 7.0$ Гц, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.21-1.43 (м, 4 H, CH₃CH₂CH₂), 1.93 (м, 2 H, CH₂CHAr), 2.07 (дд, $J = 16.5, 9.5$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.34 (дд, $J = 16.5, 2.7$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.53 (уш., 3 H, OH и NH₂), 2.68 (ддд, $J = 8.3, 7.0, 6.2$ Гц, 1 H, CH-Ar), 3.35 (ддд, $J = 9.5, 8.3, 2.7$ Гц, 1 H, CH-NH₂), 3.62 (с и м, 4 H, CH-OH и CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 6.85 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.08 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): $\delta = 14.0$ (CH₃CH₂CH₂), 18.8 (CH₃CH₂CH₂), 39.2 (CH₃CH₂CH₂), 40.0 (CH₂CO₂CH₃), 41.0 (CH₂CHAr), 47.5 (CH-Ar), 51.6 (CO₂CH₃), 52.8 (CH-NH₂), 55.2 (OCH₃), 69.1 (CH-OH), 114.2 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.0 (*m*-C₆H₄OCH₃), 134.6 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.4 (=C-O), 172.9 (C=O).

Метил *rel*-(3*R*,4*S*,6*R*)-3-амино-6-гидрокси-4-(4-метоксифенил)нонаноат (99o^b).

¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 0.85$ (т, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH₃CH₂CH₂), 1.22-1.44 (м, 4 H, CH₃CH₂CH₂), 1.80 (ддд, $J = 14.1, 7.3, 6.6$ Гц, 1 H, CH₂CHAr), 1.93 (ддд, $J = 14.1, 8.1, 6.0$ Гц, 1 H, CH₂CHAr), 2.12 (уш., 3 H, NH₂ и OH), 2.19 (дд, $J = 16.1, 9.4$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.51 (дд, $J = 16.1, 4.4$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.73 (ддд, $J = 6.6, 6.0, 5.5$ Гц, 1 H, CH-Ar), 3.37 (ддд, $J = 9.4, 5.5, 4.4$ Гц, 1 H, CH-NH₂), 3.55 (м, 1 H, CH-OH), 3.65 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.77 (с, 3 H, OCH₃), 6.84 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT, HSQC): $\delta = 14.0$ (CH₃CH₂CH), 18.6 (CH₃CH₂CH₂), 39.0 (CH₃CH₂CH₂), 39.7 (CH₂CHAr), 39.9 (CH₂CO₂CH₃), 46.9 (CH-Ar), 51.6 (CO₂CH₃), 52.0 (CH-NH₂), 55.2 (OCH₃), 69.5 (CH-OH), 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.6 (*m*-C₆H₄OCH₃), 132.8 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.5 (=C-O), 173.0 (C=O).

Вычислено для C₁₇H₂₇NO₄: С 65.99, Н 8.80, N 4.53. Найдено: С 65.69, Н 8.61, N 4.35 (для смеси изомеров 99o).

Метил *rel*-2-(2*S*,3*S*)-3-[4-метоксифенил]тетрагидро-1*H*-пиррол-2-ил ацетат (109m).

Нестабильное масло. Охарактеризован методом ¹H и ¹³C ЯМР. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): $\delta = 1.92$ (м, 1 H, HC-4), 2.27 (м, 1 H, HC-4), 2.34 (дд, $J = 15.4, 8.8$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.40 (уш. с, 1 H, NH), 2.51 (дд, $J = 15.4, 2.9$ Гц, 1 H, CH₂CO₂CH₃), 2.70 (ддд, $J = 9.5, 9.5, 8.8$ Гц, 1 H, HC-3), 3.16 (м, 2 H, H₂C-5), 3.34 (ддд, $J = 9.5, 8.8, 2.8$ Гц, 1 H, HC-2), 3.59 (с, 3 H, CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 6.85 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.14 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT): $\delta = 34.8$ и 38.7 (CH₂CO₂CH₃), 45.6 (C-5), 50.4 (C-3), 51.5

(CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 63.0 (C-2), 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.6 (*m*-C₆H₄OCH₃), 134.2 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.4 (=C-O), 172.9 (C=O).

Общая процедура трансформация 1,2-оксазинов 104 в лактамы 107 и 113.

Стадия 1, гидрирование 1,2-оксазинов 104 в продукты 102 и 112: К раствору 1,2-оксазина **104** (1.0 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли катализатор никель Ранея (около 0.1 г в метаноле). Смесь гидрировали с постоянным перемешиванием при 40 атм водорода и комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь отфильтровывали от катализатора и концентрировали в вакууме. Промежуточные продукты **102** и **112** выделяли методом флеш-хроматографии на силика-геле (элюент AcOEt : гексан = 1 : 1 → AcOEt → CH₃OH для **102** и AcOEt : гексан = 1 : 5 → 1 : 3 → 1 : 1 → 1 : 0 для **112**).

Стадия 2, декарбоксилирование лактамов 102 и 112 по методу Крапчо [287]: Продукты **102** или **112** (0.5 ммоль) перерастворяли в ДМСО (7.0 мл), к полученному раствору добавляли NaBr (0.052 г, 0.5 ммоль) и H₂O (0.018 мл, 1.0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при слабом кипении в течение 25 минут (для **102**) или 45 минут (для **112**). Затем растворитель отгоняли в вакууме (100°C/0.5 мм.рт.ст.). Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент AcOEt : гексан = 1 : 3 → 1 : 1 → 1 : 0 → AcOEt/MeOH = 10 : 1 → 5). Выходы продуктов **107** представлены в Таблице 3.2.2, продуктов – **113** на Схеме 3.2.18 .

Rel-(5S)-5-[(1S)-3-гидрокси-3-метил-1-фенилбутил]-2-пирролидинон (107a). Т. пл. 118-121°C. *R*_f = 0.64 (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, , COSY, HSQC): δ = 1.08 и 1.21 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.51-1.70 (м, 2 H, -CH₂-CH₂-C=O), 1.96 (дд, *J* = 14.7, 6.6 Гц, 1 H, CH₂C-OH), 2.06 (дд, *J* = 14.7, 4.4 Гц, 1 H, CH₂C-OH), 2.16-2.24 (м, 2 H, -CH₂-CH₂-C=O), 2.83 (ддд, *J* = 9.6, 6.6, 4.4 Гц, 1 H, CH-Ph), 3.35 (уш., 1 H, OH), 3.77 (ддд, *J* = 9.6, 7.3, 7.3 Гц, 1 H, HC-N), 7.16-7.32 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 8.33 (уш., 1 H, NH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT, HSQC): δ = 26.8 и 30.9 (-CH₂-CH₂-), 27.9 и 31.9 (2 CH₃), 47.8 (CH-Ph), 48.3 (CH₂C-OH), 60.9 (HC-N), 70.4 (CH₂C-OH), 126.6, 128.1 и 128.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 143.4 (*i*-C₆H₅), 178.9 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₁NO₂: С, 72.84; Н, 8.56; N, 5.66. Найдено: С, 72.74; Н, 8.56; N, 5.33.

Rel-(5S)-5-{(1S)-3-гидрокси-3-метил-1-[4-метоксифенил]бутил}-2-

пирролидинон (107b). Т.пл. 128-132°C. *R*_f = 0.61 (AcOEt : CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): δ = 1.03 и 1.15 (2 с, 6 H, 2 CH₃), 1.48-1.68 (м, 2 H, -

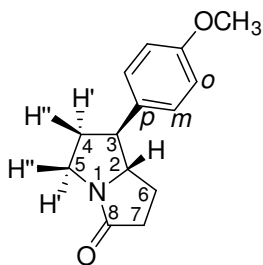
$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 1.88 (дд, $J = 14.7$, 7.0 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{C-OH}$), 1.97 (дд, $J = 14.7$, 4.0 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{C-OH}$), 2.10-2.22 (м, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.74 (ддд, $J = 9.2$, 7.0, 4.0 Гц, 1 H, CH-Ar), 3.29 (уш., 1 H, OH), 3.67 (ддд, $J = 9.2$, 7.3, 7.0 Гц, 1 H, HC-N), 3.74 (с, 3 H, OCH_3), 6.80 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 8.16 (уш., 1 H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , DEPT): $\delta = 26.5$ ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.8 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 27.9 и 31.7 (2 CH_3), 46.8 (CH-Ar), 48.0 ($\text{CH}_2\text{C-OH}$), 55.1 (OCH_3), 60.8 (HC-N), 70.3 ($\text{CH}_2\text{C-OH}$), 113.9 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 128.9 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 135.1 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 158.1 ($=\text{C-O}$), 178.8 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05. Найдено: C, 69.15; H, 8.45; N, 5.05.

Rel-(5S)-5-[(1R)-3-гидрокси-1,3-диметилбутил]-2-пирролидинон (107d). Т.пл. 59-63°C. $R_f = 0.51$ ($\text{AcOEt} : \text{CH}_3\text{OH} = 3 : 1$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 0.90$ (д, $J = 6.6$ Гц, 3 H, CH_3CH), 1.18 и 1.23 (2 с, 6 H, 2 CH_3), 1.33 (дд, $J = 14.9$, 5.1 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{C-OH}$), 1.58 (дд, $J = 14.9$, 4.8 Гц, 1 H, $\text{CH}_2\text{C-OH}$), 1.69 (м, 2 H, CH_3CH и $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.10 (м, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.28 (м, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 3.36 (ддд, $J = 8.1$, 7.7, 7.3 Гц, 1 H, HC-NH), 3.44 (уш., 1 H, OH), 8.11 (уш., 1 H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , DEPT, HSQC): $\delta = 18.3$ (CH_3CH), 26.0 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 31.3 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 28.1 и 31.7 (2 CH_3), 34.8 (CH_3CH), 48.6 ($\text{CH}_2\text{C-OH}$), 61.1 (HC-NH), 70.1 ($\text{CH}_2\text{C-OH}$), 178.5 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 64.83; H, 10.34; N, 7.56. Найдено: C, 64.67; H, 10.41; N, 7.75.

Rel-(5S)-5-{(S)-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил][4-метоксифенил]метил}-2-пирролидинон (107h). Белое твердое вещество. Т. пл. 213-218°C. $R_f = 0.61$ ($\text{AcOEt} : \text{CH}_3\text{OH} = 3 : 1$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): $\delta = 1.10$ -1.18, 1.25-1.36, 1.46, 1.54-1.69 и 1.92-2.00 (5 м, 1 H, 2 H, 1 H, 6 H и 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$, 4 CH_2 -группы циклогексанового кольца и CH-CH-OH), 2.03-2.10 (м, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.12-2.24 (м, 1 H, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.49 (дд, $J = 9.2$, 9.0 Гц, 1 H, CH-Ar), 3.78 (с, 3 H, OCH_3), 3.95 (ддд, $J = 9.0$, 7.0, 5.9 Гц, 1 H, HC-N), 3.99 (уш., 1 H, OH), 4.19 (с, 1 H, CH-CH-OH), 6.82 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 H, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.00 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 H, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.73 (уш., 1 H, NH). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , DEPT): $\delta = 19.8$, 25.3, 26.0 и 33.6 (4 CH_2 -группы циклогексанового кольца), 28.4 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.8 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 47.5 (CH-Ar), 53.4 (CH-CH-OH), 55.1 (OCH_3), 57.3 (HC-N), 66.0 (CH-CH-OH), 113.7 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.5 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 133.7 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 158.2 ($=\text{C-O}$), 178.4 (C=O). Вычислено $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C, 71.26; H, 8.31; N, 4.62. Найдено: C, 71.12; H, 8.14;

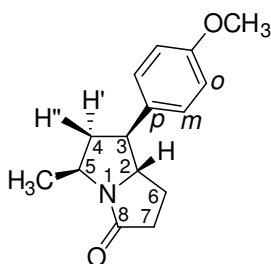
N, 4.68.

Rel-(7S,7aS)-7-(4-Метоксифенил)гексагидро-3H-пирролизин-3-он (113m).



Твердое белое вещество. Т. пл. 79-81°C. $R_f = 0.65$ (AcOEt-CH₃OH, 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, HSQC): $\delta = 1.83$ (дддд, $J = 12.8, 10.3, 9.5, 7.0$ Гц, 1 H, HC-6), 2.15-2.19 (м, 2 H, H''C-4 и HC-6), 2.42-2.53 (м, 2 H, H'C-4 и HC-7), 2.64-2.79 (м, 2 H, HC-3 и HC-7), 3.31 (дд, $J = 11.2, 10.3$ Гц, 1 H, H''C-5), 3.61 (ддд, $J = 11.2, 10.3, 8.1$ Гц, 1 H, H'C-5), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 3.89 (ддд, $J = 9.9, 7.3, 7.0$ Гц, 1 H, HC-2), 6.86 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.13 (д, $J = 8.6$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 131.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.6 (=C-O), 174.7 (C=N). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: HC-2/*m*-C₆H₄OCH₃, H''C-4/*m*-C₆H₄OCH₃, H''C-4/H''C-5, H'C-4/H'C-5. Вычислено для C₁₄H₁₇NO₂: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06. Найдено: C, 72.05; H, 7.62; N, 6.05.

Rel-(5S,7S,7aS)-7-(4-Метоксифенил)-5-метилгексагидро-3H-пирролизин-3-он (113l).



Масло. $R_f = 0.64$ (AcOEt-CH₃OH, 3 : 1). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, NOESY): $\delta = 1.34$ (д, $J = 5.9$ Гц, 3 H, CH₃), 1.75-1.90 (м, 2 H, HC-6 и H''C-4), 2.15-2.25 (дддд, $J = 13.2, 9.5, 6.6, 2.2$ Гц, 1 H, HC-6), 2.45 (ддд, $J = 16.1, 9.5, 2.2$ Гц, 1 H, HC-7), 2.63-2.78 (м, 3 H, HC-3, H'C-4 и HC-7), 3.79 (с, 3 H, OCH₃), 3.97 (ддд, $J = 9.5, 7.3, 7.3$ Гц, 1 H, HC-2), 4.01 (м, 1 H, HC-5), 6.86 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.14 (д, $J = 8.2$ Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, DEPT): $\delta = 21.3$ (CH₃), 25.4, 34.8 и 44.7 (C-4, C-6 и C-7), 49.7 и 51.3 (C-3 и C-5), 55.3 (OCH₃), 67.0 (C-2), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.1 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.0 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.6 (=C-O), 174.8 (C=O). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: *m*-C₆H₄OCH₃/HC-2, *m*-C₆H₄OCH₃/H''C-4, H''C-4/CH₃. Вычислено для C₁₅H₁₉NO₂: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Найдено: C, 73.14; H, 7.62; N, 5.43.

Общая процедура получения γ -аминокислот 108. Раствор пирролидона **107** (1.08 ммоль) и NaOH (2.16 г, 54 ммоль) в 7.6 мл смеси EtOH/H₂O (1: 1) кипятили с перемешиванием 2 часа (для **107b,d**) или 3 часа (для **107h**). Затем раствор

охлаждали до 0-5°C и по каплям добавляли уксусную кислоту (около 3.2 мл) до достижения pH 7. Полученную смесь упаривали в вакууме при 40-50°C досуха. К твердому остатку добавляли 150 мл CHCl_3 (для **108b,d**) или тетрагидрофурана (для **108h**). Смесь перемешивали при 40-50°C около 20 минут, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силика-геле (Chemapol, L 40/100, элюент $\text{AcOEt/гексан} = 1 : 3 \rightarrow \text{AcOEt} \rightarrow \text{AcOEt/CH}_3\text{OH} = 10 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 1 : 1$), в результате чего были получены аминокислоты с чистотой более 90% (ЯМР). Для аналитических целей продукты **108** перекристаллизовывали из смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ и высушивали при 90-100°C/0.2-0.5 мм. рт. ст.

Rel-(4S,5R)-4-Амино-7-гидрокси-5,7-диметил октановая кислота (108d). Белое твердое вещество. Т. пл. 151-153°C (с циклизацией в **107d**). $R_f = 0.32$ ($\text{EtOAc-CH}_3\text{OH}$, 1 : 1). ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, COSY, HSQC) δ 0.91 (д, $J = 6.8$ Гц, 3 Н, CH_3), 1.11 (с, 6 Н, 2 CH_3), 1.20 (дд, $J = 5.6, 14.5$ Гц, 1 Н, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 1.42 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.46 (дд, $J = 5.1, 14.1$ Гц, 1 Н, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 1.57 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.83 (м, 2 Н, CHCH_3 , OH), 2.17 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.29 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.89 (м, 1 Н, CHNH_2), 6.24 (уш., 3 Н, CO_2H , NH_2). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 16.8 (CH_3CH), 25.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 29.1 и 30.5 (2 CH_3), 32.6 (CHCH_3), 36.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 46.3 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 56.4 (CHNH_2), 69.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 175.6 (C=O). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: С, 59.08; Н, 10.41; N, 6.89. Найдено: С, 58.52; Н, 10.74; N, 6.84.

Rel-(4S,5S)-4-Амино-7-гидрокси-7-метил-5-(4-метоксифенил)октановая кислота (108b). Белое твердое вещество. Т. пл. 126-131°C (с циклизацией в **107b**). $R_f = 0.28$ ($\text{EtOAc-CH}_3\text{OH}$, 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, COSY, HSQC) δ 0.92 и 0.95 (2 с, 6 Н, 2 CH_3), 1.22 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.43 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.71 (дд, 1 Н, $J = 7.3, 13.9$ Гц, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 1.92 (дд, 1 Н, $J = 2.2, 13.9$ Гц, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 2.07-2.20 (м, 2 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.82 (м, 1 Н, $\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 2.89 (м, 1 Н, CHNH_2), 3.71 (с, 3 Н, OCH_3), 6.30 (уш., 4 Н, CO_2H , NH_2 , OH), 6.84 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, $o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.11 (д, $J = 8.5$ Гц, 2 Н, $m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ 27.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 28.3 и 31.5 (2 CH_3), 34.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 45.1 ($\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 46.4 ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 54.9 (OCH_3), 56.7 (CHNH_2), 69.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$), 113.7 ($o\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129.3 ($m\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 135.7 ($p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 157.6

(COCH₃), 175.6 (C=O). Вычислено для C₁₆H₂₅NO₄: С, 65.06; Н, 8.53; N, 4.74. Найдено: С, 65.07; Н, 8.42; N, 4.77.

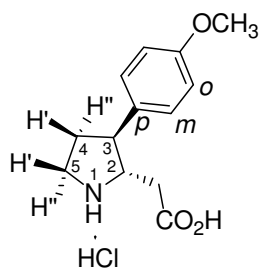
Rel-(4S,5S)-4-Амино-5-[(1R,2R)-2-гидроксициклогексил]-5-(4-метоксифенил)-пентановая кислота (108h). Белое твердое вещество. Т. пл. 130-133°C (с циклизацией в **107h**). $R_f = 0.17$ (EtOAc-CH₃OH). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, COSY, HSQC) δ 0.88, 0.99-1.11, 1.29, 1.36-1.55 и 1.72 (5 м, 1 Н, 2 Н, 1 Н, 3 Н и 1 Н, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 1.15 (м, 1 Н, CH₂CH₂CO₂H), 1.72-1.81 (м, 2 Н, CH₂CH₂CO₂H и CHCHOH), 2.13-2.23 (м, 2 Н, CH₂CH₂CO₂H), 2.74 (дд, 1 Н, $J = 3.42$, 10.7 Гц, CH-Ar), 3.39 (м, 1 Н, CHNH₂), 3.72 (3 Н, с, OCH₃), 3.96 (м, 1 Н, CHCHOH), 5.58 (уш., 4 Н, CO₂H, NH₂, OH), 6.86 (д, 2 Н, $J = 8.1$ Гц, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.08 (д, 2 Н, $J = 8.1$ Гц, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 19.7 (CH₂-группа циклогексанового кольца), 25.5 и 25.6 (2 CH₂-группы циклогексанового кольца и CH₂CH₂CO₂H), 33.4 (CH₂-группа циклогексанового кольца), 35.3 (CH₂CH₂CO₂H), 42.4 (CHCHOH), 50.5 (CH-Ar), 51.4 (CHNH₂), 54.9 (OCH₃), 64.1 (CHCHOH), 113.6 (*o*-C₆H₄OCH₃), 130.7 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.8 (*p*-C₆H₄OCH₃), 157.9 (=C-O), 175.6 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 320.1869; вычислено для [C₁₈H₂₆NO₄]⁻ 320.1856. Вычислено для 2C₁₈H₂₇NO₄•Н₂O: С, 65.43; Н, 8.54; N, 4.24. Найдено: С, 65.85; Н, 8.57; N, 4.16.

Синтез солей аминокислот 106 и 110. К раствору эфира **99b^a** или **109m** (0.5 ммоль) в воде (5.0 мл) добавляли гидроксид калия (0.28 г, 5.0 ммоль). Реакционную массу выдерживали при интенсивном перемешивании 1 час, затем добавляли водный раствор HCl (10%) до pH $\approx$ 1 и смесь упаривали досуха в вакууме. Остаток экстрагировали 50 мл CHCl₃. После упаривания экстракта были получены твердые соли аминокислот **106** (из **99b^a**) и **110** (из **109m**) с выходами 81% и 85%, соответственно.

Гидрохлорид rel-(3S,4S)-3-амино-6-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-6-метил гептановой кислоты (106). Твердое белое вещество. Т.пл. 193-197°C. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆, COSY, HSQC, 300 МГц): δ = 0.94 и 1.04 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.77 (дд, $J = 14.5$, 6.3 Гц, 1 Н, CH₂C(CH₃)₂OH), 1.99 (дд, $J = 14.5$, 4.9 Гц, 1 Н, CH₂C(CH₃)₂OH), 2.24 (дд, $J = 17.6$, 8.4 Гц, 1 Н, CH₂CO₂H), 2.48 (дд, $J = 17.6$, 3.3 Гц, 1 Н, CH₂CO₂H), 3.25 (ддд, $J = 11.7$, 6.3, 4.9 Гц, 1 Н, CH-Ar), 3.62 (м, 1 Н, CH-NH₃⁺), 3.73 (с, 3 Н, OCH₃), 4.77 (уш., 1 Н, OH), 6.89 (д, $J = 8.4$ Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.19 (д, $J = 8.4$ Гц,

2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 8.08 (уш., 3 H, NH₃⁺), 12.62 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 75 МГц, DEPT): δ = 27.9 и 31.5 (2 CH₃), 34.5 (CH₂CO₂H), 42.1 (CH-Ar), 45.7 (CH₂C(CH₃)₂OH), 52.2 (CH-NH₃⁺), 54.9 (OCH₃), 69.2 (C(CH₃)₂OH), 114.0 (*o*-C₆H₄OCH₃), 129.7 (*m*-C₆H₄OCH₃), 133.2 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.1 (=C-O), 171.8 (C=O). Вычислено для C₁₅H₂₄ClNO₄: C, 56.69; H, 7.61; N, 4.41. Найдено: C, 56.53; H, 7.86; N, 4.21.

Гидрохлорид *rel*-2-[(2*S*,3*S*)-3-(4-метоксифенил)тетрагидро-1*H*-пиррол-2-ил]уксусной кислоты (110). Твердое белое вещество. Т. пл. 181-187°C (с



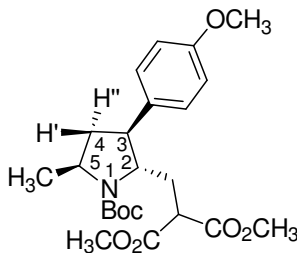
разложением). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, COSY, HSQC, NOESY, 300 МГц): δ = 2.03 (м, 1 H, H'C-4), 2.24 (м, 1 H, H''C-4), 2.46 (дд, *J* = 17.6, 2.4 Гц, 1 H, CH₂CO₂H), 2.90 (дд, *J* = 17.6, 10.3 Гц, 1 H, CH₂CO₂H), 3.04 (ддд, *J* = 11.0, 10.6, 7.3 Гц, 1 H, HC-3), 3.20 (м, 1 H, H''C-5), 3.26 (м, 1 H, H'C-5), 3.64 (уш. м, 1 H, HC-2), 3.73 (с, 3 H, OCH₃), 6.91 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.27 (д, *J* =

8.4 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃), 9.57 (уш., 2 H, NH₂⁺), 12.67 (уш., 1 H, OH). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 75 МГц, DEPT): δ = 32.0 (C-4), 34.7 (CH₂CO₂H), 43.9 (C-5), 48.0 (C-3), 55.1 (OCH₃), 60.8 (C-2), 114.2 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.8 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.1 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.6 (=C-O), 171.6 (C=O). *Характеристичные взаимодействия в спектрах 2D-NOESY*: HC-2/H'C-4, HC-3/H''C-4, H'C-4/H'C-5. Вычислено для C₁₃H₁₈ClNO₃: C, 57.46; H, 6.68; N, 5.15. Найдено: C, 57.48; H, 6.77; N, 5.10.

Гидрирование 1,2-оксазинов 104^a_{l,m} в пирролидины 111_{l,m}. В небольшую стеклянную пробирку снабженную магнитной мешалкой поместили раствор 1,2-оксазина 104^a_l или 104^a_m (0.154 г, 0.5 ммоль) в метаноле (4.0 мл) и затем катализатор никель Ранея (около 0.1 г в метаноле). Реакционный сосуд поместили в автоклав и гидрировали с постоянным перемешиванием при 20 атм водорода и 70-80°C в течение 2 часов. После удаления избыточного давления водорода реакционную смесь отфильтровали от катализатора и сконцентрировали в вакууме. Продукты выделили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент AcOEt : гексан = 1 : 5 → 1 : 3 → 1 : 1 → CH₃OH).

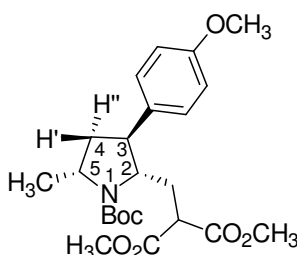
Пирролидины N-Вос-111_l. Масло. *R_f* = 0.66 (AcOEt : гексан = 1 : 1). Смесь изомеров N-Вос-111^a_l : N-Вос-111^b_l = 4.1 : 1.0. Вычислено для C₂₃H₃₃NO₇: C, 63.43; H, 7.64; N, 3.22 Найдено: C, 63.54; H, 7.71; N, 3.19.

Диметил *rel*-2-((2*S*,3*S*,5*S*)-1-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил)-5-метил-3-[4-метоксифенил]-2-пирролидин}метил)малонат (*N*-Вос-111^{*a*}). ¹H ЯМР (CDCl₃,



300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.17 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH₃), 1.49 (с, 9 Н, (CH₃)₃C-O), 1.66 (ддд, J = 13.2, 11.7, 4.4 Гц, 1 Н, Н'С-4), 2.20 (ддд, J = 13.2, 7.3, 6.6 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.40 (ддд, J = 13.9, 7.3, 4.4 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.51 (ддд, J = 13.2, 6.6, 5.1 Гц, 1 Н, Н''С-4), 2.98 (ддд, J = 11.7, 6.6, 5.1 Гц, 1 Н, НС-3), 3.52 (м, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.62 и 3.67 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 Н, OCH₃), 3.82 (м, 1 Н, НС-5), 4.14 (с уш., 1 Н, НС-2), 6.83 (д, J = 8.4 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.14 (д, J = 8.4 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 21.1 (CH₃), 28.5 ((CH₃)₃C-O), 32.8 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 41.0 (C-4), 46.4 (C-3), 49.0 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 52.4 (2 CO₂CH₃), 53.6 (C-5), 55.2 (OCH₃), 61.8 (C-2), 79.5 ((CH₃)₃C-O), 113.9 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.2 (*m*-C₆H₄OCH₃), 135.1 (*p*-C₆H₄OCH₃), 153.6 (N-C=O), 158.3 (=C-O), 169.7 (2 C=O). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: *m*-C₆H₄OCH₃/Н'С-4, Н'С-4/CH₃, *m*-C₆H₄OCH₃/НС-2, НС-3/CH₂CH(CO₂CH₃)₂.

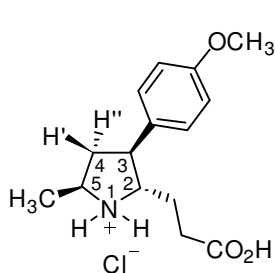
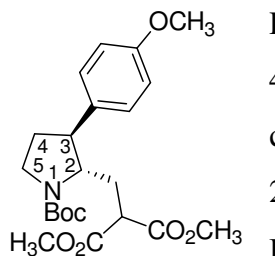
Диметил *rel*-2-((2*S*,3*S*,5*R*)-1-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил)-5-метил-3-[4-метоксифенил]-2-пирролидин}метил)малонат (*N*-Вос-111^{*b*}). ¹H ЯМР (CDCl₃,



300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.28 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH₃), 1.46 (с, 9 Н, (CH₃)₃C-O), 1.96 (ддд, J = 13.2, 11.7, 4.8 Гц, 1 Н, Н''С-4), 2.06 (ддд, J = 13.2, 7.3, 5.9 Гц, 1 Н, Н'С-4), 2.26 (м, 2 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.07 (ддд, J = 5.9, 5.9, 4.8 Гц, 1 Н, НС-3), 3.62 и 3.67 (2 с и м, 7 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂, 2 CO₂CH₃), 3.78 (с, 3 Н, OCH₃), 4.02 (с уш., 2 Н, НС-2 и НС-5), 6.81 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.04 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц): δ = 21.8 (CH₃), 28.4 ((CH₃)₃C-O), 34.7 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 40.4 (C-4), 47.7 (C-3), 48.7 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 52.4 (2 CO₂CH₃), 53.7 (C-5), 55.2 (OCH₃), 63.1 (C-2), 79.5 ((CH₃)₃C-O), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 127.9 (*m*-C₆H₄OCH₃), 135.1 (*p*-C₆H₄OCH₃), 154.0 (N-C=O), 158.3 (=C-O), 169.7 (2 C=O). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: *m*-C₆H₄OCH₃/НС-2, *m*-C₆H₄OCH₃/Н'С-4, Н'С-4/Н₃C.

Диметил *rel*-{[(2*S*,3*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-метоксифенил)пирролидин-2-ил]метил}малонат (*N*-Вос-111*m*). Масло. R_f = 0.63 (AcOEt : гексан

= 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 1.48 (с, 9 Н, 3 CH_3), 1.87 (м, J = 5.9 Гц, 1 Н, НС-4), 2.27 (дд и м, J = 6.6, 6.6 Гц, 3 Н, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ и НС-4), 3.29 (ддд, J = 5.9, 6.6, 11.0 Гц, 1 Н, НС-3), 3.69, 3.74 и 3.78 (3 с, 9 Н, 3 OCH_3), 3.04, 3.62 и 4.0 (3 м, 4 Н, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$, НС-2 и H_2C -5), 6.83 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, o - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.06 (д, J = 8.8 Гц, 2 Н, m - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3): δ = 28.4 ((CH_3) $_3\text{C}$ -O), 32.3 и 33.7 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$ и C-4), 45.6 (C-5), 48.7 и 48.9 (C-3 и $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)_2$), 52.3 и 52.5 (2 CO_2CH_3), 55.2 (OCH_3), 62.3 (C-2), 79.7 ((CH_3) $_3\text{C}$ -O), 114.2 (o - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 127.8 (m - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 135.2 (p - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 154.7 (=C-O), 158.5 (N-C=O), 168.7 и 169.5 (2 C=O). Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY: o - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3/\text{HC}$ -2. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: С 62.69, Н 7.41, N 3.32. Найдено: С 62.68, Н 7.27, N 3.21.

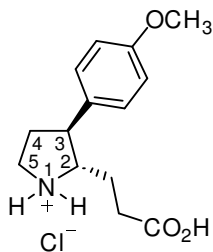


Гидрохлорид *rel*-3-[(2*S*,3*S*,5*S*)-3-(4-метоксифенил)-5-метилпирролидин-2-ил] пропионовой кислоты моногидрат (114I). К раствору пирролидинов *N*-Бос-111I (0.158 г, 0.36 ммоль, *N*-Бос-111I^a : *N*-Бос-111I^b = 4.1 : 1.0) в водном метаноле (1.5 мл CH_3OH и 4.0 мл воды) добавляли 2.0 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь выдерживали

при перемешивании в течение 24 часов при комнатной температуре, затем сконцентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в 1.5 мл воды и к раствору добавили ионообменную смолу DOWEX-50WX2-100 (0.1 г). Полученную смесь кипятили 7 часов, затем отфильтровывали от ионообменной смолы (промывали водой). Фильтрат промывали CHCl_3 (10 мл) и водную фазу упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из раствора в хлористом метиле при -78°C . Получали 0.061 г (53%) моногидрата соли **114I** в виде белого гигроскопичного порошка. Т. пл. 72 – 80°C . ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300 МГц, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.40 (д, J = 6.2 Гц, 3 Н, CH_3), 1.68–1.80 (м, 2 Н, Н'С-4) и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 1.86–1.94 (м, 1 Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.25–2.38 (м, 3 Н, Н''С-4 и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.06 (ддд, J = 11.0, 6.6, 5.9 Гц, 1 Н, НС-3), 3.33 (уш. с, H_2O), 3.53 (м, 1 Н, НС-2), 3.73 (с и м, 4 Н, НС-5 и OCH_3), 6.90 (д, J = 8.2 Гц, 2 Н, o - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 7.28 (д, J = 8.2 Гц, 2 Н, m - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 9.38 (уш. с, 2 Н, NH_2^+), 12.2 (уш. с, 1 Н, OH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 75 МГц): δ = 17.2 (CH_3), 26.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 30.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 41.4 (C-4), 49.2 (C-3), 54.2 (C-5),

55.1 (OCH₃), 63.4 (C-2), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.8 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.3 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.4 (=C-O), 173.4 (C=O). *Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY*: HC-2/*m*-C₆H₄OCH₃, HC-5/H''C-4, H''C-4/HC-3. Вычислено

для C₁₅H₂₂ClNO₃•H₂O: C, 56.69; H, 7.61; N, 4.41. Найдено: C, 56.73; H, 7.59; N, 4.44.



Гидрохлорид *rel*-3-[(2*S*,3*S*)-3-(4-метоксифенил)пирролидин-2-ил]пропионовой кислоты (114m). Раствор пирролидина *N*-Вос-

111m (0.11 г, 0.26 ммоль) в смеси CH₃OH/HCl (5.8 мл 4М водной HCl и 1.5 мл MeOH) кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов, затем упарили досуха и полученный продукт перекристаллизовали из CHCl₃. В результате была получена солянокислая соль аминокислоты **114m** в виде твердого белого кристаллического вещества. Выход: 0.06 г (80%). Т. пл. 71-74°C. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄, COSY, HSQC, NOESY): δ = 1.96 (ддд, *J* = 7.5, 7.5, 7.5 Гц, 2 H, CH₂-4), 2.14 (дддд, *J* = 9.7, 9.7, 9.7, 12.3 Гц, 1 H, CH₂CH₂CO₂H), 2.37 (ддд, *J* = 2.2, 7.0, 7.0 Гц, 2 H, CH₂CH₂CO₂H), 2.42 (м, 1 H, CH₂CH₂CO₂H), 3.09 (ддд, *J* = 7.5, 11.0 Гц, 1 H, HC-3), 3.41 (ддд, *J* = 7.5, 7.5, 9.2 Гц, 1 H, HC-5), 3.54 (ддд, *J* = 7.5, 9.7, 9.7 Гц, 1 H, HC-2), 3.56 (ддд, *J* = 7.5, 7.5, 9.2 Гц, 1 H, HC-5), 3.78 (с, 3 H, OCH₃), 4.77 (уш. с, 3 H, NH₂ и OH), 6.93 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.25 (д, *J* = 8.8 Гц, 2 H, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (метанол-d₄): δ = 25.0 (C-3), 29.7 (CH₂CH₂CO₂H), 32.3 (CH₂CH₂CO₂H), 43.5 (C-4), 48.8 (C-2), 53.9 (OCH₃), 64.6 (C-1), 113.6 (*o*-C₆H₄OCH₃), 127.8 (*m*-C₆H₄OCH₃), 130.8 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.9 (=C-O), 175.4 (2 C=O). *Характеристические взаимодействия в спектрах 2D-NOESY*: HC-3/*m*-C₆H₄OCH₃, HC-2/*m*-C₆H₄OCH₃. Вычислено для C₁₄H₂₀ClNO₃: H, 7.05; C, 58.84; N, 4.90. Найдено: H, 7.11; C, 58.80; N, 4.95.

4.8 Эксперимент к разделу 3.2.3

3-[3-Метокси-2-(метоксикарбонил)-3-оксипропил]-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин-2-нум трифлат (52b•CF₃SO₃H). К раствору дигидрооксазина **52b** (0.128 г, 0.35 ммоль) в CH₂Cl₂ (2.0 мл) прибавляли трифторметансульфокислоту (0.031 мл, 0.35 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании. Через примерно 5 минут растворитель упаривали в вакууме. В

остатке получали соль **52b**•CF₃SO₃H в виде желтоватого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ = 1.47 и 1.48 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 2.08 (дд, *J* = 13.9, 11.2 Гц, 1 Н, HC-5), 2.31 (дд, *J* = 13.9, 7.1 Гц, 1 Н, HC-5), 2.82 (дд, *J* = 15.8, 7.7 Гц, 1 Н, CH₂-C=N), 3.13 (дд, *J* = 15.8, 8.1 Гц, 1 Н, CH₂-C=N), 3.70 и 3.71 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.81 (с, 3 Н, OCH₃), 3.83 (дд, *J* = 8.1, 7.7 Гц, 1 Н, HC(CO₂CH₃)₂), 4.11 (дд, *J* = 11.2, 7.1 Гц, 1 Н, HC-4), 6.92 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.16 (д, *J* = 8.4 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃), 11.69 (уш., 1 Н, 2-NH); ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, DEPT): δ = 22.2 и 26.9 (2 CH₃), 30.6 и 38.9 (C-5 и CH₂-C=N), 40.1 (C-4), 48.1 (HC(CO₂CH₃)₂), 53.3 и 53.4 (2 CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 84.0 (C-6), 115.4 (*o*-C₆H₄OCH₃), 120.1 (кв, *J* = 317.4 Гц, CF₃), 126.2 (*m*-C₆H₄OCH₃), 129.7 (*p*-C₆H₄OCH₃), 160.0 (=C-O), 167.6 и 167.7 (2 C=O), 169.6 (C=N).

Восстановление соли 52b•CF₃SO₃H. К раствору соли **52b**•CF₃SO₃H (0.094 ммоль) в смеси хлористого метилена (0.6 мл) и метанола (0.5 мл) добавляли NaBH₃CN (0.018 г, 0.29 ммоль). Смесь выдерживали 20 минут при интенсивном перемешивании и переносили в делительную воронку, содержащую 20 мл этилацетата и 20 мл насыщенного раствора K₂CO₃. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×10 мл), органический слой промыли насыщенным раствором K₂CO₃ (10 мл), водой (10 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и упарили. По данным спектроскопии ¹H ЯМР с внутренним стандартом (трихлорэтилен) в продуктах реакции фиксируются тетрагидрооксазин **104b**^a (выход: 51%) и дигидрооксазин **52b** (выход: 25%).

4.9 Эксперимент к разделу 3.2.4

Общая методика гидрирования 5,6-дигидро-2H-1,2-оксазинов 79 в тетрагидро-1,2-оксазины 115. К раствору 1,2-оксазина **79** (0.5 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли катализатор палладий на угле (0.15 г, 5% Pd) и гидрировали при 50 атм H₂ и 40-50°C в течение 2 часов. Полученный раствор отфильтровывали от катализатора, фильтрат упаривали, и остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент AcOEt : гексан = 1 : 5 → 1 : 3 → 1 : 1). Выходы полученных продуктов **115** представлены на Схеме 3.2.23.

Диметил 2-[2-ацетил-6,6-диметил-4-фенил-1,2-оксазинан-3-ил]метилмалонат (115a^b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 119-122°C. R_f = 0.18 (AcOEt/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.37 и 1.44 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.63 (ддд, 1 Н, J = 12.0, 9.6, 3.5 Гц, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 1.70 (дд, J = 13.2, 3.7 Гц, 1 Н, HC-5), 2.11 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.21 (ддд, J = 12.0, 11.0, 5.1 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.25 (дд, J = 13.2, 13.2 Гц, 1 Н, HC-5), 3.22 (дд, J = 9.6, 5.1 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.42 (ддд, J = 13.2, 4.4, 3.7 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.65 и 3.66 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 5.01 (ддд, J = 11.0, 4.4, 3.5 Гц, 1 Н, H_{eq}C-3), 7.21-7.40 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 20.1 (CH₃C(O)), 21.9 и 28.7 (2 CH₃), 24.1 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 34.8 (C-5), 38.0 (C-4), 48.5 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 51.1 (C-3), 52.6 (2 CO₂CH₃), 80.0 (C-6), 127.1, 127.4 и 128.7 (*o,m,p*-C₆H₅), 139.4 (*i*-C₆H₅), 168.9 и 169.7 (N-C=O и 2 CO₂CH₃). Вычислено для C₂₀H₂₇NO₆: Н, 7.21; С, 63.64; N, 3.71. Найдено: Н, 7.29; С, 63.90; N, 3.53.

Диметил 2-[2-ацетил-4-(4-метоксифенил)-6,6-диметил-1,2-оксазинан-3-ил]метилмалонат (115b^b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 77-80°C. R_f = 0.14 (AcOEt/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.31 и 1.40 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.62 (м, 2 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂ и HC-5), 2.05 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.16 (м, 2 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂ и HC-5), 3.17 (дд, J = 9.4, 4.9 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.31 (ддд, J = 14.0, 4.2, 4.0 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.62 (с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.76 (с, 3 Н, OCH₃), 4.92 (ддд, J = 11.9, 4.2, 4.0 Гц, 1 Н, H_{eq}C-3), 6.84 (д, J = 8.5 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₄OCH₃), 7.11 (д, J = 8.5 Гц, 2 Н, *m*-C₆H₄OCH₃). ¹³C ЯМР (CDCl₃): δ = 20.1 (CH₃C(O)), 21.9 и 28.7 (2 CH₃), 24.0 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 35.1 (C-5), 37.2 (C-4), 48.4 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 51.2 (C-3), 52.5 (2 CO₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 80.0 (C-6), 114.1 (*o*-C₆H₄OCH₃), 128.3 (*m*-C₆H₄OCH₃), 131.5 (*p*-C₆H₄OCH₃), 158.5 (=C-O), 168.9 и 169.7 (N-C=O и 2 CO₂CH₃). Вычислено для C₂₁H₂₉NO₇: Н, 7.17; С, 61.90; N, 3.44. Найдено: Н, 7.36; С, 61.92; N, 3.52.

Диметил 2-[2-ацетил-4,6,6-триметил-1,2-оксазинан-3-ил] метил малонат (115d). Масло. Смесь 3,4-*транс*- и 3,4-*цис*-изомеров (115d^a: 115d^b = 1 : 1). R_f = 0.24 (AcOEt/гексан = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 115d^a): δ = 0.89 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH₃CH), 1.18 и 1.20 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.25 (м, 1 Н, HC-5), 1.45 (дд, J = 12.5, 1.1 Гц, 1 Н, HC-5), 1.63 (м, 1 Н, HC-4), 1.98 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.05-2.16 (м, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.23 (ддд, J = 13.9, 11.0, 2.9 Гц 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.51 (дд, J = 9.5, 4.4 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.65 и 3.68 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 4.00 (ддд, J

= 9.5, 6.6, 2.9 Гц, 1 Н, H_{ax}C-3). ¹³С ЯМР (CDCl₃, **115d^a**, избранные сигналы): δ = 31.4 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 57.4 (C-3). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, **115d^b**): δ = 1.03 (д, J = 6.6 Гц, 3 Н, CH₃CH), 1.23 (2 с, 6 Н, 2 CH₃), 1.33 (дд, J = 13.9, 4.4 Гц, 1 Н, HC-5), 1.54 (дд, J = 13.9, 2.9 Гц, 1 Н, HC-5), 2.02 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.05-2.16 (м, 3 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂ и HC-4), 3.26 (дд, J = 9.5, 5.4 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.65 и 3.68 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 4.54 (ддд, J = 11.0, 4.4, 4.4 Гц, 1 Н, H_{eq}C-3). ¹³С ЯМР (CDCl₃, **115d^b**, избранные сигналы): δ = 23.5 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 50.6 (C-3). ¹³С ЯМР (CDCl₃, оба изомера): δ = 17.5 и 19.0 (CH₃CH), 19.9 и 20.0 (CH₃C(O)), 22.0, 25.9, 27.4, 27.9, 28.3 и 30.0 (2 CH₃ и C-4), 39.2 и 40.6 (C-5), 48.3 и 48.7 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 52.6 и 52.7 (2 CO₂CH₃), 80.2 и 82.3 (C-6), 169.3, 169.4, 169.9 и 170.8 (N-C=O и 2 CO₂CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 316.1764; вычислено для [C₁₅H₂₆NO₆]⁺ 316.1755.

Диметил 2-[2-ацетил-4-фенилоктагидро-2H-1,2-бензоксазин-3-ил]метилмалонат (115g^b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 150-153°C. R_f = 0.20 (AcOEt/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.15-1.29 и 1.57-1.96 (4 м, 8 Н, 4 CH₂-группы циклогексанового кольца), 2.18 (с и м, 4 Н, CH₃C(O) и H_{eq}C-5), 2.42 (ддд, J = 14.0, 9.2, 2.6 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.54 (ддд, J = 14.0, 11.2, 5.3 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.28 (дд, J = 4.6, 4.6 Гц, 1 Н, H_{ax}C-4), 3.49 (дд, J = 9.2, 5.3 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.72 и 3.75 (2 с, 6 Н, 2 CO₂CH₃), 3.97 (м, 1 Н, H_{ax}C-6), 5.17 (ддд, J = 11.2, 4.6, 2.6 Гц, 1 Н, H_{eq}C-3), 7.25-7.42 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (CDCl₃): δ = 20.0 (CH₃C(O)), 21.1, 24.1, 25.8, 28.8 и 30.6 (4 CH₂-группы циклогексанового кольца и CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 37.9 (C-5), 46.2 (C-4), 49.7 (CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 50.3 (C-3), 52.7 (2 CO₂CH₃), 83.4 (C-6), 126.6, 128.0 и 128.5 (*o,m,p*-C₆H₅), 137.8 (*i*-C₆H₅), 169.4, 169.7 и 169.9 (N-C=O и 2 CO₂CH₃). Вычислено для C₂₂H₂₉NO₆: Н, 7.24; С, 65.49; N, 3.47. Найдено: Н, 7.53; С, 65.18; N, 3.60.

Диметил 2-[2-ацетил-4-фенилоктагидроциклопента[е][1,2] оксазин-3-ил]метилмалонат (115j^b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 117-120°C. R_f = 0.19 (AcOEt/гексан = 1 : 1). ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ = 1.73, 1.88, 1.97 и 2.13 (4 м, 1 Н, 3 Н, 1 Н и 1 Н, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.18 (с, 3 Н, CH₃C(O)), 2.22 (ддд, J = 13.8, 8.7, 2.3 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.35 (ддд, J = 13.8, 12.0, 4.8 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.42 (м, 1 Н, H_{eq}C-5), 3.34 (дд, J = 8.7, 4.8 Гц, 1 Н, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.54 (дд, J =

5.2, 5.1 Гц, 1 Н, $H_{ax}C-4$), 3.68 и 3.70 (2 с, 6 Н, 2 CO_2CH_3), 4.31 (м, 1 Н, $HC-6$), 5.03 (ддд, $J = 12.0, 5.2, 2.3$ Гц, 1 Н, $H_{eq}C-3$), 7.21-7.40 (м, 5 Н, $o,m,p-C_6H_5$). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$): $\delta = 19.9$ ($CH_3C(O)$), 22.4, 26.9, 27.0 и 30.4 ($-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$), 41.8 (C-5), 43.1 (C-4), 49.4 ($CH_2CH(CO_2CH_3)_2$), 50.9 (C-3), 52.6 (2 CO_2CH_3), 87.1 (C-6), 126.7, 128.1 и 128.5 ($o,m,p-C_6H_5$), 139.2 ($i-C_6H_5$), 169.1 и 169.9 (N-C=O и 2 CO_2CH_3). Характеристические взаимодействия в спектрах NOESY: $HC-4/HC-6$, $HC-3/HC-4$, $HC-4/HC-5$, $CH_2CH(CO_2CH_3)_2/o-C_6H_5$. Вычислено для $C_{21}H_{27}NO_6$: Н, 6.99; С, 64.77; N, 3.60. Найдено: Н, 7.23; С, 64.41; N, 3.61.

Диметил (E)-2-(2-ацетидамо-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгекс-2-ен-1-ил)малонат (116a). К раствору 1,2-оксазина **79a** (170 мг, 0.45 ммоль) в смеси метанола (10 мл) и воды (3.5 мл) добавляли последовательно трихлорид ванадия (560 мг, 2.27 ммоль), цинковую пыль (150 мг, 2.27 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0.9 мл). Смесь интенсивно перемешивали 3.5 часа, после чего переносили в смесь этилацетата (100 мл) и воды (100 мл) и интенсивно встряхивали в делительной воронке. После разделения фаз, водный слой промывали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 5 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1). Получали 131 мг (77%) енамина **116a** в виде твердого белого вещества. Т. пл. = 118-120°C. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9.03 (с, 1 Н, NH), 7.43-7.10 (м, 5 Н, $o,m,p-C_6H_5$), 3.70 (с, 6 Н, 2 OCH_3), 3.62 (т, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, $CHCH_2$), 3.13 (д, $J = 8.0$ Гц, 2 Н, $CHCH_2$), 2.63 (уш, 1 Н, OH), 2.60 (с, 2 Н, CH_2), 2.08 (с, 3 Н, $CH_3C(O)$), 1.15 (с, 6 Н, 2 CH_3). ^{13}C ЯМР (75 МГц, JMOD, $CDCl_3$) δ 169.57 и 169.30 (3 C=O), 142.19 ($i-C_6H_5$), 132.86 и 129.69 (C=C-N), 128.88, 128.28 и 126.59 ($o,m,p-C_6H_5$), 74.51 (C-O), 52.40 и 50.00 (2 OCH_3 и $CHCH_2$), 47.47 (CH_2) 30.30 (2 CH_3), 28.78 ($CHCH_2$), 23.78 ($CH_3C(O)$). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 378.1912; вычислено для $[C_{20}H_{28}NO_6]^+$ 378.1911.

Rel-диметил 2-((2R,3S)-2-ацетидамо-5-гидрокси-5-метил-3-фенилгексил)малонат (117a^b). К раствору енамида **116a** (65 мг, 0.17 мл) в метаноле (2.5 мл) добавляли катализатор Pd-C (10% Pd) и смесь гидрировали в стальном автоклаве под давлением водорода 80 атм при 70-80°C с постоянным

перемешиванием 4 часа. Затем раствор отфильтровывали от катализатора и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гексан/этилацетат = 5 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1). Получали 29 мг (45%) N-ацилированного амина **117a^b** в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (250 МГц, CDCl₃) δ 7.36-7.16 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 5.48 (д, *J* = 9.6 Гц, 1 H, NH), 4.49 (дддд, *J* = 11.1, 9.6, 4.1, 3.1 Гц, 1 H, CH-N), 3.70 (с, 3 H, OCH₃), 3.67 (с, 3 H, OCH₃), 3.36 (т, *J* = 7.0 Гц, 1 H, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 3.18-2.91 (уш., 1 H, OH), 3.07 (ддд, *J* = 7.1, 5.5, 4.1 Гц, 1 H, CH-Ph), 2.17 (ддд, *J* = 14.3, 7.0, 3.1 Гц, 1 H, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 2.02 (дд, *J* = 14.8, 7.1 Гц, 1 H, CH₂CH-Ph), 1.94 (с, 3 H, CH₃C(O)), 1.78 (дд, *J* = 14.8, 5.5 Гц, 1 H, CH₂CH-Ph), 1.64 (ддд, *J* = 14.3, 11.1, 7.0 Hz, 1 H, CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 1.19 и 1.13 (2 с, 3 H и 3 H, 2 CH₃). ¹³C ЯМР (63 МГц, CDCl₃) δ 170.81, 170.24 и 169.38 (3 C=O), 141.58 (*i*-C₆H₅), 128.67 и 127.01 (*o,m,p*-C₆H₅), 70.71 (C-O), 52.80 и 52.71 (2 OCH₃), 51.69, 49.24, 46.09 и 44.51 (CH-Ph, CH-N, CH₂CH-Ph и CH₂CH(CO₂CH₃)₂), 32.67, 31.90 и 28.24 (CH₃, CH₂CH(CO₂CH₃)₂ и CH₃C(O)), 23.26 (CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 402.1885; вычислено для [C₂₀H₂₉NO₆Na]⁺ 402.1887.

4.10 Эксперимент к разделу 3.3.1

Общая процедура синтеза тетраазаадамантанов 120. К раствору трис-оксима **10** (1 ммоль) в смеси метанола (4 мл) и воды (1 мл) при перемешивании добавляли уксусную кислоту (0.172 мл, 3 ммоль). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре в течение времени, указанного в Таблице 3.3.2 и упаривали в вакууме при комнатной температуре. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент EtOAc/гексан = 1 : 1 → EtOAc/CH₃OH = 1 : 1). Выходы продуктов представлены в Таблице 3.3.2.

3,5,7-Триметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (120a). Твердое белое вещество. Т. пл. = 150-159°C (с разложением). R_f = 0.38 (EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.16 (с, 9 H, 3 CH₃), 2.52-3.23 (уш., 6 H, 3 CH₂), 7.41-7.92 (уш., 3 H, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 20.7 (уш, 3 CH₃), 54.4 (уш, 3 CH₂), 74.2 (3 C). Вычислено для C₉H₁₈N₄O₃: C, 46.94; H, 7.82; N, 24.33. Найдено: C, 46.62; H, 7.90; N, 24.19. ИК (KBr): 489, 519, 740, 816, 971, 1015, 1073, 1192, 1322, 1368, 1453, 2818 (шир.), 2941, 2996, 3281 (шир.).

1,4,6,10-Тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (120b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 156-159°C (с разложением). Два инвертомера (ЯМР). $R_f = 0.37$ (EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 2.52-3.25$ и $3.11-3.83$ (2 уш., 6 Н, 3 CH₂), $3.81-4.24$ (уш., 3 Н, 3 СН), $8.43-8.94$ (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 49.9$ и 54.6 (2 уш, 3 CH₂), 75.6 (уш, 3 СН). Вычислено для C₆H₁₂N₄O₃: С, 38.29; Н, 6.43; N, 29.77. Найдено: С, 38.27; Н, 6.91; N, 29.11.

Метил 3-[4,6,10-тригидрокси-5,7-бис(3-метокси-3-оксопропил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-3-ил]пропаноат (120с). Масло. $R_f = 0.40$ (EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). Охарактеризован в смеси с **10с**, соотношение 9 : 1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.83-2.11$ и $2.31-2.54$ (уш., 12 Н, 3 -CH₂-CH₂-), $2.62-3.04$ (уш., 6 Н, 3 CH₂), 3.58 (с, 9 Н, 3 OCH₃), $7.81-8.04$ (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆): $\delta = 27.6$ и 28.63 (3 -CH₂-CH₂-), 52.4 (уш, 3 CH₂), 51.6 (3 OCH₃), 75.7 (уш., 3 С), 174.4 (3 C=O).

3,5,7-Триэтил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (120j). Масло. $R_f = 0.38$ (EtOAc/CH₃OH = 3 : 1). Охарактеризован в смеси с **10j**, соотношение 4 : 1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 0.81$ (т, $J = 7.4$, 9 Н, 3 CH₃CH₂), $1.63-1.82$ (уш., 6 Н, 3 CH₃CH₂), $2.7-2.9$ (уш., 6 Н, 3 CH₂), $7.5-7.7$ (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆): $\delta = 7.1$ (3 CH₃CH₂), 24.9 (3 CH₃CH₂), 54.1 (уш., 3 CH₂), 75.9 (3 С).

3,5-Диметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (120aab). Твердое белое вещество. Т. пл. = 160-164°C (с разложением). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.17$ (с, 6 Н, 2 CH₃), $2.42-3.41$ (уш., 6 Н, 2 CH₂), $3.83-4.11$ (с, 1 Н, СН), $7.84-8.02$ (с, 1 Н, NOH), $8.12-8.41$ (с, 2 Н, 2 NOH). ¹³C ЯМР (ДМСО-*d*₆): $\delta = 20.4$ (2 CH₃), $47-51$ и $53-57$ (2 уш., 3 CH₂), 74.4 (СН), 75.7 (2 С). Вычислено для C₈H₁₆N₄O₃: С, 44.44; Н, 7.46; N, 25.91. Найдено: С, 44.16; Н, 7.68; N, 25.63.

3-Бензил-5,7-диметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (120aad). Масло. $R_f = 0.12$ (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 1.19$ (с, 6 Н, 2 CH₃), $2.29-3.23$ (уш., 6 Н, 2 CH₂), 3.13 (с, 2 Н, CH₂Ph), $7.09-7.32$ (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), $7.83-8.25$ (2 уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 21.3$ (2 CH₃), 38.5 (CH₂Ph), $51-60$ (уш., 3 CH₂), 75.1 (2 С), 76.7 (С), 126.3 , 128.0 и 131.2 (*o,m,p*-C₆H₅),

137.2 (*i*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 307.1769; рассчитано для [C₁₅H₂₃N₄O₃⁺]: 307.1765.

Этил 4,6,10-тригидрокси-5,7-диметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло-3.3.1.1^{3,7}]декан-3-карбоксилат (120aah). Твердое белое вещество. Т. пл. = 87-94°C. R_f = 0.43 (EtOAc/CH₃OH = 3:1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.20 (с и м, 9 H, CH₃CH₂ и 2 CH₃), 2.41-3.54 (уш., 6 H, 3 CH₂), 4.19-4.28 (уш. м, 2 H, CH₃CH₂), 7.88-8.43 (уш., 3 H, 3 NOH). ¹³C ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 13.4 (CH₃CH₂), 20.3 (уш, 2 CH₃), 50.2 (уш., CH₂), 53.3 (уш, 2 CH₂), 60.3 (CH₃CH₂), 74.1 (уш, 2 C), 79.5 (уш, C), 161.0 (C=O). Вычислено для C₁₁H₂₀N₄O₅: C, 45.83; H, 6.99; N, 19.43. Найдено: C, 45.60; H, 6.90; N, 19.30.

Метил 3-{5-бензил-4,6,10-тригидрокси-7-метил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-3-ил}пропаноат (120acd). Белое аморфное вещество. R_f = 0.32 (EtOAc). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.19 (с, 3 H, CH₃), 2.22-2.58 (уш., 4 H, -CH₂-CH₂-), 2.55-3.63 (3 уш., 8 H, 3 CH₂N и CH₂Ph), 3.58 (с, 3 H, OCH₃), 7.01-7.42 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 7.69-8.23 (2 уш., 3 H, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 20.9 (CH₃), 27.3 и 28.5 (-CH₂-CH₂-), 37.9 (CH₂Ph), 51.2 (OCH₃), 50-61 (уш., 3 CH₂N), 74.8, 75.5 и 76.2 (3 C), 125.9, 127.5 и 130.8 (*o,m,p*-C₆H₅), 136.7 (*i*-C₆H₅), 174.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 379.1974; рассчитано для [C₁₈H₂₇N₄O₅⁺]: 379.1976.

Общая процедура синтеза четвертичных солей 122. К раствору трис-оксима **10** (2 ммоль) в смеси метанола (8 мл) и воды (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0.344 мл, 6 ммоль) и бензилбромид (514 мг, 3.0 ммоль). Реакционную массу выдерживали при 20°C в течение времени, указанного в Таблице 3.3.3, и упаривали в вакууме досуха. Остаток тритурировали EtOAc или системой EtOAc/CH₃OH (3 : 1) и высушивали в вакууме до постоянной массы. Выходы см. в Таблице 3.3.3.

1-Бензил-4,6,10-тригидрокси-3,5,7-триметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло-[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (122a). Твердое белое вещество. Т. пл. = 233-235°C (с разложением). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.22 (с, 9 H, 3 CH₃), 3.42-3.49 (уш., 6 H, 3 CH₂N⁺), 4.66 (с, 2 H, CH₂Ph), 7.49-7.73 (м, 5 H, *o,m,p*-C₆H₅), 8.43-9.01 (уш., 3 H, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 21.1 (3 CH₃), 55.5 (уш., W = 130, 3 CH₂N⁺), 67.9 (CH₂Ph), 75.8 (уш., W = 110 Гц, 3 C), 126.5 (*i*-C₆H₅), 129.4, 133.7 и 130.9 (*o,m,p*-C₆H₅). Вычислено для C₁₆H₂₅BrN₄O₃: C, 47.89; H, 6.28; N, 13.96.

Найдено: С, 47.58; Н, 6.06; N, 14.34. ИК (KBr): 524, 619 (м.), 707, 767, 793, 928, 947, 983, 988, 1202, 1206, 1371, 1390, 1447, 1473, 1636, 2943, 3248 (шир.), 3449, 3503. Для получения монокристаллов для РСА продукт перекристаллизовывали из водного метанола. Полные данные РСА продукта **122a** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 724576), а также на веб-сайте: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol9015157> [288].

1-Бензил-4,6,10-тригидрокси-4,6,10-триаза-1,4,6,10-тетраазатрицикло-[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (122b). Твердое белое вещество. Т. пл. = 215–220 °С (с разложением). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 3.42–3.89 (уш., 6 Н, 3 CH₂N⁺), 4.22–4.45 (уш., 3 Н, 3 СН), 4.74 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.41–7.69 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.69–9.23 (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 53.5 (уш., W = 135 Гц, 3 CH₂N⁺), 67.1 (CH₂Ph), 73.0 (уш., W = 90 Гц, 3 СН), 126.2 (*i*-C₆H₅), 128.9, 133.0 и 130.5 (*o,m,p*-C₆H₅). Вычислено для C₁₃H₁₉BrN₄O₃: С, 43.47; Н, 5.33; N, 15.60. Найдено: С, 43.43; Н, 5.49; N, 15.45.

1-Бензил-4,6,10-тригидрокси-3,5,7-трис(3-метокси-3-оксопропил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия хлорид (122c). Твердое белое вещество. Т. пл. = 115–119 °С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.68–2.02 и 2.42–2.73 (2 уш, 12 Н, 3 -CH₂-CH₂-), 3.32–3.45 (уш., 6 Н, 3 CH₂N⁺), 3.56 (с, 9 Н, 3 OCH₃), 4.63 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.38–7.61 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.63–8.89 (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆): δ = 25.8 и 27.2 (уш., W = 30 Гц и 30 Гц, 3 -CH₂-CH₂-), 51.3 (3 OCH₃), 52.6 (уш., W = 70 Гц, 3 CH₂N⁺), 64.9 (CH₂Ph), 76.4 (уш., W = 25 Гц, 3 С), 126.0 (*i*-C₆H₅), 129.2, 133.3 и 130.5 (*o,m,p*-C₆H₅), 173.6 (3 C=O). Вычислено для C₂₅H₃₇BrN₄O₉: С, 48.63; Н, 6.04; N, 9.07. Найдено: С, 48.67; Н, 6.32; N, 8.88.

1,3,5,7-Тетрабензил-4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (122d). Твердое белое вещество. Т. пл. = 198–200 °С (с разложением). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 2.79–3.34 (уш., 6 Н, 3 CH₂Ph), 3.25 (с, 6 Н, 3 CH₂), 4.48 (с, 2 Н, CH₂N⁺), 7.01–7.54 (м, 20 Н, 4 *o,m,p*-C₆H₅), 8.57–9.23 (уш., 3 Н, NOH). ¹³С ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆): δ = 37.9 (3 CH₂Ph), 54.9 (уш., W = 75, 3 CH₂), 67.0 (CH₂N⁺), 77.8 (уш., W = 25 Гц, 3 С), 125.6 (*i*-C₆H₅), 127.8, 130.8, 130.4, 126.6, 128.6 и 132.7 (4 *o,m,p*-C₆H₅), 134.3 (3 *i*-C₆H₅). Вычислено для C₃₄H₃₇BrN₄O₃: С, 64.86; Н, 5.92; N, 8.90. Найдено: С, 64.76; Н, 6.15; N, 8.80.

1-Бензил-3,5,7-триэтил-4,6,10-тригидрокси-1,4,6,10-

тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан-1-ия бромид (122j). Твердое белое вещество. Т. пл. = 239-240°C (с разложением). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 0.88 (т, *J* = 7.3, 9 Н, CH₃CH₂), 1.62-1.84 (уш., 6 Н, CH₃CH₂), 3.32-3.49 (уш., 6 Н, 3 CH₂N⁺), 4.66 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.54-7.70 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.21-8.63 (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-*d*₆): δ = 6.3 (3 CH₃CH₂), 25.4 (3 CH₃CH₂), 53.7 (уш., *W* = 220 Гц, 3 CH₂N⁺), 67.8 (CH₂Ph), 77.2 (уш., *W* = 30 Гц, 3 C), 126.2 (*i*-C₆H₅), 129.1, 133.2 и 130.5 (*o,m,p*-C₆H₅). Вычислено для C₁₉H₃₁BrN₄O₃: C, 51.47; H, 7.05; N, 12.64. Найдено: C, 51.41; H, 7.13; N, 12.32.

1-Бензил-4,6,10-тригидрокси-3-(3-метокси-3-оксопропил)-5,7-диметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан-1-ия бромид (122аас). Твердое белое вещество. Т. пл. = 201-206 °C (с разложением). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.22 (с, 6 Н, 2 CH₃), 1.86 и 2.53 (2 уш., 2 Н и 2 Н, -CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 3.38 (уш., 6 Н, 3 CH₂N⁺), 3.58 (с, 3 Н, OCH₃), 4.65 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.38-7.70 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.41-9.03 (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 21.1 (2 CH₃), 26.4 и 27.6 (-CH₂-CH₂-CO₂CH₃), 51.7 (OCH₃), 53-57 (уш., 3 CH₂N⁺), 67.9 (CH₂Ph), 75.7 и 77.3 (2 уш., 3 C), 126.4 (*i*-C₆H₅), 129.4, 130.9 и 133.6 (*o,m,p*-C₆H₅), 174.0 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 393.2128; рассчитано для [C₁₉H₂₉N₄O₅⁺]: 393.2132. Вычислено для C₁₉H₂₉BrN₄O₅: C, 48.21; H, 6.18; N, 11.84. Найдено: C, 47.80; H, 6.29; N, 11.67.

1-Бензил-4,6,10-тригидрокси-5,7-диметил-3-фенил-1,4,6,10-тетраазатрицикло-[3.3.1.1^{3,7}]-декан-1-ия бромид (122аае). Твердое белое вещество. Т. пл. = 234-239°C (с разложением). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.28 (с, 6 Н, 2 CH₃), 3.62 (уш., 4 Н, 2 CH₂N⁺), 3.93 (уш., 2 Н, CH₂N⁺), 4.79 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.23-7.79 (м, 10 Н, 2 *o,m,p*-C₆H₅), 8.20-8.73 (уш., 3 Н, 3 NOH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 21.1 (2 CH₃), 47-50 (уш., CH₂N⁺), 54-57 (уш., 2 CH₂N⁺), 68.5 (CH₂Ph), 76.2 (2 C), 79.6 (C), 126.5 (*i*-C₆H₅), 128.0, 128.3, 129.5, 131.0 и 133.7 (2 *o,m,p*-C₆H₅ и *i*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 383.2076; рассчитано для C₂₁H₂₇N₄O₃: 383.2078. Вычислено для C₂₁H₂₇BrN₄O₃: C, 54.43; H, 5.87; N, 12.09. Найдено: C, 54.92; H, 6.03; N, 11.84.

1,3-Дибензил-4,6,10-тригидрокси-5-(3-метокси-3-оксопропил)-7-метил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан-1-ия бромид (122acd). Твердое белое

вещество. Т. пл. = 207-210 °С (с разложением). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.23 (с, 3 Н, CH_3), 1.89 и 2.59 (уш., 4 Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.80-3.55 (4 уш., 8 Н, CH_2Ph и 3 CH_2N^+), 3.60 (с, 3 Н, OCH_3), 4.54 (с, 2 Н, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$), 7.18-7.35 и 7.40-7.54 (2 м, 10 Н, 2 *o,m,p*- C_6H_5), 7.92-9.21 (уш., 3 Н, 3 NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ = 21.2 (CH_3), 26.4 и 27.6 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$), 38.3 (CH_2Ph), 51.7 (OCH_3), 50-57 и 58-62 (2 уш., 3 CH_2N^+), 68.1 ($\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$), 76-79 (уш., 3 С), 126.2 (*i*- C_6H_5), 127.1, 128.4, 128.5, 129.3, 130.9 и 133.5 (2 *o,m,p*- C_6H_5), 134.2 (*i*- C_6H_5), 174.0 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 469.2440; рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5]^+$: 469.2445. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_5$: С, 54.65; Н, 6.05; N, 10.20. Найдено: С, 54.36; Н, 5.74; N, 10.00.

Синтез 3-боро-2,4,10-триокса-1,5,7-триадамантанов 123 из трис-оксимов 10.

К раствору трис-оксима **10** (1.0 ммоль) в метаноле (8 мл) прибавляли фенилбороновую кислоту (122 мг, 1 ммоль). Реакционную массу выдерживали при комнатной температуре 24 часа и упаривали в вакууме досуха. Остаток тритурировали этилацетатом и высушивали в вакууме (0.1 мм.рт.ст., 100°C) до постоянной массы. Выходы представлены в Таблице 3.3.3.

2,6,12-Триметил-9-фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-тетрааза-9-борапентацикло-[7.3.1. $^4\text{1},^{12}\text{0}^2,^7\text{0}^6,^{11}$]тетрадекан-1-ий-9-ид дигидрат (123а). Белое твердое вещество. Для аналитических целей и РСА образец перекристаллизовывали из смеси $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$ (1 : 1). Т. пл. = 138-144 °С (с разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 1.60 (с, 9 Н, 3 CH_3), 3.05 (с, 6 Н, 3 CH_2), 3.80-5.20 (уш., H_2O и NH), 7.09-7.20 (м, 3 Н, *m,p*- C_6H_5), 7.31-7.39 (м, 2 Н, *o*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): σ = 19.3 (3 CH_3), 59.1 (3 CH_2), 74.9 (3 С), 126.5, 126.6 и 130.0 (*o,m,p*- C_6H_5), 144.1 (С-В). ^{11}B ЯМР: (96 МГц, ДМСО- d_6): δ = 4.0 (уш., $W = 451$ Гц). ИК (KBr): 3387 (с., уш.), 3075 (сл.), 3021 (сл.), 2942 (ср.), 2602 (ср.), 2550 (ср.), 1639 (сл., уш.), 1439 (ср.), 1377 (ср.), 1328 (сл.), 1233 (с., пл.), 1202 (ср.), 1179 (ср.), 1081 (с.), 1011 (с., уш.), 948 (с., пл.), 892 (ср.), 849 (с.), 775 (сл.), 745 (с.), 706 (ср.), 626 (ср.), 563 (сл.), 526 (сл.), 496 (сл.), 462 (сл.), 420 (сл.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 315.1631, рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BN}_4\text{O}_3^-]$: 315.1637; найдено: 317.1785, рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BN}_4\text{O}_3^+]$: 317.1782. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BN}_4\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: С, 51.15; Н, 7.15; N, 15.91. Найдено: С, 50.90; Н, 7.08; N, 15.86. Полные данные РСА продукта **123а** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных

кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 1048293), а также на веб-сайте: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.5b00892> [289].

9-Фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-тетрааза-9-борапентацикло-

[7.3.1.⁴1,¹².0²,⁷.0⁶,¹¹]-тетрадекан-1-ий-9-ид (123b). Белое твердое вещество. Т. разл. ок. 200°C (без плавления). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 3.21 (с, 6 Н, 3 CH₂), 3.27 (уш., 1 Н, NH), 4.83 (с, 3 Н, 3 CH), 7.09-7.15 (м, 3 Н, *m,p*-C₆H₅), 7.33 (д, *J* = 7.9 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-d₆): δ = 53.2 (3 CH₂), 72.3 (3 CH), 126.3, 126.4 и 131.0 (*o,m,p*-C₆H₅), 144.8 (С-В). ¹¹B ЯМР: (96 МГц, ДМСО-d₆): δ = 4.3 (уш., *W* = 384 Гц). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 273.1168, рассчитано для [C₁₂H₁₄BN₄O₃⁻] 273.1167; найдено: 275.1322, рассчитано для [C₁₂H₁₆BN₄O₃⁺]: 275.1312. Вычислено для C₁₂H₁₅BN₄O₃: С, 52.59; Н, 5.52; N, 20.44. Найдено: С, 52.28; Н, 5.69; N, 20.12.

2,6,12-Трис(3-метокси-3-оксопропил)-9-фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-

тетрааза-9-борапентацикло[7.3.1.⁴1,¹².0²,⁷.0⁶,¹¹]-тетрадекан-1-ий-9-ид (123c).

Белое твердое вещество. Т. пл. = 153-155 °C (с разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 2.41-2.55 (уш., 12 Н, 3 -CH₂-CH₂-), 3.07 (уш., 7 Н, 3 CH₂ и NH), 3.59 (с, 9 Н, 3 OCH₃), 7.09-7.17 (м, 3 Н, *m,p*-C₆H₅), 7.28 (уш. д, *J* = 7.0 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО-d₆): δ = 26.5 и 26.9 (3 -CH₂-CH₂-), 51.3 (3 OCH₃), 56.1 (3 CH₂), 76.3 (3 С), 126.4, 126.5 и 130.9 (*o,m,p*-C₆H₅), 144.7 (уш., С-В), 173.5 (3 C=O). ¹¹B ЯМР: (96 МГц, ДМСО-d₆): δ = 4.0 (уш., *W* = 96 Гц). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 531.2265, рассчитано для [C₂₄H₃₂BN₄O₉⁻]: 531.2261; найдено: 533.2410, рассчитано для [C₂₄H₃₄BN₄O₉⁺]: 533.2418. Вычислено для C₂₄H₃₃BN₄O₉: С, 54.15; Н, 6.25; N, 10.52. Найдено С, 54.14; Н, 6.25; N, 10.43.

2,6,12-Трибензил-9-фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-тетрааза-9-борапентацикло

[7.3.1.⁴1,¹².0²,⁷.0⁶,¹¹]-тетрадекан-1-ий-9-ид (123d). Белое твердое вещество. Т. пл. =

141-142 °C (с разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО-d₆): δ = 2.69 (с, 6 Н, 3 CH₂N), 3.59 (с уш., 7 Н, 3 CH₂Ph и NH), 7.13-7.32 (м, 12 Н, 4 *m*- и *p*-C₆H₅), 7.42 (д, *J* = 6.9 Гц, 6 Н, 3 *o*-C₆H₅), 7.61 (д, *J* = 7.7 Гц, 2 Н, *o*-C₆H₅-В). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, HSQC, ДМСО-d₆): δ = 37.4 (3 CH₂Ph), 56.0 (3 CH₂N), 77.0 (уш., 3 С), 126.4, 126.5, 126.8, 127.6, 130.9 и 131.1 (4 *o,m,p*-C₆H₅), 135.0 (3 *i*-C₆H₅), 145.1 (уш., С-В). ¹¹B ЯМР

(96 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.9$ (уш., $W = 864$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 545.2727; рассчитано для $[C_{33}H_{34}BN_4O_3^+]$: 545.2719. Вычислено для $C_{33}H_{33}BN_4O_3$: C, 72.80; H, 6.11; N, 10.29. Найдено C, 72.91; H, 6.20; N, 10.28.

2,6,12-Триэтил-9-фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-тетрааза-9-борапентацикло

[7.3.1.1⁴,^{12.02},^{7.06},¹¹]тетрадекан-1-ий-9-ид (123j). Белое твердое вещество. Т. пл. = 140-147°C (с разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 0.92$ (т, $J = 6.8$ Гц, 9 H, 3 CH_3CH_2), 2.11-2.43 (уш., 7 H, 3 CH_3CH_2 и NH), 3.05 (с, 6 H, 3 CH_2N), 7.10-7.20 (м, 3 H, *m,p*- C_6H_5), 7.26-7.42 (м, 2 H, *o*- C_6H_5). ¹³C ЯМР (75 МГц, DEPT, ДМСО- d_6): $\delta = 6.8$ (3 CH_3CH_2), 24.3 (3 CH_3CH_2), 56.2 (3 CH_2), 77.3 (3 C), 126.3, 126.4 и 131.0 (*o,m,p*- C_6H_5), 145.3 (C-B). ¹¹B ЯМР: (96 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.6$ (уш., $W = 576$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 357.2092, рассчитано для $[C_{18}H_{26}BN_4O_3^-]$: 357.2107; найдено: 359.2243, рассчитано для $[C_{18}H_{28}BN_4O_3^+]$: 359.2252. Вычислено для $C_{18}H_{27}BN_4O_3$: C, 60.35; H, 7.60; N, 15.64. Найдено: C, 60.37; H, 7.76; N, 15.51.

2-(3-Метокси-3-оксопропил)-6,12-диметил-9-фенил-8,10,13-триокса-1,4,7,11-тетрааза-9-борапентацикло[7.3.1.1⁴,^{12.02},^{7.06},¹¹]тетрадекан-1-ий-9-ид (123аас).

Белое твердое вещество. Т. пл. = 148-152°C (с разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, HSQC, ДМСО- d_6): $\delta = 1.64$ (с, 6 H, 2 CH_3), 2.36-2.60 (м, 4 H, $-CH_2-CH_2-$), 2.98-3.23 (м, 6 H, 3 CH_2N), 3.60 (с, 3 H, CO_2CH_3), 3.90-5.46 (уш., 1 H, NH), 7.12-7.21 (м, 3 H, *m,p*- C_6H_5), 7.30-7.37 (уш. д, $J = 7.0$ Гц, 2 H, *o*- C_6H_5). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО- d_6): $\delta = 19.1$ (2 CH_3), 26.6 и 27.1 ($-CH_2-CH_2-$), 51.2 (CO_2CH_3), 56.8 (CH_2N), 58.7 (2 CH_2N), 75.1 и 75.5 (3 C), 126.4, 126.5 и 130.9 (*o,m,p*- C_6H_5), 145.0 (C-B), 173.4 (CO_2CH_3). ¹¹B ЯМР (96 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.9$ (уш., $W = 960$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 387.1848, рассчитано для $[C_{18}H_{24}BN_4O_5^-]$: 387.1848; найдено: 389.1990, рассчитано для $[C_{18}H_{26}BN_4O_5^+]$: 389.1994. Вычислено для $C_{18}H_{25}BN_4O_5$: C, 55.69; H, 6.49; N, 14.43. Найдено C, 55.16; H, 6.91; N, 14.10.

Дебензилирование солей 122 в свободные основания 120. К раствору 122 (0.2 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли K_2CO_3 (27.6 мг, 0.2 ммоль) и катализатор палладий на угле (30 мг, 10% Pd). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли водородом. Смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение времени, указанного на Схеме 3.3.6, реакционную смесь центрифугировали, центрифугат упаривали в вакууме.

3,5,7-Трибензил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (122d). Масло. $R_f = 0.8$ (EtOAc). Выделен в смеси с трис-оксимом **122d** (~ 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 2.09$ - 2.83 (уш., 6 H, 3 CH_2Ph), 2.99 - 3.64 (уш., 6 H, 3 CH_2N), 7.02 - 7.41 (м, 15 H, 3 *o,m,p*- C_6H_5), 8.31 - 8.55 (уш., 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 37.9$ (3 CH_2Ph), 54.9 (уш., $W = 75$ Гц, 3 CH_2), 77.8 (уш., $W = 25$ Гц, 3 C), 127.8 , 130.8 и 130.4 (3 *o,m,p*- C_6H_5), 134.3 (*i*- C_6H_5).

3,5-Диметил-7-фенил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-4,6,10-триол (122aae). Белое твердое вещество. Т. пл. = 102 - 115°C . $R_f = 0.68$ (EtOAc/ $\text{CH}_3\text{OH} = 3 : 1$). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 1.28$ (с, 6 H, 2 CH_3), 2.69 и 2.83 (2 уш., 6 H, 3 CH_2), 7.08 - 7.41 (м, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5), 7.98 и 8.04 (2 с, 3 H, NOH). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 21.1$ (2 CH_3), 54 - 56 (уш., 3 CH_2), 75.0 и 79.0 (3 C), 125.7 , 126.5 и 127.5 (*o,m,p*- C_6H_5), 140.5 (*i*- C_6H_5). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 293.1601 ; рассчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+]$: 293.1608 .

Восстановление четвертичных солей цинковой пылью. К раствору соли **122** (5 ммоль) в дистиллированной воде (15 мл) добавляли цинковую пыль (10 г) и нагревали на бане с ультразвуковым облучением (80 - 85°C , 37 кГц, 150 Ватт) до полной конверсии (время реакции для каждого адамантана **122** указано на Схеме 3.3.7). Реакционную смесь центрифугировали, твердые остатки промывали метанолом, объединяли с центрифугатом и упаривали в вакууме досуха. Остаток промывали смесью этилацетата с метанолом (соотношение 5 : 1) и высушивали в вакууме до постоянной массы.

1-Бензил-3,5,7-триметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (124a). Белое твердое вещество. Т. пл. = 193 - 205°C (с разл.). ^1H ЯМР (300 МГц): $\delta = 1.09$ (с, 9 H, 3 CH_3), 2.41 (с, 3 H, 3 NH), 3.21 (с, 6 H, 3 CH_2N), 4.61 (с, 2 H, CH_2Ph), 7.49 - 7.61 (с, 5 H, *o,m,p*- C_6H_5). ^{13}C ЯМР (75 МГц, DEPT): $\delta = 25.3$ (3 CH_3), 62.9 и 63.4 (3 CH_2N и CH_2Ph), 67.9 (3 C), 126.1 (*i*- C_6H_5), 128.8 , 130.3 и 133.0 (*o,m,p*- C_6H_5). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 273.2078 ; рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4^+]$: 273.2074 . Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrN}_4$: C, 54.39, H, 7.13, N, 15.86. Найдено: C, 54.48; H, 7.30, N, 15.58.

1-Бензил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (124b). Белое твердое вещество. Т. пл. = 220 - 222°C (с разл.). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 3.04$ (с, 3 H, 3 NH), 3.63 (с, 6 H, 3 CH_2N), 4.23 (с, 3 H, 3 CH), 4.66 (с, 2 H, CH_2Ph),

7.52-7.59 (с, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 59.5 и 61.3 (3 CH₂N и 3 СН), 68.1 (CH₂Ph), 126.3 (*i*-C₆H₅), 128.8, 130.3 и 133.0 (*o,m,p*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 231.1601; рассчитано для [C₁₃H₁₉N₄⁺]: 231.1604. Вычислено для C₁₃H₁₉BrN₄: С, 50.17 Н, 6.15, N, 18.00. Найдено: С, 50.11; Н, 6.35, N, 18.22. Образец для РСА получали путем кристаллизации из метанола методом изотермического упаривания. Полные данные РСА продукта **124b** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 966626), а также на веб-сайте: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo5007703>.

1,3,5,7-Тетрабензил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (124d). Белое твердое вещество. Т. пл. = 123-130 °С (с разл.). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 2.29 (с, 3 Н, 3 NH), 2.73 (с, 6 Н, 3 CH₂Ph), 3.13 (с, 6 Н, 3 CH₂N), 4.54 (с, 2 Н, N⁺CH₂Ph), 7.08-7.30 и 7.32-7.61 (2 м, 20 Н, 4 *o,m,p*-C₆H₅). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 44.4 (3 CH₂Ph), 62.2 (3 CH₂N), 65.4 (3 С), 68.1 (N⁺CH₂Ph), 126.0 (*i*-C₆H₅), 126.7, 127.9, 128.8, 130.3, 130.6 и 133.8 (4 *o,m,p*-C₆H₅), 133.0 (3 *i*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 501.3007; рассчитано для [C₃₄H₃₇N₄⁺]: 501.3013.

Синтез 1,4,6,10-тетраазаадамантанов 121. К раствору соли **124** (1 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли карбонат калия (140 мг, 1 ммоль) и катализатор палладий на угле (40 мг, 10% Pd). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли водородом. Смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 30 минут, затем реакцию смесь центрифугировали, центрифугат упаривали в вакууме. К полученному твердому веществу добавляли диэтиловый эфир, раствор фильтровали через слой целита (2 см), упаривали в вакууме и высушивали до постоянной массы. Выходы 1,4,6,10-тетраазаадамантанов **121** представлены на Схеме 3.3.7.

3,5,7-Триметил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (121a). Белое аморфное вещество. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 0.86 (с, 9 Н, 3 CH₃), 1.46 (с, 3 Н, 3 NH), 2.66 (с, 6 Н, 3 CH₂N). ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 27.2 (3 CH₃), 60.6 (3 CH₂N), 63.3 (3 С). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 183.1611; рассчитано для [C₉H₁₉N₄⁺]: 183.1604.

1,4,6,10-Тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (121b, “Изоуротропин”). Белое аморфное вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 2.45 (с, 3 Н, 3 NH), 3.17 (с, 6 Н, 3 CH₂N), 3.62 (с, 3 Н, 3 CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 57.1 (3 CH₂N), 61.5 (3 CH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 141.1132; рассчитано для [C₆H₁₃N₄⁺]: 141.1135.

3,5,7-Трибензил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (121d). Белое аморфное вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.19 (уш., 3 Н, 3 NH), 2.45 (с, 6 Н, 3 CH₂Ph), 2.69 (с, 6 Н, 3 CH₂N), 6.99-7.28 (м, 15 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 45.4 (3 CH₂Ph), 59.6 (3 CH₂N), 64.0 (3 C), 126.2, 127.8 и 130.3 (*o,m,p*-C₆H₅), 135.0 (*i*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 411.2541; рассчитано для [C₂₇H₃₁N₄⁺]: 411.2543.

4,6,10-Триацетил-1-бензил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (125b). К раствору четвертичной N-бензильной соли 1,4,6,10-тетраазаадамантиана **124b** (220 мг, 0.96 ммоль) в AcOH (6 мл), добавляли Ac₂O (1.36 мл, 14.4 ммоль) и смесь выдерживали 24 часа при комнатной температуре. Полученный раствор упаривали в вакууме, остаток тритурировали смесью этилацетата с метанолом (10 : 1) и высушивали в вакууме до постоянной массы. Получали 383 мг (92%) соли **125b** в виде твердого вещества светло-бежевого цвета. Т. пл. = 230-235°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 2.14 (с, 9 Н, 3 CH₃), 3.89 и 4.01 (2 уш., 6 Н, 3 CH₂N), 4.82 (с, 2 Н, CH₂Ph), 6.68 (с, 3 Н, 3 CH), 7.47-7.58 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 20.5 (3 CH₃), 56.6 (3 CH), 58.6 (3 CH₂N), 67.5 (CH₂Ph), 125.6 (*i*-C₆H₅), 129.1, 130.7 и 133.0 (*o,m,p*-C₆H₅), 167.9 (3 C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 357.1921; рассчитано для [C₁₉H₂₅N₄O₃⁺]: 357.1921.

1-Бензил-4-[(трет-бутоксикарбонил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]-декан-1-ия бромид (127b). К раствору четвертичной N-бензильной соли 1,4,6,10-тетраазаадамантиана **124b** (200 мг, 0.64 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)дикарбонат (1.33 мл, 6.42 ммоль). Раствор перемешивали 3 часа при комнатной температуре и затем упаривали в вакууме досуха. Остаток промывали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме до постоянной массы. Получали 248 мг соли **127b** (95%) в виде твердого белого вещества. Т. пл. = 210-214°C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь ротамеров): δ = 1.42 (с, 9 Н, C(CH₃)₃),

3.48 (с, 2 Н, 2 NH), 3.65 (с, 2 Н, CH₂N), 3.70 (с, 4 Н, 2 CH₂N), 4.22 (уш. с, $W = 8.5$ Гц, 1 Н, CH), 4.74 (с, 2 Н, CH₂Ph), 5.19 (уш. с, $W = 8.5$ Гц, 2 Н, 2 CH), 7.47-7.59 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь ротамеров): $\delta = 27.8$ и 27.9 (C(CH₃)₃), 58.7, 59.6 и 60.3 (3 CH₂N и 3 CH), 67.8 (CH₂Ph), 80.3 (C(CH₃)₃), 126.0 (*i*-C₆H₅), 128.9, 130.5 и 133.1 (*o,m,p*-C₆H₅), 152.7 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 331.2131; рассчитано для [C₁₈H₂₇N₄O₃⁺]: 331.2129. Вычислено для C₁₈H₂₇N₄O₂Br: С, 52.56 Н, 6.62, N, 13.62. Найдено: С, 52.74; Н, 6.89, N, 13.53.

1-Бензил-4,6,10-трис(3-оксобутил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия бромид (129b). К раствору четвертичной N-бензильной соли 1,4,6,10-тетраазаадамантиана **124b** (200 мг, 0.64 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метилвинилкетон (1.60 мл, 19.2 ммоль). Полученный раствор выдерживали 12 часов при комнатной температуре и упаривали в вакууме досуха. Остаток тритурировали диэтиловым эфиром и высушивали в вакууме до постоянной массы. Получали 330 мг (99%) соли **129b** в виде твердого белого вещества. Т. пл. = 185-192 °С (с разл.). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 2.07$ (с, 9 Н, 3 CH₃), 2.53 (т, $J = 6.4$ Гц, 6 Н, 3 CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.93 (т, $J = 6.4$ Гц, 6 Н, 3 CH₂CH₂C(O)CH₃), 3.45 (с, 6Н, 3 CH₂N), 3.96 (с, 3 Н, 3 CH), 4.61 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.53 (с, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 30.3$ (3 CH₃), 46.6 (3 CH₂CH₂C(O)CH₃), 56.8 (3 CH₂CH₂C(O)CH₃), 67.5 (3 CH), 68.2 (CH₂Ph), 126.5 (*i*-C₆H₅), 129.4, 130.9 и 133.4 (*o,m,p*-C₆H₅), 208.2 (3 C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 441.2858; рассчитано для [C₂₅H₃₇N₄O₃⁺]: 441.2860.

1-Бензил-4,6,10-тринитрозо-1,4,6,10-тетраазаатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-ия нитрат (131b). К раствору четвертичной N-бензильной соли 1,4,6,10-тетраазаадамантиана **124b** (150 мг, 0.48 ммоль) в AcOH (4 мл) прибавляли ^tBuONO (0.84 мл, 7.2 ммоль) при 5-10 °С с интенсивным перемешиванием. Реакционную массу выдерживали при 5-10 °С около 12 часов, после чего упаривали в вакууме досуха. Твердый остаток тритурировали этилацетатом и затем смесью этилацетата с метанолом (10 : 1), высушивали в вакууме до постоянной массы. Получали 182 мг соли **131b** (95%) в виде светло-желтых кристаллов. Т. пл. = 140-149 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): $\delta = 4.09$, 4.30, 4.43 и 4.62 (4 уш., 6 Н, 3 CH₂N), 4.87 (с, 2 Н, CH₂Ph), 7.4-7.7 (м, 5 Н, *o,m,p*-C₆H₅), 8.06 и 8.60 (2 с, 2 Н и 1 Н, 3 CH). ¹³C ЯМР (75

МГц, ДМСО- d_6): δ = 48.8 (3 CH₂N), 58-60 (3 уш, 3 CH), 68.5 и 68.7 (CH₂Ph), 125.7 (*i*-C₆H₅), 129.7, 131.4 и 133.5 (*o,m,p*-C₆H₅). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 318.1314; рассчитано для [C₁₃H₁₆N₇O₃⁺]: 318.1309. Вычислено для C₁₃H₁₆N₈O₆: C, 41.06 H, 4.24, N, 29.46. Найдено: C, 41.40; H, 4.77, N, 29.33.

Общая процедура восстановительного дебензилирования четвертичных солей 125b, 127b и 129b. К раствору четвертичной *N*-бензильной соли **125b**, **127b** или **129b** (0.25 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли карбонат калия (34 мг, 0.25 ммоль) и катализатор Pd-C (15 мг, 10% Pd). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм): 2 часа для **125b**, 1 час 45 минут для **127b**, 1 час 30 минут для **129b**. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме досуха. Твердый остаток экстрагировали этилацетатом, экстракт фильтровали, упаривали в вакууме и сушили до постоянной массы. Выходы продуктов **126b**, **128b** и **130b** представлены на Схеме 3.3.8.

4,6,10-Триацетил-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (126b). Белое твердое вещество. Т. пл. = 236-242 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 2.09 (с, 9 H, 3 CH₃), 3.18 и 3.33 (2 д, J = 13.5, 6 H, 3 CH₂N), 6.05 (с, 3 H, 3 CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ = 20.6 (3 CH₃), 54.0 (3 CH₂N), 57.4 (3 CH), 168.2 (3 C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 267.1460; рассчитано для [C₁₂H₁₉N₄O₃⁺]: 267.1452.

4-[(Трет-бутоксикарбонил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (128b). Белое стеклообразное вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , смесь ротамеров): δ = 1.41 (с, 9 H, C(CH₃)₃), 2.98 и 3.24 (2 уш., 2 H, CH₂N), 3.01 и 3.25 (2 д, J_1 = 12.6 Гц, J_2 = 12.6 Гц, 4 H, 2 CH₂N), 3.18 (с, 2 H, 2 NH), 3.55 (с, 1 H, CH), 4.64 (с, 2 H, 2 CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC, ДМСО- d_6 , смесь ротамеров): δ = 27.9 и 28.1 (C(CH₃)₃), 55.4 и 55.7 (3 CH₂N), 59.4 (CH), 60.3 и 61.9 (2 уш., W = 35 and 35 Гц, 2 CH), 78.8 и 79.4 (C(CH₃)₃), 152.7 (C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 241.1652; рассчитано для [C₁₁H₂₁N₄O₂⁺]: 241.1659.

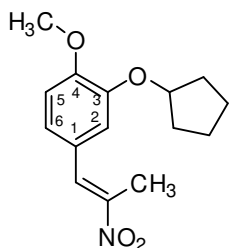
4,6,10-Трис(3-оксобутил)-1,4,6,10-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан (130b). Масло. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ = 2.07 (с, 9 H, 3 CH₃), 2.46 (м, 6 H, 3 CH₂CH₂C(O)CH₃), 2.94-3.06 (м, 12 H, 3 CH₂CH₂C(O)CH₃ и 3 CH₂N), 3.26 (с, 3 H, 3 CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ = 29.7 (3 CH₃), 42.5 (3 CH₂N), 47.5 (3

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 52.5 (3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 68.7 (3 CH), 208.2 (3 C=O). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 351.2374; рассчитано для $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3]^+$: 351.2391.

4.11 Эксперимент к разделу 3.3.2

(*E*)-2-(Циклопентилокси)-1-метокси-4-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензол (140)

[245]. К раствору 3-(циклопентилокси)-4-метоксибензальдегида **141** [290] (5.5 г, 25.0 ммоль) в $\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2$ (50 мл) добавляли NH_4OAc (1.9 г, 25.0 ммоль) и AcOH (22.5 мл). Реакционную массу перемешивали при 90°C в течение 7 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и переносили в делительную воронку, содержащую 50 мл воды и 50 мл этилацетата. После разделения слоев, водную фазу промывали этилацетатом (3×40 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл), высушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовали из CH_3OH . Получали 6.23 г (90%) нитроалкена **140** в виде кристаллов светло-желтого цвета. Т. пл. 69-73°C. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ = 1.56-1.69 и 1.76-1.98 (2 м, 2 Н



и 6 Н, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.46 (с, 3 Н, CH_3), 3.87 (с, 3 Н, OCH_3), 4.76 (м, 1 Н, HC-O), 6.91 (д, J = 8.3 Гц, 1 Н, HC-5), 6.95 (с, 1 Н, HC-2), 7.04 (д, J = 8.3 Гц, 1 Н, HC-6), 8.02 (с, 1 Н, $=\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , DEPT): δ = 14.0 (CH_3), 24.0 и 32.7 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 55.9 (OCH_3), 80.5 (HC-O), 111.6 (C-5), 116.3 (C-2), 123.9 (C-6), 124.7 (C-1), 133.9 ($=\text{CH}$), 145.5, 147.6 и 151.7 ($=\text{C-NO}_2$, C-3 и C-4). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: Н, 6.91; С, 64.97; N, 5.05. Найдено: Н, 6.82; С, 64.93; N, 5.14.

Виниловый эфир транс-2-фенилциклогексанола 142 ((1*R*,2*S*)-**142** [291], (1*S*,2*R*)-**142** [292], *rac*-**142** [293]). Этилвиниловый эфир (18 мл) добавляли при перемешивании к смеси (+)- или (-)- или (+/-)-2-фенилциклогексанола [294-297] (1.00 г, 5.68 ммоль) и $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (0.56 г, 1.73 ммоль). Смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 часов. Получившийся раствор фильтровали через слой оксида алюминия оксида алюминия (диаметр = 3.5 см, высота = 4 см) для отделения от ацетата ртути, промывали гексаном. Фильтрат упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на оксида алюминия (элюент – гексан). В

результате получали 0.81 г (72%) винилового эфира 2-фенилциклогексанола с чистотой >95% (по ^1H ЯМР с добавлением стандарта). Элюирование системой гексан-этилацетат (3 : 1) давало 0.20 г (20 %) непрореагировавшего 2-фенилциклогексанола. ^1H ЯМР спектры продуктов (1*R*,2*S*)-**142**, (1*S*,2*R*)-**142** и *rac*-**142** согласуются с литературными данными [291].

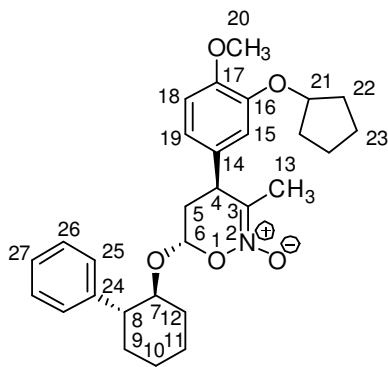
4-[3-(Циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]-3-метил-6-[(2-фенилциклогексил)окси]-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин 2-оксид (132). Раствор нитроалкена **140** (0.39 г, 1.4 ммоль) и хирального или рацемического винилового эфира **142** (0.37 г, 1.83 ммоль) в CH_2Cl_2 (18.5 мл) охлаждали до -90°C (ацетон/жидкий азот) и затем по каплям добавляли SnCl_4 (0.165 мл, 0.368 г, 1.4 ммоль) в атмосфере сухого аргона при интенсивном перемешивании. Получившийся темно-окрашенный раствор перемешивали при той же температуре в течение 10 минут после чего выливали в смесь AcOEt (200 мл) и насыщенного раствора K_2CO_3 (200 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором NaCl (100 мл). Водный слой промывали AcOEt (2×50 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Рацемический продукт *rac*-**132^a** был выделен перекристаллизацией из смеси Et_2O /гексан = 5 : 1 (0.40 г чистого *rac*-**132^a**). Маточник упаривали и подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с предварительным нанесением. В результате было выделено 51 мг *rac*-**132^a** и 36 мг *rac*-**132^b** (элюент AcOEt /гептан = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1). Общий выход нитронатов **132^a** + **132^b**: 75% (в расчете на нитроалкен), 57% (в расчете на виниловый эфир), соотношение **13**/**13'** = 13 : 1. Хиральные нитронаты (+)-**132^a** и (–)-**132^a**, которые не удавалось закристаллизовать, отделяли от минорных изомеров **132^b** и других примесей колоночной хроматографией на силикагеле.

Основной изомер 132^a. R_f = 0.33 (гексан/ EtOAc = 1 : 1).

Rac-**132^a** (получен из *rac*-**142**). Т. пл. $110\text{--}114^\circ\text{C}$ (кристаллизуется из Et_2O /гексан).

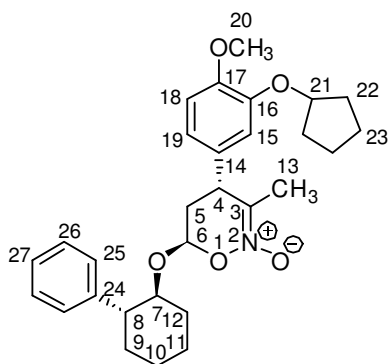
(+)-(4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**132^a** (получен из (+)-**142**). Белое стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} = +243.0^\circ$ (CH_2Cl_2 , c = 1, 28°C).

(–)-(4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**132^a** (получен из (–)-**142**). Белое стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} = -235.6^\circ$ (CH_2Cl_2 , c = 1, 21°C).



^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.24 (ддд, $J = 11.8$, 11.0, 8.3 Гц, 1 H, 12- CH_{ax}), 1.30 (с, 3 H, 13- CH_3), 1.32-1.58 (м, 1 H, 11-CH), 1.59-1.64 (м, 2 H, 23-CH), 1.78-1.89 (м, 11 H, 9- CH_2 , 10- CH_2 , 11-CH, 22- CH_2 и 23-CH), 1.92 (ддд, $J = 12.9$, 11.1, 2.3 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 2.01 (ддд, $J = 12.9$, 8.7, 1.7 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 2.36 (ддд, $J = 11.8$, 4.0, 3.1 Гц, 1 H, 12- CH_{eq}), 2.61 (ддд, $J = 12.2$, 10.7, 3.3 Гц, 1 H, 8- CH_{ax}), 3.11 (дд, $J = 11.1$, 8.7 Гц, 1 H, 4- CH_{ax}), 3.80 (с, 3 H, 20- CH_3), 4.19 (ддд, $J = 11.0$, 10.7, 4.0 Гц, 1 H, 7- CH_{ax}), 4.70 (м, 1 H, 21-CH), 5.53 (дд, $J = 2.3$, 1.7 Гц, 1 H, 6- CH_{eq}), 6.47 (д, $J = 1.8$ Гц, 1 H, 15-CH), 6.54 (дд, $J = 8.2$, 1.8 Гц, 1 H, 19-CH), 6.75 (д, $J = 8.2$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 1 H, 27-CH), 7.28 (д, $J = 7.2$ Гц, 2 H, 25-CH), 7.33 (дд, $J = 7.2$, 7.1 Гц, 2 H, 26-CH). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, HSQC): 17.2 (13-C), 24.0 (9-C), 24.6 (23-C), 26.2 (10-C), 30.2 (12-C), 32.7 и 32.8 (22-C), 33.9 и 34.2 (5-C и 11-C), 39.5 (4-C), 51.1 (8-C), 56.2 (20-C), 76.1 (7-C), 80.6 (21-C), 95.1 (6-C), 112.4 (18-C), 114.7 (15-C), 120.5 (19-C), 123.1 (C-3), 126.1 (27-C), 127.7 (25-C), 128.3 (26-C), 132.4 (14-C), 144.3 (24-C), 148.2 и 149.7 (16-C и 17-C). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 480.2734; рассчитано для $[\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{NO}_5]^+$: 480.2744. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_5$: C, 72.62; H, 7.78; N, 2.92. Найдено: C, 72.45; H, 7.96; N, 2.89.

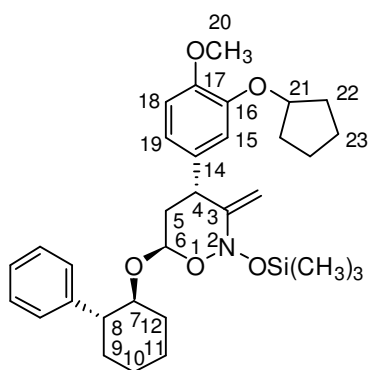
Минорный изомер 132^b. *Rac*-132^b (получен из *rac*-142). Масло. $R_f = 0.43$ (гексан/ЕtОAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.34 (м, 1 H, 11-CH), 1.54-



1.64 и 1.84-1.95 (2 м, 10 H, 10- CH_2 , 22- CH_2 и 23- CH_2), 1.48 (м, 1 H, 12-CH), 1.60 (м, 1 H, 9-CH), 1.65 (ддд, $J = 11.7$, 10.5, 2.8 Гц, 1 H, 5- CH_{ax}), 1.72 (ддд, $J = 11.7$, 8.5, 2.0 Гц, 1 H, 5- CH_{eq}), 1.79 (м, 1 H, 11-CH), 1.82 (с, 3 H, 13- CH_3), 1.92 (м, 1 H, 9-CH), 2.23 (м, 1 H, 12-CH), 2.57 (ддд, $J = 12.5$, 10.9, 3.6 Гц, 1 H, 8- CH_{ax}), 3.65 (дд, $J = 10.5$, 8.5 Гц, 1 H, 4- CH_{ax}), 3.83 (с, 3 H, 20- CH_3), 3.86 (м, 1 H, 7-CH), 4.48 (дд, $J = 2.8$, 2.0 Гц, 1 H, 6- CH_{eq}), 4.72 (м, 1 H, 21-CH), 6.56 (д, $J = 2.0$ Гц, 1 H, 15-CH), 6.64 (дд, $J = 8.1$, 2.0 Гц, 1 H, 19-CH), 6.78 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.16-7.30 (2 м, 5 H, 25-CH, 26-CH и 27-CH). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, HSQC): 17.4 (13-C), 24.0 (9-C), 25.2 (23-C), 25.8 (11-C), 32.7 (10-C), 32.8 (22-C), 34.0 (5-C), 34.3

(12-C), 40.2 (4-C), 51.6 (8-C), 56.2 (20-C), 80.6 (21-C), 82.8 (7-C), 101.6 (6-C), 112.4 (18-C), 114.6 (15-C), 120.4 (19-C), 123.6 (C-3), 126.7 (27-C), 127.9 (25-C), 128.4 (26-C), 132.5 (14-C), 143.9 (24-C), 148.3 и 149.7 (16-C и 17-C). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 480.2747; рассчитано для $[C_{29}H_{38}NO_5]^+$: 480.2744.

Rel-(4S,6S)-4-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил)-3-метилен-6-((1S,2R)-2-фенилциклогексилокси)-2-(триметилсилилокси)морфолин (133). К раствору хирального или рацемического нитроната **132^a** (0.20 г, 0.416 ммоль) и Et₃N (0.12 мл, 0.92 ммоль) в CH₂Cl₂ (4.8 мл) добавляли Me₃SiBr (0.12 мл, 1.0 ммоль) при -78°С в атмосфере сухого аргона. Смесь выдерживали 60 часов при -78°С, затем разбавляли гексаном (5 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь гексана (50 мл) и 0.25 М водного раствора NaHSO₄ (50 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали гексаном (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток высушивали в вакууме до постоянной массы. В результате получали 0.202 г (88%) бис(окси)енамина **133** в виде бесцветного масла, нестабильного при комнатной температуре. ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY,



HSQC): 0.31 (с, 9 H, (CH₃)₃Si), 1.25-1.47, 1.50-1.63 и 1.72-2.00 (3 м, 16 H, CH-5, CH₂-9, CH₂-10, CH₂-11, CH-12, CH₂-22, CH₂-23), 2.10 (ддд, *J* = 12.0, 8.9 Гц, 4.3, 1 H, HC-5), 2.40 (м, 1 H, HC-12), 2.67 (ддд, *J* = 11.5, 10.3, 2.9 Гц, 1 H, H_{ax}C-8), 3.53 (уш. с, 1 H, HC-4), 3.84 (с, 3 H, OCH₃), 3.94 (уш. с, 1 H, HC-13), 4.09 (ддд, *J* = 10.3, 10.1, 3.5 Гц, 1 H, H_{ax}C-7), 4.75 (уш. м, 2 H, HC-13 и HC-21), 5.42 (дд, *J* = 4.6, 4.3 Гц, 1 H, H_{eq}C-6), 6.68 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 H, HC-19), 6.69 (с, 1 H, HC-15), 6.81 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 H, HC-18), 7.19-7.37 (м, 5 H, *o*-,*m*-,*p*-C₆H₅). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, HSQC): -0.51 (CH₃)₃Si), 24.0, 24.8 и 26.2 (C-9, C-10 и C-23), 30.6 (C-12), 32.8 (C-22), 34.5 и 36.9 (C-5 и C-11), 40.0 (уш., C-4), 50.2 (C-8), 56.1 (OCH₃), 76.2 (C-7), 80.4 (C-21), 93.9 (C-6), 96.9 (уш., C-13), 111.9 (C-18), 116.0 (C-15), 120.7 (C-19), 125.8, 127.9 и 128.0 (*o*-,*m*-,*p*-C₆H₅), 132.3 (уш., C-14), 144.2 (*i*-C₆H₅), 147.4 и 149.0 (C-16 и C-17), 159.3 (уш., C-3). ²⁹Si ЯМР (CDCl₃, 59.63 МГц): 26.0. Масс-

спектр высокого разрешения, найдено: 552.3136; рассчитано для $[\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NO}_5\text{Si}^+]$: 552.3140.

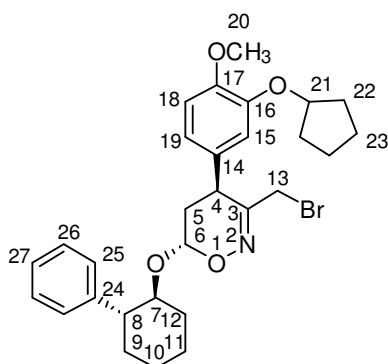
3-(Бромометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-{(2-фенилциклогексил)окси}-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин (143). К раствору хирального или рацемического нитроната **132^a** (1.0 г, 2.09 ммоль) и Et_3N (0.43 мл, 3.1 ммоль) в MeCN (6.0 мл) добавляли Me_3SiBr (1.37 мл, 10.4 ммоль) при -25°C в атмосфере сухого аргона. Смесь выдерживали 18 часов при -25°C с периодическим перемешиванием, затем разбавляли EtOAc (20 мл) и переносили в делительную воронку, содержащую смесь EtOAc (200 мл) и насыщенного водного раствора K_2CO_3 (200 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (100 мл), водой (100 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гептан/ EtOAc = 20:1 $\rightarrow$ 10:1 $\rightarrow$ 5:1 $\rightarrow$ 1:1). Получали 0.081 г (7%) бромиды 4,6-*цис*-**143^a**, 0.29 г (26%) бромиды 4,6-*транс*-**143^b** и 0.42 г (42%) исходного нитроната **132^a**. Регенерированный нитронат **132^a** повторно вводили в процесс силилирования по описанной выше процедуре. В результате получали дополнительно 0.135 г бромиды 4,6-*транс*-**143^a** и 0.046 г 4,6-*цис*-**143^b**. Общий выход бромидов **143** составил 50% (соотношение **143^a**/**143^b** = 3.4 : 1).

4,6-Транс-143^a (основной изомер). R_f = 0.39 (гексан/ EtOAc = 3 : 1).

Rac-143^a (полученный из *rac*-**132^a**). Неустойчивое масло.

(4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**143^a** (полученный из (+)-**132^a**). Неустойчивое масло.

(4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**143^a** (полученный из (–)-**132^a**). Неустойчивое масло.



^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.38 (м, 1 H, 12-CH), 1.52 (м, 1 H, 9-CH), 1.56-1.65 и 1.77-1.91 (2 м, 13 H, 9-CH, 10-CH₂, 11-CH₂, 22-CH₂, 23-CH₂), 1.93 (ддд, J = 13.2, 12.5, 2.3, 1 H, 5-CH_{ax}), 2.04 (ддд, J = 13.2, 8.1, 2.0 Гц, 1 H, 5-CH_{eq}), 2.36 (м, 1 H, 12-CH_{eq}), 2.61 (ддд, J = 11.7, 10.3, 3.7 Гц, 1 H, 8-CH_{ax}), 3.24 (дд, J = 12.5, 8.1 Гц, 1 H, 4-CH_{ax}), 3.41 (д, J = 10.3 Гц, 1 H, 13-CH), 3.48

(д, J = 10.3 Гц, 1 H, 13-CH), 3.82 (с, 3 H, 20-CH₃), 4.02 (ддд, J = 10.3, 10.3, 3.7 Гц, 1

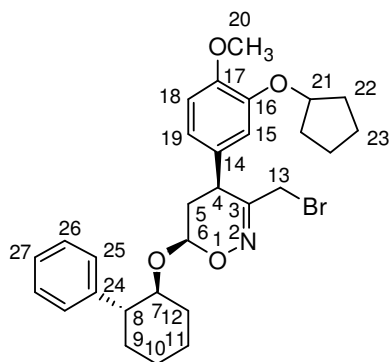
H, 7-CH_{ax}), 4.72 (м, 1 H, 21-CH), 5.37 (дд, $J = 2.3, 2.0$ Гц, 1 H, 6-CH_{eq}), 6.59 (с, 1 H, 15-CH), 6.61 (дд, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1 H, 19-CH), 6.78 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 1 H, 27-CH), 7.24 (д, $J = 6.6$ Гц, 2 H, 25-CH), 7.32 (дд, $J = 8.1, 6.6$ Гц, 2 H, 26-CH). ¹³C ЯМР (75 МГц, HSQC): 24.1 (9-C), 24.8 и 26.3 (11-C и 23-C), 30.2 (13-C), 31.0 (12-C), 32.1 (5-C), 32.8 и 32.9 (23-C), 33.5 (4-C), 34.5 (10-C), 50.6 (8-C), 56.2 (20-C), 77.0 (7-C), 80.6 (21-C), 91.8 (6-C), 112.4 (18-C), 115.7 (15-C), 120.9 (19-C), 126.1 (27-C), 127.8 (25-C), 128.3 (26-C), 130.9 (14-C), 144.2 (24-C), 148.0 и 149.6 (16-C и 17-C), 156.4 (3-C). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 542.1905; рассчитано для [C₂₉H₃₇BrNO₄⁺]: 542.1900.

4,6-Цис-143^b (минорный изомер). $R_f = 0.45$ (гексан/EtOAc = 3 : 1).

Rac-143^b (получен из *rac*-132^a). Т. пл. 118-126°C (Et₂O/гексан).

(+)-(4*S*, 6*R*, 7*S*, 8*R*)-143^b (получен из (+)-132^a). Т. пл. 117-120°C (Et₂O/гексан). $[\alpha]_D = +61.0^\circ$ (MeOH, $c = 0.75, 22^\circ\text{C}$).

(-)-(4*R*, 6*S*, 7*R*, 8*S*)-143^b (получен из (-)-132^a). Т. пл. 118-120°C (Et₂O/ гексан).



¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.33-1.37 (м, 1 H, 11-C), 1.47 (м, 1 H, 12-CH), 1.52-1.56 и 1.83-1.95 (3 м, 14 H, 5-CH, 9-CH₂, 10-CH₂, 11-CH, 22-CH₂, 23-CH₂), 1.79 (дд, $J = 13.2, 8.1, 6.6$ Гц, 1 H, 5-CH_{ax}), 2.34 (м, 1 H, 12-CH), 2.51 (ддд, $J = 12.5, 10.3, 3.7$ Гц, 1 H, 8-CH_{ax}), 3.56 (дд, $J = 7.3, 8.1$ Гц, 1 H, 4-CH_{eq}), 3.60 (д, $J = 9.5$ Гц, 1 H, 13-CH), 3.70 (ддд, $J = 10.3, 10.3, 4.4$ Гц,

1 H, 7-CH), 3.84 (с, 3 H, 20-CH₃), 3.91 (д, $J = 9.5$ Гц, 1 H, 13-CH), 4.29 (дд, $J = 6.6, 2.9$ Гц, 1 H, 6-CH_{eq}), 4.76 (м, 1 H, 21-C), 6.73-6.76 (м, 2 H, 15-CH и 19-CH), 6.81 (д, $J = 8.8$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.18-7.30 (м, 5 H, 25-C, 26-C и 27-CH). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, HSQC): 24.1 (9-C), 25.3 (23-C) и 25.8 (11-C), 30.9 (13-C), 32.4 (10-C), 32.8 и 32.9 (C-22), 33.2 (5-C), 34.7 (12-C), 37.7 (4-C), 51.6 (8-C), 56.2 (20-C), 80.6 (21-C), 84.5 (7-C), 99.7 (6-C), 112.3 (18-C), 115.3 (15-C), 121.1 (19-C), 126.5 (27-C), 128.1 и 128.3 (25-C и 26-C), 131.5 (14-C), 144.0 (24-C), 148.1 и 149.6 (16-C и 17-C), 158.2 (3-C). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 542.1898; рассчитано для [C₂₉H₃₇BrNO₄⁺]: 542.1900. Вычислено для C₂₉H₃₆BrNO₄: C, 64.20; H, 6.69; N, 2.58. Найдено: C, 64.27; H, 6.69; N, 2.48.

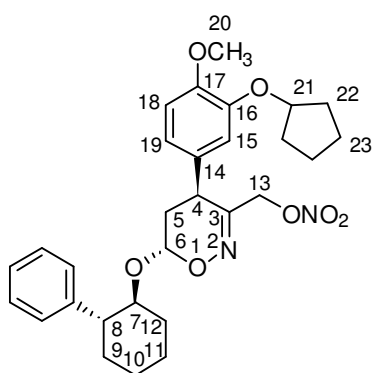
4-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-(2-фенилциклогексилокси)-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил)метил нитрат (144). К раствору $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (0.363 г, 0.92 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) прибавляли раствор бис(окси)енамина **133** (0.25 г, 0.46 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляли EtOAc (10 мл) и переносили в смесь AcOEt (100 мл) и 0.25 М раствора NaHSO_4 (100 мл). Органический слой промыли водой (100 мл) и brine (100 мл). Водный слой промыли AcOEt (50 мл). Органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: гексан/AcOEt = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1). Получали 110 мг (46%) смеси изомерных нитратов **144^a** и **144^b** (соотношение 6.1 : 1 по ВЭЖХ) в виде бесцветного масла. Повторной колоночной хроматографией или перекристаллизацией из смеси пентан/ Et_2O получали индивидуальные изомеры **144^a**.

Rac-**144^a** (получен из *rac*-**133**). Т. пл. 110-114°C (Et_2O /гексан).

(4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**144^a** (полученный из (4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**133**). Масло.

(4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**144^a** (полученный из (4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**133**). Масло.

R_f = 0.42 (гексан/EtOAc = 3 : 1). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, COSY, HSQC): 1.22-



1.45, 1.49-1.75 и 1.77-2.10 (3 м, 17 H, $\text{H}_2\text{C}(5)$, $\text{H}_2\text{C}(9)$, $\text{H}_2\text{C}(10)$, $\text{H}_2\text{C}(11)$, $\text{HC}(12)$, $\text{H}_2\text{C}(22)$ и $\text{H}_2\text{C}(23)$), 2.40 (м, 1 H, $\text{HC}(12)$), 2.61 (дд, J = 11.2, 10.7 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}(8)$), 2.90 (дд, J = 10.9, 7.9 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}(4)$), 3.84 (с, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(20)$), 3.99 (дд, J = 10.7, 9.9 Гц, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}\text{C}(7)$), 4.22 (д, J = 13.3 Гц, 1 H, $\text{HC}(13)$), 4.39 (д, J = 13.3 Гц, 1 H, $\text{HC}(13)$), 4.73 (уш. м, 1 H, $\text{HC}(21)$), 5.41 (уш. с, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{C}(6)$), 6.54 (с, 1 H, $\text{HC}(15)$), 6.58 (д, J = 7.1 Гц, 1 H, $\text{HC}(19)$), 6.79 (д, J = 7.1 Гц, 1 H, $\text{HC}(18)$), 7.16-7.39 (м, 5 H, Ph). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 75.47 МГц, HSQC): 24.0 и 24.6 (C-9 и C-23), 26.1 (C-10), 30.5 (C-5), 31.8 (C-12), 32.7 и 32.8 (C-22), 33.6 (C-4), 34.0 (C-11), 50.9 (C-8), 56.1 (C-20), 70.6 (C-13), 76.3 (C-7), 80.6 (C-21), 91.1 (C-6), 112.4 (C-18), 114.8 (C-15), 120.6 (C-19), 125.9 (*p*-Ph), 127.9 и 128.1 (*o*- и *m*-Ph), 130.1 (C-14), 144.5 (*i*-Ph), 148.2 и 149.7 (C-16 и C-17), 153.1 (C-3). ^{14}N ЯМР (CDCl_3 , 21.69

МГц): -44.2. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 525.2588; рассчитано для $[C_{29}H_{37}N_2O_7]^+$: 525.2601.

^1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц, *rac*-**144^b, характеристичные сигналы): 3.20 (дд, $J = 8.3$, 8.1 Гц, 1 Н, $H_{eq}C-4$), 3.84 (с, 3 Н, OCH_3), 4.28 (дд, $J = 6.5$, 2.8 Гц, 1 Н, $H_{eq}C-6$), 4.68 (д, $J = 12.9$ Гц, 1 Н, $HC-ONO_2$), 4.80 (д, $J = 12.9$ Гц, 1 Н, $HC-ONO_2$).**

Диметил-2-({4-[3-(циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]-6-[(2-фенилциклогексил)окси]-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-

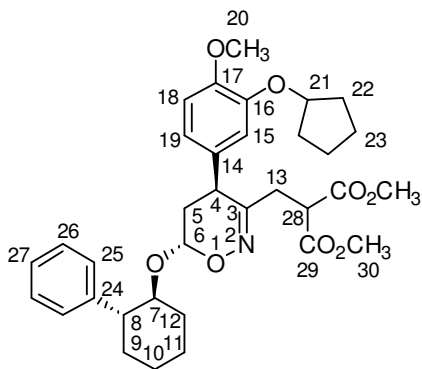
ил}метил)пропандиоат (134^a**). NaH (41 мг, 1.03 ммоль, 60%) добавляли при перемешивании к диметилмалонату (0.088 мл, 0.775 ммоль) в ТГФ (2.1 мл) при 0°C в атмосфере сухого аргона. После интенсивного перемешивания в течение 5 минут прибавляли раствор рацемического или хирального бромида **143^a** (258 мг, 0.48 ммоль) в ТГФ (3.1 мл). Реакционную массу нагревали при температуре 50-60°C в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли метанол (примерно 5 мл), после чего переносили в делительную воронку, содержащую смесь EtOAc (100 мл) и воды (100 мл), и интенсивно встряхивали. После разделения фаз, водный слой промывали EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент гептан/EtOAc = 10:1 → 5:1). Получали 274 мг (97%) дигидрооксазина **134^a**.**

Rac-**134^a** (полученный из *rac*-**143^a**). Т.пл. 108–110°C (кристаллизация из Et_2O /гексан).

(+)-(4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**134^a** (полученный из (4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**143^a**). Белое стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} = +257.5^\circ$ (MeOH, $c = 1$, 27°C).

(-)-(4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**134^a** (полученный из (4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**143^a**). Белое стеклообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -263.0^\circ$ (MeOH, $c = 1$, 20°C).

$R_f = 0.63$ (гексан /EtOAc = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.22 (м, 1 Н, 12-CH), 1.33-1.46, 1.57-1.65 и 1.78-2.00 (3 м, 2 Н, 3 Н и 10 Н, 5-CH₂, 9-CH, 10-CH₂, 11-CH₂, 22-CH₂, 23-CH₂), 1.54 (м, 1 Н, 9-CH), 1.73 (дд, $J = 17.6$, 2.9 Гц, 1 Н, 13-CH), 2.37 (м, 1 Н, 12-CH), 2.42 (дд, $J = 17.6$, 11.5 Гц, 1 Н, 13-CH), 2.57 (ддд, $J = 12.5$, 10.3, 3.7 Гц, 1 Н, 8-CH_{ax}), 2.72 (дд, $J = 12.5$, 7.3 Гц, 1 Н, 4-CH_{ax}), 3.65 (дд, $J = 11.5$, 2.9 Гц,

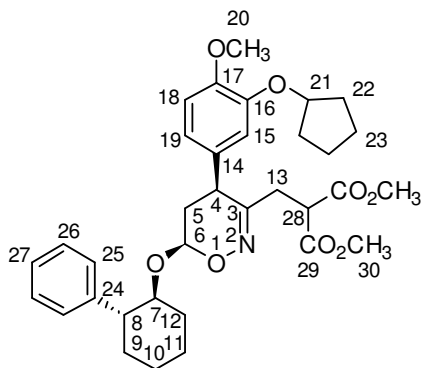


1 H, 28-CH), 3.71 и 3.72 (2 с, 6 H, 30-CH₃), 3.82 (с, 3 H, 20-CH₃), 3.91 (ддд, $J = 11.0, 10.3, 3.7$ Гц, 1 H, 7-CH_{ax}), 4.79 (м, 1 H, 21-CH), 5.31 (дд, $J = 2.2, 2.0$ Гц, 1 H, 6-CH_{eq}), 6.53 (д, $J = 2.2$ Гц, 1 H, 15-CH), 6.55 (дд, $J = 8.1, 2.2$ Гц, 1 H, 19-CH), 6.79 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.16 (т, $J = 7.3$ Гц, 1 H, 27-CH), 7.27 (д, $J = 8.1$ Гц, 2 H, 25-CH), 7.31 (дд, $J = 8.1, 7.3$ Гц, 2 H, 26-CH). ¹³С ЯМР (75.47 МГц,

HSQC): 24.1 (9-С), 24.7 и 26.2 (11-С и 23-С), 30.4 (12-С), 32.1 (13-С), 32.8 и 32.9 (22-С), 33.0 и 33.7 (5-С и 10-С), 35.4 (4-С), 47.2 (28-С), 51.0 (8-С), 52.4 и 52.6 (30-С), 56.2 (20-С), 75.8 (С-7), 80.6 (21-С), 90.3 (6-С), 112.5 (18-С), 115.3 (15-С), 120.8 (19-С), 126.1 (27-С), 127.9 (25-С и 26-С), 132.2 (14-С), 144.8 (24-С), 148.1 и 149.4 (16-С и 17-С), 156.9 (3-С), 169.2 и 170.0 (29-С). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 594.3057; рассчитано для [C₃₄H₄₄NO₈⁺]: 594.3061. Вычислено для C₃₄H₄₃NO₈: С, 68.78; Н, 7.30; N, 2.36. Найдено: С, 68.92; Н, 7.21; N, 2.32.

Диметил-2-([4-[3-(циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]-6-[(2-фенилциклогексил)окси]-5,6-дигидро-4H-1,2-оксазин-3-ил}метил)пропандиоат (134^b).

Рацемический дигидрооксазин *rac*-**134^b** был получен с выходом 51% из бромида *rac*-**143^b** по методике, описанной выше для получения малоната **134^a**. Масло, $R_f = 0.58$ (гексан/EtOAc = 1 : 1). ¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.45 (м, 2 H, 11-CH и 12-CH), 1.56-1.65 и 1.84-1.98 (2 м, 13 H, 9-CH₂, 10-CH₂, 11-CH, 22-CH₂, 23-CH₂), 1.70 (ддд, $J = 13.9, 8.1, 6.6$ Гц, 1 H, 5-CH_{ax}),



1.82 (ддд, $J = 13.9, 8.1, 2.7$ Гц, 1 H, 5-CH_{eq}), 2.30 (м, 1 H, 12-CH), 2.45 (дд, $J = 17.6, 7.3$ Гц, 1 H, 13-CH), 2.49 (ддд, $J = 12.5, 10.0, 3.9$ Гц, 1 H, 8-CH_{ax}), 2.60 (дд, $J = 17.6, 7.3$ Гц, 1 H, 13-CH), 3.07 (дд, $J = 8.1, 8.1$ Гц, 1 H, 4-CH_{eq}), 3.68 и 3.70 (2 с и м, 7 H, 7-CH и 30-CH₃), 3.84 (с, 3 H, 20-CH₃), 3.88 (дд, $J = 7.3, 7.3$ Гц, 1 H, 28-CH), 4.18 (дд, $J = 6.6, 2.7$ Гц, 1 H, 6-CH_{eq}), 4.79 (м, 1 H, 21-CH), 6.67 (дд, $J = 8.1, 1.5$ Гц,

1 H, 19-CH), 6.71 (д, $J = 1.5$ Гц, 1 H, 15-CH), 6.79 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 18-CH), 7.15-7.27 (м, 5 H, 25-CH, 26-CH и 27-CH). ¹³С ЯМР (75.47 МГц, HSQC): 24.1 (9-С), 25.3

(11-С), 25.9 (23-С), 32.6 и 32.7 (10-С и 13-С), 32.8 и 32.9 (22-С), 34.2 (5-С), 34.7 (12-С), 41.0 (4-С), 48.0 (28-С), 51.6 (8-С), 52.5 и 52.6 (30-С), 56.2 (20-С), 80.6 (21-С), 83.8 (7-С), 98.8 (6-С), 112.2 (18-С), 115.4 (15-С), 121.2 (19-С), 126.4 (27-С), 128.1 и 128.2 (25-С и 26-С), 132.4 (14-С), 144.1 (24-С), 148.1 и 149.5 (16-С и 17-С), 158.7 (3-С), 169.3 и 169.5 (29-С). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 594.3066; рассчитано для $[C_{34}H_{44}NO_8]^+$: 594.3061.

Диметил-2-({4-[3-(циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]-6-[(2-фенилциклогексил)окси]-1,2-оксазинан-3-ил}метил)пропандиоат (145^a).

NaBH₃CN (76 мг, 1.3 ммоль) добавляли к раствору хирального дигидрооксазина **134^a** (240 мг, 0.4 ммоль) в уксусной кислоте (1.75 мл), и смесь перемешивали в атмосфере сухого аргона в течение 1 часа. Затем добавляли вторую порцию NaBH₃CN (76 мг, 1.3 ммоль), и смесь перемешивали еще 30 минут. Получившийся раствор переносили в смесь AcOEt (200 мл) и насыщенного водного раствора K₂CO₃ (200 мл) и интенсивно встряхивали. Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Водный слой промывали AcOEt (75мл). Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: гексан/AcOEt = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Получали 228 мг (95%) тетрагидрооксазина **145^a**.

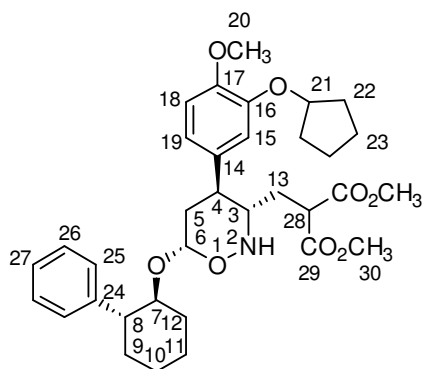
Rac-**145^a** (полученный из *rac*-**134^a**). Белые кристаллы. Т. пл. 137-141°C (CH₃OH). Монокристаллы для РСА получали кристаллизацией *rac*-**145^a** из метанола. Полные данные РСА продукта *rac*-**145^a** находятся в открытом доступе в Кембриджской базе данных кристаллографических структур (идентификационный номер соединения CCDC 827039), а также на веб-сайте: <http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo201331h> [250].

(+)-(3*S*, 4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**145^a** (полученный из (+)-**134^a**). Белое вещество. Т.пл. 129–130°C. $[\alpha]_D = +144.0^\circ$ (CH₃OH, *c* = 1, 22°C).

(–)-(3*R*, 4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**145^a** (полученный из (–)-**134^a**). Белое вещество. Т.пл. 127–130°C. $[\alpha]_D = -142.0^\circ$ (CH₃OH, *c* = 1, 21°C).

R_f = 0.51 (гексан/EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 0.68 (ддд, *J* = 14.7, 11.0, 3.7 Гц, 1 H, 13-CH), 1.26 (м, 1 H, 12-CH), 1.31-1.45, 1.60-1.65 и 1.82–2.01

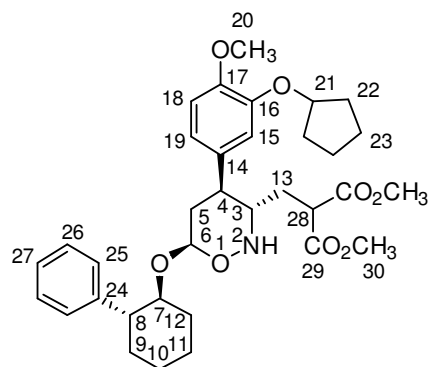
(3 м, 15 Н, 5-CH, 9-CH₂, 10-CH₂, 11-CH₂, 22-CH₂, 23-CH₂), 1.72 (ддд, $J = 14.7, 12.2, 2.2$ Гц, 1 Н, 13-CH), 1.78 (дд, $J = 5.3, 1.5$ Гц, 1 Н, 5-CH_{eq}), 2.14 (ддд, $J = 11.7, 10.3,$



5.3 Гц, 1 Н, 4-CH_{ax}), 2.20 (м, 1 Н, 12-CH), 2.67 (ддд, $J = 12.5, 10.3, 3.7$ Гц, 1 Н, 8-CH_{ax}), 2.91 (дддд, $J = 12.2, 11.0, 10.3, 2.2$ Гц, 1 Н, 3-CH_{ax}), 3.39 (дд, $J = 11.7, 3.7$ Гц, 1 Н, 28-CH), 3.62 (м, 1 Н, 2-NH), 3.63 и 3.72 (2 с, 6 Н, 30-CH₃), 3.69 (ддд, $J = 10.3, 9.5, 4.4$ Гц, 1 Н, 7-CH_{ax}), 3.81 (с, 3 Н, 20-CH₃), 4.78 (м, 1 Н, 21-CH), 4.93 (дд, $J = 2.0, 1.5$ Гц, 1 Н, 6-CH_{eq}), 6.59

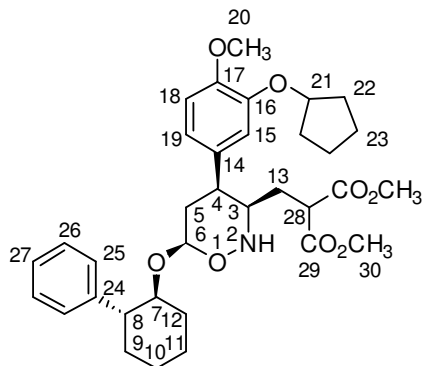
(д, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, 15-CH), 6.60 (дд, $J = 2.2$ Гц, 8.1 Гц, 1 Н, 19-CH), 6.77 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, 18-CH), 7.23 (м, 1 Н, 27-CH), 7.41 (м, 4 Н, 25-CH и 26-CH). ¹³С ЯМР (75.47 МГц, HSQC): 24.1 (9-С), 24.8 и 26.1 (11-С и 23-С), 29.4 (12-С), 31.2 и 32.7 (5-С и 10-С), 32.8 и 32.9 (22-С), 37.6 (13-С), 41.0 (4-С), 47.4 (28-С), 50.9 (8-С), 52.2 и 52.4 (30-С), 56.2 (20-С), 58.1 (3-С), 77.3 (7-С), 80.6 (21-С), 93.4 (6-С), 112.5 (18-С), 114.7 (15-С), 119.8 (19-С), 126.9 (27-С), 128.3 и 128.8 (25-С и 26-С), 134.7 (14-С), 144.7 (24-С), 147.9 и 149.0 (16-С и 17-С), 169.3 и 170.1 (29-С). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 596.3218; рассчитано для [C₃₄H₄₆NO₈⁺]: 596.3218. Вычислено для C₃₄H₄₅NO₈: С, 68.55; Н, 7.61; N, 2.35. Найдено: С, 68.85; Н, 7.68; N, 2.35.

Диметил-2-({4-[3-(циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]-6-[(2-фенилциклогексил)окси]-1,2-оксазинан-3-ил}метил)пропандиоаты (145^c и 145^d). Смесь изомеров *rac*-145^c и *rac*-145^d получали аналогично 145^a из рацемического дигидрооксазина *rac*-134^b (30 мг, 0.05 ммоль). Выход: 23 мг (76%). Смесь *rac*-145^c/*rac*-145^d = 1.0 : 1.7. Бесцветное масло, $R_f = 0.57$ (гексан/ЕtОAc = 1 : 1).



¹Н ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, *rac*-145^c): 2.05 (ддд, $J = 6.0, 4.2, 1.5$ Гц, 1 Н, 4-CH_{eq}), 2.23 (м, 1 Н, 12-CH), 2.56 (ддд, $J = 12.5, 9.5, 3.7, 1$ Н, 8-CH_{ax}), 3.01 (дддд, $J = 11.0, 6.0, 4.2, 3.7$ Гц, 1 Н, 3-CH_{eq}), 3.52 (дд, $J = 9.5, 5.1$ Гц, 1 Н, 28-CH), 3.64 и 3.66 (2 с и м, 8 Н, 2-NH, 7-CH и 30-CH₃), 3.97 (дд, $J = 3.9$ Гц, 1.5 Гц, 1 Н, 6-CH_{eq}), 3.81 (с, 3 Н, 20-CH₃), 4.72 (м, 1 Н, 21-CH), 6.58 (с, 1 Н, 15-CH), 6.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 Н, 19-CH), 6.79 (д, $J = 8.1$

Гц, 1 H, 18-CH). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, *rac*-**145^c**): 24.0, 25.0 и 25.8 (C-9, C-11 и C-23), 35.1 (12-C), 43.1 (4-C), 49.0 (28-C), 51.6 (8-C), 56.2 (20-C), 57.2 (3-C), 80.5 (21-C), 84.1 (7-C), 105.3 (6-C), 112.3 (18-C), 114.3 (15-C), 119.5 (19-C), 126.5 (27-C), 128.1 и 128.3 (25-C и 26-C), 132.4 (14-C), 144.1 (24-C).



^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, *rac*-**145^d**): 2.03 (ддд, $J = 7.3, 7.3, 2.0$ Гц, 1 H, 4-CH_{eq}), 2.23 (м, 1 H, 12-CH), 2.51 (ддд, $J = 13.2, 9.5, 3.7$, 1 H, 8-CH_{ax}), 2.91 (дддд, $J = 10.3, 9.5, 7.3, 2.2$ Гц, 1 H, 3-CH_{ax}), 3.40 (дд, $J = 7.3, 7.3$ Гц, 1 H, 28-CH), 3.62 (с и м, 8 H, 2-NH, 7-CH и 30-CH₃), 3.81 (с, 3 H, 20-CH₃), 3.98 (дд, $J = 3.7$ Гц, 1.5 Гц, 1 H, 6-H_{eq}), 4.72 (м, 1 H, 21-

CH), 6.58 (с, 1 H, 15-CH), 6.59 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 19-CH), 6.75 (д, $J = 8.1$ Гц, 1 H, 18-CH). ^{13}C NMR (75.47 МГц, HSQC, *rac*-**145^d**): 24.0, 25.3 и 25.8 (9-C, 11-C и 23-C), 35.1 (12-C), 46.6 (4-C), 48.9 (28-C), 51.5 (8-C), 56.2 (20-C), 60.4 (3-C), 80.6 (21-C), 84.0 (7-C), 104.6 (6-C), 112.3 (18-C), 114.7 (15-C), 120.1 (19-C), 126.4 (27-C), 128.1 и 128.3 (25-C и 26-C), 133.6 (14-C), 144.1 (24-C).

^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC, неотнесенные сигналы обоих изомеров): 1.27-1.52, 1.55-1.68 и 1.75-1.93 (3 м, 17 H, 5-CH₂, 9-CH₂, 10-CH₂, 11-CH₂, 12-CH, 22-CH₂, 23-CH₂), 7.17-7.30 (м, 5 H, 25-CH, 26-CH и 27-CH). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, неотнесенные сигналы обоих изомеров): 29.5, 29.8, 30.1, 30.4, 32.8, 32.9 и 37.4 (5-C, 10-C, 22-C и 13-C), 52.4, 52.5 и 52.6 (30-C), 147.8, 147.9, 149.1 и 149.2 (16-C и 17-C), 169.6, 169.8 и 170.0 (29-C).

Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 596.3211; рассчитано для $[\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NO}_8]^+$: 596.3218.

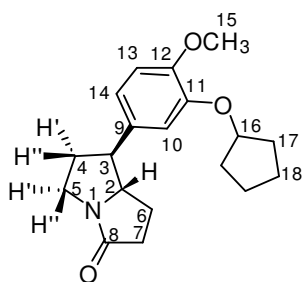
7-[3-(Циклопентилокси)-4-(метилокси)фенил]гексагидро-3H-пирролизин-3-он ((+)-, (-)- и *rac*-СМРН). Никель Ранея (ок. 50 мг), предварительно промытый метанолом, помещали в стеклянную вialу с раствором хирального или рацемического тетрагидрооксазина **145^a** (180 мг, 0.3 ммоль) в метаноле (7.2 мл). Смесь гидрировали при комнатной температуре с перемешиванием в течение 3 часов в стальном автоклаве (давление водорода 40 атм). Затем раствор фильтровали от катализатора, растворитель удаляли в вакууме. Остаток перерастворяли в ДМСО (7 мл) и добавляли NaBr (31 мг, 0.3 ммоль) и H₂O (0.011

мл, 0.6 ммоль). Смесь кипятили в течение 45 минут, а затем концентрировали в вакууме (ок. 100°C/10 мм.рт.ст.) и остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: AcOEt/гексан = 1 : 10 → 1 : 5 → 1 : 1 → CH₃OH/AcOEt = 0 : 1 → 1 : 10). Собирали две фракции: фракция в системе AcOEt/гексан содержала *транс*-2-фенилциклогексанол (47 мг, 91%), фракция в системе AcOEt/CH₃OH содержала целевой пирролизидинон **СМРН** (75 мг, 79%).

Rac-СМРН (получен из *rac*-**145^a**). Т. пл. 67-68°C (лит. 64-66°C [189]).

(+)-**СМРН** (получен из (-)-**145^a**). Бесцветное масло. Анализ оптической чистоты: 99% ee (ВЭЖХ, OD-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, τ = 9.5 мин). $[\alpha]_D = +64.2^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0.35, 23°C), лит. $[\alpha]_D = +62.6^\circ$ (97% ee, CH₃OH, *c* = 0.35, 20°C) [248].

(-)-**СМРН** (получен из (+)-**145^a**). Бесцветное масло. Анализ оптической чистоты: 98% ee (ВЭЖХ, OD-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, τ = 10.7 мин). $[\alpha]_D = -65.9^\circ$ (CHCl₃, *c* = 0.35, 24°C)



$R_f = 0.71$ (AcOEt-MeOH, 1 : 3). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, COSY, NOESY, HSQC): δ = 1.54-1.65 и 1.76-1.95 (2 м, 2 Н и 7 Н, 6-CH, 17-CH₂ и 18-CH₂), 2.15-2.30 (м, 2 Н, 4-CH'' и 6-CH), 2.43-2.53 (м, 2 Н, 4-CH' и 7-CH), 2.63-2.79 (м, 2 Н, 3-CH и 7-CH), 3.31 (дд, J = 11.0, 10.3 Гц, 1 Н, 5-CH''), 3.61 (ддд, J = 11.0, 9.2, 8.8 Гц, 1 Н, 5-CH'), 3.81 (с, 3 Н, 13-CH₃), 3.89 (ддд, J = 9.5, 7.3, 7.0 Гц, 1 Н, 2-CH), 4.75 (м, 1 Н, 16-CH), 6.72 (с, 1 Н, 10-CH), 6.73 (д, J = 8.1 Гц, 1 Н, 14-CH), 6.82 (д, J = 8.1 Гц, 1 Н, 13-CH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 75 МГц, INEPT, HSQC): δ = 23.9 (18-С), 25.5 (6-С), 32.7 (17-С), 34.7 (7-С), 35.2 (4-С), 40.9 (5-С), 50.8 (3-С), 56.0 (15-С), 67.7 (2-С), 80.5 (16-С), 112.1, 114.3 и 119.1 (10-С, 13-С и 14-С), 131.5 (9-С), 147.7 и 149.1 (11-С и 12-С), 174.7 (8-С). Характеристичные 2D-NOESY корреляции: 10-CH/2-CH, 10-CH/4-CH'', 4-CH''/5-CH'', 4-CH'/5-CH'. ЯМР данные совпадают с опубликованными для *rac*-**СМРН** [189, 245, 248-250, 298].

Регенерированный *транс*-2-фенилциклогексанол

Rac-транс-2-фенилциклогексанол (полученный из *rac*-**145^a**): Т.пл. 54-56°C (лит. 53-55°C, Sigma-Aldrich). ¹H ЯМР совпадает с литературными данными [294, 299].

(+)-*транс*-2-фенилциклогексанол (полученный из (+)-**145^a**): $[\alpha]_D = + 55.9^\circ$ (CH₃OH, $c = 1.83$, 20°C), лит. $[\alpha]_D = + 57.3^\circ$ (CH₃OH, $c = 5$, 20°C) [300]. ¹H ЯМР спектр совпадает с литературными данными [294, 299].

(-)-*транс*-2-фенилциклогексанол (полученный из (-)-**145^a**): $[\alpha]_D = - 54.8^\circ$ (CH₃OH, $c = 0.5$, 24°C), лит. $[\alpha]_D = - 56.8^\circ$ (CH₃OH, $c = 1.42$) [299]. ¹H ЯМР спектр совпадает с литературными данными [294, 299].

Регенерация *транс*-2-фенилциклогексанола из минорных изомеров **132^b и **143^b**.** Никель Ранея (ок. 50 мг), предварительно промытый метанолом, помещали в стеклянную виалу с раствором нитроната (4*S*, 6*S*, 7*R*, 8*S*)-**133^b** (48 мг, 0.1 ммоль) или бромида (4*R*, 6*S*, 7*R*, 8*S*)-**143^b** (54 мг, 0.1 ммоль) в метаноле (2.7 мл). Смесь гидрировали при 50°C с перемешиванием в течение 1 часа в стальном автоклаве (давление водорода 40 атм). Затем раствор отделяли от катализатора и добавляли ионообменную смолу DOWEX-50WX2 (150 мг). Смесь выдерживали при периодическом встряхивании в течение 24 часов, затем ионообменную смолу отфильтровывали и раствор упаривали в вакууме. Остаток содержал (-)-*транс*-2-фенилциклогексанол, который очищали флеш-хроматографией на силика-геле или перекристаллизацией из гексана (выходы: 52-54%).

(-)-*транс*-2-фенилциклогексанол: $[\alpha]_D = - 56.3^\circ$ (CH₃OH, $c = 1.83$, 23°C), лит.: $[\alpha]_D = - 56.8^\circ$ (CH₃OH, $c = 1.42$) [299]. ¹H ЯМР спектр совпадает с литературными данными [294, 299].

3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-((2-фенилциклогексил)окси)-5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазин (135**).**

*Метод 1 (из бромидов **143^a**):* К раствору энантиомерно чистого или рацемического бромида **143^a** (0.367 г, 0.677 ммоль) в ацетоне (12 мл) добавляли раствор смеси NaN₃ (0.205 г, 3.15 ммоль) и NaI (0.022 г, 0.15 ммоль) в воде (2.5 мл). Смесь перемешивали 24 часа при комнатной температуре и затем упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: гексан/EtOAc = 20 : 1 → 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Получали 0.303 г (89%) целевого азида **135**.

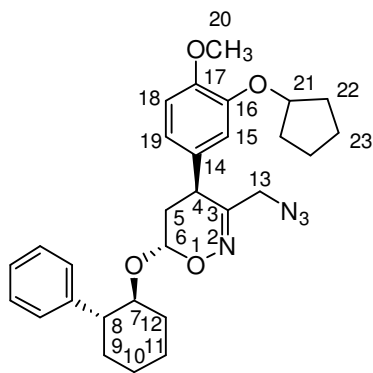
*Метод 2 (из нитратов **144^a**):* К раствору энантиомерно чистого или рацемического нитрата **144^a** (0.062 г, 0.118 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли азид натрия (0.042 г, 0.65 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов,

после чего переносили в смесь диэтилового эфира (50 мл) и воды (50 мл) и интенсивно встряхивали. Органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл). Водный слой промывали диэтиловым эфиром (50 мл). Объединенный органический слой сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: гексан/АсОEt = 10 : 1 $\rightarrow$ 5 : 1). Получали 57 мг (96%) целевого азида **135**.

Rac-**135** (получен из *rac*-**143^a** или *rac*-**144^a**). Т. пл. 100-101°C (Et₂O/гексан).

(4*S*, 6*S*, 7*S*, 8*R*)-**135** (получен из (4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**143^a** или из (4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**144^a**): масло.

(4*R*, 6*R*, 7*R*, 8*S*)-**135** (получен из (4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**143^a**): масло.



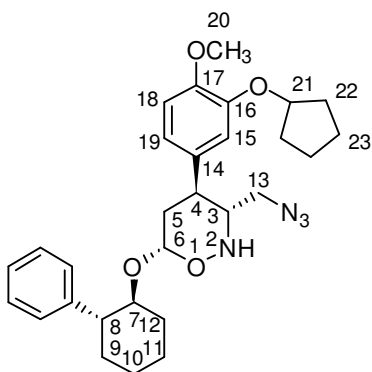
R_f = 0.72 (гексан/EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.20-1.32 (м, 1 H, HC(12)), 1.34-1.49 (м, 1 H, HC(11)), 1.51-1.57 (м, 1 H, HC(9)), 1.58-1.69 (м, 2 H, HC(23)), 1.74-1.96 (м, 10 H, HC(9), H₂C(10), HC(11), H₂C(22) и HC(23)), 1.97-2.05 (м, 2 H, H₂C(5)), 2.34-2.45 (м, 1 H, HC(12)), 2.59 (ддд, J = 11.9, 11.0, 3.2 Гц, 1 H, H_{ax}C(8)), 2.80 (дд, J = 11.9, 7.7 Гц, 1 H, H_{ax}C(4)), 3.20 (с, 2 H, H₂C(13)), 3.81 (с, 3 H, H₃C(20)), 3.94 (ддд, J = 11.0, 10.2, 4.0 Гц, 1 H, H_{ax}C(7)), 4.70 (м, 1 H, HC(21)), 5.39 (дд, J = 2.3, 1.8 Гц, 1 H, H_{eq}C(6)), 6.48 (д, J = 1.7 Гц, 1 H, HC(15)), 6.52 (дд, J = 8.1, 1.7 Гц, 1 H, HC(19)), 6.77 (д, J = 8.1 Гц, 1 H, HC(18)), 7.18-7.35 (м, 5 H, Ph). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, DEPT): 24.0 (9-C), 24.6 (23-C), 26.1 (10-C), 30.4 (12-C), 32.1 (13-C), 32.7 (22-C), 33.8 (11-C), 34.2 (4-C), 50.8 (8-C), 51.4 (13-C), 56.1 (20-C), 76.1 (7-C), 80.5 (21-C), 90.7 (6-C), 112.3 (18-C), 114.8 (15-C), 120.7 (19-C), 125.8 (*p*-Ph), 127.9 и 128.0 (*o*- и *m*-Ph), 130.7 (14-C), 144.6 (*i*-Ph), 148.0 и 149.6 (16-C и 17-C), 155.8 (3-C). ИК (KBr): ν = 2955 (с.), 2930 (с., уш.), 2855 (ср.), 2855 (ср.), 2839 (сл.), 2106 (с., N₃), 1603 (сл., C=N), 1591 (ср.), 1514 (с.), 1443 (ср., пл.), 1334 (ср., пл.), 1276 (ср.), 1245 (с.), 1212 (ср.), 1139 (ср., пл.), 1108 (с.), 1037 (с.), 1007 (ср.), 913 (ср.), 872 (ср., пл.), 759 (ср., пл.), 705 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 505.2809; рассчитано для [C₂₉H₃₇N₄O₄⁺]: 505.2809. Вычислено для C₂₉H₃₆N₄O₄: C, 69.02; H, 7.19; N, 11.10. Найдено: C, 69.01; H, 7.54; N, 11.12.

3-(Азидометил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-{(транс-2-фенилциклогексил)окси}-1,2-оксазинан (149). NaBH₃CN (0.134 г, 2.13 ммоль) добавляли к раствору хирального дигидрооксазина **135** (0.303 г, 0.6 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл), и смесь перемешивали в атмосфере сухого аргона в течение 40 минут. Затем добавляли вторую порцию NaBH₃CN (0.134 г, 2.13 ммоль), и смесь перемешивали еще 1 час. Получившийся раствор переносили в смесь AcOEt (100 мл) и насыщенного раствора K₂CO₃ (100 мл) и интенсивно встряхивали. Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Водный слой промыли AcOEt (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: гексан/AcOEt = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1). Получали 0.286 г (94%) тетрагидрооксазина **149**.

Rac-**149** (получен *rac*-**135**): твердое белое вещество. Т. пл. 109-112°C (CH₃OH).

(+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**149** (получен (+)-**135**): масло, [α]_D = + 174.8 (CH₃OH, c = 0.87, 24°C).

(–)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**149** (получен (–)-**135**): масло, [α]_D = – 172.8 (CH₃OH, c = 0.87, 27°C).



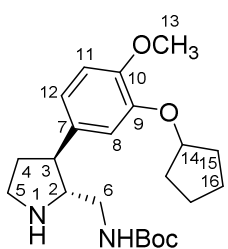
*R*_f = 0.56 (гексан/EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.25-1.49 (м, 2 H, HC(10) и HC(12)), 1.56-1.73 (м, 3 H, HC(9) и HC(23)), 1.77-2.02 (м, 12 H, H₂C(5), HC(9), HC(10), H₂C(11), H₂C(22) и HC(23)), 2.18-2.26 (м, 1 H, HC(12)), 2.36 (ддд, *J* = 11.7, 11.0, 4.3 Гц, 1 H, H_{ax}C(4)), 2.45 (дд, *J* = 12.5, 7.3 Гц, 1 H, HC(13)), 2.68 (ддд, *J* = 11.8, 11.8, 3.6 Гц, 1 H, H_{ax}C(8)),

2.79 (дд, *J* = 12.5, 2.0 Гц, 1 H, HC(13)), 3.00 (дддд, *J* = 12.5, 11.0, 7.3, 2.0 Гц, 1 H, H_{ax}C(3)), 3.75-3.82 (с и м, 4 H, HC(7) и H₃C(20)), 4.12 (д, *J* = 12.5 Гц, 1 H, HN(2)), 4.74 (м, 1 H, HC(21)), 4.98 (д, *J* = 1.8 Гц, 1 H, H_{eq}C(6)), 6.57 (с, 1 H, HC(15)), 6.59 (д, *J* = 8.1 Гц, 1 H, HC(19)), 6.77 (д, *J* = 8.1 Гц, 1 H, HC(18)), 7.29-7.47 (м, 5 H, Ph). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, DEPT): 24.0 (9-C), 24.7 (23-C), 26.0 (10-C), 31.2 (12-C), 32.7 и 32.8 (22-C), 33.4 (5-C), 36.6 (11-C), 37.3 (4-C), 50.2 (13-C), 50.9 (8-C), 56.1 (20-C), 61.4 (3-C), 77.5 (7-C), 80.5 (21-C), 93.4 (6-C), 112.3 (18-C), 114.3 (15-C), 119.4 (19-C), 126.7 (*p*-Ph), 128.0 и 128.8 (*o*- и *m*-Ph), 133.8 (14-C), 144.5 (*i*-Ph), 147.8 и

149.0 (16-С и 17-С). ИК (KBr): ν = 3217 (ср., пл., N-H), 2933 (с., уш.), 2859 (м), 2095 (с., -N₃), 1593 (ср.), 1511 (с., пл.), 1445 (ср.), 1336 (ср., пл.), 1273 (с.), 1261 (с.), 1164 (ср.), 1141 (ср.), 1096 (ср.), 1081 (сл.), 901 (ср.), 806 (ср.), 759 (ср.), 702 (ср.), 535 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 507.2962; рассчитано для [C₂₉H₃₉N₄O₄⁺]: 507.2966. Вычислено для C₂₉H₃₈N₄O₄: С, 68.75; Н, 7.56; N, 11.06. Найдено: С, 68.80; Н, 7.63; N, 11.20.

7-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]гексагидро-3H-пирроло(1,2-

с]имидазол-3-он (СМРІ). Никель Ранея (ок. 50 мг), предварительно промытый метанолом, помещали в стеклянную вialу с раствором хирального или



Вос-138

рацемического тетрагидрооксазина **149** (0.119 г, 0.24 ммоль) и ди(*трет*-бутил)дикарбоната (0.05 мл, 0.24 ммоль) в метаноле (5 мл). Смесь гидрировали при комнатной температуре с перемешиванием в течение 30 минут в стальном автоклаве (давление водорода 40 атм). Затем постепенно (в течение 30 минут) температуру поднимали до 70-75°C и смесь гидрировали

еще 4.5 часа. Затем раствор фильтровали от катализатора, растворитель удаляли в вакууме. В остатке получали смесь *транс*-2-фенилциклогексанола и Вос-защищенного пирролидина Вос-**138** [¹H ЯМР (300 МГц): 1.42 (с, 9 Н, (CH₃)₃C), 1.55-1.68, 1.76-1.99 и 2.18-2.30 (3 м, 11 Н, H₂C (4), H₂C(15), H₂C(16), NH), 2.75 (ddd, *J* = 8.3, 8.1, 8.1 Гц, 1 Н, HC(3)), 3.02-3.21 (м, 4 Н, HC(2), H₂C(5), HC(6)), 3.26 (дд, *J* = 5.7, 9.3 Гц, 1 Н, HC(6)), 3.83 (с, 3 Н, H₃C(13)), 4.78 (м, 1 Н, HC(14)), 4.92 (уш., 1 Н, NHBoc), 6.75 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 Н, HC(12)), 6.77 (с, 1 Н, HC(8)), 6.81 (д, *J* = 8.0 Гц, 1 Н, HC(11)). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 391.2586; рассчитано для [C₂₂H₃₅N₂O₄⁺]: 391.2591].

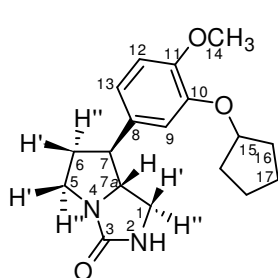
Остаток перерастворяли в ДМСО (5.4 мл) и кипятили в течение 30 минут в атмосфере сухого аргона, а затем концентрировали в вакууме (ок. 100°C/10 мм.рт.ст.) и остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: AcOEt/гексан = 1 : 10 → 1 : 5 → 1 : 1 → CH₃OH/AcOEt = 0 : 1 → 1 : 10). Собирали две фракции: фракция в системе AcOEt/гексан содержала *транс*-2-фенилциклогексанол (34 мг, 81%), фракция в системе AcOEt/CH₃OH содержала целевой пирролизидинон **СМРІ** (42 мг, 56% из **149**).

Rac-СМРІ (получен из *rac*-**149**): Т. пл. 134-139°C (лит. 139-141°C, [245], 118-120°C [189]).

(-)-(7*S*,7*aR*)-**СМРІ** (получен из (+)-**149**): масло; $[\alpha]_D = -33.6$ (CH₃OH, $c = 1.0$, 26°C). Анализ оптической чистоты: 98% ee (ВЭЖХ, ІА-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, $\tau = 12.7$ мин).

(+)-(7*R*,7*aS*)-**СМРІ** (получен из (-)-**149**): масло; $[\alpha]_D = +32.3$ (CH₃OH, $c = 1.0$, 27°C). Анализ оптической чистоты: 99% ee (ВЭЖХ, ІА-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, $\tau = 10.6$ мин).

$R_f = 0.71$ (CH₃OH/EtOAc = 1 : 3). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.56-1.71 (м, 2



Н, HC(17)), 1.79-1.94 (м, 6 Н, H₂C(16) и HC(17)), 2.05 (дддд, $J = 12.8, 11.9, 10.1, 9.2$ Гц, 1 Н, H'C(6)), 2.38 (дддд, $J = 12.8, 10.1, 8.2, 4.6$ Гц, 1 Н, H''C(6)), 2.74 (ддд, $J = 11.0, 10.1, 9.2$ Гц, 1 Н, HC(7)), 3.26-3.31 (м, 1 Н, H'C(5)), 3.33 (дд, $J = 9.9, 9.9$ Гц, 1 Н, H'C(1)), 3.51 (дд, $J = 9.9, 7.7$ Гц, 1 Н, H'C(1)), 3.64-3.75

(м, 2 Н, HC(7a) и H'C(5)), 3.82 (с, 3 Н, H₃C(14)), 4.76 (м, 1 Н, HC(15)), 5.55 (уш., 1 Н, HN(2)), 6.72 (с, 1 Н, HC(9)), 6.73 (д, $J = 7.3$ Гц, 1 Н, HC(13)), 6.83 (д, $J = 7.3$ Гц, 1 Н, HC(12)). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, DEPT): 24.0 (17-C), 32.7 (16-C), 34.4 (6-C), 41.3 (1-C), 45.2 (5-C), 48.5 (7-C), 56.2 (14-C), 66.1 (7a-C), 80.6 (15-C), 112.4 (12-C), 114.7 (9-C), 119.6 (13-C), 131.7 (8-C), 147.9 и 149.3 (10-C и 11-C), 165.8 (3-C). Характеристичные корреляции в спектрах 2D-NOESY: HC(7a)/HC(9) и HC(13), H₃C(14)/HC(12), HC(7)/H''C(6), H'C(6)/H''C(5), H'C(6)/H'C(5), HC(7a)/H'C(1). ЯМР спектры находятся в полном соответствии с литературными данными для рацемического продукта **СМРІ** [189, 246].

Регенерированный *транс*-2-фенилциклогексанол

(+)-*Транс*-2-фенилциклогексанол (получен из (+)-**149**): Т. пл. 64-65°C (лит. 64-66°C, Aldrich), $[\alpha]_D = +55.2$ (CH₃OH, $c = 1.83$, 24°C, лит. $[\alpha]_D = +57.3$ (CH₃OH, $c = 5$, 20°C) [300].

(-)-*Транс*-2-фенилциклогексанол (получен из (-)-**149**): Т. пл. 61-64°C (лит. 63-66°C, Aldrich), $[\alpha]_D = -53.0$ (CH₃OH, $c = 1.83$, 27 °C), лит. $[\alpha]_D = -56.8$ (CH₃OH, $c = 1.42$) [299].

3-(Гидроксиметил)-4-(3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил)-6-{(2-

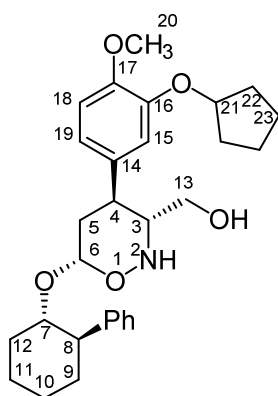
фенилциклогексил]окси}-1,2-оксазинан (**156**). К раствору рацемического или

энантиомерно чистого нитрата **144^a** (0.121 г, 0.23 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли цинковую пыль (0.15 г). Смесь перемешивали 3 часа при комнатной температуре, после чего добавляли вторую порцию цинковой пыли (0.05 г) и реакционную массу выдерживали еще 18 часов. Затем к раствору при интенсивном перемешивании добавляли NaBH₃CN двумя порциями по 0.087 г (1.38 ммоль) и 0.043 г (0.68 ммоль) с разницей в 30 минут. Через 30 минут после добавления второй порции раствор переносили в смесь AcOEt (100 мл) и насыщенного раствора K₂CO₃ (100 мл) и интенсивно встряхивали. После разделения слоев водную фазу промывали AcOEt (50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили безводным Na₂SO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: гексан/AcOEt = 10 : 1 → 5 : 1 → 3 : 1 → 1 : 1). Получали 0.091 г (82%) тетрагидрооксазина **156**.

Rac-**156** (получен из *rac*-**144^a**): масло.

(+)-(3*R*,4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**156** (получен из (4*S*,6*S*,7*S*,8*R*)-**144^a**): белое стеклообразное вещество, [α]_D = + 193.9 (CH₃OH, c = 1.0, 25°C).

(-)-(3*S*,4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-**156** (получен из (4*R*,6*R*,7*R*,8*S*)- **144^a**): белое стеклообразное вещество, [α]_D = - 191.2 (CH₃OH, c = 1.0, 25°C).



R_f = 0.19 (гексан/EtOAc = 1 : 1). ¹H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.20-1.45 (м, 2 H, HC(10) и HC(12)), 1.56-1.74 (м, 3 H, HC(9) и HC(23)), 1.75-2.00 (м, 12 H, H₂C(5), HC(9), HC(10), H₂C(11), H₂C(22) и HC(23)), 2.18-2.27 (м, 1 H, HC(12)), 2.30 (ддд, J = 12.2, 10.9, 3.8 Гц, 1 H, H_{ax}C(4)), 2.57 (дд, J = 11.2, 9.0 Гц, 1 H, HC(13)), 2.68 (ддд, J = 12.5, 10.3, 3.3 Гц, 1 H, H_{ax}C(8)), 3.01 (ддд, J = 10.9, 9.0, 1.0 Гц, 1 H, H_{ax}C(3)), 3.10 (дд, J = 11.2, 1.0 Гц, 1 H, HC(13)), 3.74 (ддд, J = 10.5, 10.2, 3.6 Гц, 1 H, H_{ax}C(7)), 3.81 (с, 3 H, H₃C(20)), 3.92 (уш., 2 H, NH и OH), 4.74 (м, 1 H, HC(21)), 4.99 (с, 1 H, H_{eq}C(6)), 6.58 (с, 1 H, HC(15)), 6.61 (д, 1 H, J = 8.2 Гц, HC(19)), 6.76 (д, J = 8.2 Гц, 1 H, HC(18)), 7.29 (м, 1 H, *p*-Ph), 7.40-7.46 (м, 4 H, *o*- и *m*-Ph). ¹³C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, DEPT): 24.0 (9-C), 24.7 (23-C), 25.9 (10-C), 31.2 (12-C), 32.7 и 32.8 (22-C), 32.9 (5-C), 36.5 (11-C), 36.8 (4-C), 50.8 (8-C), 56.0 (20-C), 61.6 (13-C), 63.1 (3-C), 77.6 (7-C), 80.5 (21-C), 93.7 (6-C), 112.3 (18-C), 114.4 (15-C),

119.4 (19-C), 126.6 (*p*-Ph), 128.2 и 128.7 (*o*- и *m*-Ph), 134.0 (14-C), 144.7 (*i*-Ph), 147.7 и 148.8 (16-C и 17-C). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 482.2901; рассчитано для $[C_{29}H_{40}NO_5]^+$: 482.2901. Вычислено для $C_{29}H_{39}NO_5$: С, 72.32; Н, 8.16; N, 2.91. Найдено: С, 72.08; Н, 8.04; N, 2.85.

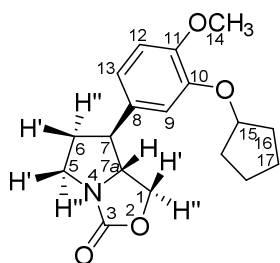
7-(3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]гексагидро-1*H*-пирроло с](1,3)оксазол-3-он (СМРО). Никель Ранея (ок. 30 мг), предварительно промытый метанолом, помещали в стеклянную вialsу с раствором хирального или рацемического тетрагидрооксазина **156** (0.081 г, 0.168 ммоль) в метаноле (2 мл). Смесь гидрировали при комнатной температуре с перемешиванием в течение 3.5 часов в стальном автоклаве (давление водорода 25 атм). Затем раствор фильтровали от катализатора, растворитель удаляли в вакууме. В остатке получали смесь *транс*-2-фенилциклогексанола и пролинола **139**. Смесь перерастворяли в CH_2Cl_2 (1 мл), добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0.054 г, 0.336 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем раствор упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силика-гелем (элюент: AcOEt/гексан = 1 : 10 → 1 : 5 → 1 : 1). Собирали две фракции: фракция в системе AcOEt/гексан содержала *транс*-2-фенилциклогексанол (0.027 г, 91%), фракция в системе AcOEt/ CH_3OH содержала целевой пирролизидинон **СМРО** (0.041 г, 77%).

***Rac*-СМРО** (получен из *rac*-**156**): твердое белое вещество. Т. пл. 99-101°C (лит. 97-98°C [189]).

(-)-(7*S*,7*aR*)-**СМРО** (получен из (+)-**156**): Т. пл. 137-139°C; $[\alpha]_D = -69.1$ (CH_3OH , $c = 0.83$, 26°C). Анализ оптической чистоты: 97% ee (ВЭЖХ, IA-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, $\tau = 10.1$ мин).

(+)-(7*R*,7*aS*)-**СМРО** (получен из (-)-**156**): Т. пл. 138-139°C; $[\alpha]_D = +71.4$ (CH_3OH , $c = 0.83$, 26°C). Анализ оптической чистоты: 99% ee (ВЭЖХ, IA-3, гексан/изопропанол = 90 : 10, скорость потока 1 мл/мин, 25°C, $\tau = 9.0$ мин).

$R_f = 0.33$ (EtOAc/гексан = 1 : 1). ^1H ЯМР (300 МГц, COSY, HSQC): 1.54-1.72 (м, 2 Н) и 1.80-1.98 (м, 6 Н) ($H_2C(16)$ и $H_2C(17)$), 2.15 (дддд, $J = 12.7, 11.7, 9.5, 8.8$ Гц, 1 Н, $H'C(6)$), 2.49 (дддд, $J = 12.7, 10.3, 8.1, 2.2$ Гц, 1 Н, $H''C(6)$), 2.79 (ддд, $J = 10.3, 9.2, 7.3$ Гц, 1 Н, $HC(7)$), 3.48 (ддд, $J = 11.0, 9.5, 2.2$ Гц, 1 Н, $H'C(5)$), 3.74 (ддд, $J = 11.0, 8.8, 8.1$ Гц, 1 Н, $H''C(5)$), 3.82-3.88 (м, 1 Н, $HC(7a)$), 3.84 (с, 3 Н, $H_3C(14)$), 4.22



(дд, $J = 9.2, 2.1$ Гц, 1 Н, H''C(1)), 4.43 (дд, $J = 9.2, 8.4$ Гц, 1 Н, H'C(1)), 4.73-4.81 (м, 1 Н, HC(15)), 6.73 (с, 1 Н, HC(9)), 6.75 (д, $J = 7.9$ Гц, 1 Н, HC(13)), 6.86 (д, $J = 7.9$ Гц, 1 Н, HC(12)). ^{13}C ЯМР (75.47 МГц, HSQC, DEPT): 24.0 (17-C), 32.8 (16-C), 34.5 (6-C), 45.8 (5-C), 49.2 (7-C), 56.2 (14-C), 65.8 (7a-C), 66.2 (1-C), 80.7 (15-C), 112.5 (12-C), 114.5 (9-C), 119.4 (13-C), 130.4 (8-C), 148.1 и 149.6 (10-C и 11-C), 161.8 (3-C). Характеристичные корреляции в спектрах 2D-NOESY: HC(7a)/HC(9) и HC(13), HC(7)/H''C(6), HC(7)/H''C(1), HC(9)/H'C(6), H''C(6)/H''C(5), H'C(6)/H'C(5). ЯМР спектры находятся в полном соответствии с литературными данными для рацемического продукта **СМРО** [189, 246].

Регенерированный *транс*-2-фенилциклогексанол

(–)-*Транс*-2-фенилциклогексанол (получен из (–)-**156**): Т. пл. 61-63°C (лит. 63-66°C, Aldrich), $[\alpha]_D = -54.9$ (CH₃OH, $c = 0.5$, 24°C), лит. $[\alpha]_D = -56.8$ (CH₃OH, $c = 1.42$) [299].

(+)-*Транс*-2-фенилциклогексанол (получен из (+)-**156**): Т. пл. 59-60°C (лит. 64-66°C, Aldrich), $[\alpha]_D = +54.8$ (CH₃OH, $c = 1$, 26°C), лит. $[\alpha]_D = +57.3$ (CH₃OH, $c = 5$, 20 °C) [300].

Копии оригиналов спектров ЯМР и ИК

Копии спектров ЯМР большинства из полученных соединений находятся в открытом доступе в виде приложений (Supplementary materials) к соответствующим публикациям по приведенным ниже веб-ссылкам:

Раздел 3.1

- 1) http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ejoc.201403083/asset/supinfo/ejoc_201403083_sm_miscellaneous_information.pdf?v=1&s=a10391af8cda761939730145bccf7ff1ae3a44c3 [301].
- 2) <http://www.rsc.org/suppdata/c6/ob/c6ob00388e/c6ob00388e1.pdf> [302].
- 3) http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/chem.201605390/asset/supinfo/chem201605390-sup-0001-misc_information.pdf?v=1&s=94f92c6deb2098217b64c4a222478c02e3a7f352 [303].

- 4) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol9015157/suppl_file/ol9015157_si_001.pdf [288].
- 5) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277538714000114> [137].
- 6) <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/ejoc.201701266/asset/supinfo/ejoc201701266-sup-0001-SI1.pdf?v=1&s=4e0348f40b1d742e4290304ae6fcd780885b8582> [304]
- 7) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X1400540X> [170].
- 8) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X15005090> [161].
- 9) https://application.wiley-vch.de/contents/jc_2046/2008/o200800288_s.pdf [166].

Раздел 3.2

- 1) https://application.wiley-vch.de/contents/jc_2046/2008/o200800288_s.pdf [166].
- 2) http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/chem.201605390/asset/supinfo/chem201605390-sup-0001-misc_information.pdf?v=1&s=94f92c6deb2098217b64c4a222478c02e3a7f352 [303]

Раздел 3.3

- 1) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol9015157/suppl_file/ol9015157_si_001.pdf [288].
- 2) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo5007703/suppl_file/jo5007703_si_001.pdf [305].
- 3) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.joc.5b00892/suppl_file/jo5b00892_si_001.pdf [289].
- 4) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo201331h/suppl_file/jo201331h_si_001.pdf [250].
- 5) <http://www.rsc.org/suppdata/ob/c3/c3ob41646a/c3ob41646a.pdf> [306].
- 6) http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo300955n/suppl_file/jo300955n_si_001.pdf [298].
- 7) <http://www.rsc.org/suppdata/c6/ob/c6ob00388e/c6ob00388e1.pdf> [302].

5. Выводы

1) Предложена новая стратегия использования нитронатов в органическом синтезе, включающая в качестве ключевой стадии функционализацию их α -положения. Движущей силой этого процесса является разрыв слабой связи N–O. Это новое направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных би- и полифункциональных азот-содержащих соединений, в том числе обладающих высокой практической значимостью (фармакологически активных веществ, лигандов для металлокомплексного катализа), а также гетерокаркасных систем нового типа, представляющих фундаментальный интерес.

2) Разработан общий двухстадийный подход к осуществлению α -C–N функционализации O-алкил и O-силилнитронатов с образованием α -замещенных оксимов. Он заключается в трансформации нитронатов в *N,N*-бис(окси)енамины под действием силилирующих агентов с последующим присоединением нуклеофилов по двойной C,C-связи, промотируемым кислотами или основаниями Льюиса.

3) В условиях промотирования основаниями Льюиса осуществлено сочетание *N,N*-бис(силокси)енаминов с *N*-нуклеофилами – азид-анионом, первичными аминами, полиаминами и аммиаком. На основе этих реакций разработаны удобные методы получения ранее труднодоступных α -азидооксимов, α -аминооксимов, а также поли(β -оксиминоалкил)аминов, содержащих до шести оксиминоалкильных остатков в молекуле. Эффективность подхода продемонстрирована возможностью модулярного синтеза несимметрично-замещенных трис(β -оксиминоалкил)аминов путем последовательного введения оксиминоалкильных остатков.

4) Показано, что в условиях промотирования кислотами Льюиса (катионами металлов и H^+) в реакцию с *N,N*-бис(окси)енаминами может быть введен широкий круг разнообразных нуклеофилов, таких как галогенид-, нитрат-, карбоксилат- и

азид-анионы, а также цинк- и магнийорганические соединения. Этот процесс протекает как S_N' замещение триметилсилоксильной группы на нуклеофил, а роль кислоты Льюиса состоит в активации разрыва слабой связи N–O. С его использованием разработаны методы получения ранее труднодоступных C-3 функционализированных производных циклических эфиров оксимов – изоксазолинов и 5,6-дигидро-4*H*-1,2-оксазинов.

5) Изучены пути дальнейшей модификации синтезированных α -функционализированных оксимов и их производных. Показано, что замещение галогена в циклических эфирах α -галогеноксимов посредством S_N2 реакций или металл-катализируемого кросс-сочетания открывает возможности для синтеза самых разнообразных функционализированных гетероциклических производных ряда 1,2-оксазина и изоксазолина. Полученные продукты представляют интерес как ценные интермедиаты в тонком органическом синтезе и потенциальные фармакологически активные вещества.

6) Изучено ацилирование О-алкил-нитронатов. Обнаружен необычный редокс-процесс, реализующийся при взаимодействии циклических нитронатов с ацил-галогенидами и приводящий к восстановлению связи азот-кислород и галогенированию α -положения нитроната. На базе этой реакции разработан метод получения труднодоступных 5,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов, содержащих функционализированную метильную группу при атоме C-3.

7) Исследован синтетический потенциал полученных α -функционализированных оксимов и их циклических О-эфиров, содержащих азидо- или сложноэфирную группы. Показано, что они являются удобными предшественниками функционализированных аминов, в том числе имеющих высокую практическую значимость неприродных β - и γ -аминокислот, γ -лактамов и вицинальных диаминов.

8) С использованием разработанной стратегии α -C–H функционализации О-силилнитронатов предложен подход к сборке ранее не известной гетерокаркасной системы – 1,4,6,10-тетраазаадамантана – изомерной известному 1,3,5,7-

тетраазаадамантану (уротропину). Ключевой стадией в предлагаемом подходе является ранее неизвестная реакция внутримолекулярной циклотримеризации оксимино-групп в трис(β -оксиминоалкил)аминках. Последние получены путем присоединения трех молекул *N,N*-бис(силокси)енаминов к аммиаку. Реализация этого подхода позволила впервые синтезировать родоначальник ряда 1,4,6,10-тетраазаадамантанов (т.н. "изоуротропин") и представительную серию его C- и N-замещенных производных.

9) На примере реализации полных синтезов всех энантиомеров трех известных ингибиторов фосфодиэстеразы подтипа 4В (СМРН, СМРІ и СМРО) продемонстрирована эффективность предложенной стратегии α -C–N функционализации нитронатов для решения задач направленного асимметрического синтеза. Разработанные схемы синтеза этих продуктов существенно эффективнее предложенных ранее компанией ГлаксоСмитКляйн. Последние являются недиастереоселективными и, следовательно, не позволяют получать целевые ингибиторы в энантиомерно чистом виде.

10) Исследованиями *in vitro* и молекулярным докингом показано, что (+)- и (–) энантиомеры СМРН, СМРІ и СМРО существенно различаются по своей ингибирующей активности, что обусловлено различным характером их связывания с активным сайтом ФДЭ 4. Высокая активность (–)-энантиомеров вышеуказанных ингибиторов ФДЭ 4 (IC_{50} 15-84 нм) позволяет рассматривать их в качестве прототипов препаратов для терапии хронической обструктивной болезни легких.

6. Список литературы

1. Основы современного органического синтеза. / Смит В. А., Дильман А. Д.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.
2. Ioffe S. L. Nitronates // Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis / Ed. Feuer H., John Wiley & Sons, Inc., 2007. – С. 435.
3. Sukhorukov A. Y., Sukhanova A. A., Zlotin S. G. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients // Tetrahedron. – 2016. – Т. 72, № 41. – С. 6191-6281.
4. Feger H., Simchen G. Reaktionen der Trialkylsilyl-trifluormethansulfonate, V. Synthese und Reaktionen von N,N-Bis(trialkylsiloxy)-1-alken-1-aminen // Liebigs Annalen der Chemie. – 1986. – № 8. – С. 1456-1465.
5. Dilman A. D., Tishkov A. A., Lyapkalo I. M., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Novel Convenient Method for the Synthesis of N,N-Bis(trimethylsilyloxy)enamines // Synthesis. – 1998. – № 02. – С. 181-185.
6. Feger H., Simchen G. Reaktionen der Trialkylsilyl-trifluormethansulfonate, IV. 1,3-Trialkylsiloxy-Verschiebung – eine neuartige Umlagerungsreaktion bei der Silylierung von Nitroalkanen // Liebigs Annalen der Chemie. – 1986. – № 3. – С. 428-437.
7. Dilman A. D., Ioffe S. L., Mayr H. Determination of the Nucleophilicities of N,N-Bis(silyloxy)enamines // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – Т. 66, № 9. – С. 3196-3200.
8. Tishkov A. A., Dilman A. D., Faustov V. I., Birukov A. A., Lysenko K. S., Belyakov P. A., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Antipin M. Y. Structure and Stereodynamics of N,N-Bis(silyloxy)enamines // Journal of the American Chemical Society. – 2002. – Т. 124, № 38. – С. 11358-11367.
9. Lesiv A. V., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines, Part 5 // Helvetica Chimica Acta. – 2002. – Т. 85, № 10. – С. 3489-3507.
10. Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Chemistry of Six-Membered Cyclic Oxime Ethers. Application in the Synthesis of Bioactive Compounds // Chemical Reviews. – 2011. – Т. 111, № 8. – С. 5004-5041.

11. Righi P., Scardovi N., Marotta E., ten Holte P., Zwanenburg B. Solution-and solid-phase synthesis of 4-hydroxy-4, 5-dihydroisoxazole derivatives from enantiomerically pure N-tosyl-2, 3-aziridine alcohols // Organic letters. – 2002. – T. 4, № 4. – C. 497-500.
12. Zhu C.-Y., Deng X.-M., Sun X.-L., Zheng J.-C., Tang Y. Highly enantioselective synthesis of isoxazoline N-oxides // Chemical Communications. – 2008 – № 6. – C. 738-740.
13. Zhu C.-Y., Sun X.-L., Deng X.-M., Zheng J.-C., Tang Y. Synthesis of isoxazoline N-oxides and its application in the formal synthesis of dehydroclausenamide // Tetrahedron. – 2008. – T. 64, № 23. – C. 5583-5589.
14. Creech G. S., Kwon O. Tandem 6π -electrocyclization and cycloaddition of nitrodienes to yield multicyclic nitroso acetals // Journal of the American Chemical Society. – 2010. – T. 132, № 26. – C. 8876.
15. Raihan M. J., Kavala V., Habib P. M., Guan Q.-Z., Kuo C.-W., Yao C.-F. Synthesis of Isoxazoline N-Oxides via Hydroxy(tosyloxy)iodobenzene (HTIB)-Mediated Oxidative N–O Coupling // The Journal of organic chemistry. – 2010. – T. 76, № 2. – C. 424-434.
16. Shi Z., Tan B., Leong W. W. Y., Zeng X., Lu M., Zhong G. Catalytic Asymmetric Formal [4 + 1] Annulation Leading to Optically Active *cis*-Isoxazoline N-Oxides // Organic Letters. – 2010. – T. 12, № 23. – C. 5402-5405.
17. Kano T., Yamamoto A., Song S., Maruoka K. Catalytic asymmetric syntheses of isoxazoline-N-oxides under phase-transfer conditions // Chemical Communications. – 2011. – T. 47, № 15. – C. 4358-4360.
18. Baiazitov R. Y., Denmark S. E. Tandem [4+2]/[3+2] cycloadditions // Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses / Nishiwaki N. – Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2014. – C. 471–550.
19. Bastrakov M. A., Starosotnikov A. M., Kachala V. V., Fedyanin I. V., Shevelev S. A. Facile Dearomatization of Nitroquinolines through [3+2] and [4+2] Cycloaddition Reactions // Asian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – T. 4, № 2. – C. 146-153.
20. Fedorov O. V., Levin V. V., Volodin A. D., Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Dilman A. D. Synthesis of difluorosubstituted six-membered nitronates via an addition/substitution cascade // Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57, № 32. – C. 3639-3642.

21. Mikhaylov A. A., Dilman A. D., Novikov R. A., Khoroshutina Y. A., Struchkova M. I., Arkhipov D. E., Nelyubina Y. V., Tabolin A. A., Ioffe S. L. Tandem Pd-catalyzed C–C coupling/recyclization of 2-(2-bromoaryl)cyclopropane-1,1-dicarboxylates with primary nitro alkanes // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57, № 1. – С. 11-14.
22. Sukhorukov A. Y., Dilman A. D., Ioffe S. L. Six-membered cyclic nitronates in the stereoselective synthesis of natural and bioactive compounds // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2012. – T. 48, № 1. – С. 49-54.
23. Ustinov A. V., Dilman A. D., Ioffe S. L., Belyakov P. A., Strelenko Y. A. Chemistry of N,N-bis(silyloxy)enamines. 4. Study of the reactions of N,N-bis(silyloxy)enamines with 1,3-diones // *Russian Chemical Bulletin*. – 2002. – T. 51, № 8. – С. 1455-1459.
24. Klenov M. S., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Nesterov I. D., Ioffe S. L. A Convenient Procedure for the Synthesis of Substituted 3- α -Haloalkyl-5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines // *Synthesis*. – 2004. № 8. – С. 1159-1170.
25. Denmark S. E., Cottell J. J. Nitronates // *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* / John Wiley & Sons, Inc., 2003. – С. 83-167.
26. Grigor'ev I. A. Nitrones // *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis* / Ed. Feuer H., John Wiley & Sons, Inc., 2007. – С. 129.
27. Tabolin A. A., Ioffe S. L. Rearrangement of N-Oxyenamines and Related Reactions // *Chemical Reviews*. – 2014. – T. 114, № 10. – С. 5426-5476.
28. Pou S., Rosen G. M., Wu Y., Keana J. F. W. Synthesis of deuterium- and nitrogen-15-containing pyrroline 1-oxides: a spin-trapping study // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1990. – T. 55, № 14. – С. 4438-4443.
29. Gibson N. J., Forrester A. R. Acylation of aldo 1-pyrroline 1-oxides (4,5-dihydro-3H-pyrrole 1-oxides) and the oxidation of the resulting 3-acyloxy-1-pyrrolines (3-acyloxy-4,5-dihydro-3H-pyrroles) // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1995. № 4. – С. 491-499.
30. Володарский Л. Б., Кутикова Г. А. Получение стабильных иминоксильных радикалов 3-имидазолин 3-оксида // *Известия Академии Наук, Серия Химическая* –1971. № 5. – С. 937-941.

31. Bøgevig A., Gothelf K. V., Jørgensen K. A. Nucleophilic Addition of Nitrones to Ketones: Development of a New Catalytic Asymmetric Nitrone-Aldol Reaction // *Chemistry – A European Journal*. – 2002. – T. 8, № 24. – C. 5652-5661.
32. Aurich H. G., Eidel J., Schmidt M. Der Einfluß sterischer und elektronischer Faktoren auf die Stabilität von Aldonitronen und ihre Umwandlung in Isoxazolidine // *Chemische Berichte*. – 1986. – T. 119, № 1. – C. 18-35.
33. Reznikov V. A., Martin V. V., Volodarskii L. B. Oxidative dimerization of heterocyclic nitrones, derivatives of pyrroline and imidazoline // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1990. – T. 39, № 6. – C. 1261-1267.
34. Reznikov V. A., Volodarskii L. B. Recyclization of enamino ketones that are imidazolidine derivatives to 1-pyrrolin-4-one 1-oxides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1990. – T. 26, № 7. – C. 767-772.
35. Reznikov V. A., Volodarskii L. B. NMR spectra of cyclic nitrones. 6. Tautomeric equilibrium of B-oxo-nitrones — 3-Imidazoline 3-oxide derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1991. – T. 27, № 2. – C. 155-158.
36. Vettiger T., Seebach D. Nucleophile Ringöffnung von 1-Nitro-1-cyclopropan-carbonsäure-arylestern mit sterisch geschützter, aber elektronisch wirksamer Carbonyl- und Nitrogruppe. Ein neues Prinzip der Aminosäuresynthese // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1990. – № 2. – C. 195-201.
37. Torssell K., Zeuthen O. Reactions of t-Butyl Nitrones and Trimethylsilyl Nitronates. Synthesis and Reactions of Isoxazolidines and 2-Isoxazolines. // *Acta Chem. Scand., Ser. B*. – 1978. – T. 32b. – C. 118-124.
38. Sonawane M. R., Cisarova I., Lyapkalo I. M. N-Trimethylsilyloxyenamines as new aldehyde enolate synthons: general, efficient and diastereoselective aldol reaction with ketals and acetals // *Chemical Communications*. – 2010. – T. 46, № 15. – C. 2656-2658.
39. Song H.-J., Lim C. J., Lee S., Kim S. Tin-free radical alkylation of ketones via N-silyloxy enamines // *Chemical Communications*. – 2006. № 27. – C. 2893-2895.
40. Dilman A. D., Tishkov A. A., Lyapkalo I. y. M., Ioffe S. L., Kachala V. V., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Synthesis of N,N-bis(silyloxy)enamines with a functionalized double bond // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – № 17. – C. 2926-2929.

41. Tishkov A. A., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Strelenko Y. A., Nesterov I. D., Antipin M. Y., Ioffe S. L., Denmark S. E. 2-Silyloxy-1,2-oxazines, a New Type of Acetals of Conjugated Nitroso Alkenes // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2003. – Т. 68, № 24. – С. 9477-9480.
42. Khomutova Y. A., Smirnov V. O., Mayr H., Ioffe S. L. Thermodynamic Stability and Reactivity of Silylated Bis(oxy)iminium Ions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Т. 72, № 24. – С. 9134-9140.
43. Дильман А. Д. Химия N, N-бис(силилокси)енаминов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, 2001, С. 8.
44. Banfield F., Kenyon J. Constitution of the condensation product of 3-phenylhydroxylamine and acetone // *J. Chem. Soc.* – 1926. – С. 1612-1629.
45. Thesing J., Mayer H. Cyclische Nitrone I: Dimere 2.3.4.5-Tetrahydro-pyridin-N-oxyd // *Chemische Berichte*. – 1956. – Т. 89, № 9. – С. 2159-2167.
46. Hamer J., Macaluso A. Nitrones // *Chemical Reviews*. – 1964. – Т. 64, № 4. – С. 473-495.
47. Günter Aurich H., Frenzen G., Rohr M. G. Formation of cycloadducts with trans-configured ester groups from nitrones and dimethyl maleate // *Tetrahedron*. – 1994. – Т. 50, № 25. – С. 7417-7434.
48. Bonnett R., Brown R. F. C., Clark V. M., Sutherland I. O., Todd A. 423. Experiments towards the synthesis of corrins. Part II. The preparation and reactions of D-1-pyrroline 1-oxides // *Journal of the Chemical Society*. – 1959. – С. 2094-2102.
49. Brown R. F. C., Clark V. M., Southerland I. O., Todd A. 426. Experiments towards the synthesis of corrins. Part V. Base-catalysed aldol-type reactions of D-1-pyrroline 1-oxides // *Journal of the Chemical Society*. – 1959. – С. 2109-2116.
50. Brown R. F. C., Clark V. M., Lamchen M., Todd A. 427. Experiments towards the synthesis of corrins. Part VI. The dimerisation of D-1-pyrroline 1-oxides to 2-(1-hydroxypyrrolidin-2-yl)-D-1-pyrroline 1-oxides // *Journal of the Chemical Society*. – 1959. – С. 2116-2122.
51. Wilson R. M., Eberle A. J. Condensation of cyclic nitrones with 3,5-dicarbomethoxypyridinium tosylate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1974. – Т. 39, № 18. – С. 2804-2806.

52. Utzinger G. E., Regenass F. A. N-Arylnitron // *Helv. Chim. Acta.* – 1954. – Т. 37. – С. 1892-1901.
53. Hansen G. R., Boyd R. L. Preparation and some reactions of 3-oxazoline N-oxides // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 1970. – Т. 7, № 4. – С. 911-915.
54. Григорьев И. А., Володарский Л. Б., Кутикова Г. А. Взаимодействие 1-окси-2,2,4,5,5-пентаметил-3-имидазолин-3-оксида с альдегидами, бромом, амилнитритом и нитрозобензолом в присутствии оснований // *Журнал Органической Химии.* – 1973. – Т. 9. – С. 1974-1979.
55. Садыков Р. А., Сагдеев Р. З., Н. М. Ю., Володарский Л. Б. ЯМР и ЭПР исследование 3-имидазолин-3-оксидов и 3-имидазолин иминоксильных моно- и бирадикалов // *Известия Академии Наук СССР, Серия Химическая.* – 1974. № 1. – С. 63-67.
56. Vasilevsky S. F., Klyatskaya S. V., Korovnikova O. L., Stass D. V., Amitina S. A., Grigir'ev I. A., Elguero J. First acetylenic derivatives of stable 3-imidazoline nitroxides // *Tetrahedron Letters.* – 2004. – Т. 45, № 41. – С. 7741-7743.
57. Vasilevsky S. F., Klyatskaya S. V., Korovnikova O. L., Amitina S. A., Stass D. V., Grigor'ev I. A., Elguero J. Stable nitroxyl radicals with triple bonds: 4-acetylenyl-3-imidazoline-3-oxide-1-oxyls // *Tetrahedron.* – 2006. – Т. 62, № 18. – С. 4597-4602.
58. Мартин В. В., Володарский Л. Б., Щукин Г. И., Вишнинецкая Л. А., Григорьев И. А. Кислотно-катализируемые реакции алкилнитронов – производных 3-имидазолин-3-оксида // *Известия Академии Наук, Серия Химическая.* – 1985. – Т. 34. – С. 161-169.
59. Black D., Blackman N. Nitrones and Oxaziridines. XXV. Bromination of 2-t-Butyl- and 2-Phenyl-1-pyrroline 1-Oxides // *Australian Journal of Chemistry.* – 1979. – Т. 32, № 8. – С. 1795-1803.
60. Григорьев И. А., Володарский Л. Б. Взаимодействие 4-бромметил- и 4-дибромметил производных 2,2,5,5-тетраметил-3-имидазолин-3-оксидов с гидразином и первичными аминами // *Журнал Органической Химии.* – 1974. – Т. 10. – С. 118-124.
61. Григорьев И. А., Володарский Л. Б. О внутримолекулярном окислении 4-аминоалкильной группы нитронной группировкой в стабильных нитроксильных

- радикалах производных 3-имидазолин-3-оксида // Журнал Органической Химии. – 1975. – Т. 11. – С. 1328-1332.
62. Black D., Johnstone L. Nitrones and Oxaziridines. XXIX. Synthesis and reactions of 2,3-Diaryl-1-pyrroline 1-oxides // Australian Journal of Chemistry. – 1984. – Т. 37, № 1. – С. 95-107.
63. Black D. S. C., Blackman N. A., Brown R. F. C. Synthesis of 2H-pyrrole 1-oxides via 3-bromo-1-pyrroline 1-oxides // Tetrahedron Letters. – 1975. – Т. 16, № 39. – С. 3423-3426.
64. Sar C. P., Jekő J., Hideg K. Synthesis of 2-alkenyl-1-pyrrolin-1-oxides and polysubstituted nitrones // Synthesis. – 2003. – № 9. – С. 1367-1372.
65. Noyori R., Murata S., Suzuki M. Trimethylsilyl triflate in organic synthesis // Tetrahedron. – 1981. – Т. 37, № 23. – С. 3899-3910.
66. Colvin E. W., Robertson A. D., Seebach D., Beck A. K. The reactions of silyl nitronates with organolithium reagents // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications. – 1981. – № 18. – С. 952-953.
67. Yasuo T., Norihiko Y., Hiroko M., Toshihide K., Masahiro A., Yutaka M. Synthesis and a Novel Fragmentation of 6-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazine 2-Oxide // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 1988. – Т. 61, № 2. – С. 461-465.
68. Henning R., Lehr F., Seebach D. α,β -Doppeldeprotonierte Nitroalkane: Super-Enamine? Vorläufige Mitteilung // Helvetica Chimica Acta. – 1976. – Т. 59, № 6. – С. 2213-2217.
69. Seebach D., Henning R., Lehr F., Gonnermann J. Carbon alkylations of α,α - and α,β -doubly deprotonated nitroalkanes // Tetrahedron Letters. – 1977. – Т. 18, № 13. – С. 1161-1164.
70. Seebach D., Henning R., Gonnermann J. Zweifache Deprotonierung von 2-Aryl-1-nitroethanen Umpolung der Nitroolefin-Reaktivität // Chemische Berichte. – 1979. – Т. 112, № 1. – С. 234-248.
71. Seebach D., Henning R., Lehr F. Doppelte Deprotonierung von 3-Nitropropen und 4-Nitro-1-buten: Derivate ihrer Dianionen als neuartige Reagentien zur CC-Verknüpfung // Angewandte Chemie. – 1978. – Т. 90, № 6. – С. 479-480.
72. Dilman A. D., Lyapkalo I. y. M., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines. 3. N,N-Bis(silyloxy)enamines as β -C-

Nucleophiles in Reaction with Acetals Mediated by Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – T. 65, № 25. – C. 8826-8829.

73. Ustinov A. V., Dilman A. D., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Smit W. A., Tartakovsky V. A. Reactions of N,N-bis(silyloxy)enamines with sulfur-centered and sulfur-stabilised electrophiles // *Mendeleev Communications*. – 2003. – T. 13, № 2. – C. 74-76.

74. Kunetsky R. A., Dilman A. D., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A., Ioffe S. L. Novel synthesis of α -nitroalkenes from nitroalkanes via halogenation of intermediate N,N-bis(silyloxy)enamines // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – T. 46, № 31. – C. 5203-5205.

75. Mikhaylov A. A., Dilman A. D., Struchkova M. I., Khomutova Y. A., Korlyukov A. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. 3-Halomethylated cyclic nitronates: synthesis and nucleophilic substitution // *Tetrahedron*. – 2011. – T. 67, № 25. – C. 4584-4594.

76. Lucius R., Loos R., Mayr H. Kinetic Studies of Carbocation–Carbanion Combinations: Key to a General Concept of Polar Organic Reactivity // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2002. – T. 41, № 1. – C. 91-95.

77. Дильман А. Д. Химия N, N-бис(силилокси)енаминов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, 2001, С. 18.

78. Mikhaylov A. A., Dilman A. D., Kunetsky R. A., Khomutova Y. A., Struchkova M. I., Korlyukov A. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis and reactions of 3-halomethyl-substituted oxazine N-oxides // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – T. 51, № 7. – C. 1038-1040.

79. Sakakibara T., Takai I., Ohara E., Sudoh R. Preparation of nitroalkenes from the corresponding nitroalkanes // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1981. – № 6. – C. 261-262.

80. Barrett A. G. M., Graboski G. G. Conjugated nitroalkenes: versatile intermediates in organic synthesis // *Chemical Reviews*. – 1986. – T. 86, № 5. – C. 751-762.

81. Aurich H. G., Eidel J., Schmidt M. Aminyloxide (Nitroxide), XXXVIII. Bildung von Aminyloxiden bei der Oxidation von Nitronen und 5-(Hydroxyamino)isoxazolidinen // *Chemische Berichte*. – 1986. – T. 119, № 1. – C. 36-49.

82. Aurich H. G., Keßler W. Nitroxide (Aminyloxide), XLII: Die Isolierung des ersten OC-verknüpften Dimeren eines Vinylnitroxids // *Chemische Berichte*. – 1989. – T. 122, № 12. – C. 2395-2396.
83. Aurich H. G. Nitroxides as reaction intermediates // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1982. – T. 60, № 12. – C. 1414-1420.
84. De Sarlo F., Brandi A., Guarna A. Dinitrones from C-benzyl nitrones // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1982. – C. 1395-1398.
85. Aurich H. G., Hahn K., Stork K. Aminyloxide (Nitroxide), XXX. Vinylaminyloxide. Spindichteverteilung und Reaktionen // *Chemische Berichte*. – 1979. – T. 112, № 8. – C. 2776-2785.
86. Lee J. Y., Hong Y.-T., Kim S. Radical Alkylation of Bis(silyloxy)enamine Derivatives of Organic Nitro Compounds // *Angewandte Chemie*. – 2006. – T. 118, № 37. – C. 6328-6332.
87. Bottle S. E., Hanson G. R., Micallef A. S. Application of the new EPR spin trap 1,1,3-trimethylisindole N-oxide (TMINO) in trapping HO and related biologically important radicals // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2003. – T. 1, № 14. – C. 2585-2589.
88. Brown R. F. C., Clark V. M., Todd A. 425. Experiments towards the synthesis of corrins. Part IV. The oxidation and ring expansion of 2,4, 4-trimethyl-D1-pyrroline 1-oxide // *Journal of the Chemical Society* –1959. – C. 2105-2108.
89. Black D., Strauch R. Nitrones and Oxaziridines. XXXVIII. Nitric Acid Oxidation of Some Pyrroline 1-Oxides // *Australian Journal of Chemistry*. – 1988. – T. 41, № 10. – C. 1613-1619.
90. Miyoshi T., Miyakawa T., Ueda M., Miyata O. Nucleophilic α -Arylation and α -Alkylation of Ketones by Polarity Inversion of N-Alkoxyenamines: Entry to the Umpolung Reaction at the α -Carbon Position of Carbonyl Compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – T. 50, № 4. – C. 928-931.
91. Tartakovsky V. A., Ioffe S. L., Dilman A. D., Tishkov A. A. Silylation as a new strategy of the use of aliphatic nitro compounds in organic synthesis // *Russian Chemical Bulletin*. – 2001. – T. 50, № 11. – C. 1936-1948.
92. Lesiv V.A., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Bliznets I. V., Tartakovsky V. A. Reactions of N,N-bis(siloxy)enamines with trimethylsilyl cyanide: aliphatic nitro compounds as

- convenient precursors of 5-aminoisoxazoles // *Mendeleev Communications*. – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 99-102.
93. Макаренкова Л. М., Блинец И. В., Иоффе С. Л., Стреленко Ю. А., Тартаковский В. А. Химия N,N-бис(триалкилсилилокси)енаминов. Часть 2. Алкилирование первичных аминов N,N-бис(триметилсилилокси)енаминами // *Известия Академии Наук, Серия Химическая*. – 2000. – Т. 49, № 7. – С. 1265-1272.
94. Dilman A. D., Lyapkalo I. M., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Trimethylsilyl derivatives of aliphatic nitro compounds in α,β -C,C-cross-coupling // *Russian Chemical Bulletin*. – 2000. – Т. 49, № 5. – С. 874-878.
95. Dilman A. D., Lyapkalo I. y. M., Strelenko Y. A., Ioffe S. L., Tartakovskii V. A. Trimethylsilyl derivatives of aliphatic nitro compounds in α,β -carbon-carbon cross-coupling reactions // *Mendeleev Communications*. – 1997. – Т. 7, № 4. – С. 133-135.
96. Dilman A. D., Lyapkalo I. M., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines; 1: Novel Convenient Method for the Synthesis of β -Nitro Oximes by C,C-Cross-coupling of Terminal N,N-Bis(silyloxy)enamines with Nitronate Anions // *Synthesis*. – 1999. – № 10. – С. 1767-1775.
97. Seckar J. A., Thayer J. S. Normal-iso rearrangement in cyanotrialkylsilanes // *Inorganic Chemistry*. – 1976. – Т. 15, № 3. – С. 501-504.
98. Lesiv A. V., Ioffe S. L., Strelenko Y. A., Danilenko V. M. Chemistry of N,N-bis(silyloxy)enamines 7. Quaternization of tertiary amines and nitrogen-containing heterocycles by N,N-bis(silyloxy)enamines // *Russian Chemical Bulletin*. – 2004. – Т. 53, № 10. – С. 2233-2240.
99. Bliznets I. V., Lesiv A. V., Makarenkov L. M., Strelenko Y. A., Ioffe S. L., Tartakovskii V. A. N,C-Cross-coupling of trimethylsilyl derivatives of azoles with N,N-bis(silyloxy)enamines // *Mendeleev Communications*. – 2000. – Т. 10, № 4. – С. 142-143.
100. Ioffe S. L., Makarenkova L. M., Strelenko Y. A., Bliznets I. V., Tartakovsky V. A. Reactions of N-nitramines and their trimethylsilyl derivatives with N,N-bis(trimethylsilyloxy)enamines // *Russian Chemical Bulletin*. – 1998. – Т. 47, № 10. – С. 1989-1991.
101. Tabolin A. A., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Belyakov P. A., Strelenko Y. A., Ioffe S. L. The Chemistry of N,N-Bis(siloxy)enamines, Part 9. A General Method for the

- Preparation of α -Hydroxy Oximes from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2005. № 10. – C. 1656-1662.
102. Tabolin A. A., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Nelyubina Y. V., Ioffe S. L. Rearrangement of 3-alkylidene-2-siloxy-tetrahydro-1,2-oxazines (ASENA). A new approach toward the synthesis of 3- α -hydroxyalkyl-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines // *Tetrahedron*. – 2009. – T. 65, № 23. – C. 4578-4592.
103. Tabolin A. A., Khomutova Y. A., Nelyubina Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. New Rearrangement of Conjugated Cyclic Ene Nitroso O-Trimethylsilyl Acetals: Convenient Synthesis of Dihydro-2H-pyran-3-one and Dihydrofuran-3-one Oximes // *Synthesis*. – 2011. № 15. – C. 2415-2422.
104. Blechert S. The Hetero-Cope Rearrangement in Organic Synthesis // *Synthesis*. – 1989. – № 2. – C. 71-82.
105. Cummins C. H., Coates R. M. Alpha-Oxygenation of aldehydes and cyclic ketones by acylation-rearrangement of nitrones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1983. – T. 48, № 12. – C. 2070-2076.
106. Reis L. V., Lobo A. M., Prabhakar S. Enehydroxylamines as versatile compounds in 3,3-sigmatropic rearrangements // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – T. 35, № 17. – C. 2747-2750.
107. Reis Lucinda V., Lobo Ana M., Prabhakar S., Duarte Mariana P. 3,3-Sigmatropic Rearrangements Involving N–O Bond-Cleavage of Enehydroxylamine Derivatives // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2003. № 1. – C. 190-208.
108. Barton D. H. R., Gutteridge N. J. A., Hesse R. H., Pechet M. M. Some reactions of 2,4,4-trimethyl-1-pyrroline 1-oxide // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1969. – T. 34, № 5. – C. 1473-1474.
109. Coates R. M., Cummins C. H. Preparation of vicinal N-alkylamino alcohols via acylation-rearrangement of nitrones followed by hydride reduction // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1986. – T. 51, № 9. – C. 1383-1389.
110. Gutteridge N. J. A., Dales J. R. M. Schotten-Baumann benzylation of 2,4,4-trimethyl-1-pyrroline-1-oxide: a re-investigation // *Journal of the Chemical Society C: Organic*. – 1971. – C. 122-125.

111. Black D., Strauch R. Nitrones and Oxaziridines. XXXIX. Conversion of 1-Pyrroline 1-Oxides Into 2H-Pyrroles Through the Hetero-Cope Rearrangement // Australian Journal of Chemistry. – 1989. – T. 42, № 1. – C. 71-78.
112. Pfoertner K.-H., Foricher J. Neue Wege zu 1H- und 2H-Pyrrolen // Helvetica Chimica Acta. – 1980. – T. 63, № 3. – C. 658-663.
113. Black D. S. C., Johnstone L. M. Doppelte Ringöffnung bicyclischer Oxaziridine zu N-(3-Oxopropyl)amiden mit Eisen(II)-sulfat // Angewandte Chemie. – 1981. – T. 93, № 8. – C. 703-704.
114. Black D., Johnstone L. Nitrones and oxaziridines. XXXII. Some reactions of bicyclic 1-pyrroline 1-oxides // Australian Journal of Chemistry. – 1984. – T. 37, № 3. – C. 577-585.
115. Dalko P. I., Langlois Y. Stereoselective hetero-Claisen rearrangement of camphor derived oxazoline-N-oxides // Tetrahedron Letters. – 1998. – T. 39, № 15. – C. 2107-2110.
116. Breuning M., Häuser T., Tanzer E.-M. A Novel One-Pot Procedure for the Stereoselective Synthesis of α -Hydroxy Esters from Ortho Esters // Organic Letters. – 2009. – T. 11, № 18. – C. 4032-4035.
117. Lantos I., Zhang w.-Y. Synthesis of α -amidoketones. An application of the multi-hetero cope rearrangement // Tetrahedron Letters. – 1994. – T. 35, № 33. – C. 5977-5980.
118. Abramovitch D. A., Abramovitch R. A., Benecke H. The side-chain acylamination of alicyclic nitrones. A new synthesis of an α -amino acid // Heterocycles. – 1985. – T. 23, № 1. – C. 25-27.
119. Tabolin A. A., Lesiv A. V., Ioffe S. L. Reaction of N,N-Dioxyenamines with Anhydrides of Carboxylic and Sulfonic Acids; A New Method for the Synthesis of α -Hydroxyoxime Derivatives // Synthesis. – 2009. – № 18. – C. 3099-3105.
120. Vosburg D. A., Weiler S., Sorensen E. J. A Concise Synthesis of Fumagillol // Angewandte Chemie International Edition. – 1999. – T. 38, № 7. – C. 971-974.
121. Tabuchi S., Ito H., Sogabe H., Kuno M., Kinoshita T., Katumi I., Yamamoto N., Mitsui H., Satoh Y. Dual CCK-A and CCK-B receptor antagonists (II). Preparation and structure activity relationships of 5-alkyl-9-methyl-1,4-benzodiazepines and discovery of FR208419 // Chemical & pharmaceutical bulletin. – 2000. – T. 48, № 1. – C. 1-15.

122. Denmark S. E., Thorarensen A. Tandem [4+2]/[3+2] Cycloadditions of Nitroalkenes // Chemical reviews. – 1996. – T. 96, № 1. – C. 137-166.
123. Denmark S. E., Cottell J. J. Synthesis of (+)-1-Epiaustraline // The Journal of Organic Chemistry. – 2001. – T. 66, № 12. – C. 4276-4284.
124. Denmark S. E., Cottell J. J. A Tandem, Nitroalkene Conjugate Addition/[3+ 2] Cycloaddition Approach to the Synthesis of the Pentacyclic Core of (±)-Scandine // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2006. – T. 348, № 16 - 17. – C. 2397-2402.
125. Denmark S. E., Gould N. D., Wolf L. M. A Systematic Investigation of Quaternary Ammonium Ions as Asymmetric Phase-Transfer Catalysts. Synthesis of Catalyst Libraries and Evaluation of Catalyst Activity // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – T. 76, № 11. – C. 4260-4336.
126. Kaur K., Kumar V., Sharma A. K., Gupta G. K. Isoxazoline containing natural products as anticancer agents: A review // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – T. 77. – C. 121-133.
127. Kunetsky R. A., Dilman A. D., Ioffe S. L., Struchkova M. I., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. New Approach for the Synthesis of Isoxazoline-N-oxides // Organic Letters. – 2003. – T. 5, № 25. – C. 4907-4909.
128. Kumaran G., Kulkarni G. H. Effect of the α -Alkyl Substituent of Conjugated Nitroolefins on the Formation of Cyclic Nitronic Esters vs. Nitrocyclopropanes in Their Reaction With Sulfur Ylides // Synthesis. – 1995. № 12. – C. 1545-1548.
129. Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds // Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – T. 44, № 33. – C. 5188-5240.
130. Organic Azides. / Bräse S., Banert K.: John Wiley & Sons, Ltd, 2010. Organic Azides.
131. Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie. / Hesse M., Meier H., Zeeh B. – Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1995, 200.
132. Goldcamp M. J., Rosa D. T., Landers N. A., Mandel S. M., Krause Bauer J. A., Baldwin M. J. Facile and Versatile Synthesis of Polydentate Metal Chelators with Both Amide and Oxime Donor Groups // Synthesis. – 2000. – № 14. – C. 2033-2038.

133. Goldcamp M. J., Robison S. E., Krause Bauer J. A., Baldwin M. J. Oxygen Reactivity of a Nickel(II)–Polyoximate Complex // *Inorganic Chemistry*. – 2002. – T. 41, № 9. – C. 2307-2309.
134. Edison S. E., Hotz R. P., Baldwin M. J. Aerobic oxidation of methanol by a Ni(ii)-O₂ reaction // *Chemical Communications*. – 2004. – № 10. – C. 1212-1213.
135. Goldcamp M. J., Krause J. A., Bauer, Baldwin M. J. Structural characterization of a zinc(II) complex of a tris(oxime)amine ligand // *Journal of Chemical Crystallography*. – 2005. – T. 35, № 1. – C. 77-83.
136. Boulanger L., Lavastre O., Sirol S., Ravazi A. Polymerization catalyst system based on dioxime ligands // *Book Polymerization catalyst system based on dioxime ligands / Editor*, 2007.
137. Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Nelyubina Y. V., Ananyev I. V., Rangappa K. S., Ioffe S. L. Synthesis, structure and dioxygen reactivity of Ni(II) complexes with mono-, bis-, tetra- and hexa-oxime ligands // *Polyhedron*. – 2014. – T. 71. – C. 24-33.
138. Matthaopoulos G. Zur Kenntniss des Monochloracetoxims, CH₂Cl.C(:N.OH).CH₃ // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1898. – T. 31, № 2. – C. 2396-2399.
139. Korten H., Scholl R. Ueber ω-Halogenaceto-phenonoxime // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1901. – T. 34, № 2. – C. 1901-1910.
140. Gilchrist T. L. Nitroso-alkenes and nitroso-alkynes // *Chemical Society Reviews*. – 1983. – T. 12, № 1. – C. 53-73.
141. Lyapkalo I. M., Ioffe S. L. Conjugated nitrosoalkenes // *Russian Chemical Reviews*. – 1998. – T. 67, № 6. – C. 467.
142. Ohno M., Torimitsu S., Naruse N., Okamoto M., Sakai I. Reactions of 2-Chlorocycloalkanone Oximes. III. Displacement Reactions with Various Nucleophilic Reagents // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1966. – T. 39, № 6. – C. 1129-1134.
143. Lee J. W., Jun S. I., Kim K. An efficient and practical method for the synthesis of mono-N-protected α,ω-diaminoalkanes // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – T. 42, № 14. – C. 2709-2711.
144. Binder W. H., Sachsenhofer R. 'Click' Chemistry in Polymer and Materials Science // *Macromolecular Rapid Communications*. – 2007. – T. 28, № 1. – C. 15-54.

145. Comprehensive organic transformations: a guide to functional group preparation, 2nd ed. / Larock R. C.: John Wiley & Sons, Inc., 1999, C. 835.
146. Asadi A., Eaborn C., Hill M. S., Hitchcock P. B., Smith J. D. Synthesis and crystal structures of some cobalt halide derivatives containing alkyl or silanolato groups // Journal of Organometallic Chemistry. – 2005. – T. 690, № 4. – C. 944-951.
147. Brooks D. W., Steward A. O., Martin J. G. Arylalkylether and arylalkylthioether inhibitors of lipoxygenase enzyme activity // US Patent US 5183818 A, 1993 (Abbott Labs).
148. Hassner A., Murthy K. α -Bromination of aldoximes. A route to fused azetidines // Tetrahedron Letters. – 1987. – T. 28, № 6. – C. 683-684.
149. Hassner A., Murthy K. K., Padwa A., Bullock W. H., Stull P. D. Cycloadditions. 37. Molecular mechanics calculations and the stereochemical course of intramolecular dipolar cycloadditions of nitrile oxides // The Journal of Organic Chemistry. – 1988. – T. 53, № 21. – C. 5063-5069.
150. Hansen J. F., Georgiou P. J. Nitrosation of methyl and phenyl styryl ketoximes under oxygen. Formation of 4-nitro-1-hydroxypyrazole 2-oxides and 3,5-diphenyl-4-nitrato-4,5-dihydroisoxazole // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1994. – T. 31, № 6. – C. 1487-1491.
151. Лукьянов О. А., Похвиснева Г. В. 2,2,2-Тринитроэтиловые эфиры 2,2-динитроспиртов // Известия Академии Наук СССР, Серия Химическая. – 1991. – Т. 40, № 12. – С. 2797–2802.
152. Guthrie F. Ueber einige Derivate der Kohlenwasserstoffe C_nH_n // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1860. – T. 116, № 2. – C. 234-249.
153. Wallach O. Ueber Nitrosate und Nitrosite sowie über einige aus denselben darstellbare neue Verbindungen // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1887. – T. 241, № 2-3. – C. 288-315.
154. Oh K.-S., Lee S., Kwon Choi J., Ho Lee B. Identification of Novel Scaffolds for I κ B Kinase Beta Inhibitor via a High Throughput Screening TR-FRET Assay // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. – 2010. – T. 13, № 9. – C. 790-797.
155. Nirvanappa A. C., Mohan C. D., Rangappa S., Ananda H., Sukhorukov A. Y., Shanmugam M. K., Sundaram M. S., Nayaka S. C., Girish K. S., Chinnathambi A. Novel

Synthetic Oxazines Target NF- κ B in Colon Cancer In Vitro and Inflammatory Bowel Disease In Vivo // PloS one. – 2016. – T. 11, № 9. – C. e0163209.

156. Noller C. R., White W. R. The Composition of Grignard Reagents as Determined by Precipitation with Dioxane // Journal of the American Chemical Society. – 1937. – T. 59, № 7. – C. 1354-1356.

157. Li Y., Yu B. Glycosylation initiated cationic ring-opening polymerization of tetrahydrofuran to prepare neo-glycopolymers // Chemical Communications. – 2010. – T. 46, № 33. – C. 6060-6062.

158. Bateman L. C., Hughes E. D., Ingold C. K. 189. Mechanism of substitution at a saturated carbon atom. Part XXIV. Qualitative survey of nucleophilic substitutions of benzhydryl halides in sulphur dioxide solution // Journal of the Chemical Society. – 1940. – C. 1011-1017.

159. Denmark S. E., Dappen M. S., Sear N. L., Jacobs R. T. The vinylogous anomeric effect in 3-alkyl-2-chlorocyclohexanone oximes and oxime ethers // Journal of the American Chemical Society. – 1990. – T. 112, № 9. – C. 3466-3474.

160. Anusha S., Anandakumar B. S., Mohan C. D., Nagabhushana G. P., Priya B. S., Rangappa K. S., Basappa, T C. G. Preparation and use of combustion-derived Bi₂O₃ for the synthesis of heterocycles with anti-cancer properties by Suzuki-coupling reactions // RSC Advances. – 2014. – T. 4, № 94. – C. 52181-52188.

161. Srinivas V., Mohan C. D., Baburajeev C. P., Rangappa S., Jagadish S., Fuchs J. E., Sukhorukov A. Y., Chandra, Mason D. J., Sharath Kumar K. S., Madegowda M., Bender A., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel oxazines and demonstration that they specifically target cyclooxygenase 2 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – T. 25, № 15. – C. 2931-2936.

162. Wang Z. Kornblum Oxidation // Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents John Wiley & Sons, Inc., 2010.

163. Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis // Angewandte Chemie International Edition. – 2005. – T. 44, № 29. – C. 4442-4489.

164. Eliseev O. L., Ivashkin P. E., Ostapenko A. G., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Lapidus A. L. Catalytic Carbonylation of 3-Bromomethyl-5, 6-dihydro-4H-1, 2-

- oxazines: General Approach to the Synthesis of 3-Methoxycarbonylmethyl-5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines from Available Precursors // *Synlett.* – 2006. – № 14. – C. 2239-2240.
165. Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Bondarenko T. N., Lapidus A. L., Ioffe S. L. A new course of reduction of substituted 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines to furan derivatives // *Mendeleev Communications.* – 2007. – T. 17, № 2. – C. 122-124.
166. Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Borissova A. O. Catalytic Hydrogenation of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines Bearing a Functionalized Methylene Group at C-3 // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2008. № 23. – C. 4025-4034.
167. Noverges B., Mollar C., Medio-Simón M., Asensio G. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of α -Halomethyl Oxime Ethers and Site-Selective Cross-Coupling of Dihalo Derivatives // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2013. – T. 355, № 11-12. – C. 2327-2342.
168. Noverges B., Medio-Simón M., Asensio G. Palladium-Catalyzed Suzuki Carbonylative Reaction of α -Halomethyl Oxime Ethers: A Regioselective Route to Unsymmetrical 1,3-Oxyiminoketones // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2014. – T. 356, № 17. – C. 3649-3658.
169. Paulini K., Reißig H.-U. Diastereoselective Radical Bromination of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines and Subsequent Substitution Reactions with Nitrogen Nucleophiles // *Chemische Berichte.* – 1994. – T. 127, № 4. – C. 685-689.
170. Sukhorukov A. Y., Nirvanappa A. C., Swamy J., Ioffe S. L., Nanjunda Swamy S., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel 1,2-oxazine-based small molecules that targets acetylcholinesterase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2014. – T. 24, № 15. – C. 3618-3621.
171. Semakin A. N., Agababyan D. P., Kim S., Lee S., Sukhorukov A. Y., Fedina K. G., Oh J., Ioffe S. L. Oximinoalkylamines as ligands for Cu-assisted azide–acetylene cycloaddition // *Tetrahedron Letters.* – 2015. – T. 56, № 46. – C. 6335-6339.
172. Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Lyssenko K. A. A Convenient Method for the Synthesis of Poly (β -hydroxyiminoalkyl) amines from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis.* – 2007. – № 18. – C. 2862-2866.

173. Shatzmiller S., Bercovici S. Use of α -Bromo Oxime Ethers in the Synthesis of 1,2-Diamines // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1992. – № 10. – C. 1005-1009.
174. Davey D. D., Lumma W. C. Convenient synthesis of 4-methylhistamine and racemic .alpha.,4-dimethylhistamine and .alpha.,4-dimethylhistidine // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1989. – T. 54, № 13. – C. 3211-3213.
175. Smith D., Maienthal M., Tipton J. Reduction of Oximes with Lithium Aluminum Hydride // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1952. – T. 17, № 2. – C. 294-297.
176. Spreitzer H., Buchbauer G., Püringer C. A study of selective oxime reduction methods // *Tetrahedron*. – 1989. – T. 45, № 22. – C. 6999-7002.
177. Adams J. P. Imines, enamines and oximes // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – № 2. – C. 125-139.
178. Boyer J. H., Canter F. C. Alkyl and Aryl Azides // *Chemical Reviews*. – 1954. – T. 54, № 1. – C. 1-57.
179. Stanovnik B., Tisler M., Polanc S., Gracner M. Reduction of Heterocyclic Azides into Amines with Titanium(III) Chloride // *Synthesis*. – 1978. № 1. – C. 65-66.
180. Evans D. A., Ellman J. A. The total syntheses of the isodityrosine-derived cyclic tripeptides OF4949-III and K-13. Determination of the absolute configuration of K-13 // *Journal of the American Chemical Society*. – 1989. – T. 111, № 3. – C. 1063-1072.
181. Murahashi S., Taniguchi Y., Imada Y., Tanigawa Y. Palladium(0)-catalyzed azidation of allyl esters. Selective synthesis of allyl azides, primary allylamines, and related compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1989. – T. 54, № 14. – C. 3292-3303.
182. Henthorn H. A., Pluth M. D. Mechanistic Insights into the H₂S-Mediated Reduction of Aryl Azides Commonly Used in H₂S Detection // *Journal of the American Chemical Society*. – 2015. – T. 137, № 48. – C. 15330-15336.
183. Lane C. F. Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups // *Synthesis*. – 1975. – № 03. – C. 135-146.
184. Zimmer R., Arnold T., Homann K., Reissig H.-U. An Efficient and Simple Synthesis of 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-1,2-oxazines by Sodium Cyanoborohydride Reduction of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines // *Synthesis*. – 1994. № 10. – C. 1050-1056.

185. Gribble G. W., Nutaitis C. F. Sodium Borohydride in Carboxylic Acid Media. A Review of the Synthetic Utility of Acylborohydrides // Organic Preparations and Procedures International. – 1985. – T. 17, № 4-5. – C. 317-384.
186. Baldwin J. J., Claremon D. A., Tice C., Cacatian S. L., Dillard W., Ishchenko A. V., Yuan J., Xu Z., McGeehan G., Simpson R. D. Aspartic protease inhibitors // WO Patent WO2007070201 A1. 2007.
187. Unoki G., Hayamizu T., Eguchi H., Muroga Y., Kaneko T., Yajima N. Cysteine protease inhibitors // US Patent 0291945 A1. 2009.
188. Zeng Q., Allen J., Bourbeau M., Dominguez C., Fotsch C., Han N., Hong F. T., Huang X., Lee M. Thiadiazole modulators of PKB // US Patent 0173506 A1. 2007.
189. Brackeen M. F., Stafford J. A., Cowan D. J., Brown P. J., Domanico P. L., Feldman P. L., Rose D., Strickland A. B., Veal J. M., Verghese M. Design and Synthesis of Conformationally Constrained Analogs of 4-(3-Butoxy-4-methoxybenzyl)imidazolidin-2-one (Ro 20-1724) as Potent Inhibitors of cAMP-Specific Phosphodiesterase // Journal of Medicinal Chemistry. – 1995. – T. 38, № 24. – C. 4848-4854.
190. Bryans J. S., Wustrow D. J. 3 - Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review // Medicinal research reviews. – 1999. – T. 19, № 2. – C. 149-177.
191. Miura T., Kajimoto T. Application of L-threonine aldolase-catalyzed reaction to the preparation of protected 3R,5R-dihydroxy-L-homoproline as a mimetic of idulonic acid // Chirality. – 2001. – T. 13, № 9. – C. 577-580.
192. Huang Y., Tokunaga E., Suzuki S., Shiro M., Shibata N. Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of β -Trifluoromethylated Acrylates with Pyrroles and Its Application to the Synthesis of Trifluorinated Heliotridane // Organic Letters. – 2010. – T. 12, № 5. – C. 1136-1138.
193. Pandey G., Chakrabarti D. Further evidence on the PET cyclization of α -silylmethylamines tethered with non-activated olefins: Demonstration by the total synthesis of (–)-retronecanol // Tetrahedron Letters. – 1996. – T. 37, № 13. – C. 2285-2288.
194. Nash R. J., Fellows L. E., Dring J. V., Fleet G. W. J., Derome A. E., Hamor T. A., Scofield A. M., Watkin D. J. Isolation from alexa leiopetala and x-ray crystal structure of alexine, (1r,2r,3r,7s,8s)-3-hydroxymethyl-1,2,7-trihydroxypyrrolizidine

- [(2R,3R,4R,5S,6S)-2-hydroxymethyl-1-azabicyclo[3.3.0]octan-3,4,6-triol], a unique pyrrolizidine alkaloid // *Tetrahedron Letters*. – 1988. – T. 29, № 20. – C. 2487-2490.
195. Seebach D., Beck A. K., Bierbaum D. J. The World of β - and γ -Peptides Comprised of Homologated Proteinogenic Amino Acids and Other Components // *Chemistry & Biodiversity*. – 2004. – T. 1, № 8. – C. 1111-1239.
196. Dougherty D. A. Unnatural amino acids as probes of protein structure and function // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2000. – T. 4, № 6. – C. 645-652.
197. Nesterov I. D., Lesiv A. V., Ioffe S. L., Antipin M. Y. On the conformational preferability of 5,6-dihydro-4[H]-1,2-oxazines, their N-oxides and acyclic analogues // *Mendeleev Communications*. – 2004. – T. 14, № 6. – C. 280-281.
198. Fürst A., Plattner P. A. Über Steroide und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2α , 3α - und 2β , 3β -Oxido-cholestone; Konfiguration der 2-Oxy-cholestone // *Helvetica Chimica Acta*. – 1949. – T. 32, № 1. – C. 275-283.
199. Stereoelectronic Effects. / Kirby A. J. – New York: Oxford Science Publications, 2002.
200. Nishimura S., Sakamoto H., Ozawa T. Stereoselectivity patterns of the platinum metals in the catalytic hydrogenation of some cycloolefinic compounds // *Chemistry Letters*. – 1973. – T. 2, № 8. – C. 855-858.
201. Органический синтез. Наука и искусство. / Смит В. А., Бочков А. Ф., Кейпл Р. – Москва: Мир, 2001.
202. Nielsen A. T., Chafin A. P., Christian S. L., Moore D. W., Nadler M. P., Nissan R. A., Vanderah D. J., Gilardi R. D., George C. F., Flippen-Anderson J. L. Synthesis of polyazapolycyclic caged polynitramines // *Tetrahedron*. – 1998. – T. 54, № 39. – C. 11793-11812.
203. Izumi H., Yamagami S., Futamura S. 1-Azaadamantanes: Pharmacological Applications and Synthetic Approaches // *Current Medicinal Chemistry - Cardiovascular & Hematological Agents*. – 2003. – T. 1, № 2. – C. 99-111.
204. Phillips A. D., Gonsalvi L., Romerosa A., Vizza F., Peruzzini M. Coordination chemistry of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Transition metal complexes and related catalytic, medicinal and photoluminescent applications // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2004. – T. 248, № 11–12. – C. 955-993.

205. Díaz-Álvarez A. E., Crochet P., Zablocka M., Duhayon C., Cadierno V., Gimeno J., Majoral J. P. Water-Soluble Group 8 and 9 Transition Metal Complexes Containing a Trihydrazinophosphaadamantane Ligand: Catalytic Applications in Isomerization of Allylic Alcohols and Cycloisomerization of (Z)-Enynols in Aqueous Medium // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2006. – T. 348, № 12-13. – C. 1671-1679.
206. Balija A. M., Kohman R. E., Zimmerman S. C. Substituted 1,3,5-Triazaadamantanes: Biocompatible and Degradable Building Blocks // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – T. 47, № 42. – C. 8072-8074.
207. Kohman R. E., Zimmerman S. C. Degradable dendrimers divergently synthesized via click chemistry // *Chemical Communications*. – 2009. № 7. – C. 794-796.
208. Van der Schyf C. J., Geldenhuys W. J. Polycyclic Compounds: Ideal Drug Scaffolds for the Design of Multiple Mechanism Drugs? // *Neurotherapeutics*. – 2009. – T. 6, № 1. – C. 175-186.
209. Fischer J., Baumgartner J., Marschner C. Synthesis and Structure of Sila-Adamantane // *Science*. – 2005. – T. 310, № 5749. – C. 825-825.
210. Fokin A. A., Schreiner P. R. Band gap tuning in nanodiamonds: first principle computational studies // *Molecular Physics*. – 2009. – T. 107, № 8-12. – C. 823-830.
211. Fokin A. A., Zhuk T. S., Pashenko A. E., Dral P. O., Gunchenko P. A., Dahl J. E. P., Carlson R. M. K., Koso T. V., Serafin M., Schreiner P. R. Oxygen-Doped Nanodiamonds: Synthesis and Functionalizations // *Organic Letters*. – 2009. – T. 11, № 14. – C. 3068-3071.
212. Wang Y., Wu J. I. C., Li Q., Schleyer P. v. R. Why Are Some (CH)₄X₆ and (CH₂)₆X₄ Polyheteroadamantanes So Stable? // *Organic Letters*. – 2010. – T. 12, № 6. – C. 1320-1323.
213. Lu D., Coote M. L., Ho J., Kilah N. L., Lin C.-Y., Salem G., Weir M. L., Willis A. C., Wild S. B., Dilda P. J. Resolution and improved synthesis of (±)-arsenicin A: a natural adamantane-type tetraarsenical possessing strong anti-acute promyelocytic leukemia cell line activity // *Organometallics*. – 2012. – T. 31, № 5. – C. 1808-1816.
214. Sabzyan H., Saed B. Computational study of aza-adamantanes as multivalent bases // *Structural Chemistry*. – 2012. – T. 23, № 6. – C. 1971-1979.
215. Butlerow A. Ueber einige Derivate des Jodmethylen // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. – 1859. – T. 111, № 2. – C. 242-252.

216. Clinical Pharmacology and Antibacterial Action of Methenamine and Its Salts. / Seneca H., Peer P. – New York: Med. Times, 1969.
217. Polymeric Material Encyclopedia. / Salamone J. S. – New York: CRC Press, 1996.
218. Organic Chemistry of Explosives. / Agrawal J. P., Hodgson R. D. – Chichester (England): John Wiley & Sons, 2007.
219. Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology. / Sheftel V. O. – Boca Raton: CRC Press, 2000.
220. Blažević N., Kolbah D., Belin B., Šunjić V., Kajfež F. Hexamethylenetetramine, A Versatile Reagent in Organic Synthesis // Synthesis. – 1979. – № 03. – C. 161-176.
221. Kirillov A. M. Hexamethylenetetramine: An old new building block for design of coordination polymers // Coordination Chemistry Reviews. – 2011. – T. 255, № 15–16. – C. 1603-1622.
222. Jensen K. A., Holm A. On the Nature of the So-called "Triformoxime" and Isolation of the Authentic Trimer, 1,3,5-Trihydroxyhexahydro-1,3,5-triazine // Matematisk-fysiske meddelelser / Det Kongelige Danske videnskabernes selskab. – Copenhagen: Kommissionær, Munksgaard, 1978. – C. 40 : 1.
223. Kuno S., Kimura T., Yamaguchi M. Scyllo-inositol as a convenient protecting group for aryl boronic acids in Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions // Tetrahedron Letters. – 2014. – T. 55, № 3. – C. 720-724.
224. Kiss P., Holly S. Herstellung von Pyrimido[6,1-a]isochinolinen mit Formaldehyd // Chemische Berichte. – 1981. – T. 114, № 1. – C. 61-66.
225. Lewin G., Bernadat G., Aubert G., Cresteil T. Semisynthesis of (+)- and (–)-goniomitine from (–)- and (+)-vincadifformine // Tetrahedron. – 2013. – T. 69, № 5. – C. 1622-1627.
226. Quast H., Berneth C.-P. 2,4-Dioxa-, 2,4,9-Trioxa-, 2,4-Dioxa-9-aza-, 2-Oxa-4,9-diaza-und 2,4,9-Triazaadamantane // Chemische Berichte. – 1983. – T. 116, № 4. – C. 1345-1363.
227. Nielsen A. T., Christian S. L., Moore D. W., Gilardi R. D., George C. F. Synthesis of 3, 5, 12-triazawurtzitanes (3, 5, 12-triazatetracyclo [5.3. 1.12, 6.04, 9] dodecanes) // The Journal of Organic Chemistry. – 1987. – T. 52, № 9. – C. 1656-1662.

228. Mehta G., Vidya R., Sharma P. K., Jemmis * E. D. Aza-bowls: synthesis and molecular structure of triaza-[3]-peristylane // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – T. 41, № 16. – C. 2999-3002.
229. Timoshenko V. M., Markitanov Y. M., Shermolovich Y. G. 2-Oxo-2-polyfluoroalkylethane-1-sulfones and -sulfamides in the Biginelli and 'retro-Biginelli' reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – T. 52, № 49. – C. 6619-6622.
230. Shao M. C., Wang L. F., Zheng X. M., Tang Y. Q. The Crystal Structure of the Addition Compound of Hexamethylenetetramine with Benzyl Chloride // *Acta Chimica Sinica*. – 1982. – T. 40, № 3. – C. 223-231.
231. Sil'nikov V. N., Luk'yanchuk N. P., Shishkin G. V. Reagents for specific modification of biopolymers // *Russian Chemical Bulletin*. – 1999. – T. 48, № 6. – C. 1146-1149.
232. Fleck C., Franzmann E., Claes D., Rickert A., Maison W. Synthesis of functionalized adamantane derivatives:(3+ 1)-scaffolds for applications in medicinal and material chemistry // *Synthesis*. – 2013. – T. 45, № 11. – C. 1452-1461.
233. Lipworth B. J. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *The Lancet* – 2005. – T. 365, № 9454. – C. 167-175.
234. (a) Polymeropoulos E. E., Höfgen N. A Pharmacophore Model for PDE IV Inhibitors // *Quantitative Structure-Activity Relationships*. – 1997. – T. 16, № 3. – C. 231-234. (b) Wang D., Cui X. Evaluation of PDE4 inhibition for COPD // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2006. – T. 1, № 4. – C. 373-379.
235. Currie G. P., Butler C. A., Anderson W. J., Skinner C. Phosphodiesterase 4 inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease: a new approach to oral treatment // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2008. – T. 65, № 6. – C. 803-810.
236. Spina D. PDE4 inhibitors: current status // *British Journal of Pharmacology*. – 2008. – T. 155, № 3. – C. 308-315.
237. Michalski J. M., Golden G., Ikari J., Rennard S. I. PDE4: A Novel Target in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – T. 91, № 1. – C. 134-142.
238. Hendeles L., Weinberger M., Milavetz G., Hill Iii M., Vaughan L. Food-Induced "Dose-Dumping" from a Once-a-Day Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity // *Chest*. – 1985. – T. 87, № 6. – C. 758-765.

239. Brown W. M. Treating COPD with PDE 4 inhibitors // *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. – 2007. – T. 2, № 4. – C. 517.
240. Kroegel C., Foerster M. Phosphodiesterase-4 inhibitors as a novel approach for the treatment of respiratory disease: cilomilast // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2007. – T. 16, № 1. – C. 109-124.
241. Reid D. J., Pham N. T. Roflumilast: A Novel Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2012. – T. 46, № 4. – C. 521-529.
242. Gavalda A., Roberts R. S. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010 – 2012) // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2013. – T. 23, № 8. – C. 997-1016.
243. Ito K., Lim S., Caramori G., Cosio B., Chung K. F., Adcock I. M., Barnes P. J. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2002. – T. 99, № 13. – C. 8921-8926.
244. Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Advances in the synthesis of 7-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one (Pyrromilast)—a promising agent for treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Russian Chemical Bulletin*. – 2015. – T. 64, № 6. – C. 1240-1248.
245. Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of Substituted 5-(3-Hydroxypropyl) pyrrolidin-2-ones and Pyrrolizidinones from Nitroethane via C3 Functionalized 5, 6-Dihydro-4H-1, 2-oxazines: A Novel Approach to Some Analogues of the Antidepressant Rolipram // *Synthesis*. – 2009. № 12. – C. 1999-2008.
246. Zhmurov P. A., Tabolin A. A., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Klenov M. S., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of phosphodiesterase IVb inhibitors 2. Stereoselective synthesis of hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one and tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one derivatives // *Russian Chemical Bulletin*. – 2011. – T. 60, № 11. – C. 2390-2395.
247. Woodward R. B., Doering W. E. The Total Synthesis of Quinine // *Journal of the American Chemical Society*. – 1945. – T. 67, № 5. – C. 860-874.
248. Feng X., Cui H.-L., Xu S., Wu L., Chen Y.-C. Organocatalytic Direct Vinylogous Michael Addition of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam to α,β -Unsaturated Aldehydes and

- an Illustration to Scaffold Diversity Synthesis // Chemistry – A European Journal. – 2010. – T. 16, № 34. – C. 10309-10312.
249. Feng X., Cui H.-L., Xu S., Wu L., Chen Y.-C. Corrigendum: Organocatalytic Direct Vinylogous Michael Addition of α,β -Unsaturated γ -Butyrolactam to α,β -Unsaturated Aldehydes and an Illustration to Scaffold Diversity Synthesis // Chemistry – A European Journal. – 2011. – T. 17, № 44. – C. 12227-12227.
250. Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Ioffe S. L., Khomutova Y. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 1. Asymmetric Synthesis and Stereochemical Assignment of (+)- and (-)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – T. 76, № 19. – C. 7893-7900.
251. Bachman G. B., Maleski R. J. Nitration studies. XVIII. Conversion of lower nitroalkanes to higher members of the series // The Journal of Organic Chemistry. – 1972. – T. 37, № 18. – C. 2810-2814.
252. Vanelli P., Madadi N., Roubaud C., Maldonado J., Crozet M. P. Synthèse par réaction sRN1 de nouveaux dérivés en série imidazo[1,2- α]pyridine à potentialités pharmacologiques // Tetrahedron. – 1991. – T. 47, № 28. – C. 5173-5184.
253. Kornblum N., Larson H. O., Blackwood R. K., Mooberry D. D., Oliveto E. P., Graham G. E. A New Method for the Synthesis of Aliphatic Nitro Compounds^{1,2} // Journal of the American Chemical Society. – 1956. – T. 78, № 7. – C. 1497-1501.
254. Bhattacharjya A., Mukhopadhyay R., Pakrashi S. C. Sodium Borohydride Reduction of Nitrostyrenes by Reverse Addition: A Simple and Efficient Method for the Large-Scale Preparation of Phenylnitroethanes // Synthesis. – 1985, № 9. – C. 886-887.
255. Harvey I. W., Phillips E. D., Whitham G. H. Free radical addition reactions of allylic sulfones to alkenes // Tetrahedron. – 1997. – T. 53, № 18. – C. 6493-6508.
256. Béraud V., Perfetti P., Pfister C., Kaafarani M., Vanelle P., Crozet M. P. Synthesis of C $\alpha\alpha$ -unsymmetrically disubstituted nitroesters by electron transfer C-alkylation of ethyl 2-nitropropionate anion // Tetrahedron. – 1998. – T. 54, № 19. – C. 4923-4934.
257. Miyashita M., Yanami T., Yoshikoshi A. New 1,4-diketone synthesis using nitroolefins and trimethylsilyl enol ethers. A convenient regiospecific route to cyclopentenones // Journal of the American Chemical Society. – 1976. – T. 98, № 15. – C. 4679-4681.

258. Shved A. S., Tabolin A. A., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Reactions of silyl nitronates with dimethylformamide dimethyl acetal as a new general procedure for the synthesis of 2-nitroenamines // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 45. – C. 6220-6223.
259. Celano L., Carabio C., Frache R., Cataldo N., Cerecetto H., González M., Thomson L. Arylnitroalkenes as scavengers of macrophage-generated oxidants // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – T. 74 – C. 31-40.
260. Erickson A. S., Kornblum N. Monohalogenation of primary nitroparaffins // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1977. – T. 42, № 23. – C. 3764-3765.
261. Kunetsky R. A., Dilman A. D., Struchkova M. I., Belyakov P. A., Tartakovsky V. A., Ioffe S. L. General Method for the Synthesis of Isoxazoline N-Oxides from Aliphatic Nitro Compounds // *Synthesis*. – 2006. – № 13. – C. 2265-2270.
262. Buono F. G., Eriksson M. C., Yang B.-S., Kapadia S. R., Lee H., Brazzillo J., Lorenz J. C., Nummy L., Busacca C. A., Yee N., Senanayake C. Development of Multikilogram Continuous Flow Cyclopropanation of N-Benzylmaleimide through Kinetic Analysis // *Organic Process Research & Development*. – 2014. – T. 18, № 11. – C. 1527-1534.
263. Matthaiopoulos G. Zur Kenntniss des Monochloracetoxims, $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{C}(\text{N} \cdot \text{OH}) \cdot \text{CH}_3$ // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1898. – T. 31, № 2. – C. 2396-2399.
264. Korten H., Scholl R. Ueber ω -Halogenaceto-phenonoxime // *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*. – 1901. – T. 34, № 2. – C. 1901-1910.
265. Gnichtel H. Über die Darstellung von α -Amino-ketoximen durch Hydrazinolyse von α -Phthaloylamino-ketoximen // *Chemische Berichte*. – 1965. – T. 98, № 2. – C. 567-575.
266. Rupani P., Singh A., Rai A. K., Mehrotra R. C. Synthesis and Characterization of Some New Organo(iminoxy)silanes // *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. – 1979. – T. 9, № 6. – C. 565-575.
267. Kemp M. I. N- [6-amino-5- (phenyl) pyrazin-2-yl] -isoxazole-4-carboxamide derivatives and related compounds as nav1.8 channel modulators for the treatment of pain // *WO Patent 2008135830 A8*. 2009.

268. Oatis J. E., Schultz H. P. Nuclear magnetic resonance spectroscopy nitrogen-15—hydrogen coupling constants in oximes // *Organic Magnetic Resonance*. – 1978. – Т. 11, № 1. – С. 40-41.
269. Ehrhardt C., Gjikaj M., Brockner W. Thermal decomposition of cobalt nitrate compounds: Preparation of anhydrous cobalt(II) nitrate and its characterisation by Infrared and Raman spectra // *Thermochimica Acta*. – 2005. – Т. 432, № 1. – С. 36-40.
270. Yamamoto Y., Hasegawa H., Yamataka H. Dynamic Path Bifurcation in the Beckmann Reaction: Support from Kinetic Analyses // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Т. 76, № 11. – С. 4652-4660.
271. Jenkins S. S. Benzoin Reduction. I. The Mechanism of Ketone Formation. The Case of Benzanisoin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1932. – Т. 54, № 3. – С. 1155-1163.
272. Руководство по неорганическому синтезу: В 6-ти т. / Ред. Брауэр Г.. – М.: Мир, 1986. – Т. 6. – 360 с.
273. Enders D., Wiedemann J. Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Vicinal Diamines via Aza-Michael Addition to Nitroalkenes // *Synthesis*. – 1996. – № 12. – С. 1443-1450.
274. Spivak D., Shea K. J. Molecular Imprinting of Carboxylic Acids Employing Novel Functional Macroporous Polymers // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – Т. 64, № 13. – С. 4627-4634.
275. Bellis E., Markidis T., Kokotos G. Synthesis of Chiral n, n+ 1-Diamino Acids and their Application to the Construction of Dendrimers // *Synthesis*. – 2002. – № 10. – С. 1359-1364.
276. Reddy P. G., Pratap T. V., Kumar G., Mohanty S. K., Baskaran S. The Lindlar Catalyst Revitalized: A Highly Chemoselective Method for the Direct Conversion of Azides to N-(*tert*-Butoxycarbonyl) amines // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – № 22. – С. 3740-3743.
277. Atkinson R. S., Ayscough A. P., Gattrell W. T., Raynham T. M. 1-(3,4-Dihydro-4-oxoquinazolin-3-yl)aziridines (Q-substituted aziridines): ring-opening reactions with C-N bond cleavage and preparation of Q-free chirons // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 2000. – № 18. – С. 3096-3106.

278. Tanaka K., Kaneko K., Watanabe Y., Shionoya M. A template-directed synthetic approach to halogen-bridged mixed-valence platinum complexes on artificial peptides in solution // Dalton Transactions. – 2007. – № 46. – C. 5369-5371.
279. Wu W., Li R., Malladi S. S., Warshakoon H. J., Kimbrell M. R., Amolins M. W., Ukani R., Datta A., David S. A. Structure–Activity Relationships in Toll-like Receptor-2 Agonistic Diacylthioglycerol Lipopeptides // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – T. 53, № 8. – C. 3198-3213.
280. Kim Y., Ha H.-J., Han K., Ko S. W., Yun H., Yoon H. J., Kim M. S., Lee W. K. Preparation of 2,3-diaminopropionate from ring opening of aziridine-2-carboxylate // Tetrahedron Letters. – 2005. – T. 46, № 25. – C. 4407-4409.
281. White J. D., Hansen J. D. Total Synthesis of (–)-7-Epicylindrospermopsin, a Toxic Metabolite of the Freshwater Cyanobacterium Aphanizomenon ovalisporum, and Assignment of Its Absolute Configuration // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – T. 70, № 6. – C. 1963-1977.
282. Seefeld M. A., Hamajima T., Jung D. K., Nakamura H., Reid P. R., Reno M. J., Rouse M. B., Heerding D. A., Tang J., Wang J. Inhibitors of Akt Activity // WO Patent WO2007076423. 2007.
283. Dinges J., Harris C. M., Wallace G. A., Argiriadi M. A., Queeney K. L., Perron D. C., Dominguez E., Kebede T., Desino K. E., Patel H., Vasudevan A. Hit-to-lead evaluation of a novel class of sphingosine 1-phosphate lyase inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2016. – T. 26, № 9. – C. 2297-2302.
284. Chung Y. J., Ryu E. J., Keum G., Byeang Hyeon K. Synthesis of 2-isoxazoline and α -hydroxy ketomethylene dipeptide isosteres // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 1996. – T. 4, № 2. – C. 209-225.
285. Indresh K., V. R. C. Efficient Synthesis of Fused 1,2,3-Triazolo- δ -lactams Using Huisgen [3+2] Dipolar Cycloaddition “Click-chemistry” in Water // Chemistry Letters. – 2007. – T. 36, № 5. – C. 592-593.
286. Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Nelyubina Y. V. 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines in Organic Synthesis: Catalytic Hydrogenation of [(5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazin-3-yl)methyl]malonates to Methyl 7-Oxo-1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylates // Synthesis. – 2008. – № 8. – C. 1205-1220.

287. Krapcho A. P., Weimaster J. F., Eldridge J. M., Jahngen E. G. E., Lovey A. J., Stephens W. P. Synthetic applications and mechanism studies of the decarbalkoxylations of geminal diesters and related systems effected in dimethyl sulfoxide by water and/or by water with added salts // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1978. – T. 43, № 1. – C. 138-147.
288. Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Ioffe S. L., Lyssenko K. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Unusual Intramolecular Cyclization of Tris(β -oximinoalkyl)amines. The First Synthesis of 1,4,6,10-Tetraazaadamantanes // *Organic Letters*. – 2009. – T. 11, № 18. – C. 4072-4075.
289. Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of B,O,N-Doped Adamantanes and Diamantanes by Condensation of Oximes with Boronic Acids // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – T. 80, № 13. – C. 6728-6736.
290. Barnes D. M., Ji J., Fickes M. G., Fitzgerald M. A., King S. A., Morton H. E., Plagge F. A., Preskill M., Wagaw S. H., Wittenberger S. J., Zhang J. Development of a Catalytic Enantioselective Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes for the Synthesis of Endothelin-A Antagonist ABT-546. Scope, Mechanism, and Further Application to the Synthesis of the Antidepressant Rolipram // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – T. 124, № 44. – C. 13097-13105.
291. Denmark S. E., Schnute M. E., Senanayake C. B. W. Tandem inter [4+2]/intra [3+2]nitroalkene cycloadditions. 5. Origin of the Lewis acid dependent reversal of stereoselectivity // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1993. – T. 58, № 7. – C. 1859-1874.
292. Denmark S. E., Thorarensen A. The Tandem Cycloaddition Chemistry of Nitroalkenes. A Novel Synthesis of (-)-Hastanecine // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1994. – T. 59, № 19. – C. 5672-5680.
293. Kinart W. J. Tandem Radical Addition to Trans-2-Phenylcyclohexyl Vinyl Ether and 8-Phenyl-3-Menthyl Vinyl Ether // *Polish Journal of Chemistry*. – 1992. – T. 66, № 11. – C. 1813-1819.
294. Basavaiah D., Rao P. D. Enzymatic resolution of trans-2-arylcyclohexan-1-ols using crude chicken liver esterase (CCLE) as biocatalyst // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1994. – T. 5, № 2. – C. 223-234.

295. Schwartz A., Madan P., Whitesell J. K., Lawrence R. M. Lipase-Catalyzed Kinetic Resolution of Alcohols via Chloroacetate Esters: (–)-(1R,2S)-trans-2-Phenylcyclohexanol and (+)-(1S,2R)-trans-2-Phenylcyclohexanol // *Organic Syntheses*. – 1990. – T. 69, № 1. – C. 1-5.
296. Gonzalez J., Aurigemma C., Truesdale L. Synthesis of (+)-(1S,2R)- and (–)-(1R,2S)-trans-2-Phenylcyclohexanol via Sharpless Asymmetric Dihydroxylation (AD) // *Organic Syntheses*. – 2002. – T. 79, № 1. – C. 93-97.
297. Meyer D., Renaud P. Enantioselective Hydroazidation of Trisubstituted Non-Activated Alkenes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – T. 56, № 36. – C. 10858-10861.
298. Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Nelyubina Y. V., Gerard S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 3. Synthesis of (+)-, (–)-, and (±)-7-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one via Reductive Domino Transformations of 3-β-Carbomethoxyethyl-Substituted Six-Membered Cyclic Nitronates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 12. – C. 5465-5469.
299. King S. B., Sharpless K. B. An efficient synthesis of enantiomerically pure trans-2-phenylcyclohexanol // *Tetrahedron Letters*. – 1994. – T. 35, № 31. – C. 5611-5612.
300. Cravotto G., Giovenzana G. B., Pilati T., Sisti M., Palmisano G. Azomethine Ylide Cycloaddition/Reductive Heterocyclization Approach to Oxindole Alkaloids: Asymmetric Synthesis of (–)-Horsfiline // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – T. 66, № 25. – C. 8447-8453.
301. Sukhorukov A. Y., Kapatsyna M. A., Yi T. L. T., Park H. R., Naumovich Y. A., Zhmurov P. A., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. A General Metal-Assisted Synthesis of α-Halo Oxime Ethers from Nitronates and Nitro Compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – № 36. – C. 8148-8159.
302. Naumovich Y. A., Buckland V. E., Sen'ko D. A., Nelyubina Y. V., Khoroshutina Y. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of α-nitroso-oxime derivatives from nitronates // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – T. 14, № 16. – C. 3963-3974.
303. Zhmurov P. A., Khoroshutina Y. A., Novikov R. A., Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Divergent Reactivity of In Situ Generated Metal Azides: Reaction with

N,N-Bis(oxy)enamines as a Case Study // Chemistry – A European Journal. – 2017. – T. 23, № 19. – C. 4570-4578.

304. Sukhorukov A. Y., Naumovich Y. A., Golovanov I., Ioffe S. L. Addition of HO-acids to N,N-Bis(oxy)enamines: Mechanism, Scope and Application to the Synthesis of Pharmaceuticals // European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – DOI. 10.1002/ejoc.201701266.

305. Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Urotropine Isomer (1,4,6,10-Tetraazaadamantane): Synthesis, Structure, and Chemistry // The Journal of Organic Chemistry. – 2014. – T. 79, № 13. – C. 6079-6086.

306. Zhmurov P. A., Sukhorukov A. Y., Chupakhin V. I., Khomutova Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IV inhibitors. First asymmetric synthesis of two of GlaxoSmithKline's highly potent Rolipram analogues // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2013. – T. 11, № 46. – C. 8082-8091.

7. Публикации

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Главы в книгах:

1) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y. Construction of 1,4,6,10-tetraazaadamantanes via intramolecular oxime/hydrazone cyclotrimerization approach // Targets in Heterocyclic Systems / Italian Society of Chemistry Roma, Italy – 2017 – С. 82-97 (глава в книге).

Обзоры:

2) Tabolin A. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Dilman A. D. Recent advances in the synthesis and chemistry of nitronates // Synthesis. – 2017. – № 15. – С. 3255-3268.

3) Boyko Y. D., Dorokhov V. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Conjugated nitrosoalkenes as Michael acceptors in carbon–carbon bond forming reactions: a review and perspective // Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 13. – С. 2214-2234.

4) Zlotin S. G., Churakov A. M., Dalinger I. L., Luk'yanov O. A., Makhova N. N., Sukhorukov A. Y., Tartakovsky V. A. Recent advances in synthesis of organic nitrogen–oxygen systems for medicine and materials science // Mendeleev Communications. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 535-546.

5) Sukhorukov A. Y., Sukhanova A. A., Zlotin S. G. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients // Tetrahedron. – 2016. – Т. 72, № 41. – С. 6191-6281.

6) Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Advances in the synthesis of 7-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one (Pyrromilast) – a promising agent for treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Russian Chemical Bulletin. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 1240-1248.

7) Sukhorukov A. Y., Dilman A. D., Ioffe S. L. Six-membered cyclic nitronates in the stereoselective synthesis of natural and bioactive compounds // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2012. – Т. 48, № 1. – С. 49-54.

8) Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Chemistry of six-membered cyclic oxime ethers. Application in the synthesis of bioactive compounds // Chemical Reviews. – 2011. – Т.

Статьи в рецензируемых журналах:

- 9) Zhmurov P. A., Khoroshutina Y. A., Novikov R. A., Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Divergent reactivity of in situ generated metal azides: reaction with N,N-bis(oxy)enamines as a case study // Chemistry – A European Journal. – 2017. – Т. 23, № 19. – С. 4570-4578.
- 10) Naumovich Y. A., Buckland V. E., Sen'ko D. A., Nelyubina Y. V., Khoroshutina Y. A., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L. Metal-assisted addition of a nitrate anion to bis(oxy)enamines. A general approach to the synthesis of α -nitroxy-oxime derivatives from nitronates // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2016. – Т. 14, № 16. – С. 3963-3974.
- 11) Nirvanappa A. C., Mohan C. D., Rangappa S., Ananda H., Sukhorukov A. Y., Shanmugam M. K., Sundaram M. S., Nayaka S. C., Girish K. S., Chinnathambi A., Zayed M. E., Alharbi S. A., Sethi G., Basappa, Rangappa K. S. Novel synthetic oxazines target NF- κ B in colon cancer in vitro and inflammatory bowel disease in vivo // PLOS ONE. – 2016. – Т. 11, № 9. – С. e0163209.
- 12) Semakin A. N., Golovanov I. S., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of 1,4,6,10-tetraazaadamantane quaternary derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – Т. 65, № 9. – С. 2270-2277.
- 13) Srinivas V., Mohan C. D., Baburajeev C. P., Rangappa S., Jagadish S., Fuchs J. E., Sukhorukov A. Y., Chandra, Mason D. J., Sharath Kumar K. S., Madegowda M., Bender A., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel oxazines and demonstration that they specifically target cyclooxygenase 2 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Т. 25, № 15. – С. 2931-2936.
- 14) Semakin A. N., Agababayan D. P., Kim S., Lee S., Sukhorukov A. Y., Fedina K. G., Oh J., Ioffe S. L. Oximinoalkylamines as ligands for Cu-assisted azide–acetylene cycloaddition // Tetrahedron Letters. – 2015. – Т. 56, № 46. – С. 6335-6339.
- 15) Dorokhov V. S., Jung H., Kang G., Andreev Y. A., Semakin A. N., Oh J., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Semenov S. E. Synthesis of Tris(γ -oximinoalkyl)amines, New Tripodal N₄ Ligands // Synthetic Communications. – 2015. – Т. 45, № 11. – С. 1362-1366.
- 16) Sukhorukov A. Y., Kapatsyna M. A., Yi T. L. T., Park H. R., Naumovich Y. A.,

- Zhmurov P. A., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. A general metal-assisted synthesis of α -halo oxime ethers from nitronates and nitro compounds // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – № 36. – C. 8148-8159.
- 17) Sukhorukov A. Y., Nirvanappa A. C., Swamy J., Ioffe S. L., Nanjunda Swamy S., Basappa, Rangappa K. S. Synthesis and characterization of novel 1,2-oxazine-based small molecules that targets acetylcholinesterase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – T. 24, № 15. – C. 3618-3621.
- 18) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Urotropine isomer (1,4,6,10-tetraazaadamantane): synthesis, structure, and chemistry // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2014. – T. 79, № 13. – C. 6079-6086.
- 19) Boyko Y. D., Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Nelyubina Y. V., Ananyev I. V., Rangappa K. S., Ioffe S. L. Synthesis, structure and dioxygen reactivity of Ni(II) complexes with mono-, bis-, tetra- and hexa-oxime ligands // *Polyhedron*. – 2014. – T. 71. – C. 24-33.
- 20) Shalamova E. A., Lee Y., Chung G., Semakin A. N., Oh J., Sukhorukov A. Y., Arkhipov D. E., Ioffe S. L., Semenov S. E. Synthesis of tris(β,β,γ -oximinoalkyl)amines from aliphatic nitro compounds and methyl vinyl ketone // *Tetrahedron Letters*. – 2014. – T. 55, № 6. – C. 1222-1225.
- 21) Zhmurov P. A., Sukhorukov A. Y., Chupakhin V. I., Khomutova Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IV inhibitors. First asymmetric synthesis of two of GlaxoSmithKline's highly potent Rolipram analogues // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2013. – T. 11, № 46. – C. 8082-8091.
- 22) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Nelyubina Y. V., Gerard S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb Inhibitors. 3. Synthesis of (+)-, (-)-, and ($\pm$)-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one via reductive domino transformations of 3- β -carbomethoxyethyl-substituted six-membered cyclic nitronates // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – T. 77, № 12. – C. 5465-5469.
- 23) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Nelyubina Y. V., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of unsymmetrically substituted 4,6,10-trihydroxy-1,4,6,10-tetraazaadamantanes via intramolecular cyclization of tris(β -oximinoalkyl)amines // *Synthesis*. – 2012. – T. 44, № 7. – C. 1095-1101.

- 24) Zhmurov P. A., Tabolin A. A., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Klenov M. S., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of phosphodiesterase IVb inhibitors 2. Stereoselective synthesis of hexahydro-3H-pyrrolo[1,2-c]imidazol-3-one and tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]oxazol-3-one derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2011. – T. 60, № 11. – C. 2390-2395.
- 25) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Ioffe S. L., Khomutova Y. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Synthesis of PDE IVb inhibitors. 1. Asymmetric synthesis and stereochemical assignment of (+)- and (–)-7-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]hexahydro-3H-pyrrolizin-3-one // The Journal of Organic Chemistry. – 2011. – T. 76, № 19. – C. 7893-7900.
- 26) Sukhorukov A. Y., Andryushkevich S. O., Chilov G. G., Zeifman A. A., Svitanko I. V., Ioffe S. L. The first synthesis and molecular docking studies of diastereomerically pure substituted 4-amino-7-hydroxyheptanoic acids // Mendelev Communications. – 2011. – T. 21, № 4. – C. 183-185.
- 27) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. A general procedure for the synthesis of unsymmetrically substituted tris(β -oximinoalkyl)amines // Synthesis. – 2011. – № 9. – C. 1403-1412.
- 28) Tolbin A. Y., Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Lobach O. A., Nosik D. N., Tomilova L. G. Synthesis of a phthalocyanine-1,4,6,10-tetraazaadamantane conjugate and its activity against the human immunodeficiency virus // Mendelev Communications. – 2010. – T. 20, № 1. – C. 25-27.
- 29) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Ioffe S. L., Lyssenko K. A., Nelyubina Y. V., Tartakovsky V. A. Unusual intramolecular cyclization of tris(β -oximinoalkyl)amines. The first synthesis of 1,4,6,10-tetraazaadamantanes // Organic Letters. – 2009. – T. 11, № 18. – C. 4072-4075.
- 30) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Synthesis of substituted 5-(3-hydroxypropyl) pyrrolidin-2-ones and pyrrolizidinones from nitroethane via C3 functionalized 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines: A novel approach to some analogues of the antidepressant Rolipram // Synthesis. – 2009. – № 12. – C. 1999-2008.
- 31) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Diastereoselective synthesis of γ -amino acids and their derivatives from nitroethane via intermediacy of 5,6-

dihydro-4H-1,2-oxazines bearing the $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ substituent at C3 // *Synthesis*. – 2009. – № 5. – C. 741-754.

32) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Stereoselective synthesis of unnatural β -amino acids from nitroethane via 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin-3-yl acetates // *Synthesis*. – 2009. – № 15. – C. 2570-2578.

33) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Borissova A. O. Catalytic hydrogenation of 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines bearing a functionalized methylene group at C-3 // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2008. – № 23. – C. 4025-4034.

34) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Nelyubina Y. V. 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazines in organic synthesis: catalytic hydrogenation of [(5,6-dihydro-4H-1,2-oxazin-3-yl)methyl]malonates to methyl 7-oxo-1-oxa-6-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylates // *Synthesis*. – 2008. – № 8. – C. 1205-1220.

35) Sukhorukov A. Y., Klenov M. S., Ivashkin P. E., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. A convenient procedure for the synthesis of 3-substituted 5, 6-dihydro-4H-1, 2-oxazines from nitroethane // *Synthesis*. – 2007. – № 1. – C. 97-107.

36) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Syntheses based on α -azidooximes: I. Reduction of α -azidooximes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 43, № 8. – C. 1106-1113.

37) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. Syntheses based on α -azidooximes: II. Preparation of 6,7-dihydrotriazolopyrazinones from aliphatic nitro compounds // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – T. 43, № 8. – C. 1218-1222.

38) Ivashkin P. E., Sukhorukov A. Y., Eliseev O. L., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L. A convenient procedure for the synthesis of N-acetyl-5,6-dihydro-2H-1,2-oxazines // *Synthesis*. – 2007. – № 22. – C. 3461-3468.

39) Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Eliseev O. L., Khomutova Y. A., Bondarenko T. N., Lapidus A. L., Ioffe S. L. A new course of reduction of substituted 5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines to furan derivatives // *Mendeleev Communications*. – 2007. – T. 17, № 2. – C. 122-124.

40) Semakin A. N., Sukhorukov A. Y., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Ioffe S. L., Lyssenko K. A. A convenient method for the synthesis of poly(β -

hydroxyiminoalkyl)amines from aliphatic nitro compounds // Synthesis. – 2007. – № 18. – С. 2862-2866.

41) Sukhorukov A. Y., Bliznets I. V., Lesiv A. V., Khomutova Y. A., Strelenko Y. A., Ioffe S. L. The Chemistry of N,N-bis(siloxy)enamines. Part 8. A general method for the preparation of α -azido oximes from aliphatic nitro compounds // Synthesis. – 2005. – № 7. – С. 1077-1082.

Тезисы приглашенных и устных докладов на конференциях:

42) Sukhorukov A. Y., Zhmurov P. A., Ioffe S. L. Tuning the reactivity of the azide anion with metal ions. Nucleophilic addition to N,N-bis(oxy)enamines as a case study // Advances in Synthesis and Complexing, Moscow, Russia – 2017 – Т. 1 – С. 44 // устный доклад.

43) Сухоруков А. Ю., Дорохов В. С., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Басаппа Б., Рангаппа К. С. 1,2-Оксазины – новые скаффолды для медицинской химии. Синтез и фармакологическая активность // III Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике, Севастополь, Россия – 2017 – С. 64 // устный доклад.

44) Sukhorukov A. Y., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. New B,O,N-containing Adamantanes: Synthesis and Application // European Conference on Boron Chemistry (EUROBORON 7), Suzdal, Russia – 2016 – С. 38 // устный доклад.

45) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L. Oxime cyclotrimerization as a strategy towards new heterocage scaffolds // 103rd Indian Science Congress, Mysore, India – 2016 – С. 104 // приглашенный доклад.

46) Sukhorukov A. Y., Naumovich Ya. A., Zhmurov P. A., Dorokhov V. S., Ioffe S. L. New methods for carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation employing α -C-reactivity of nitronates // Dombay Organic Conference Cluster (DOCC-2016), Dombay, Russia – 2016 – С. 105 // устный доклад.

47) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L. Cyclotrimerization of oximes as a strategy towards new heterocage scaffolds // 11th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-11), Caen, France – 2015 – С. 79 // ключевой доклад.

48) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Cyclotrimerization of oximes as a strategy towards new heteroadamantane scaffolds //

International congress on heterocyclic chemistry (KOST-2015), Москва, Россия.– 2015 – С. 125 // устный доклад.

49) Sukhorukov A. Y., Zhmurov P. A., Boyko Y. D., Ioffe S. L. Asymmetric Synthesis of Highly Potent Phosphodiesterase 4 Inhibitors // International Symposium Chemical Biology - Drug Discovery Programme, Mysore, India – 2014 – С. 13-14 // приглашенный доклад.

50) Sukhorukov A. Y., Semakin A. N., Golovanov I. S., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Urotropine Isomer (1, 4, 6, 10-Tetraazaadamantane). Molecular Simplicity and Molecular Complexity of Heteroadamantane Cage // International Conference Molecular Complexity in Modern Chemistry, Moscow, Russia – 2014 – С. 66 // устный доклад.

51) Сухоруков А. Ю., Бойко Я. Д., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез и исследования *in vitro* трех высокоактивных ингибиторов ФДЭ подтипа 4В // Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии 2014, Новый Свет, Россия – 2014 – С. 152 // устный доклад.

52) Сухоруков А. Ю., Бойко Я. Д., Жмуров П. А., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез ингибиторов ФДЭ 4В – высокоактивных аналогов бронхолитического препарата Теофиллин // Первая российская конференция по медицинской химии, Москва, Россия – 2013 – С. 266 // устный доклад.

53) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Zhmurov P. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A., First Asymmetric Synthesis of Three GlaxoSmithKline's Highly Potent Rolipram Analogues // International Conference "Frontiers in Chemistry", Erevan, Armenia – 2013 – С. 39 // устный доклад.

54) Сухоруков А. Ю., Жмуров П. А., Бойко Я. Д., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Асимметрический синтез высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы 4В // IV Международная научная конференция "Химия, структура и функция биомолекул", Минск, Республика Беларусь – 2012 – С. 211 // устный доклад.

55) Sukhorukov A. Y., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Catalytic reductive domino transformation of 1,2-oxazines, International Congress "Catalysis in Organic chemistry", Moscow, Russia – 2012 – С. 68 // устный доклад.

56) Сухоруков А. Ю., Иоффе С. Л., Тартаковский В. А. Новый подход к стерео- и энантиоселективному синтезу замещенных пирролидинов и их производных //

Вторая Международная научная конференция “Новые направления в химии гетероциклических соединений, Железноводск, Россия – 2011 – С. 50 // приглашенный доклад.

57) Sukhorukov A. Y., Boyko Y. D., Zhmurov P. A., Ioffe S. L., Tartakovsky V. A. Six-membered Cyclic Oxime Ethers in Stereoselective and Asymmetric Synthesis // International Congress on Organic Chemistry, Kazan, Russia – 2011 – С. 214 // устный доклад.