

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА

На правах рукописи

Добрынин Сергей Александрович

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ
НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ 1,3-
ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

/02.00.03 – органическая химия/

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., доцент
Кирилюк Игорь Анатольевич

Новосибирск - 2018

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Трехкомпонентный домино-процесс в синтезе 2,5-замещенных пирролидинов. (обзор литературных данных)	6
1.1. Введение	6
1.2. Азометиновые илиды	6
1.3. α -Аминокислоты.....	8
1.3. Эфиры и амиды α -аминокислот	15
1.4. Диполярофилы	20
1.5. Другие реакции азометиновых илидов.....	28
1.6. Заключение.....	32
Глава 2. Синтезы нитроксильных радикалов с объёмными спироциклическими фрагментами через 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов (обсуждение результатов)	33
2.1. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина	33
2.1.1 Синтез с использованием 5-бромпент-1-ена.....	34
2.1.2. Синтез с использованием 6-бромгекс-1-ена.....	38
2.2. Построение спироциклических фрагментов с использованием реакций 1,3-диполярного присоединения несопряжённых диенов.....	40
2.2.1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения фенил- <i>трет</i> -бутилнитрона с гексадиеном-1,5	40
2.2.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 1-пирролин-1 оксида с гексадиеном-1,5.....	43
2.3. Квантово-химические расчеты реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов.....	55
2.4. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения участием пентадиена-1,4.....	57
2.5. Заключение.....	64
Глава 3. Диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов.	65
3.1. Синтезы с использованием дизамещенных α -аминокислот.....	66
3.2. Получение производных 1-пирролин-1-оксида.....	72
3.2.1. Синтезы с использованием эфиров глицина	72
3.2.2. Синтезы с использованием монозамещенных α -аминокислот.....	80
3.3. Взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями.	87
3.4. Свойства полученных нитроксильных радикалов	93
Экспериментальная часть	98
Выводы	112
Список литературы	113

Введение

Актуальность темы исследования: Исследование молекулярных механизмов функционирования живых систем - важнейшая задача, научное значение которой трудно переоценить. Заметное место в арсенале методов исследования строения и молекулярной динамики биологических макромолекул и их комплексов занимает метод спиновых меток [1, 2, 3]. Современные модификации этого метода используются для получения информации о третичной структуре белков, нуклеиновых кислот и их комплексов в тех случаях, когда возможности других методов структурной биологии ограничены. В основе метода спиновых меток лежит направленное введение парамагнитных (спиновых) меток в заданные положения биологических макромолекул(ы); последующее спектральное исследование с помощью новых технологий ЭПР позволяет точно определять расстояния между метками, взаимную ориентацию и конформационную подвижность различных фрагментов. Нитроксильные радикалы - наиболее распространённый тип спиновых меток. Недавние исследования показали, что введение объёмных заместителей (бóльших, чем метил) или спиро-циклических фрагментов в окружение нитроксильной группы резко повышает устойчивость таких радикалов к восстановлению в биологических образцах [4, 5, 6, 7] и открывает небывалые возможности для проведения измерений непосредственно внутри живых клеток [8]. Такие нитроксильные радикалы в литературе называют пространственно (стерически)-затруднёнными (sterically hindered) или защищёнными стерикой (sterically shielded). Кроме того, нитроксильные радикалы с двумя спироциклическими фрагментами в окружении нитроксильной группы демонстрируют повышенные времена спиновой релаксации [9], что позволяет избежать использования сверхнизких температур для измерения расстояний. Примечательно, что похожие соединения или их производные представляют немалый интерес и для применения в других областях, в частности, в качестве спиновых зондов для функциональной томографии живых организмов [10, 11] и изолированных органов [12], в качестве регуляторов радикальной полимеризации при синтезе виниловых гомо- и блок-сополимеров [13]. Эти обстоятельства вызвали всплеск интереса к химии стерически затруднённых нитроксильных радикалов, однако способы получения этих соединений изучены недостаточно. Таким образом, разработка удобного метода синтеза пространственно-затруднённых радикалов представляется весьма актуальной задачей и будет способствовать более широкому применению нитроксильных радикалов в структурной биологии и биофизике.

Степень разработанности: Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения являются мощным набором методов для построения различных гетероциклических систем. Возможность

использования внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в алкенилнитронах для получения стерически затрудненных нитроксильных радикалов, содержащих спироциклический фрагмент при альфа атоме углерода нитроксидной группы была продемонстрирована недавно на нескольких примерах [14]. Возможности и ограничения этого метода на сегодняшний день изучены мало.

С другой стороны, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов с активированными алкенами широко используются для построения пирролидинового цикла. В то же время, известно лишь несколько примеров использования этой реакции для получения нитроксильных радикалов, причём во всех известных случаях нитроксильные радикалы содержали метильную группу или атом водорода во 2-м положении гетероцикла [15, 16, 17].

Цели и задачи: исследование синтетического потенциала реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов и азометиновых илидов в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов и разработка методов синтеза устойчивых к восстановлению пространственно затрудненных нитроксильных радикалов.

Научная новизна: Впервые изучена возможность построения спироциклических фрагментов при α -атоме углерода нитроксильного радикала через реакции альдонитронов с несопряжёнными диенами и последующую циклизацию образующегося после раскрытия изоксазолидинового цикла алкенилнитрона и показано, что такая последовательность может быть реализована для 1,4-пентадиена. Впервые был предложен и осуществлен подход к синтезу стерически затрудненных нитроксильных радикалов через 1,3-диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов. Впервые предложен альтернативный способ введения этильного фрагмента через введение винильной или этинильной группы с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.

Практическая значимость: в ходе выполнения работы были предложены удобные масштабируемые методы синтеза 2,2,5,5-тетраэтил замещенных нитроксильных радикалов ряда пирролидина, отличающихся самой высокой на сегодняшний день устойчивостью к восстановлению; получены спироциклические радикалы имидазолинового ряда, которые показали уникальную способность регулировать радикальную полимеризацию метилметакрилата.

Апробация работы: Результаты исследования были представлены на российских и международных конференциях, в том числе International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", November 12-16, 2012, Kharkov, Ukraine; VII International Conference on

Nitroxide Radicals SPIN-2014, 14-20 September, 2014 Zelenogradsk, Kaliningrad region, Russia; Current Topics in Organic Chemistry – 2015. 21-27 March, Sheregesh, Russia; International Congress on Heterocyclic Chemistry "KOST-2015" – 2015. 18-23 October, Moscow; IV international school for young scientist "Magnetic resonance and magnetic phenomena in chemical and biological physic" – 2016. 4-8 September, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia; Book of abstracts, Xth international workshop on EPR in biology and medicine. – 2016. 2-6 October, Krakow, Poland; The 8th conference on nitroxide radical SPIN-2017. – 2017. 10-14 September, Padova, Italy.

Публикации: По материалам работы опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых базами данных Web of Science и Scopus; 17 тезисов докладов на конференциях.

Структура и объем работы: Работа изложена на 157 страницах машинописного текста, содержит 116 схем, 45 рисунков, 18 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка использованной литературы и приложения.

Вся экспериментальная работа была выполнена автором самостоятельно. Автор благодарит сотрудников ЛМА НИОХ СО РАН за выполнение элементного анализа и определение температур плавления полученных веществ, сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию ЯМР, ИК-, УФ- и масс-спектров. Автор также благодарит Гатилова Ю.В. за выполнение рентгеноструктурного анализа, Зайцеву Е.В. и Глазачева Ю.И. за регистрацию спектров ЭПР и определение констант скорости восстановления нитроксильных радикалов.

Особую благодарность автор выражает Кирилюку Игорю Анатольевичу за чуткое руководство и всестороннюю поддержку, а также всему коллективу ЛАС НИОХ СО РАН.

Глава 1. Трехкомпонентный домино-процесс в синтезе 2,5-замещенных пирролидинов. (обзор литературных данных)

1.1. Введение

Различные производные пирролидина являются структурным блоком многих биологически активных соединений (алкалоиды ряда пирролидина, тропана, пирролизидина, индолизидина и др.) [18]. В связи с этим синтез различных, замещенных пирролидинов является актуальной задачей современного гетероциклического синтеза. Удобным способом построения пирролидинового цикла является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов. Являясь мощным инструментом в современном гетероциклическом синтезе она позволяет конструировать пирролидиновый цикл с различными заместителями практически во всех положениях гетероцикла [19] и нередко используется в полном синтезе аналогов природных соединений [20, 21].

Среди всего разнообразия способов генерирования азометиновых илидов [19, 22, 23], по мнению автора, наиболее интересными являются методы включающие *in situ* генерирование азометиновых илидов из α -аминокислот и их производных и карбонильных соединений, так как последние являются широкодоступными соединениями и обеспечивают достаточно легкую вариацию различных вводимых заместителей. В таком исполнении синтез производных пирролидина представляет собой трехкомпонентный домино-процесс включающий конденсацию карбонильного соединения с производным α -аминокислоты – образование азометинового илида – реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения илида и олефина с образованием пирролидинового цикла.

Целью этого литературного обзора является рассмотрение синтетического потенциала трехкомпонентной домино реакции с участием олефинов, карбонильных соединений и производных α -аминокислот в синтезе замещенных производных пирролидина.

1.2. Азометиновые илиды

Азометиновые илиды – высокоактивные соединения которые в основном генерируются *in situ*, и лишь изредка их удается выделить в виде индивидуальных соединений [24, 25, 26], одним .

Азометиновые илиды изоэлектронны аллильному аниону и способны вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными диполярофилами с образованием пятичленных азотистых гетероциклов, причем в качестве диполярофилов могут выступать как олефины, так и карбонильные соединения (Рисунок 1).

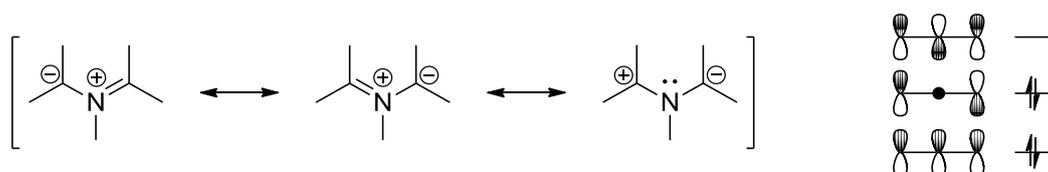


Рисунок 1

Согласно уровням энергии граничных орбиталей, азометиновые илиды могут легко вступать в реакцию циклоприсоединения как с электроно-дефицитными (Z), так и с электроно-избыточными олефинами (X) (Рисунок 2)[27, 28].

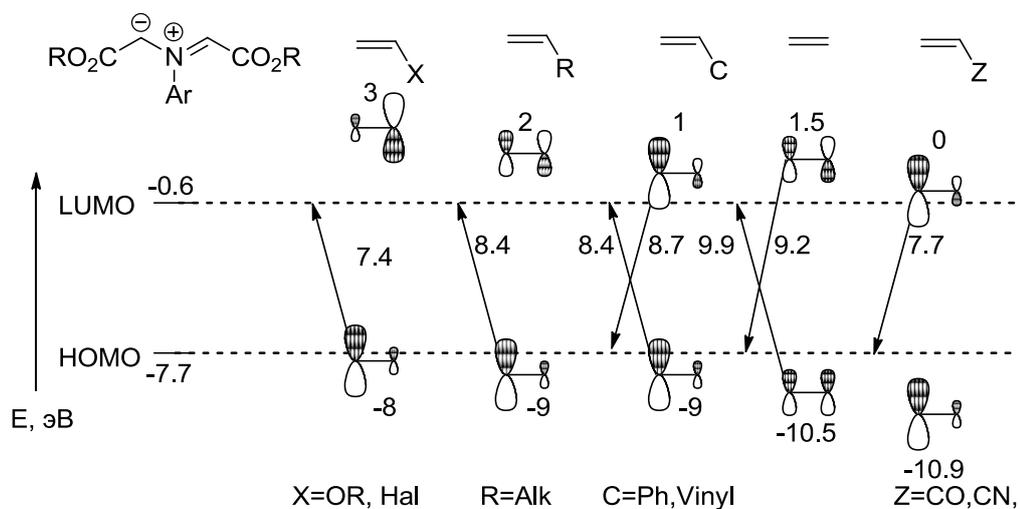


Рисунок 2

Региоселективность процесса циклоприсоединения несимметричных азометиновых илидов зависит от коэффициентов граничных орбиталей диполя и диполярфила, перекрывание орбиталей с близкими коэффициентами (A) ведет к большей стабилизации переходного состояния (Рисунок 3).

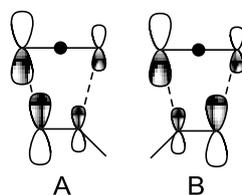
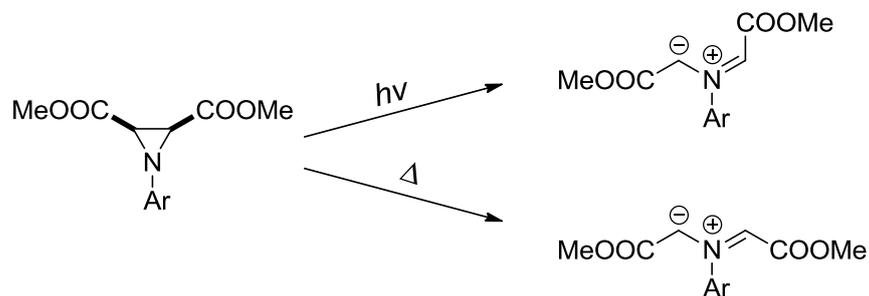


Рисунок 3

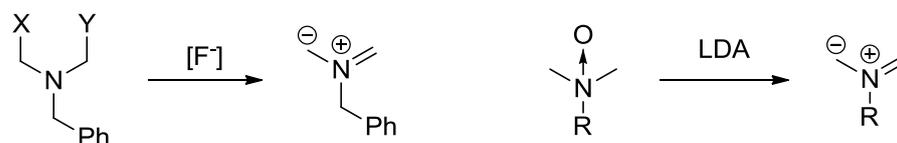
Однако при квантово-химических расчетах в рамках популярного в последнее время DFT B3LYP/6-31 G(d,p) хорошее согласие с экспериментом наблюдается при оценке локальных индексов электрофильности [29, 30].

Существуют различные способы генерирования азометиновых илидов [19, 22, 23]:

1. Ретроциклизация азиридинов;

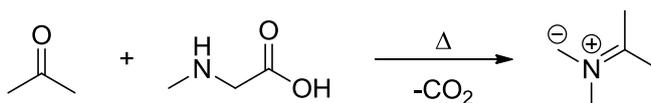


2. Реакции элиминирования;

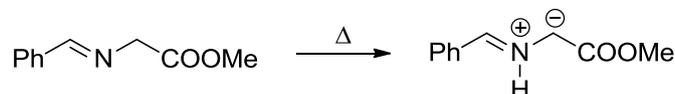


X= TMS; Y= CN, OR, TMS

3. Декарбоксилирование;



4. Таутомеризация иминов;



Последние два случая заслуживают отдельного внимания, так как азометиновые илиды могут быть легко генерироваться *in situ* из соответствующих доступных α -аминокислот или их производных и карбонильных соединений, открывая широкие возможности для конструирования различных пирролидинов.

1.3. α -Аминокислоты

Впервые взаимодействие аминокислот с карбонильными соединениями, в частности с аллоксаном, с образованием альдегидов было описано Штреккером в 1862 г. Однако так как Штреккер проводил реакцию в отсутствии диполярфилов в воде, он наблюдал выделение углекислого газа и образование соответствующих альдегидов (Схема 1) [31].

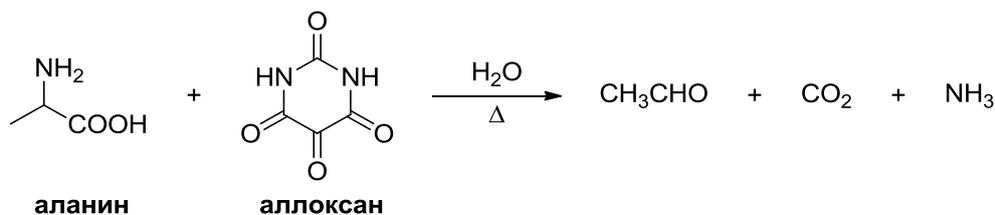


Схема 1

Впоследствии превращение аминокислот в альдегиды посредством взаимодействия как с карбонильными соединениями, так и с различными неорганическими окислителями было названо "Деградацией Штреккера" и детально изучалось [32].

Так, в 1934 г. Гербст и Энгел показали, что кипячение в воде смеси пировиноградной кислоты с различными аминокислотами приводит не только к образованию соответствующего альдегида, но и к образованию аланина (Схема 2) [33].

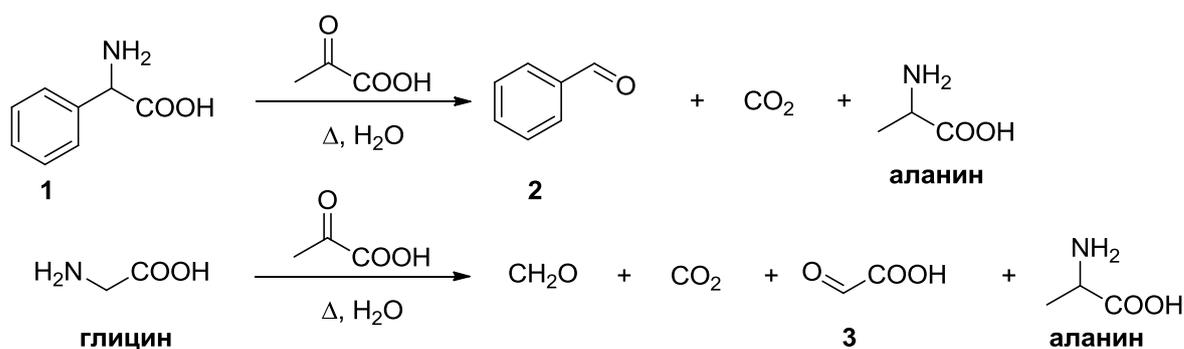


Схема 2

Гербст и колл. продолжили исследование реакции пировиноградной кислоты с различными аминокислотами, и в 1943-1944 г. [34, 35] показали, что при взаимодействии α -амино-*p*-метоксифенилуксусной кислоты **4** с пировиноградной образуется не только аланин и *p*-метоксибензальдегид **5**, но и ацетальдегид (Схема 3).

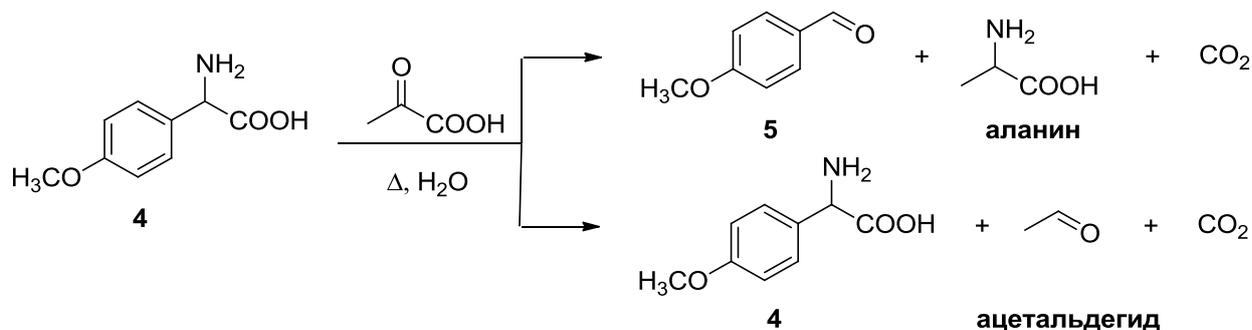


Схема 3

Они так же показали зависимость скорости и направления реакции от заместителя в орто- и пара- положении фенилуксусной кислоты и предположили, что миграция двойной связи в основании Шиффа протекает через образование карбониевого аниона Позднее Баддар в 1949 г. [36] формализовал механизм деградации Штреккера предложенный Гербстом (Схема 4).

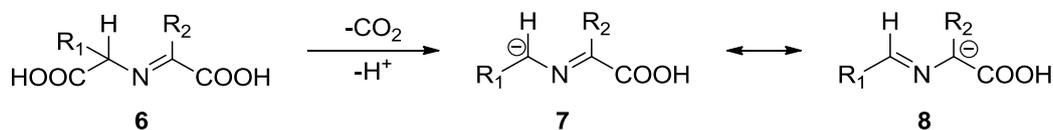


Схема 4

Риззи заметил, что для N-замещенных аминокислот, которые также способны декарбоксилироваться в присутствии карбонильных соединений, механизм, опубликованный Баддаром, должен формально приводить к резонансно-стабилизированному азометиновому илиду, которые уже тогда были известны благодаря работам Хьюсгена [37, 38]. Образование азометинового илида в данном случае Риззи доказал нагреванием саркозина с бензальдегидом, что привело к образованию 2,5-дифенил-3-метилоксазолидину **10** – продукту циклоприсоединения азометинового илида **9** к бензальдегиду (Схема 5) [39].

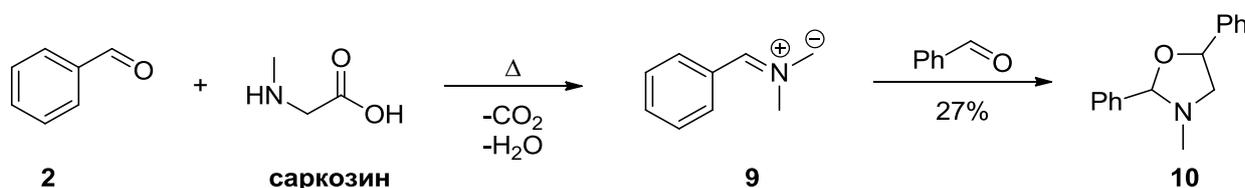


Схема 5

И уже в 1984 г Григг и колл. [40] показали, что и в случае N-незамещенных аминокислот реакция так же проходит через образование азометиновых илидов.

Механизм, предложенный Григгом в 1984 г. [40], подразумевает непосредственное декарбоксилирование имида **11** с образованием азометинового илида **13** (Схема 6, путь А). Однако уже в 1987 г. механизм этого превращения был пересмотрен в пользу образования сначала промежуточного оксазолидин-5-она **12** с последующим ретро-1,3-диполярным циклоприсоединением (Схема 6, путь В).

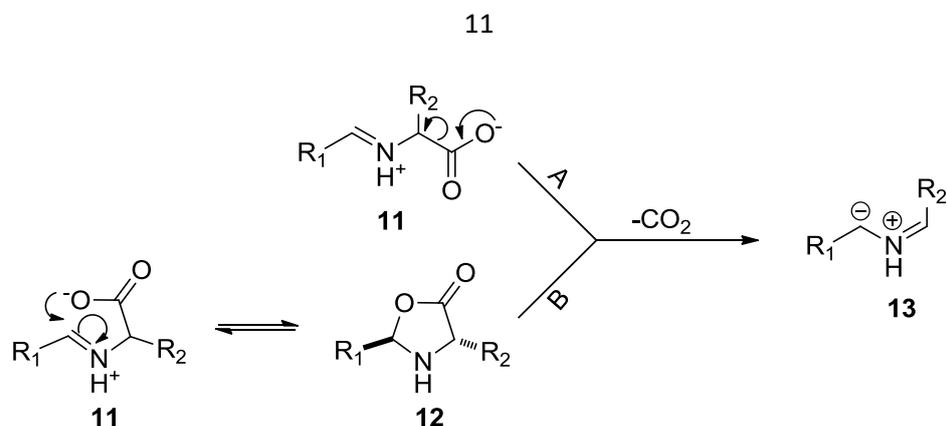


Схема 6

Предположение о протекании реакции по пути **В** было сделано на основании результатов исследования стереоселективности реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов генерированных из α -аминокислот и оксазолидинов [41, 42, 43]. Так же образование оксазолидинона в условиях реакции циклоприсоединения было показано на примере взаимодействия N-тритилглицина **14** с параформом или формальдегидом. Нагревание образовавшегося оксазолидинона **15** в присутствии диполярфила ведет к соответствующему пирролидину **16** (Схема 7)[44].

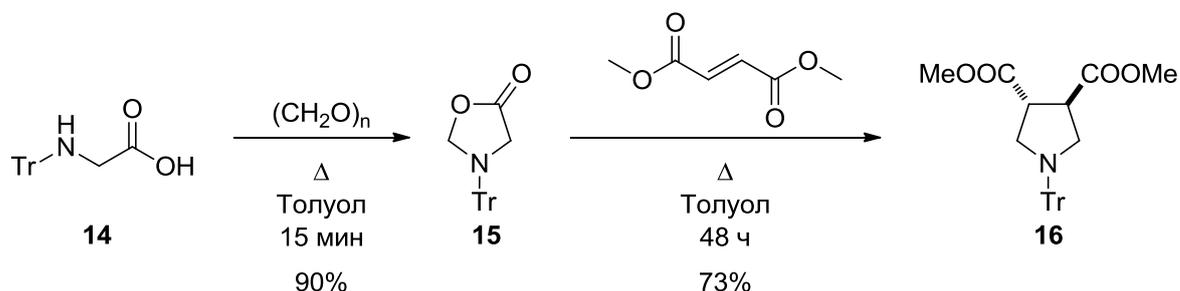


Схема 7

Тогда же было показано, что если проводить реакцию в присутствии кислоты, то возможно генерирование азометинового илида и без протекания декабоксилирования, с выделением из реакционной смеси соответствующего производного пролина **17a-c** (Схема 8) [45].

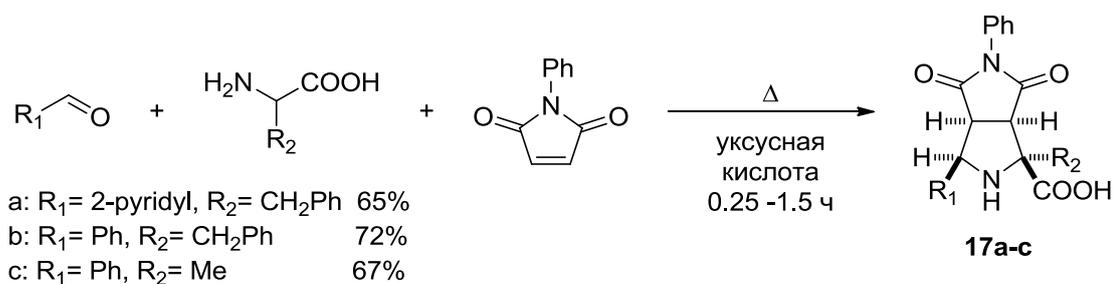


Схема 8

В этом случае при протонировании карбоксильной группы облегчается отрыв протона из α -положения имина α -аминокислоты **18** с образованием соответствующего илида **19**. Это происходит, во-первых, за счет более выраженных электроноакцепторных свойств карбоксильной группы, нежели карбоксилат аниона, а во вторых, за счет стабилизации илида вследствие координации атома водорода при атоме азота с кислородом карбоксильной группы (Схема 9) [45].

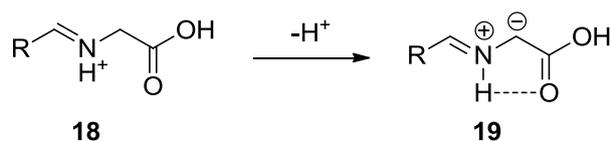
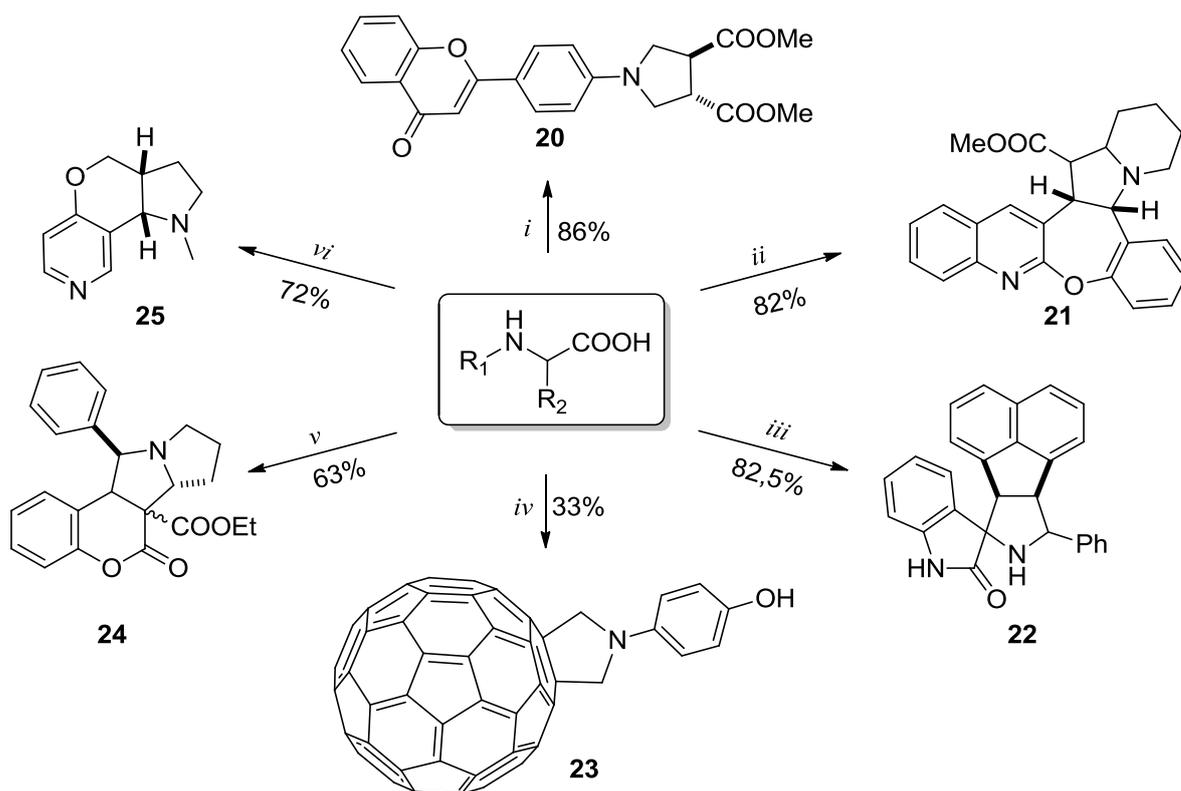


Схема 9

В настоящее время способ генерирования азометиновых илидов из α -аминокислот и карбонильных соединений широко используется в синтезе различных производных пирролидина (Схема **10**).



i: [46]; *ii*: [47]; *iii*: [40]; *iv*: [48]; *v*: [49]; *vi*: [50]

Схема 10

В качестве α -аминокислот могут выступать как сам родоначальник ряда α -аминокислот – глицин, так и его производные содержащие алкильные либо арильные заместители при α -атоме углерода или при атоме азота аминогруппы, что позволяет конструировать различные производные пирролидина с заместителями в 1 и 2 положениях [46,51,52]. Использование циклических аминокислот в сочетании с внутримолекулярным вариантом реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения позволяет конструировать конденсированные циклические системы, что нередко используется в полном синтезе аналогов природных соединений [53].

Стоит отметить, что использование замещенных α -аминокислот приводит к образованию соответствующих пирролидинов с гораздо более высоким выходом, нежели при использовании глицина, за исключением конденсаций с использованием параформа (Таблица 1).

Таблица 1

№	Амино кислота	Альдегид\ кетон	Диполяррофил	Условия	выход	
26	глицин	параформ	N-(п-толил) малеимид	Δ, DMF 15 мин	74%	[44]
				Δ, DMF 1 ч	73%	[54]
				Δ, Толуол 1 ч	65%	[44]
27	глицин	ацетон	N-(п-толил) малеимид	Δ, Толуол 48 ч	29%	[44]
28		циклогексанон		Δ, Толуол 8 ч	30%	[44]
29		изатин		N-бензил малеимид	Δ, MeOH:H ₂ O=3:1 2 ч	39%
30	саркозин	параформ	N-(п-толил) малеимид	Δ, Толуол 15 мин	89%	[54]
31		ацетон		Δ, Толуол, диизопропилэтиламин 9 ч	85%	[44]
32		циклопентанон		Δ, Толуол, диизопропилэтиламин 5 ч	79%	
33		циклогексанон		Δ, Толуол, диизопропилэтиламин 3 ч	91%	
34		изатин		N-бензил малеимид	Δ, MeOH:H ₂ O=3:1 18 ч	82%
35	аланин	изатин	N-бензил малеимид	Δ, MeOH:H ₂ O=3:1 18 ч	95%	[52]
36	N-метил аланин			Δ, MeOH:H ₂ O=3:1 18 ч	79%	

В литературе [15, 55] так же встречаются примеры использования α,α-дизамещенной аминокислоты для конструирования пирролидинового цикла с четырьмя заместителями в положениях 2 и 5 пирролидинового цикла (Схема 11, Таблица 2).

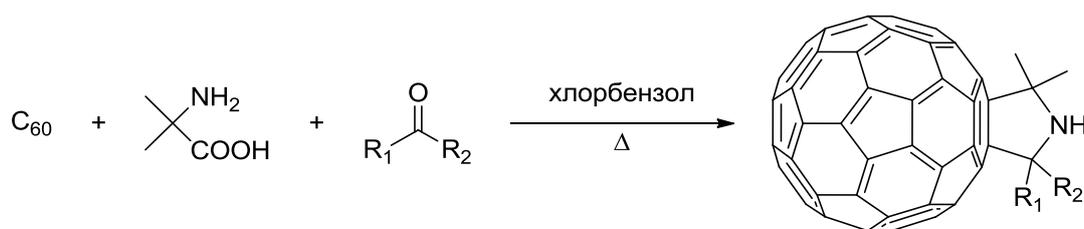


Схема 11

Таблица 2

№		Отношение C ₆₀ : аминокислота : кетон	Время (час)	Выход (%)
37		1 : 2 : 2	96	27
38		1 : 4 : 10	12	19
39		1 : 4 : 10	48	9
40		1 : 2 : 10	70	0

Возможность одностадийного синтеза 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов делает этот метод особенно привлекательным в синтезе нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, однако были найдены только примеры использования такого подхода в варианте модификации фуллерена (Схема 12) [15,16], а примеры использования α,α -дизамещенных аминокислот с заместителями большими, чем метил, в синтезе тетразамещенных пирролидинов в литературе не встречаются.

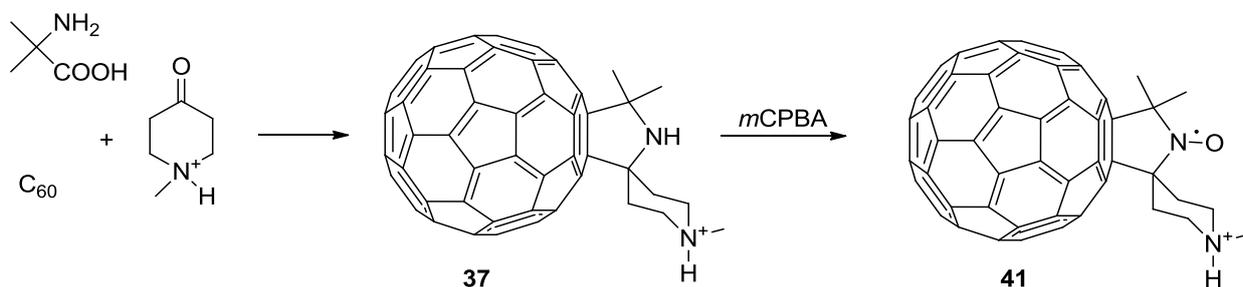


Схема 12

1.3. Эфиры и амиды α -аминокислот

Исторически первый практически значимый синтез производных пролина через циклоприсоединение азометиновых илидов был осуществлен Григгом и колл. в 1978 г. [56] с использованием иминов эфиров α -аминокислот (Схема 13), что впоследствии легло в основу

большого цикла работ, посвященных $X=Y-ZH$ системам в качестве потенциальных 1,3-диполей [57], и в том числе исследованию генерирования азометиновых илидов и их реакций [58].

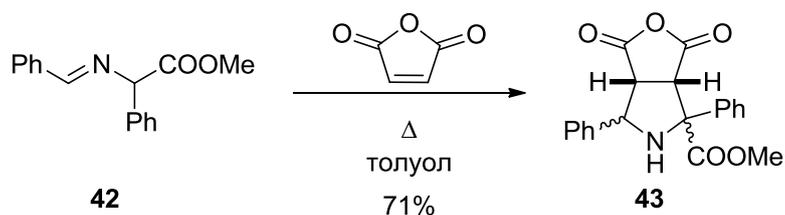


Схема 13

В настоящий момент использование эфиров и амидов α -аминокислот для конструирования различных производных пролина широко применяется в полном синтезе природных соединений и их аналогов (Схема 14 и Схема 15) [59,60,61].

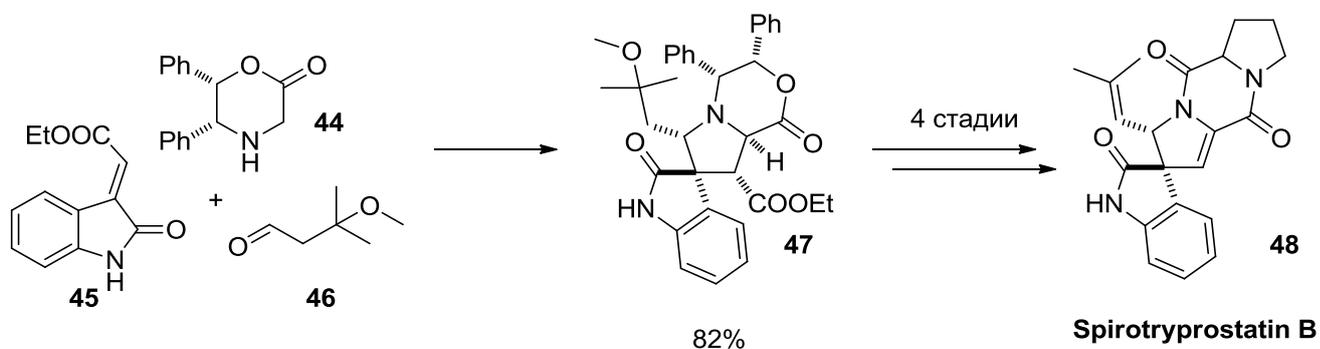


Схема 14

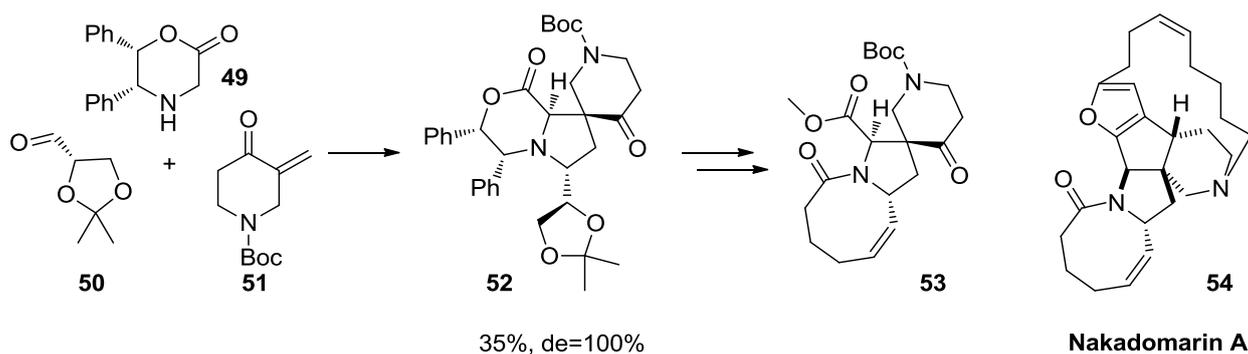
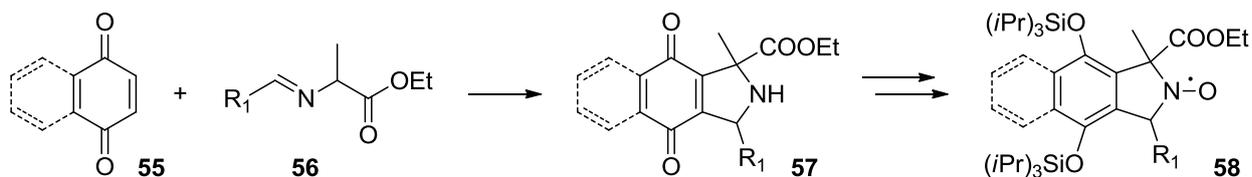


Схема 15

Кроме того, в литературе встречаются примеры использования реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов генерируемых из иминов эфиров α -аминокислот в синтезе нитроксильных радикалов (Схема 16) [17].



R₁ - Мезитил, нафтил, 2,6-дифторфенил, *i*-Pr, *t*-Bu

Схема 16

Изучение зависимости скорости реакции циклоприсоединения иминов эфиров α-аминокислот с диполярфилами в присутствии различных кислот (Льюиса и Бренстеда) Григгом и колл. в 1984 г. [62] показало, что скорость реакции существенно увеличивается в присутствии кислот, а для кислот Бренстеда скорость реакции зависит от рK_a (Схема 17, Таблица 3).

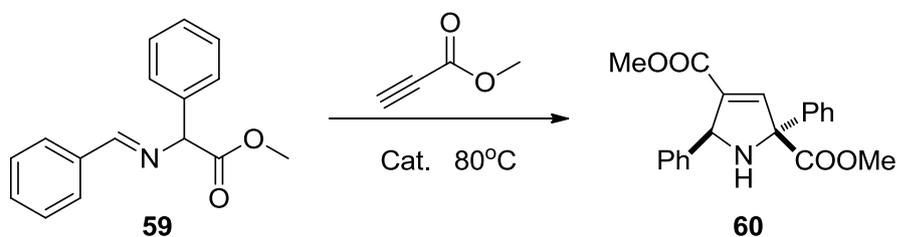
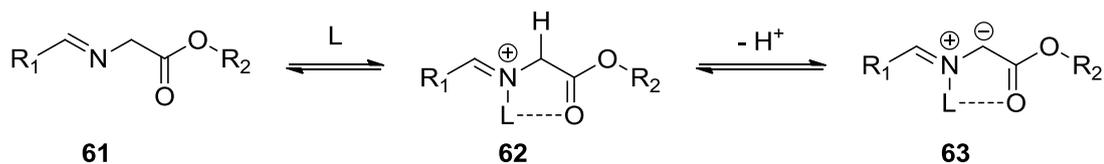


Схема 17

Таблица 3

	Cat.	t ^{1/2} (ч)	Выход (%)
a	–	38	94
b	MeCOOH	1.8	–
c	Zn(OAc) ₂ ·2H ₂ O	3.0	88
d	AgOAc	3.25	95
e	LiOAc·2H ₂ O	5.5	93
f	Mg(OAc) ₂	8.75	–

Такое поведение объясняется тем, что образование иминиевой соли **62** облегчает отрыв атома водорода (Схема 18).



L = H⁺ или кислота Льюиса

Схема 18

В связи с этим для ускорения генерирования азометиновых илидов не редко используют различные кислоты Льюиса совместно с основанием, а использование совместно с хиральными лигандами позволяет проводить асимметрический синтез производных пролина (Схема 19)[63].

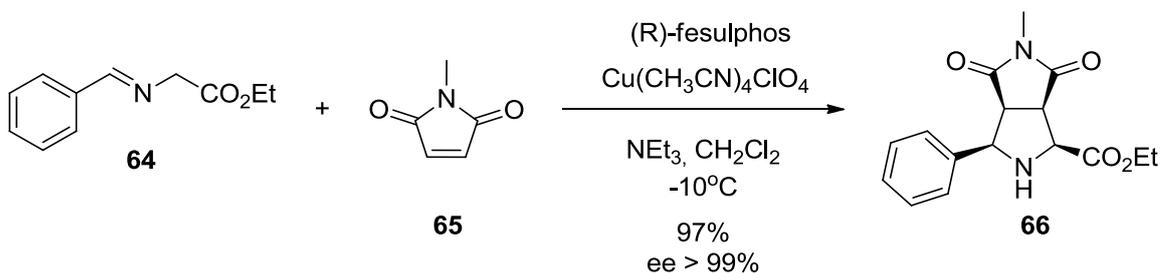


Схема 19

В качестве хиральных катализаторов могут быть использованы различные соли металлов: ацетаты или трифлаты серебра, цинка, меди (I) и (II), галогениды кобальта, марганца, вместе с коммерчески доступными хиральными лигандами такими как: *t*-Bu-BOX, BINAP, SEGPHOS и д.р. (Рисунок 4)[64].

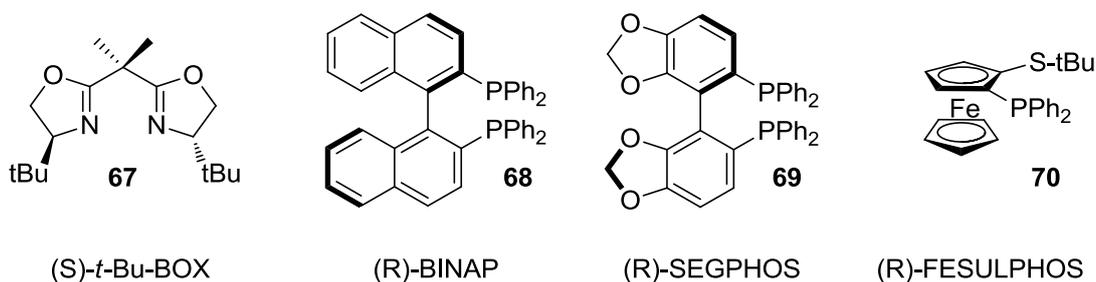


Рисунок 4

Проводить асимметрический синтез производных пролина можно и с использованием оптически активных иминов эфиров/амидов α-аминокислот или диполярофилов (Схема 20), в том числе внутримолекулярных вариантов реакции [21, 65, 66].

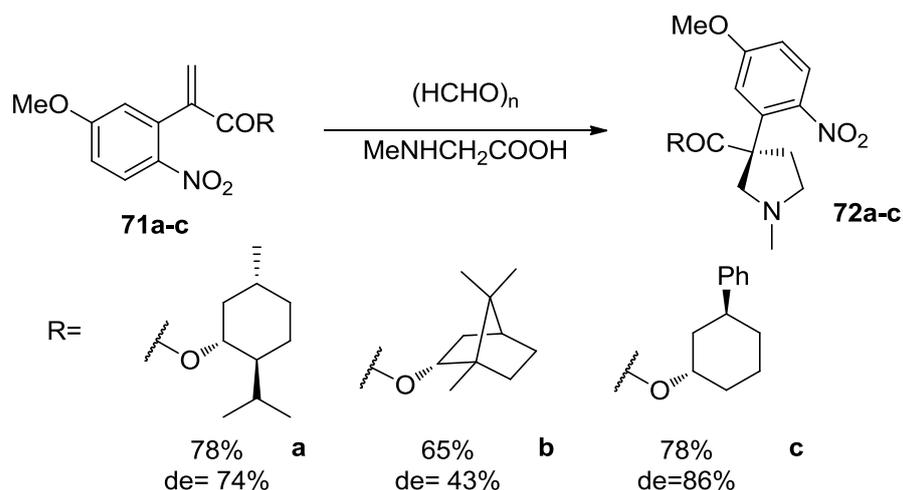


Схема 20

Опубликован исчерпывающий обзор, посвященный асимметрическому синтезу пирролидинов через циклоприсоединение азометиновых илидов [67].

В реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения могут быть использованы как и сами эфиры или амиды глицина, так и другие аминокислоты, в том числе N-замещенные (Схема 21)[68].

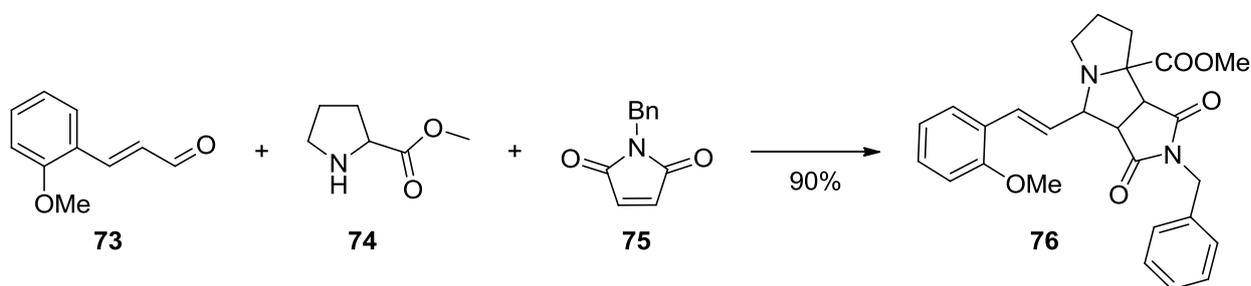


Схема 21

Использование в качестве карбонильной компоненты кетонов так же приводит к образованию 5,5-дизамещенных производных пролина с высоким выходом (Схема 22)[69].

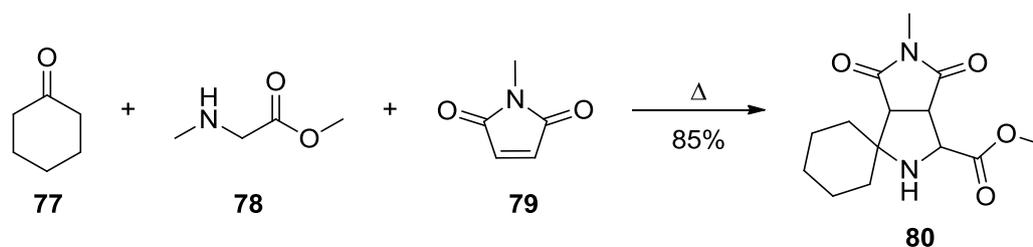


Схема 22

Однако, примеры конструирования 2,2,5,5-тетразамещенных пирролидинов немногочислены и ограничены лишь использованием пространственно незатрудненного кетона **81** [70] или диметил-2-аминомалоната **84** с производными изатина **83** (Схема 23, Схема 24)[71].

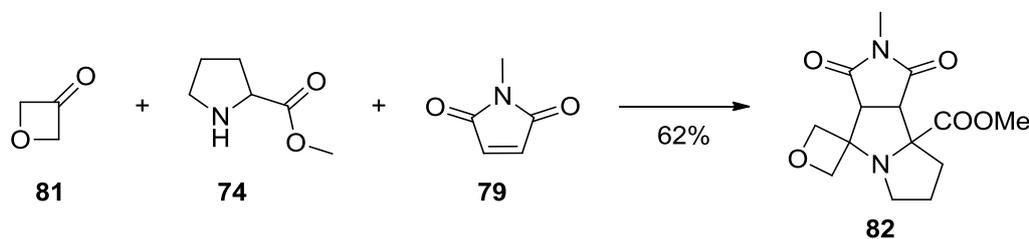


Схема 23

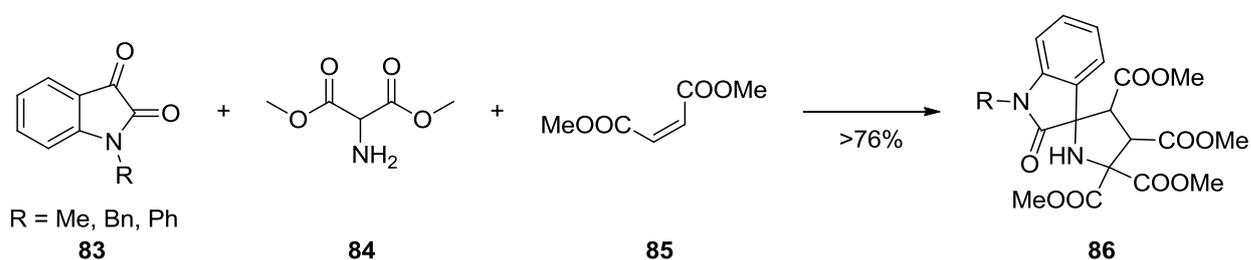


Схема 24

1.4. Диполярофилы

Использование функционализированных диполярофилов в синтезе производных пирролидина позволяет вводить различные заместители в 3 и 4 положения пирролидинового цикла, что так же следует принимать во внимание при планировании синтеза (Схема 25).

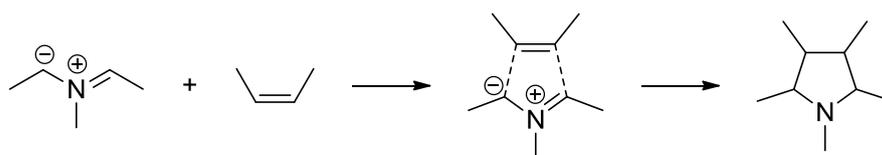


Схема 25

Для более наглядного и корректного сравнения различных диполярофилов, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения будут рассматриваться на примере наиболее часто встречающихся, по мнению автора, азометиновых илидов **87a** и **87b** (Схема 26).

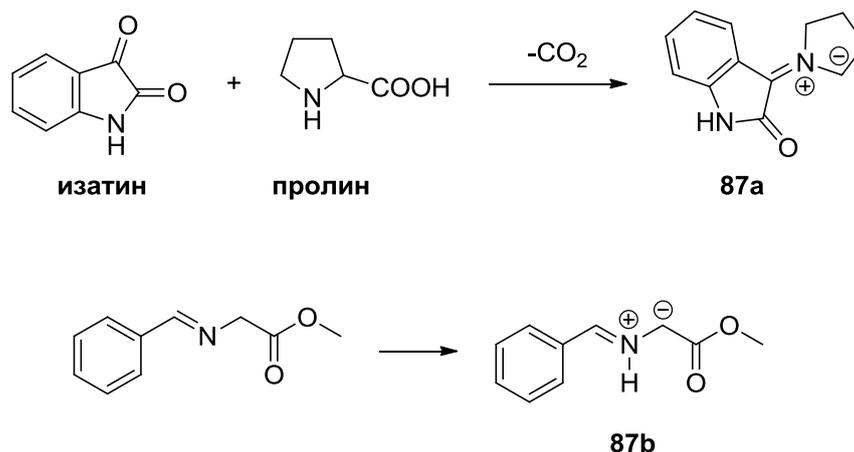


Схема 26

Как уже было сказано выше реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов идет легче всего с соединениями содержащие активированные кратные углеродные связи (Рисунок 5).

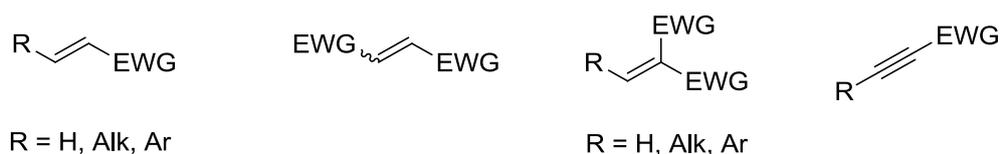


Рисунок 5

Взаимодействие метилакрилата и цианакрилата с азометиновым илидом **87a** приводит к образованию исключительно одного региоизомера **88a-b** с заместителем во 2-положении пирролизидинового цикла (Схема 27) [72, 73].

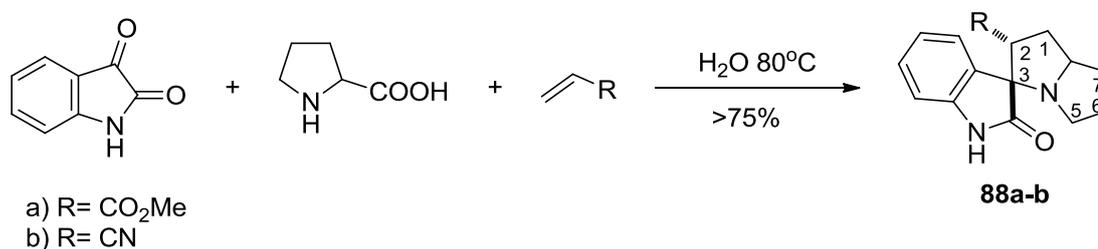


Схема 27

Для производных коричной кислоты, так же наблюдается абсолютная региоселективность с образованием 2-карбалкоксипирролизидина (Схема 28, Схема 29) [74, 75].

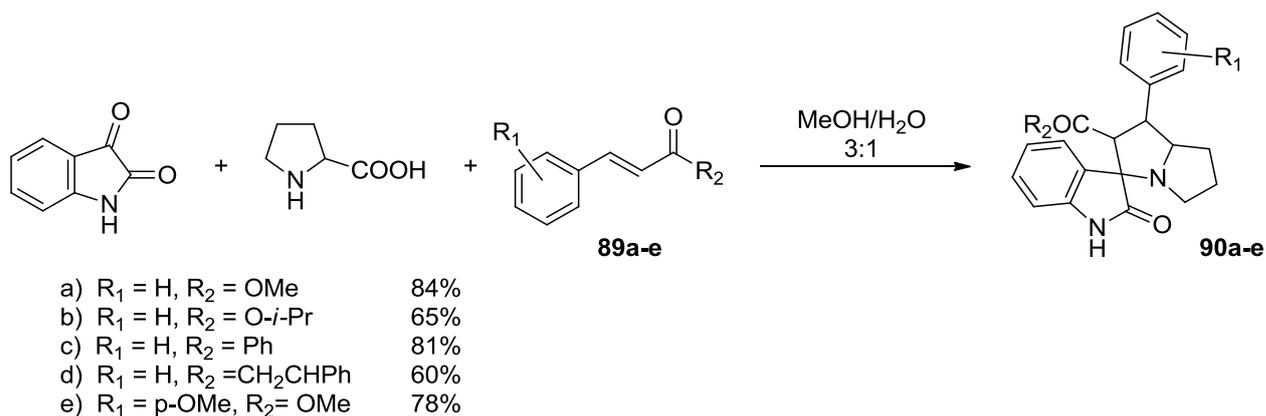


Схема 28

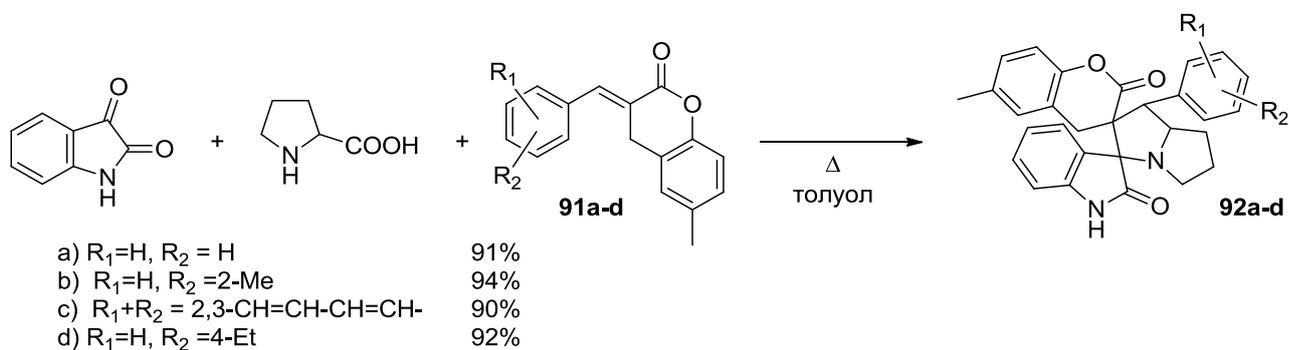


Схема 29

Высокая региоселективность наблюдается не только для азометинового илида **87**, образованного изатинном и пролином, но и в случае других азометиновых илидов с арильным заместителем [76, 77, 78].

В случае же использования производных нитроэтилена **95a-c** наблюдается образование уже двух региоизомеров **96a-c** и **97a-c**, с преимущественным образованием 1-нитропирролизидинов **96a-c**. Однако в случае использования N-метилизатина **93** наблюдается абсолютная региоселективность процесса циклоприсоединения (Схема 30) [79].

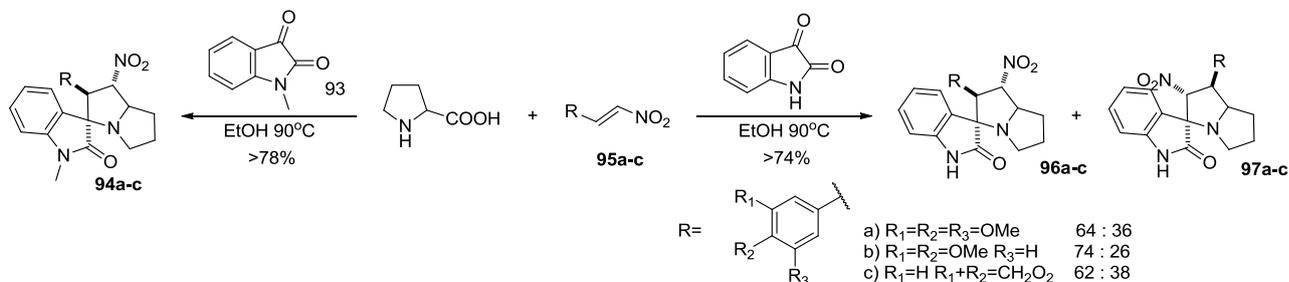


Схема 30

Изучение влияния соотношения реагентов, растворителя и температуры проведения реакции для фенилнитроэтилена [80] показало, что:

- Региоселективность процесса не зависит от соотношения реагентов.
- Понижение температуры и повышение полярности растворителя увеличивает региоселективность процесса.
- Использование протонных растворителей увеличивает выход реакции.

Введение алкильной группы в положение 1 2-фенилнитроэтилена **98** приводит к обращению региоселективности процесса циклоприсоединения (Схема 31, Таблица 4).

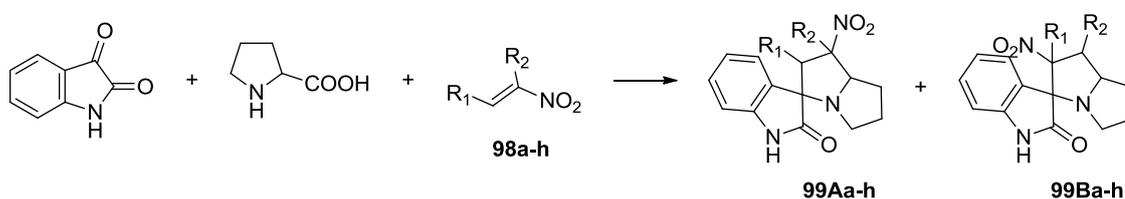


Схема 31

Таблица 4

	R ₁	R ₂	Условия	Выход	Отношение А:В	ссылка
a	Ph	H	EtOH Δ 2ч	87	88:12	[81]
b		Me		86	12:88	
c	Ph	CH ₂ OH	MeCN Δ 2ч	85	39:61	[82]
d	2-Me-C ₆ H ₄			90	28:72	
e	4-Me-C ₆ H ₄			94	37:63	
f	4-Et-C ₆ H ₄			89	41:59	
g	2-Cl-C ₆ H ₄			80	25:75	
h	4-Cl-C ₆ H ₄			93	33:67	

Такое изменение региоселективности авторы работы объясняют сменой знаков и величины коэффициентов LUMO орбитали, и как следствие изменение локальных индексов электрофильности, при переходе от фенилнитроэтилена к фенилнитропропену.

Для нитрохроменов **100a-e** такого обращения региоселективности не наблюдается (Схема 32) [83].

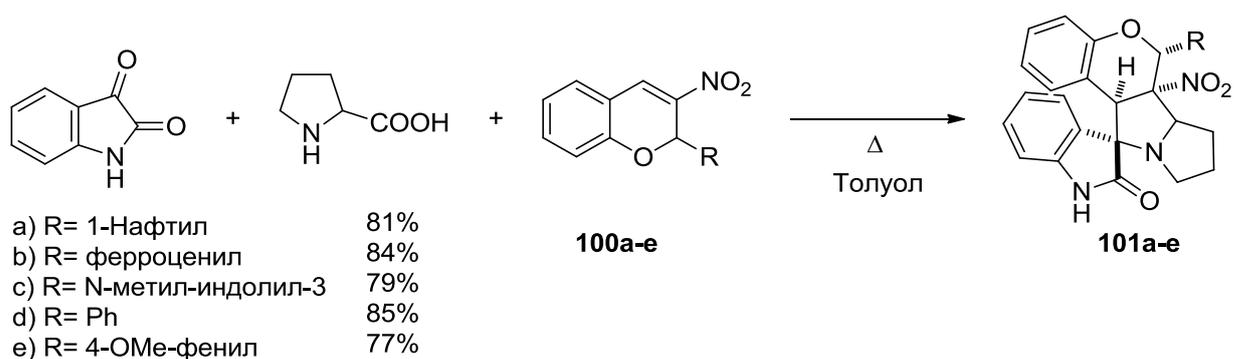


Схема 32

В случае циклоприсоединения виниловых эфиров и виниловых сульфидов диметилфумаратов **102a-d** также наблюдается варьирование региоизомерии. Например, виниловые эфиры диметилфумарата **102a,b** реагируют с образованием обоих региоизомеров **103Aa,b** и **103Ba,b**, а виниловые сульфиды исключительно одного региоизомера **103Ac,d** (Схема 33) [84]. Квантовохимический расчет локальных индексов электрофильности также согласуется с экспериментальными данными.

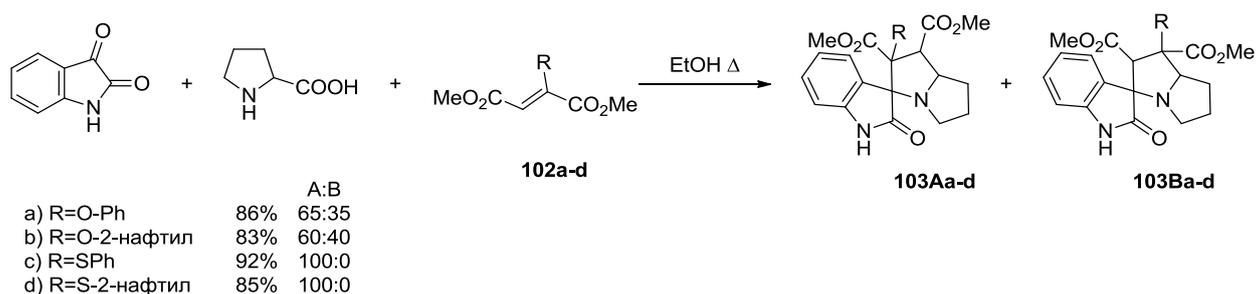


Схема 33

Применение винил сульфонов представляет интерес потому, что они могут быть использованы в качестве синтетического эквивалента этилена, т.е. фенилсульфонная группа может быть удалена с высоким выходом. Однако примеров использования винилсульфонов с илидом **87** найдено не было. Синтетический потенциал винил сульфонов можно продемонстрировать на примере их реакций с другим азометиновым илидом (Схема 34) [85, 86].

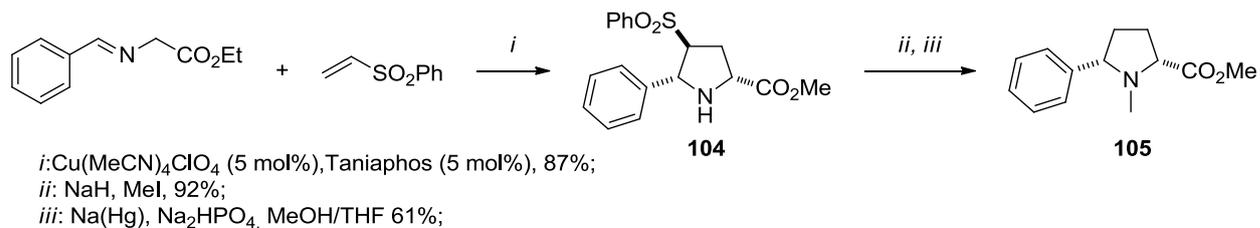


Схема 34

Аналогично производные бис-сульфонил этилена могут выступать в качестве синтетического эквивалента ацетилена (Схема 35)[87].

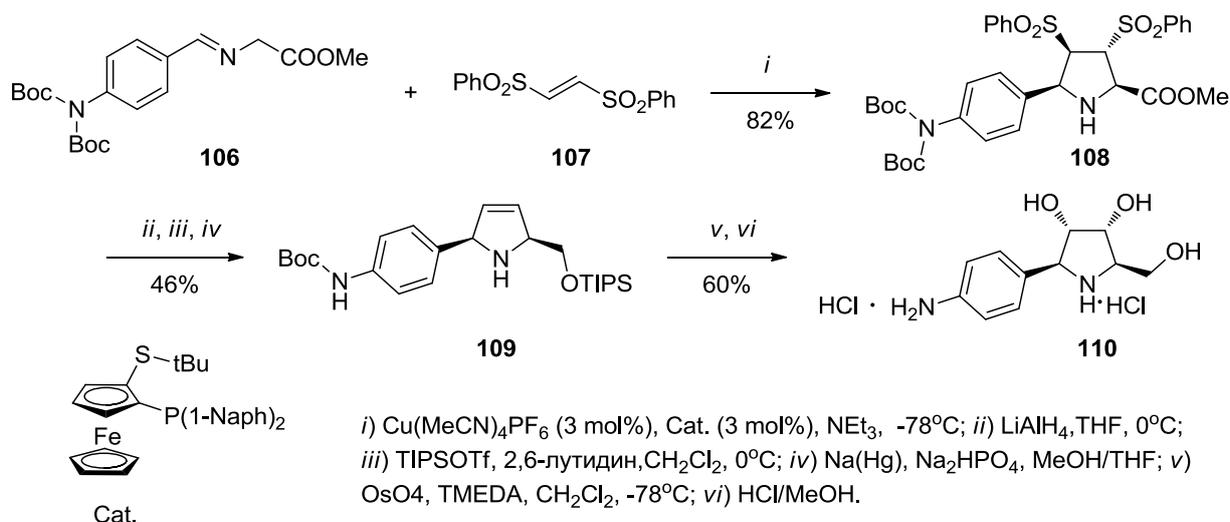


Схема 35

Производные ацетилена так же могут вступать в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения. Выходы в этой реакции в зависимости от растворителя и используемого катализатора варьируются в широком диапазоне 32-92% (Схема 36)[88].

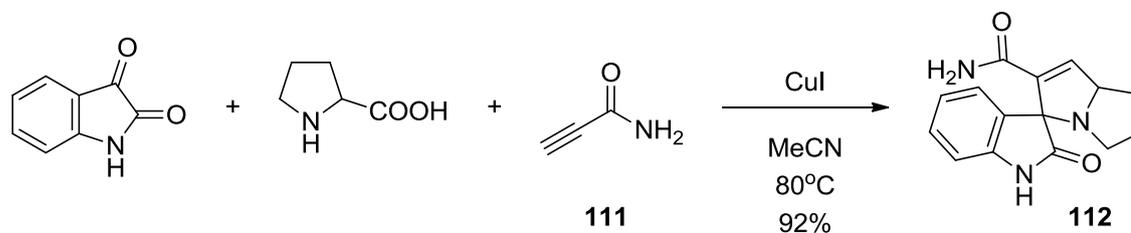


Схема 36

Однако в ряде случаев взаимодействие с производными ацетилена приводит к неклассическим вариантам превращения. Например, взаимодействие пролина, бензальдегида и

4 эквивалентов метил ацетиленкарбоксилата приводит к образованию продукта **114d** (Схема 37) [89]. Предполагаемый механизм превращения включает стадию алкилирования классического продукта циклоприсоединения **114b** с образованием цвиттер-иона **114c** с последующей перегруппировкой.

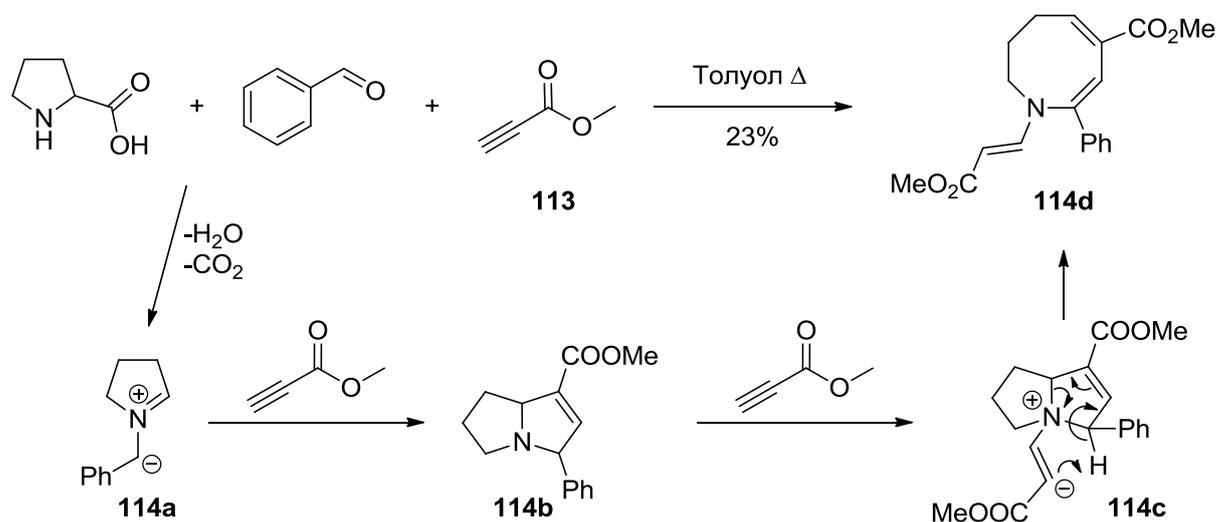


Схема 37

Аналогичное превращение наблюдается при взаимодействии пролина с производным изатина **115** и диметил ацетилендикарбоксилатом **116**. Может образовываться как классический продукт 1,3-диполярного циклоприсоединения **117**, так и продукт **118** (Схема 38)[90]

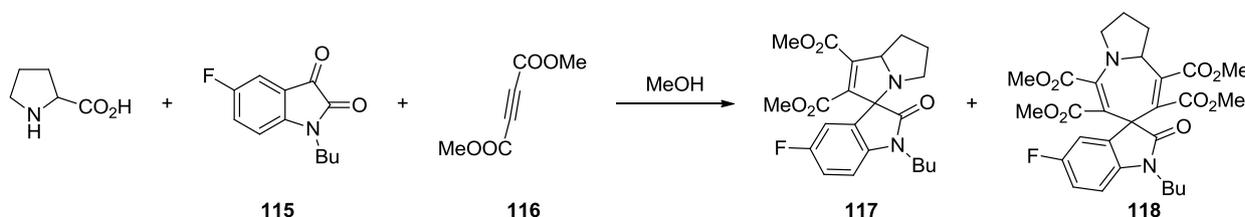


Схема 38

При этом состав смеси сильно зависит от соотношения реагентов. Так при соотношении пролин : изатин : алкин = 1:1:1, циклоаддукт **117** получается с выходом 65%, в то время как образование продукта **118** не наблюдается. Однако уже при соотношении 1:1,2:2,5 выход продукта **118** составляет 16%, при том, что выход циклоаддукта **117** остается примерно на том же уровне 62%. При дальнейшем увеличении доли диметилацетилендикарбоксилата выход продукта **118** повышается прямо пропорционально падению выхода циклоаддукта **117**, и при соотношении 1:1,2:5 выход продукта **118** составляет 74% в то время как циклоаддукта **117** всего 15%.

Рассматривая реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов нельзя не упомянуть фуллерены, так как циклоприсоединение азометиновых илидов исторически является одним из первых и основных методов их модификации.

В 1993 г. Прато показал что фуллерены могут выступать в качестве диполярофилов в реакциях циклоприсоединения с различными 1,3-диполями, в том числе, с азометиновыми илидами (Схема 39) [91, 92].

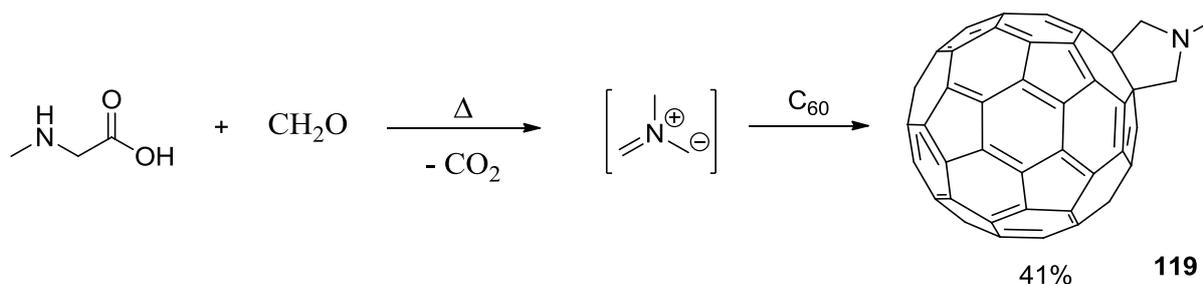


Схема 39

Благодаря простоте процедуры и широкому разнообразию азометиновых илидов, этот способ модификации фуллеренов был назван в честь Прато. Реакция Прато также широко используется и для модификации углеродных нанотрубок [93, 94].

Реакция циклоприсоединения к фуллеренам является обратимой, и нагревание пирролидиновых производных фуллерена в присутствии других диполярофилов ведет к образованию исходного фуллерена и продукта циклоприсоединения илида с новым диполярофилом (Схема 40)[95].

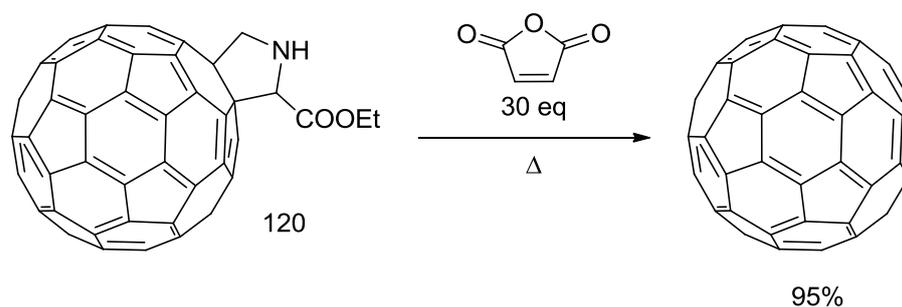


Схема 40

Внутримолекулярный вариант реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов позволяет вводить в реакцию даже неактивированные олефины **121a,b** (Схема 41)[96].

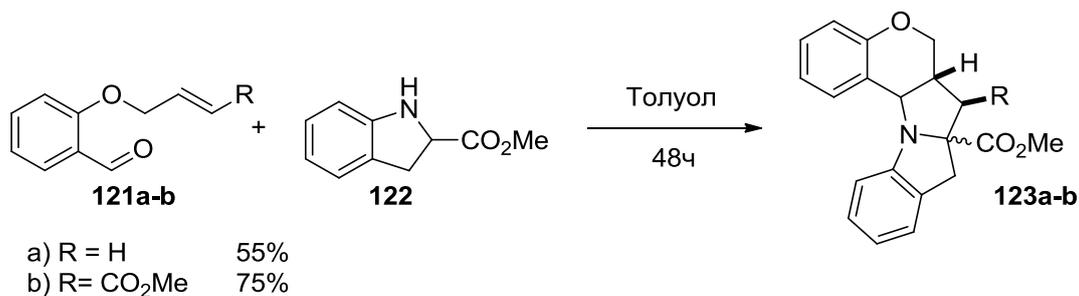


Схема 41

Однако, в случае использования карбонильных соединений, содержащих неактивированную С=С связь **121a**, межмолекулярная реакция с N-метилмалеимидом протекает быстрее и образуется смесь диастереомеров **124** с высоким выходом (Схема 42).

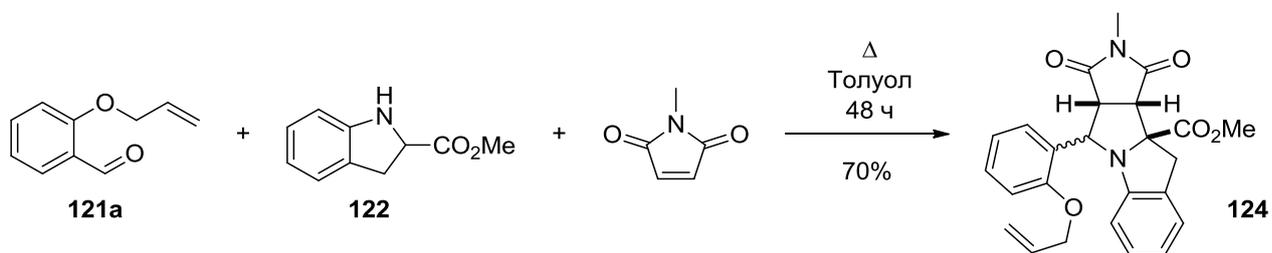


Схема 42

Более подробную информацию можно найти в обзоре посвященном внутримолекулярному 1,3-диполярному циклоприсоединению азометиновых илидов [53].

1.5. Другие реакции азометиновых илидов

Азометиновые илиды являются высокоактивными соединениями и в отсутствие подходящих диполярофилов могут вступать в различные превращения.

Описанное Штреккером взаимодействие аминокислот с аллоксаном приводящее в соответствующему альдегиду, показывает, что в отсутствие диполярофилов и в присутствии воды, азометиновые илиды могут подвергаться гидролизу, с образованием аминов и альдегидов (Схема 1 и Схема 2 на стр. 9).

При генерировании в отсутствие воды азометиновые илиды могут вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения как с карбонильными соединениями, **126** [97,98], так и с имидами, **128** (Схема 43)[99].

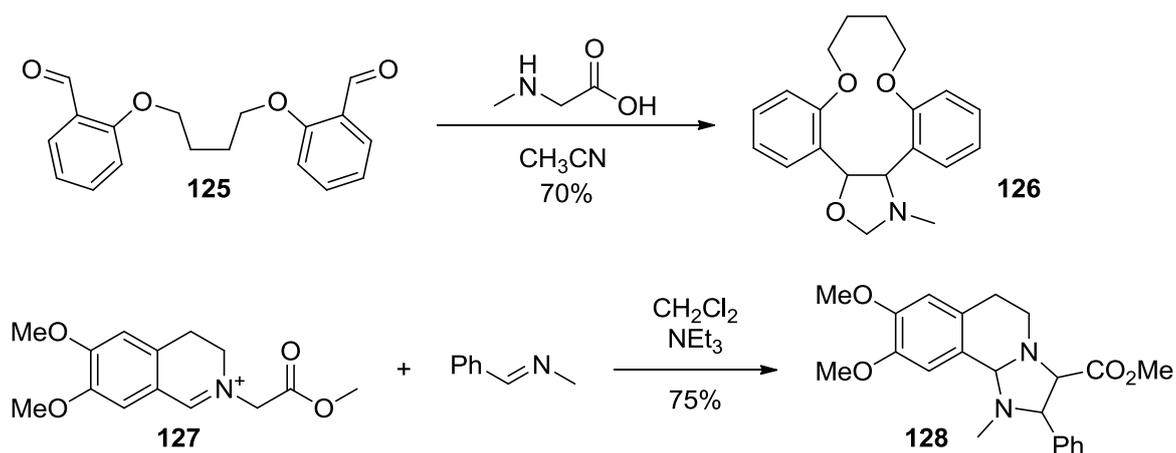


Схема 43

В 1979 г Кохен и колл. опубликовали интересный пример внутримолекулярной реакции нуклеофильного присоединения к азометиновому илиду (Схема 44)[100].

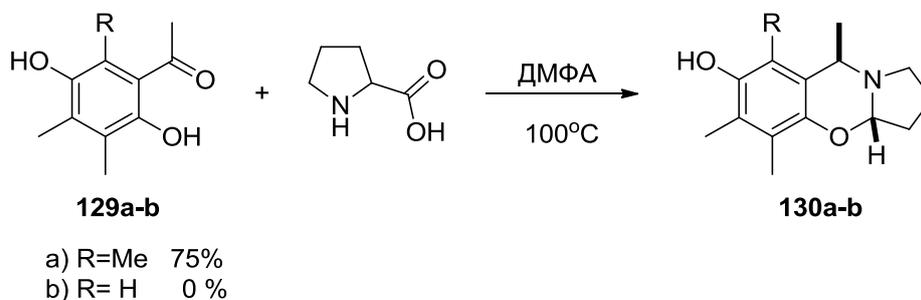


Схема 44

Примечательно, что при нагревании пролина и соединения **129b**, не содержащего метильной группы в *o*-положении к ацетильной, происходит не циклизация, а каталитическое декарбоксилирование с образованием пирролидина. Такая существенная разница в поведении объясняется стерическим взаимодействием двух метильных групп: в случае отсутствия метильной группы происходит миграция иона водорода (из **131** в **132b**, Схема 45) с дальнейшим гидролизом. В случае же когда две метильные группы находятся рядом, атому углерода невыгодно находиться в sp^2 гибридном состоянии за счет стерического отталкивания, поэтому перенос протона происходит именно по этому атому углерода (из **131** в **132a**, Схема 45).

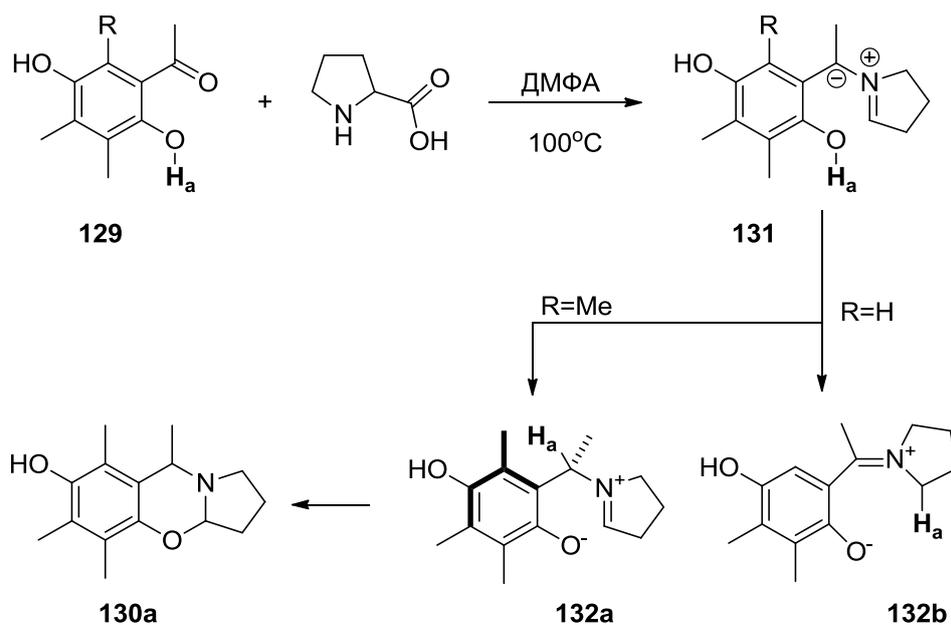


Схема 45

В аналогичные реакции могут вступать ароматические альдегиды с N **133a** и S **133b** нуклеофильными фрагментами [101, 102] (Схема 46).

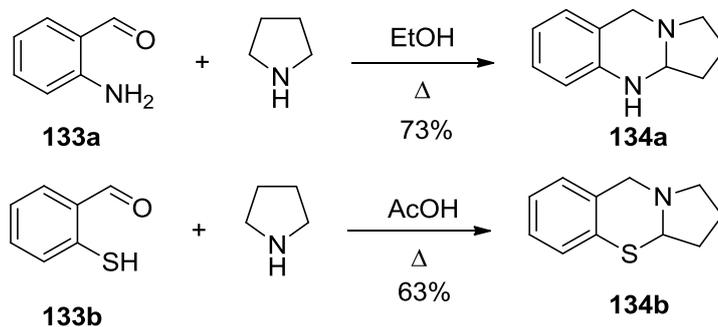


Схема 46

Генерирование азометинового илида протекает через депротонирование основания Шиффа **135** (Схема 47).

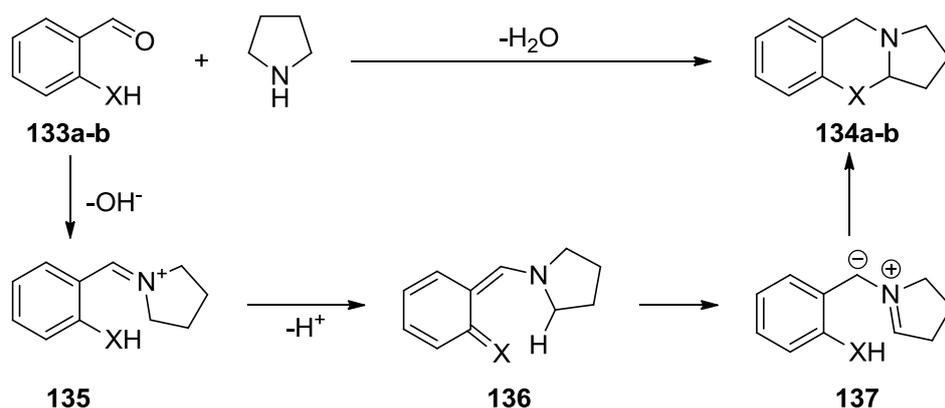


Схема 47

Этот подход может быть использован в полном синтезе некоторых природных соединений [103].

Азотетинные илиды способны взаимодействовать с С-нуклеофилами, причем как во внутримолекулярном варианте [104], так и межмолекулярном (Схема 48)[105].

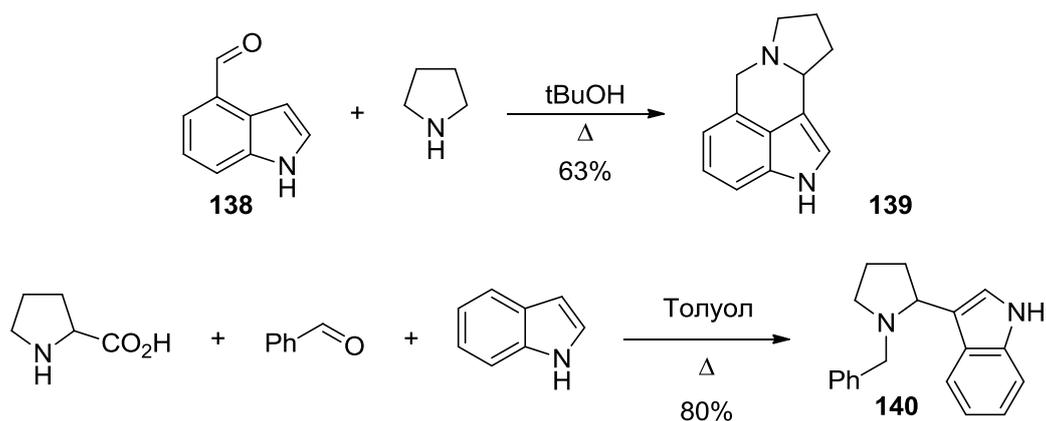


Схема 48

Стоит отметить, что в такие превращения способны вступать как электроноизбыточные ароматические системы, такие как индолы и нафтолы, так и другие С-нуклеофилы, способные вступать в классическую реакцию Манниха [106, 107, 108].

В 2013 году была опубликована обзорная статья посвященная С-Н активации аминов, через образование азотетинных илидов [109].

1.6. Заключение

Синтетический потенциал трехкомпонентной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием производных α -аминокислот огромен. По представленному обзору литературы на эту тему можно сделать следующие выводы:

1. Реакции α -аминокислот, за исключением глицина, с различными карбонильными соединениями, позволяют с высоким выходом конструировать производные пирролидина содержащие один, два или три алкильных либо арильных заместителя в положениях 2 и 5.
2. Конструирование пирролидинов с четырьмя заместителями в положениях 2 и 5 возможно в случае использования α,α -дизамещенной α -аминокислоты и кетона, однако, по-видимому, существует ограничение на объем вводимых заместителей и все четыре заместителя одновременно не могут быть большими чем метил.
3. Реакции эфиров/амидов α -аминокислот позволяет конструировать производные пролина, которые могут содержать не более двух алкильных либо арильных заместителя в положениях 2 и 5.
4. В качестве диполярофилов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов может выступать широкий круг веществ, содержащих кратную $C=X$ связь, однако наиболее высокие выходы достигаются при использовании акцепторно-замещенных олефинов.
5. Высокая чувствительность реакции циклоприсоединения к электронным эффектам заместителей как в диполярофиле, так и в азометиновом илиде, затрудняет или делает невозможным нахождение общих закономерностей в региоселективности этих процессов.
6. В отсутствие диполярофилов, азометиновые илиды способны вступать в реакции нуклеофильного присоединения, однако в настоящий момент этот синтетический раздел химии азометиновых илидов изучен недостаточно подробно.

Глава 2. Синтезы нитроксильных радикалов с объёмными спироциклическими фрагментами через 1,3-диполярное циклоприсоединение нитронов (обсуждение результатов)

Ранее была предложена оригинальная идея синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов основанная на внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенил нитронов, с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла и превращением образующегося аминоспирта в соответствующий нитроксильный радикал (Схема 49) [14].

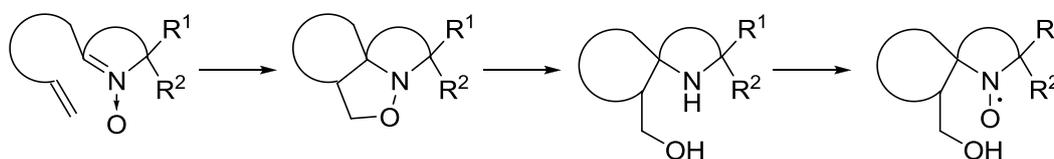


Схема 49

Такой подход позволяет создавать спироциклические заместители при α -атоме углерода нитроксильной группы, которые, как известно, придают нитроксильным радикалам большую устойчивость к восстановлению в сравнении, например, с их тетраметильными аналогами [6]. Другой положительный эффект введения спироциклического фрагмента - существенное увеличение времени спиновой релаксации неспаренного электрона в виду более жесткой структуры ближайшего окружения нитроксильного фрагмента [9], что важно для измерения расстояний методами PELDOR.

Развивая это направление, мы попытались использовать этот подход в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов имидазолинового ряда, которые, как известно, представляют интерес в качестве регуляторов контролируемой радикальной полимеризации [110].

2.1. Синтез нитроксильных радикалов ряда имидазолина

Стерически затрудненные нитроксильные радикалы и соответствующие алкоксиамины В результате проведённых ранее широких исследований поведения нитроксильных радикалов ряда имидазолина в условиях контролируемой радикальной полимеризации было обнаружено, что радикал **141** (или алкокосиамин **142**) [110] способен обеспечить полимеризацию метилметакрилата с равномерным ростом цепей вплоть до конверсии 40% и с низким молекулярно-массовым распределением образующегося полимера. Однако, при конверсии

выше 45% количество «живых» цепей резко уменьшается. Причиной тому оказалась термическая неустойчивость нитроксильного радикала **141** [110].

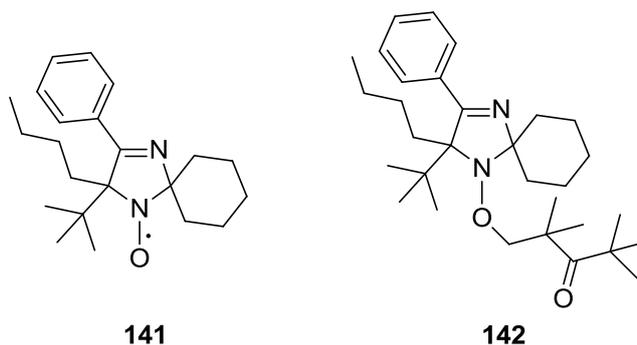


Рисунок 6

Было показано, что при термической деструкции нитроксильный радикал **141** распадается на нитрон **143** и *трет*-бутильный радикал, который, по-видимому, реагирует с радикалами растущих полимерных цепей, приводя к необратимому обрыву полимеризации (Схема 50) [114].

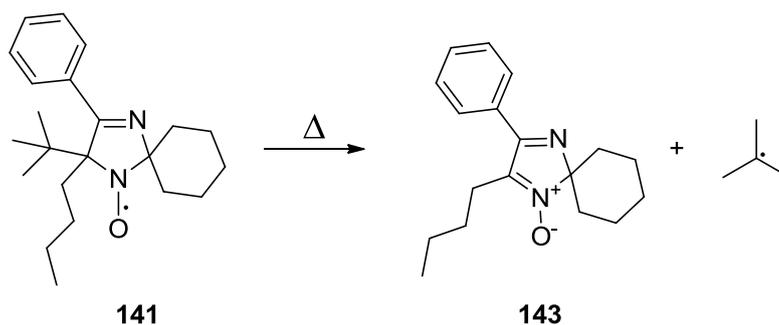


Схема 50

Можно было предположить, что замена трет-бутильного и бутильного заместителей на объёмный спироциклический фрагмент повысит термическую устойчивость нитроксильного радикала и позволит добиться более высокой конверсии мономера. Такой спироциклический фрагмент мог бы быть построен с помощью внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения.

2.1.1 Синтез с использованием 5-бромпент-1-ена.

Исходные альдонитроны **147a-c** были получены аналогично описанному в работе [111] способом: конденсацией изонитрозоацетофенона с соответствующими кетонами в присутствии ацетата аммония. Спектры ЯМР ^1H полученных нитронов **147a-c** соответствовали литературным.

Алкенилнитроны **148a-c** были получены взаимодействием нитронов **147a-c** с 4-пентенилмагний бромидом. Образовавшиеся после гидролиза реакционной массы соответствующие гидроксилламины без выделения сразу же окисляли диоксидом марганца в нитроны **148a-c** (Схема 51).

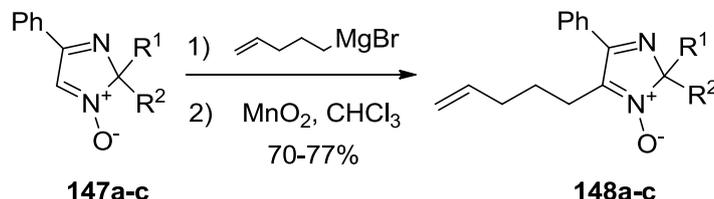


Схема 51

В спектрах ЯМР ^1H нитронов **148a-c** наблюдаются характерные для терминальной двойной углерод–углеродной связи сигналы атомов водорода с химическими сдвигами в области 5,7 м.д. интенсивностью 1H, и 4,9-4,5 м.д. интенсивностью 2H, а также группы сигналов которые соответствуют сигналам атомов водорода при C-3' (1,6-1,7 м.д.; 2H), C-2' (1,8-2,1 м.д.; 2H) C-1' (2,7-2,76 м.д.; 2H) (Рисунок 7).

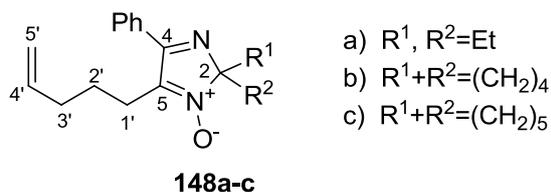


Рисунок 7

Нагревание нитронов **148a-c** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C приводит к образованию циклоаддуктов **149a-c**, в спектрах ЯМР ^1H которых не наблюдаются сигналы атомов водорода которые могли бы быть отнесенными к атомам водорода при терминальной двойной углерод–углеродной связи. Однако, при 3,4 м.д. и 4,1 м.д. имеются два триплета с константами ≈ 8 Гц и интенсивностью каждый по 1H, форма которых соответствует АВ части АВХ системы. Характер расщепления указывает на то, что оба сигнала принадлежат атомам водорода при одном атоме углерода, а величина химического сдвига явно указывает на то, что оба атома водорода находятся при атоме углерода совместно с гетероатомом. Только в структуре **149a-c** реализуется такое расположение атомов водорода.

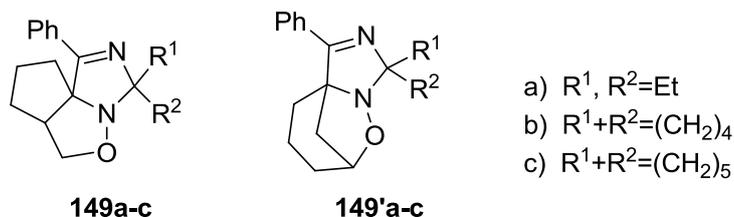


Рисунок 8

Образование единственного региоизомера **149a-c** из двух возможных (**149a-c** и **149'a-c**), скорее всего, связано с тем, что переходное состояние, ведущее к образованию второго региоизомера **149'a-c**, сильно напряжено.

Было обнаружено, что выдерживание раствора чистого циклоаддукта **149a** в толуоле при $170^\circ C$ в течение 20 минут приводит к частичному раскрытию изоксазолидинового цикла с образованием нитрона **148a**, о чем свидетельствует появление в спектре ЯМР 1H характерных для нитрона **148a** сигналов. Этот факт является свидетельством того, что реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения на таких объектах является обратимой, что указывает на орбитальный контроль внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения к 2*H*-имидазол-1-оксидам.

Последующее раскрытие изоксазолидинового цикла цинком в уксусной кислоте приводит к образованию соответствующих аминов **150a-c** (Схема 52).

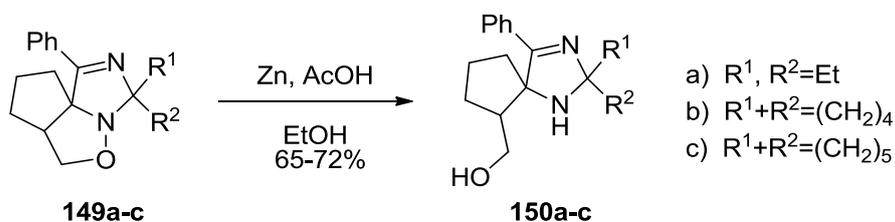


Схема 52

Спектральные характеристики ЯМР 1H и ^{13}C **149a-c** и **150a-c** схожи. Наиболее показательные отличия наблюдаются в спектре ЯМР ^{13}C : сигналы атомов углерода С-5, С-6 и С-10 сдвинуты в более сильное поле (Рисунок 9).

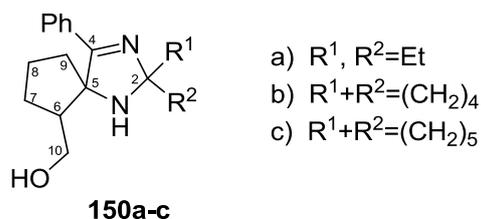


Рисунок 9

Окисление аминов **150a-c** *мета*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитроксильных радикалов **151a-c** (Схема 53).

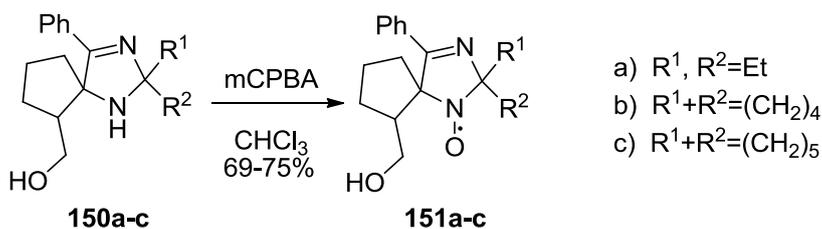


Схема 53

Получение алкоксиаминов проводилось аналогично описанному в литературе способом [112] (Схема 54).

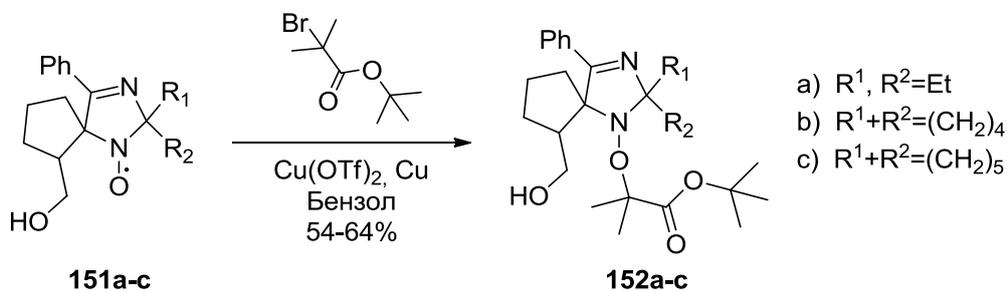


Схема 54

В спектрах ЯМР ^1H алкоксиаминов **152a-c** присутствуют сигналы метильных групп алкоксильного фрагмента при 1,4-1,5 м.д. интенсивностью 3H, 9H, 3H. Следует отметить, что метильные группы при C-1' атоме углерода оказываются неэквивалентными. Причина неэквивалентности кроется в том, что эти метильные группы являются диастереотопными по причине наличия в молекуле двух асимметрических центров при C-6 и C-5 атоме углерода (Рисунок 10).

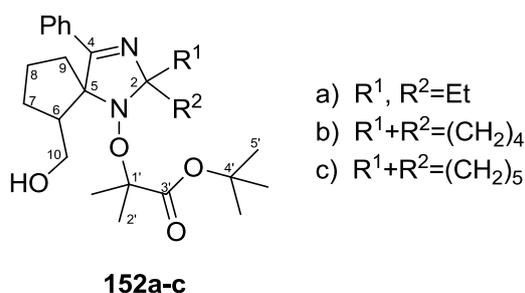


Рисунок 10

Последующее исследование свойств соединений **151a-c** и **152a-c**, проведённое Еделевой М.В., показало, что полученные радикалы обладают уникальной способностью регулировать полимеризацию чистого метилметакрилата [13]. Установлено, что вклад побочной реакции переноса атома водорода для изучаемых алкоксиаминов не превышает 3%, причём наилучшим является алкоксиамин **152a**. Для полимеризации метилметакрилата и для стирола удаётся достичь степеней конверсии 55 и 70% соответственно с сохранением индекса полидисперсности ниже 1.5 и молекулярной массой 30 и 60 кДа соответственно. Показано, что использование алкоксиамина **152a** позволяет проводить полимеризацию и стирола и метилметакрилата в контролируемом режиме и получать «живые» - способные к реинициации полимеризации - полимеры и блок-сополимеры различного строения на основе этих мономеров. Следует отметить, что соединение **152a** было первым удачным регулятором полимеризации чистого ММА.

2.1.2. Синтез с использованием 6-бромгекс-1-ена.

Согласно литературным данным, спиро-циклогексановый фрагмент придаёт нитроксильным радикалам бóльшую устойчивость к восстановлению, чем спиро-циклопентановый [113]. Поэтому, мы попытались синтезировать нитроксильный радикал с шестичленным спироциклическим фрагментом, используя для синтеза вместо 5-бромпентена-1 его гомолог – 6-бромгексен-1.

Синтез 6-бромгексена проводился по литературной методике [114] (Схема 55).

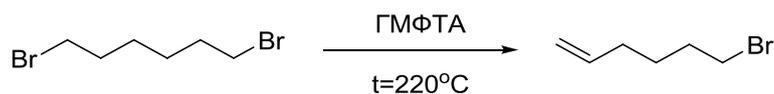


Схема 55

Алкенилнитрон **153** был получен взаимодействием нитрона **147c** с 5-гексенилмагний бромидом. Образовавшийся после гидролиза реакционной массы соответствующий

гидроксиламин без выделения сразу же был окислен диоксидом свинца в нитрон **153** (Схема 56).

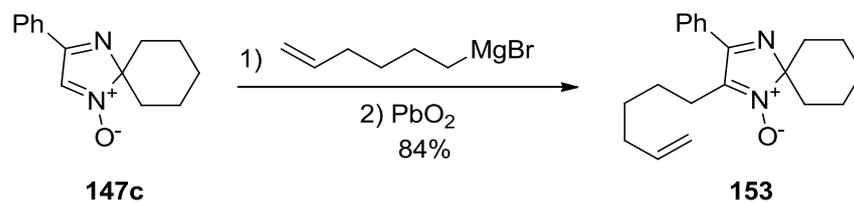


Схема 56

В спектрах ЯМР ^1H нитрона **153** наблюдаются характерные для терминальной двойной углерод–углеродной связи сигналы атомов водорода с химическими сдвигами 5,66 м.д. интенсивностью 1H, и 4,83-4,91 м.д. интенсивностью 2H, а также группы сигналов которые соответствуют сигналам атомов водорода при C-1' (2,66 м.д.; 2H), C-4' (2,12 м.д.; 2H) (Рисунок 11).

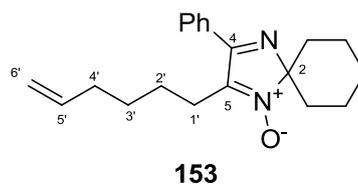


Рисунок 11

Нагревание нитрона **153** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C приводит к образованию смеси продуктов, однако даже после длительного нагревания из реакционной массы был выделен исходный нитрон **153** в количестве ~ 50 % от начальной загрузки. В спектрах ЯМР ^1H реакционной массы наблюдаются сигналы характерные для терминальной двойной углерод–углеродной связи, а сигналов которые можно было бы отнести изоксазолидинового фрагменту не наблюдалось. Таким образом полученные соединения не являются продуктами внутримолекулярного циклоприсоединения,

2.2. Построение спироциклических фрагментов с использованием реакций 1,3-диполярного присоединения несопряжённых диенов

Разработанные ранее методы синтеза нитроксильных радикалов из альдонитронов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения подразумевают введение алкенильного фрагмента через присоединение реактива Гриньяра. Это накладывает определённые ограничения на структуру нитрона и алкенильного фрагмента, поэтому большинство получаемых радикалов не содержит полярных функциональных групп и отличается высокой липофильностью. Их труднее приспособить к использованию в биофизических исследованиях. Известно, что присоединение терминальных неактивированных алкенов к нитронам приводит к образованию почти исключительно 5-замещённых изоксазолидинов [115]. Таким образом, взаимодействие альдонитронов с диенами может быть использовано в синтезе алкенилнитронов, которые, как было показано ранее, могут использоваться в синтезе спироциклических НР. Ранее было установлено, что спироциклогексановый фрагмент у альфа-атома углерода в большей степени стабилизирует нитроксильную группу, препятствуя её восстановлению, чем спиро-циклопентановый [116], поэтому гексадиен-1,5 представляется удобным реагентом для такого синтеза (Схема 57).

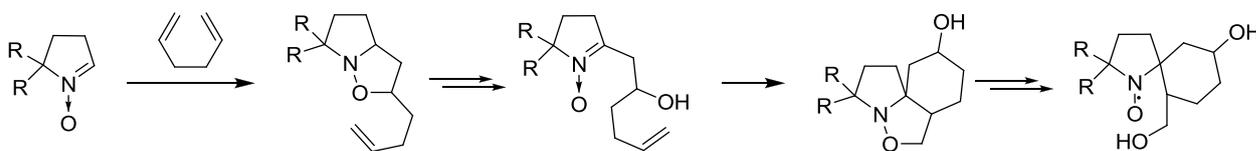
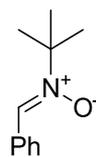


Схема 57

Кроме того, дополнительная гидроксигруппа в составе спироциклического фрагмента должна увеличивать гидрофильность, что важно для применений таких веществ в биофизических исследованиях.

2.2.1. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения фенил-трет-бутилнитрона с гексадиеном-1,5

В качестве модельного соединения для изучения возможности синтеза нитроксильных радикалов через диполярное циклоприсоединение с участием гексадиена был выбран фенил-трет-бутилнитрон **154** в виду того, что это коммерчески доступный альдонитрон (Рисунок 12).



154

Рисунок 12

Исходный коммерчески доступный нитрон **154** вводился в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 160°C. В результате было выделено два продукта: основной продукт реакции циклоприсоединения **155**, и продукт двойного циклоприсоединения **156** (Схема 58).

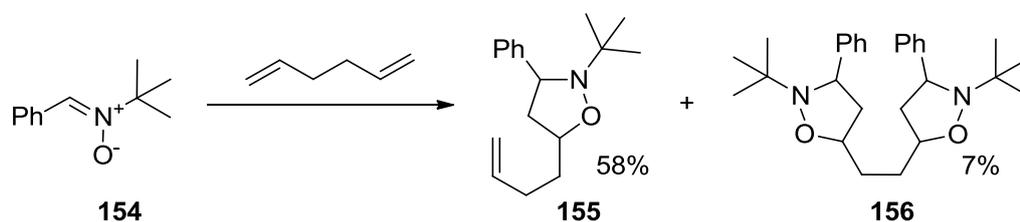


Схема 58

В спектрах ЯМР ^1H изоксазолидина **155** наблюдаются слабополярные сигналы интенсивностью 1H и 2H при 5,79 м.д. и 5,07-4,88 м.д., что свидетельствует о наличии терминальной двойной связи, в то время как у продукта **156** сигналы в этом диапазоне частот отсутствуют.

Классический метод раскрытия изоксазолидинового цикла цинком в уксусной кислоте позволил получить аминоспирт **157** (Схема 59).

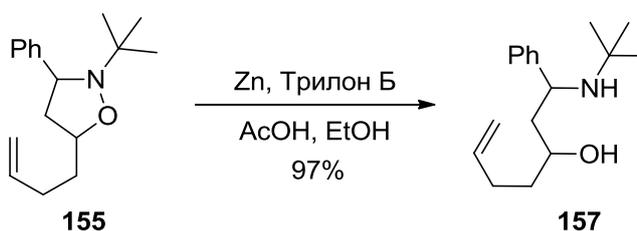


Схема 59

Попытки окислить полученный аминоспирт **157** в соответствующий нитрон такими системами как $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$, $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ не увенчались успехом. Во всех случаях из реакционной массы было выделено желтое масло, представляющее собой нитроксильный радикал **158**, о чем свидетельствует спектр ЭПР (Рисунок 13). Сигнал имеет характерную

форуму триплета дублетов с константами 16 и 4 Гаусс, что свидетельствует о наличии атома водорода в α -положении нитроксильной группы.

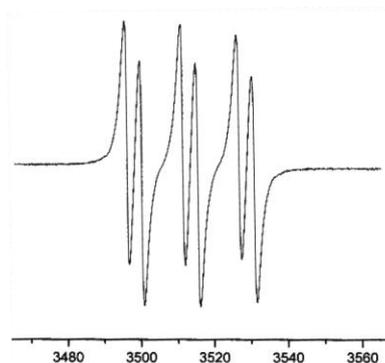
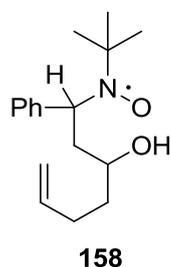


Рисунок 13

Образование такого нитроксильного радикала согласуется с механизмом окисления аминов до нитронов (Схема 60) [117, 118, 119].

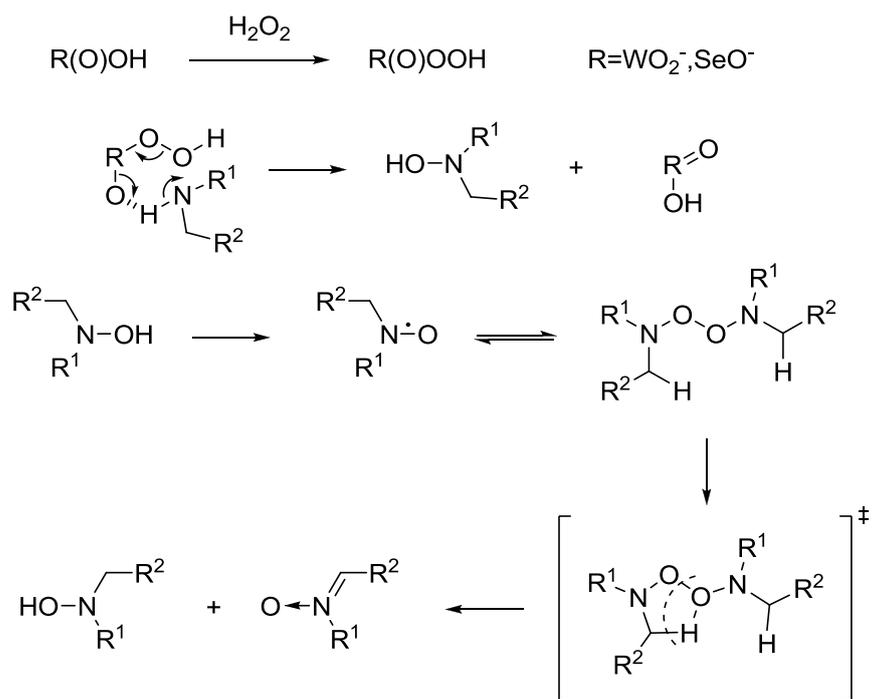


Схема 60

Как было показано ранее [120], для β -расщепления нитроксильного радикала необходимым условием является конформация, в которой связь С-Н и орбиталь на атоме азота на которой находится неспаренный электрон, были бы копланарны (Рисунок 14).

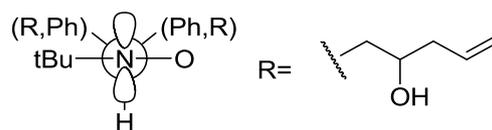


Рисунок 14

Можно предположить, что для нитроксильного радикала **158** реализация такой конформации затруднена, что объясняет повышенную устойчивость этого соединения.

Стоит отметить, что нитроксильный радикал **158** в индивидуальном виде все же медленно диспропорционирует, по-видимому, на нитрон и гидросиламин, однако за время приемлемой конверсии радикала **158** (1 неделя), продукты успевают разложиться.

2.2.2. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 1-пирролин-1-оксида с гексадиеном-1,5

Выбор нитрона **164** обусловлен тем, что он способен взаимодействовать даже с неактивированными алкенами, причем, вследствие влияния объемных *трет*-бутоксильных групп, 1,3-диполярное циклоприсоединение протекает с высокой стереоселективностью [14, 121].

Синтез исходного нитрона **164** из L-винной кислоты проводился по литературной методике [122] с некоторыми модификациями. Для увеличения выхода было предложено использовать на второй стадии абсолютные растворители; также было предложено использовать жидкий изобутилен при пониженной температуре. Такая модификация позволяет быстро достичь высокой локальной концентрации изобутилена в растворе, что важно в получении **161**, так как уменьшается доля моно-*трет*-бутильного производного. Для предотвращения гидролиза *трет*-бутоксильных групп, перед выделением реакционная масса нейтрализовалась избытком карбоната натрия, и в течение всего процесса обработки присутствовало основание. Использование хлористого мезила в триэтиламинe, по аналогии с литературной методикой [123], вместо хлористого тозила в пиридине, позволило сократить время реакции и отказаться от использования пиридина (Схема б1).

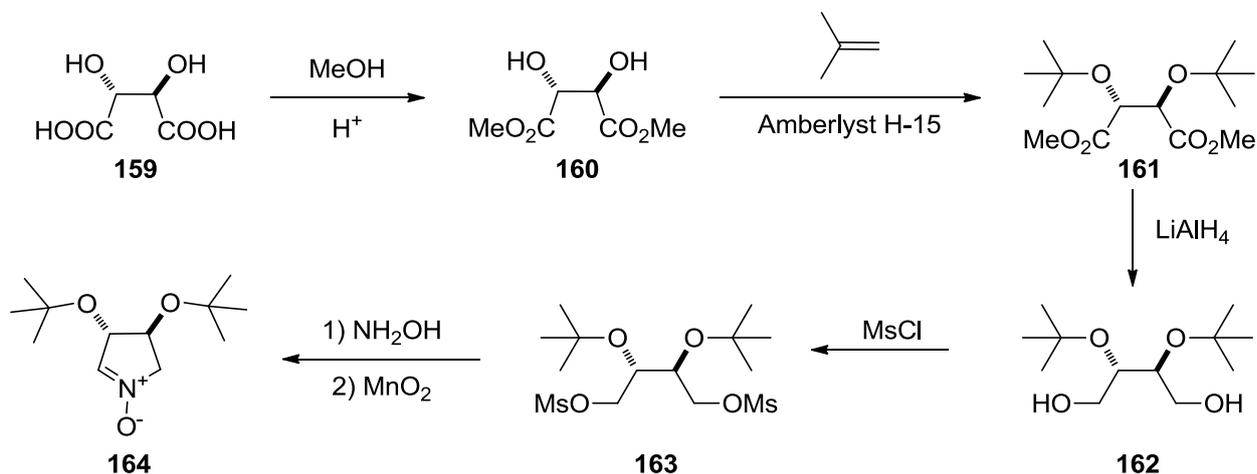


Схема 61

Взаимодействие нитрона **164** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут привело к образованию трех изомеров в соотношении **165a**:**165b,c** = 2:1 и **165b**:**165c** = 3:2 (Схема 62). Продукт **165a** был выделен хроматографически, остальные два изомера **165b,c** не были выделены индивидуально, их соотношение было определено из спектра ЯМР ^1H смеси.

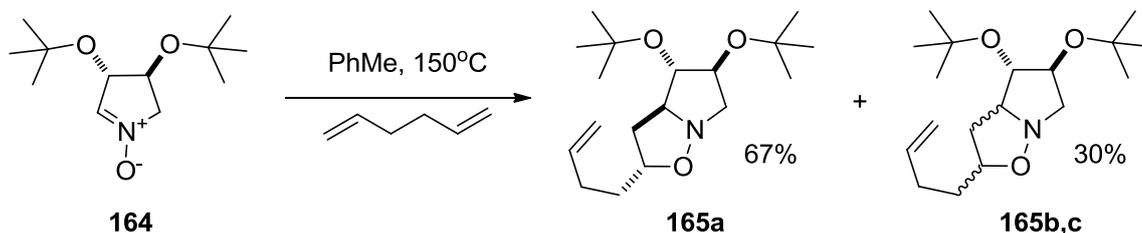


Схема 62

В ИК спектре изоксазолидина **165a** наблюдаются полосы поглощения при 3082 см^{-1} и 1641 см^{-1} , которые были отнесены колебаниям двойной углерод-углеродной связи.

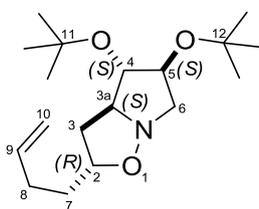


Рисунок 15

Строение изоксазолидина **165a** было доказано на основании двумерного ЯМР спектра COSY. В спектре COSY наблюдается взаимодействие атома водорода при двойной связи (C-9) с сигналом при 2,07 м.д. с интенсивность 2H, что соответствует сигналам атомов водорода при

атоме углерода C-8 (Рисунок 15). Дальнейший анализ спектра COSY (Рисунок 16) позволил однозначно отнести сигналы атомов водорода при C-7 (1,72-1,61 м.д., 2,58-2,48 м.д.; 1H, 1H), C-2 (4,13 м.д.; 1H), C-3(2,22-2,14 м.д., 2,01-1,92 м.д.; 1H, 1H), C-3a(3,41, 1H).

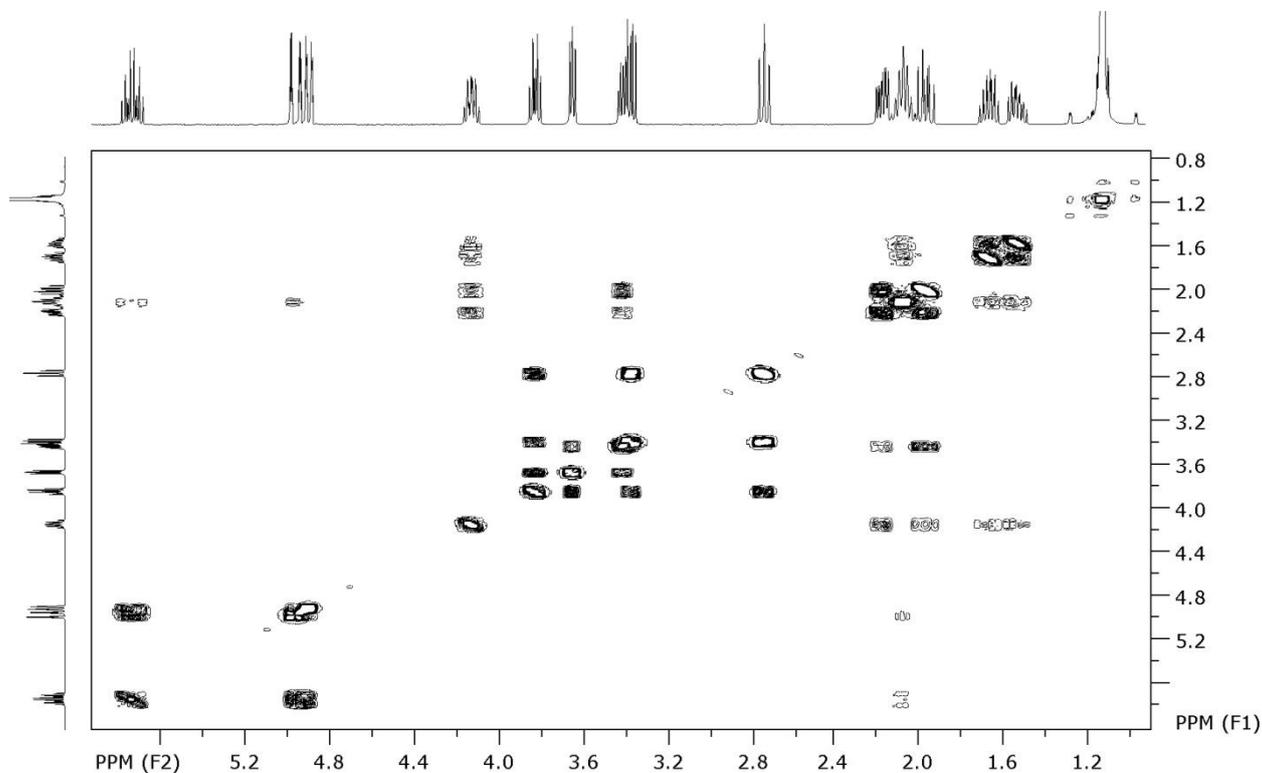


Рисунок 16

На основании спектра ^{13}C - ^1H корреляции, были сделаны отнесения сигналов атомов водорода при C-4 (3,65 м.д.; 1H), C-5 (3,83 м.д.; 1H), C-6(3,67 м.д., 2,74 м.д.; каждый по 1H) (Рисунок 17).

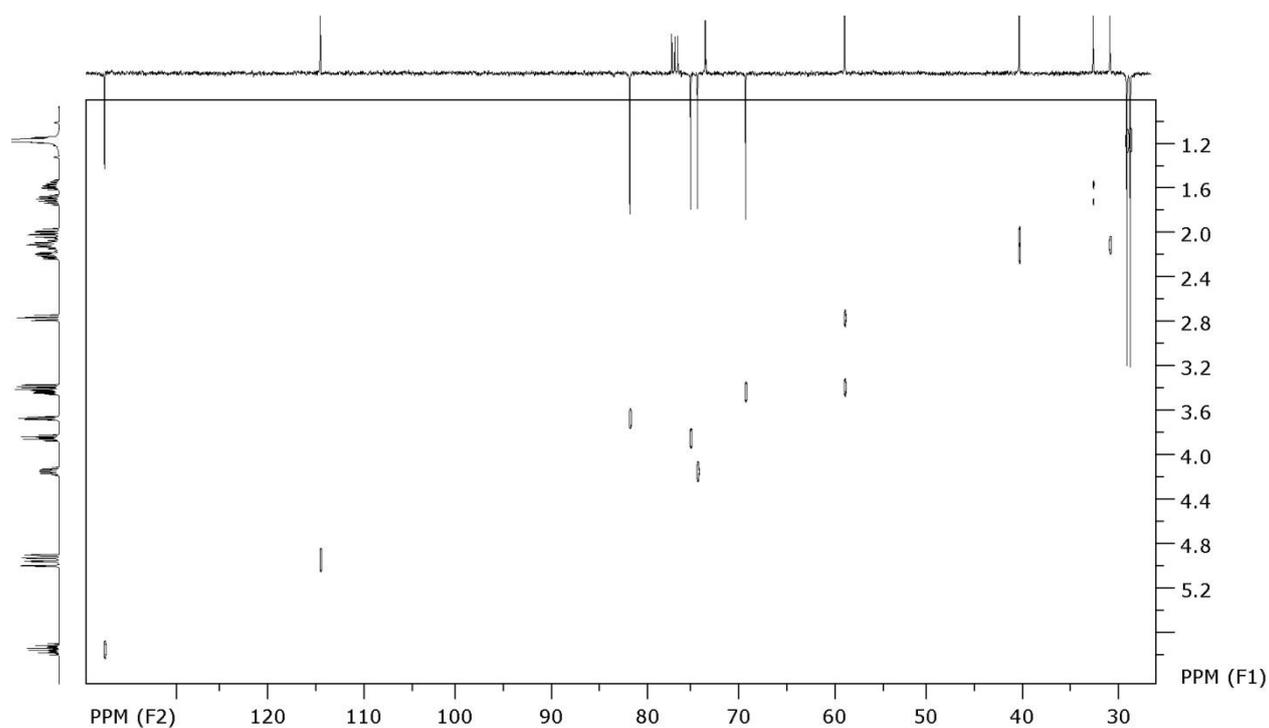


Рисунок 17

Для точного установления конфигурации асимметрических центров был проведен PCA (Рисунок 18).

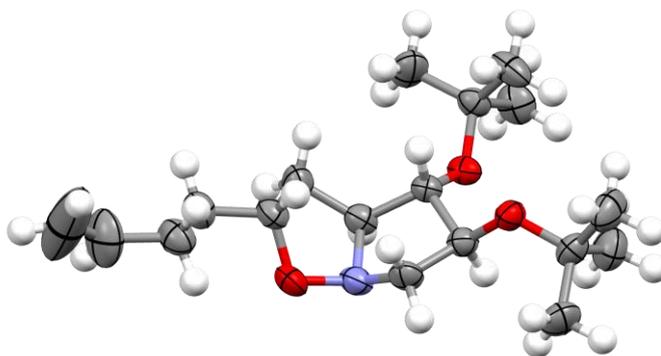


Рисунок 18

На основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , было установлено, что все три изомера **165a-c** являются диастереомерами, поскольку в спектре ЯМР ^{13}C смеси **165b-c**, записанного в режиме J-модулированного спинового эха (так же известного под аббревиатурой SEFT), количество сигналов удвоено и находятся в близком диапазоне сигналов атомов углерода циклоаддукта **165a**. Фазы сигналов смеси **165b,c** также совпадают с фазами аналогичных сигналов для **165a**.

Раскрытие изоксазолидинового цикла проводили по методу описанному в работе [14] заключающийся в использовании соединений низковалентного титана (Схема 63).

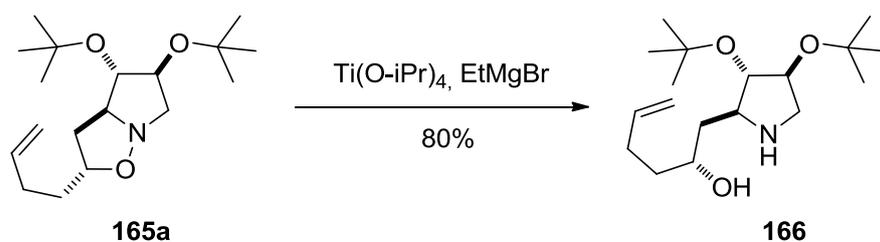


Схема 63

В ИК спектре аминоспирта **166**, в отличие от ИК спектра изоксазолидина **165a** появилась полоса поглощения при 1543 см^{-1} отнесенная для δ (N–H). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сдвиг сигналов атомов углерода C-2 и C-2' в более сильное поле, и их положение составляет 79,29 и 82,72 м.д. соответственно (Рисунок 19).

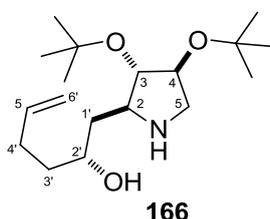


Рисунок 19

Дальнейшее окисление аминоспирта **166** различными окислительными системами, такими как диоксид селена с пероксидом водорода в ацетоне, метилтриоксорений или вольфрамат натрия с пероксидом водорода в метаноле, приводит к образованию смеси продуктов окисления (**167**:**168**:**169** = 1:3:6, Схема 64), причем гидроксамовая кислота **169** является основным продуктом и по-видимому является продуктом окисления альдонитрона **168** [124].

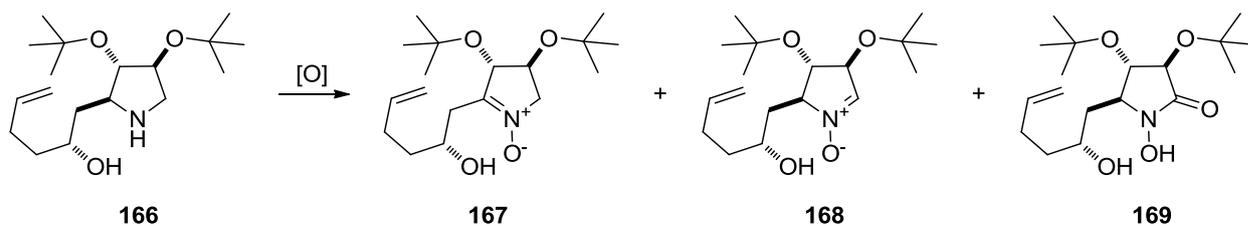


Схема 64

Согласно литературным данным, акцепторное влияние заместителя облегчает отрыв протона в β -положении, причем отрыв атома водорода происходит из транс- положения по отношению к акцепторному заместителю [125]. В аминоспирте **166** есть только один атом водорода в *транс*- β -положении по отношению к *tert*-бутоксильной группе, таким образом, основным продуктом реакции окисления должен быть альдонитрон **168**. Однако происходит дальнейшее окисление альдонитрона **168** в гидроксамовую кислоту **169**. Варьирование условий

реакции окисления, таких как время реакции и количество пероксида водорода, не приводят к увеличению выходов нитронов **167** и **168**.

Этот факт подтолкнул нас на попытку использования *m*CPBA для раскрытия изоксазолидинового цикла циклоаддукта **165a**, так как реакция эпоксицирования двойной связи проходит в более жестких условиях [126], нежели раскрытие изоксазолидинового цикла [127].

Необходимый для дальнейших превращений альдонитрон **168** был получен раскрытием изоксазолидинового цикла *meta*-хлорнадбензойной кислотой в сухом хлороформе при пониженной температуре (Схема 65).

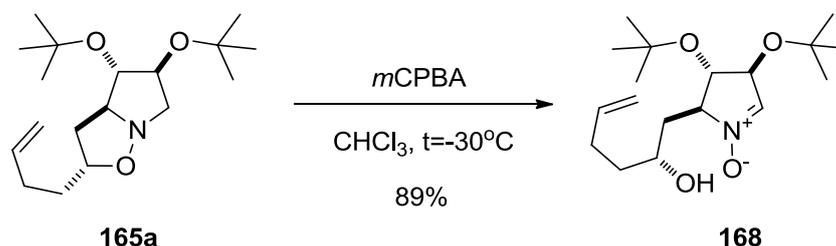


Схема 65

Стоит отметить, что окисление двойной связи при данных условиях реакции не происходит, а при использовании эквимолярного количества окислителя не происходит образования и гидроксамовой кислоты **169**.

Образование всего одного из двух изомерных нитронов согласуется с механизмом данной реакции [127]. По литературным данным, окисление происходит через образование N-окси алкоксиамина **B** которая разлагается до оксамониевого цвиттериона **C**. В апротонных растворителях происходит стереоселективный отрыв протона алкоксидной группой с образованием строго определенного региоизомера.

(Схема 66).

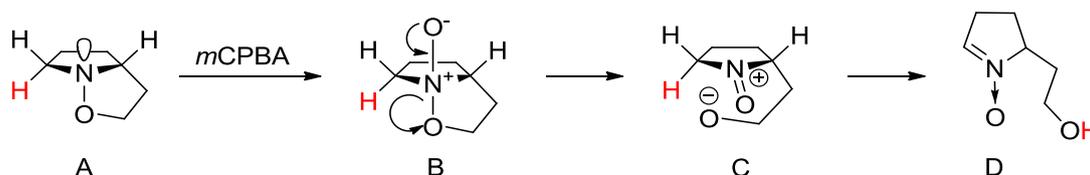


Схема 66

В спектре ЯМР 1H нитрона **168** наблюдается сигнал протона в α -положении нитронной группы при 6,88 м.д. с дублетным расщеплением в 2 Гц и интенсивностью 1H, а так же

уширенный сигнал протона ОН группы при 4,2-4,8 м.д. и интенсивностью 1Н. При дальнейшем анализе спектра ЯМР ^1H , а также на основании литературных данных [], были сделаны следующие отнесения сигналов (Таблица 5).

Таблица 5 Отнесение сигналов спектра ЯМР ^1H нитрона 168.

№	σ (м.д.)		№	σ (м.д.)	
	1	2		3	4
2	6.88		2'	3.90	
3	4.37		3'	1.63 и 1.47	
4	3.76		4'	2.03-2.14 и 2.17-2.27	
5	3.95		5'	5.80	
1'	2.03-1.87		6'	4.91 и 4.99	

Особый интерес использования *mCPBA* для превращения циклоаддуктов в нитроны, представляет тот случай, когда циклоаддукт является трициклической системой, то есть циклоаддукт является продуктом внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, когда подвижность алкоксидной группы цвиттер иона понижена вследствие того, что метилалкоксидный фрагмент находится во втором положении спироциклоалканового фрагмента (Схема 67).

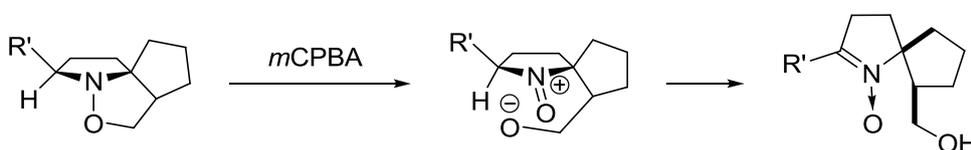


Схема 67

Возможность такого превращения была продемонстрирована на изоксазолидине **170**. Нитрон **172** был получен с высоким препаративным выходом 94% с использованием *mCPBA* из соответствующего изоксазолидина **170** (Схема 68), причем по литературной методике [14], предполагающей раскрытие изоксазолидина **170** соединениями низковалентного титана с последующим окислением аминспирта **171**, суммарный выход целевого нитрона **172** составляет около 60%.

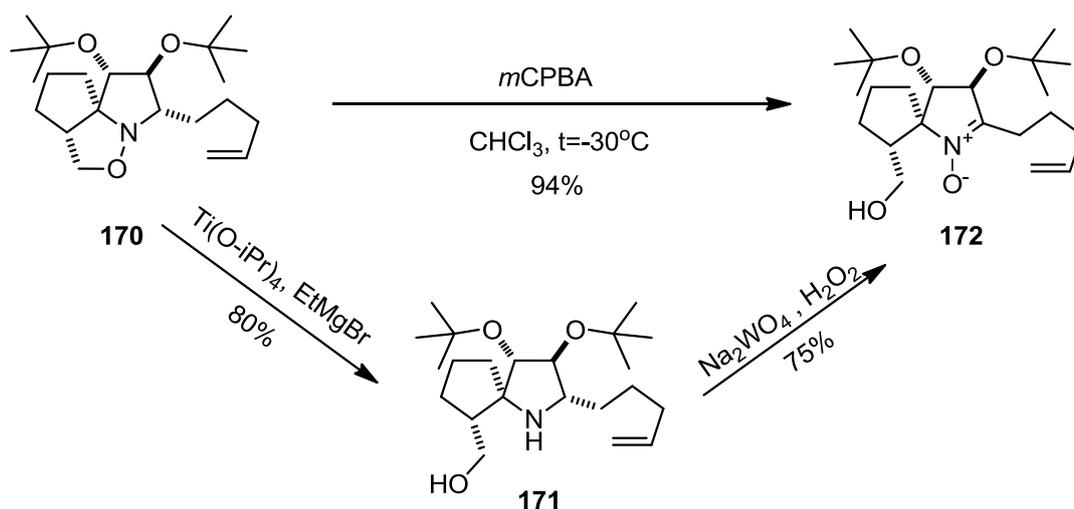


Схема 68

Взаимодействие альдонитрона **168** с гексадиеном-1,5 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при $150^\circ C$ в течение 25 минут приводит к образованию изоксазолидина **173** (Схема 69). Стоит отметить, что реакции внутримолекулярного циклоприсоединения не происходит – нагревание альдонитрона **168** в чистом толуоле при $150^\circ C$ в течение 25 минут приводит к небольшому осмолению, а альдонитрон **168** почти количественно выделяется из реакционной массы в неизменном виде.

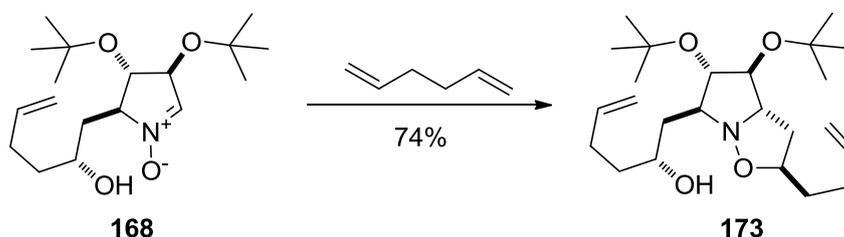


Схема 69

В спектре ЯМР 1H циклоаддукта **173** наблюдаются два набора сигналов характерных для терминальной двойной связи: два частично перекрывающихся сигнала при 5,80 и 5,74 м.д. интенсивностью каждый по 1H, суперпозиция сигналов при 4,98 м.д. интенсивностью 2H и сигналы при 4,92 и 4,89 м.д. интенсивностью каждый по 1H. В спектре ЯМР 1H так же присутствует уширенный сигнал протона гидроксильной группы при 4,0-4,5 м.д. интенсивностью 1H и набор сигналов при 4,14 (1H), 3,96 (1H), 3,68-3,73 (2H), 3,50 (1H), 3,09 (1H), 2,26-2,14 (2H), 2,13-2,0 (4H), 1,77-1,52 (5H), 1,44 (1H), а так же сигналы двух трет-бутильных групп при 1,15 суммарной интенсивностью 18H.

На основании спектра ЯМР ^1H ранее полученного циклоаддукта **165a**, для соединения **173** сделано отнесение сигнала с химическим сдвигом 4,14 м.д. (1H) – он является сигналом протона в положении С-2 (для изоксазолидина **165a** сигнал для атома водорода в этом положении находится при 4,13 м.д.) (Рисунок 20).

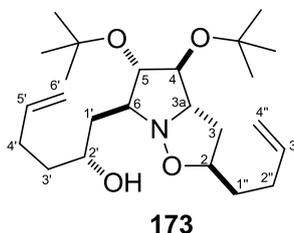


Рисунок 20

В спектре COSY изоксазолидина **173** (Рисунок 21) наблюдается взаимодействие сигнала атома водорода в положении С-2 с двумя группами сигналов при (2,24 и 2,05 м.д.) и (1,68 и 1,57 м.д.). Группа сигналов при 2,24 и 2,05 м.д. так же взаимодействует с сигналом при 3,50 м.д. с интенсивностью 1H, на этом основании можно сделать вывод, что группа сигналов при 2,24 и 2,05 м.д. относятся к атомам водорода в положении С-3, а сигнал с химическим сдвигом равным 3,50 м.д. относится к атому водорода при С-3а.

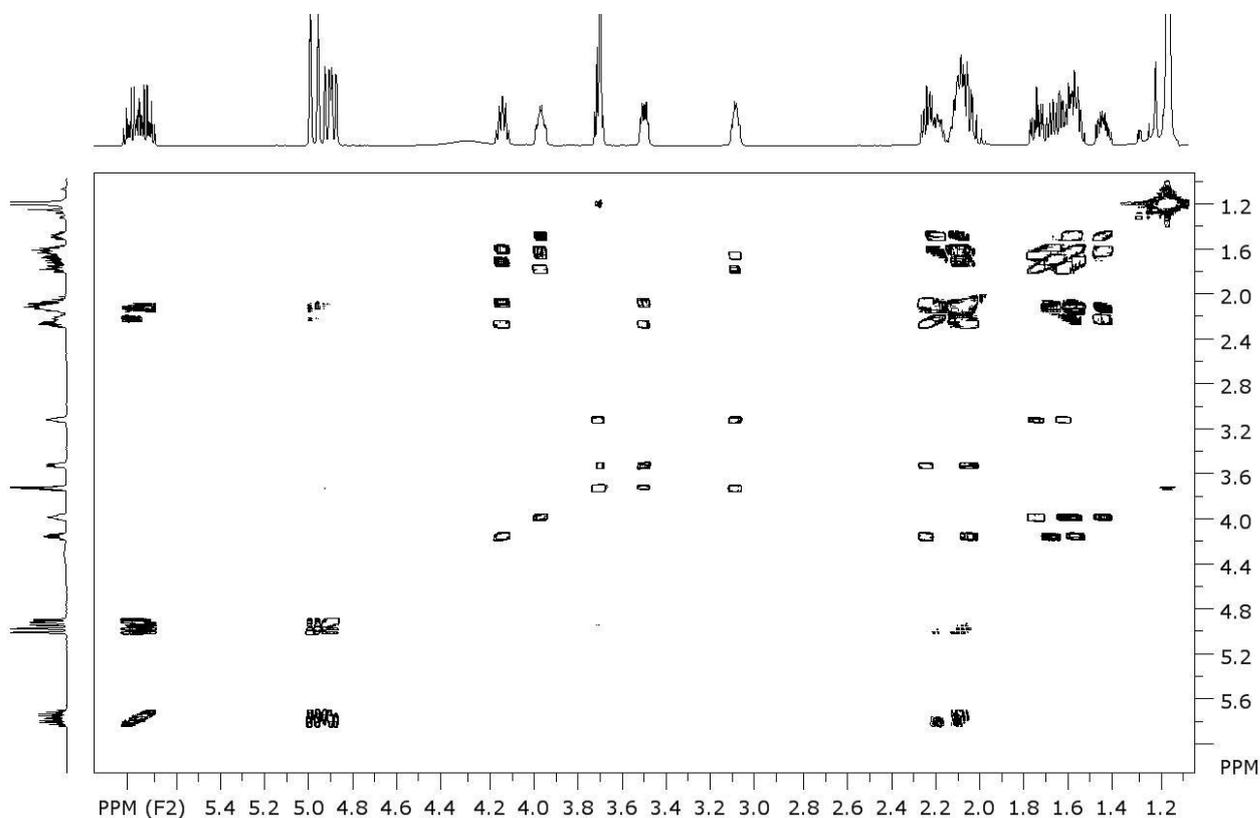


Рисунок 21

Дальнейший анализ спектра COSY позволил однозначно отнести сигналы атомов водорода при 3,96 м.д. (1H, C-2'), 3,68-3,73 м.д. (2H, C-5 и C-4), 3,09 (1H, C-6), 1,44 (1H, C-3').

Как уже было показано ранее на примере получения нитрона **168**, раскрытие изоксазолидинового цикла *meta*-хлорнадбензойной кислотой при пониженной температуре не приводит к окислению терминальной двойной связи. Так взаимодействие изоксазолидина **173** с *meta*-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитрона **174** с высоким выходом 97% (Схема 70).

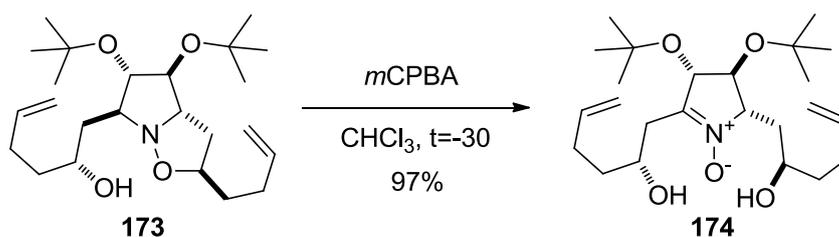


Схема 70

Стоит так же отметить удачное взаимное *транс*-расположение 2-гидроксигексенильных фрагментов, что обеспечивает легкость отрыва протона во втором положении пирролидинового цикла алкоксидной группой.

В спектре ЯМР ^1H нитрона **174** наблюдаются два набора сигналов характерных для терминальной двойной связи: два почти полностью наложившихся сигнала при 5,80 интенсивностью 2H, частично перекрывающиеся сигналы при 5,00 м.д. и 4,98 м.д. и интенсивностью каждый по 1H и суперпозиция сигналов при 4,91 м.д. интенсивностью каждый по 1H. Также присутствуют сигналы протонов при 4,32 и 3,63 м.д. и интенсивностью по 1H, на основании спектральных характеристик альдонитрона эти сигналы были отнесены к протонам при C-3 и C-4 атомах углерода (Рисунок 22) (для аналогичных атомов водорода альдонитрона **76** химический сдвиг составляет 4,37 и 3,76 м.д. соответственно).

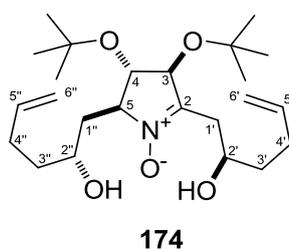


Рисунок 22

Выдерживание нитрона **174** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 170°C в течение 30 мин приводит к образованию продукта элиминирования OH-группы при C-2' атоме углерода (Схема 71).

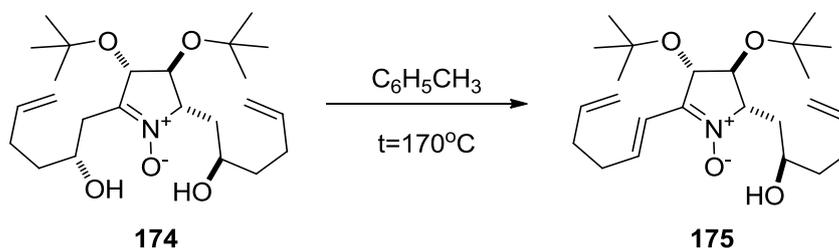


Схема 71

В спектре ЯМР ^1H нитрона **175** наблюдаются как сигналы характерные для двух терминальных двойных связей при 5,77-5,94 м.д. и 4,94-5,11 м.д. интенсивностью 2H и 4H соответственно, так и сигналы, характерные для нетерминальной двойной углерод-углеродной связи при 6,44 м.д. с дублетным расщеплением с константой в 16 Гц и при 6,83 м.д. с дублетным (16 Гц) и триплетным (6,5 Гц) расщеплением с интенсивностью каждый по 1H. Такие химические сдвиги указывают на то, что двойная связь находится в сопряжении с электроноакцепторной группой, а характер расщепления указывает на *транс*-конфигурацию двойной связи и позволяет отнести сигналы при 6,44 и 6,83 м.д. к атомам водорода при C-1' и C-2' атомах углерода соответственно (Рисунок 23).

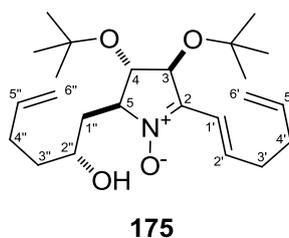


Рисунок 23

Стоит отметить довольно низкую конверсию нитрона **174** в условиях реакции, которая составляет порядка 30%.

Аналогичные результаты были получены при изучении взаимодействия 5,5-диметилпирролин-*N*-оксида **176** с гексадиеном-1,5: выдерживание смеси диена и нитрона **176** в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 150°C в течение 25 минут привело образованию циклоаддукта **177** (Схема 72).

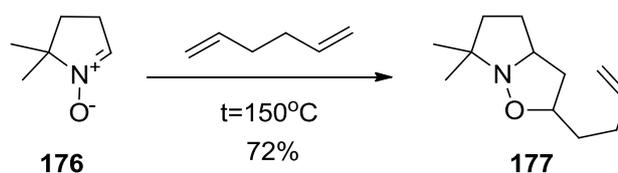


Схема 72

В спектре ЯМР ^1H циклоаддукта **177** наблюдаются слабопольные сигналы характерные для терминальной двойной связи при 5.71, 4.91 и 4.85 м.д. интенсивностью каждый по 1H, так же наблюдаются сигналы двух метильных групп при 1,22 и 1,96 м.д. интенсивностью каждый по 3H и сигнал при 3,81-3,90 м.д. интенсивностью 2H относящийся к протонам при C-3a и C-2 атомах углерода (Рисунок 24).

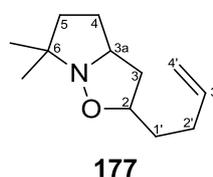


Рисунок 24

Раскрытие изоксазолидина **177** цинком в уксусной кислоте позволило получить аминоспирт **178** (Схема 73).

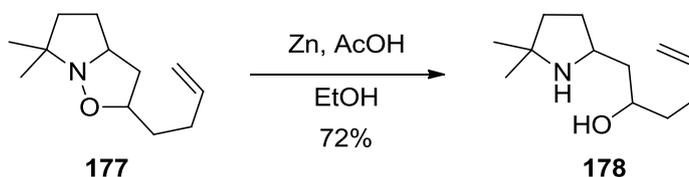


Схема 73

В спектре ЯМР ^1H аминоспирта **178** наблюдаются слабопольные сигналы характерные для терминальной двойной связи при 5.74, 4.92 и 4.83 м.д. интенсивностью каждый по 1H, так же наблюдаются сигналы двух метильных групп при 1,12 и 1,07 м.д. интенсивностью каждый по 3H, а так же уширенный сигнал при 4,41-4,05 интенсивностью 2H относящийся к протонам гидроксигруппы и аминогруппы.

Окисление аминоспирта **178** диоксидом селена с пероксидом водорода в ацетоне приводит к образованию нитрона **179** (Схема 74).

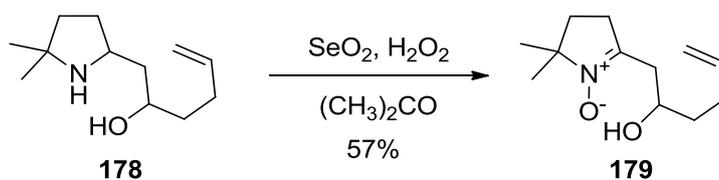


Схема 74

В спектре ЯМР ^1H нитрона **179** наблюдаются слабополяные сигналы характерные для терминальной двойной связи при 5,75 м.д., 4,96 и 4,88 м.д. интенсивностью каждый по 1H, так же наблюдаются сигналы двух метильных групп при 1,33 и 1,6 м.д. суммарной интенсивностью 6H, а так же уширенный сигнал при 5,59-5,68 м.д. интенсивностью 1H относящийся к протону гидроксигруппы. В спектре ЯМР ^{13}C появился сигнал относящийся α -атому углерода нитронной группы при 145,20 м.д.

Нагревание нитрона **179** в толуоле при 100 °С приводит к осмолению смеси. Из реакционной массы был выделен продукт – спектральные характеристики ЯМР ^1H которого указывают на то, что вещество не является продуктом реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

2.3. Квантово-химические расчеты реакции внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения алкенилнитронов.

Как показано выше, α -(4-пентенил)нитроны и α -(4-гексенил)нитроны сильно отличаются по способности к внутримолекулярной циклизации по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для объяснения этого различия были проведены квантово-химические расчёты. Для этого были выбраны превращения модельных алкенилнитронов **180** и **182** (Схема 75).

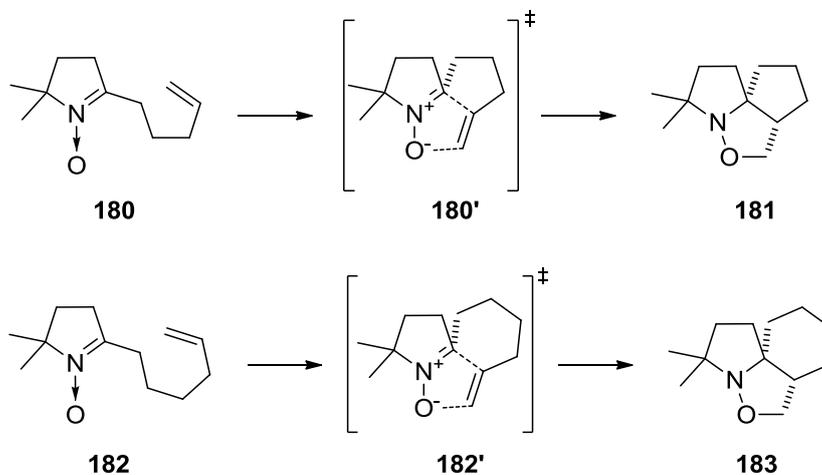


Схема 75

Все расчеты проводились с использованием программного пакета «Природа 6» [128] в рамках метода Кона–Шема с использованием функционала плотности обменной и корреляционной энергии PBE в базисе 3z (PBE/3z).

Для этих реакций внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения нитронов **180** и **182** были найдены переходные состояния **180'** и **182'** (Рисунок 25). Для найденных переходных состояний была выполнена процедура IRC (следование по координате реакции), с дальнейшей оптимизацией стационарных состояний.

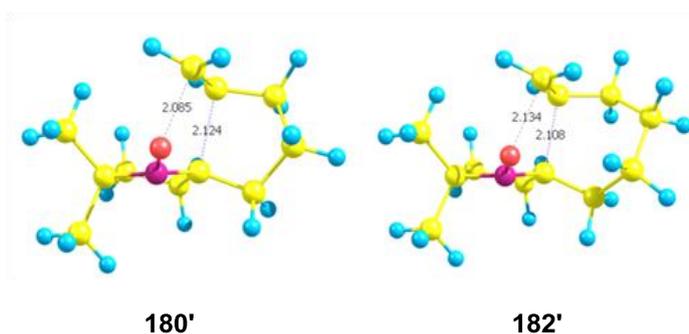


Рисунок 25

Для переходных состояний **180'** и **93'**, а также начальных и конечных состояний **180**, **182** и **181**, **183** были рассчитаны полные энергии, энергии нулевых колебаний и термодинамические поправки при температурах 298.15 К и 443.15 К (Таблица 6).

Таблица 6. Расчетные значения энергетических характеристик реакций внутримолекулярных 1,3-диполярного циклоприсоединения для **180** и **182**.

	E _{total} (Ккал/моль) Полная энергия	E ₀ (Ккал/моль) Энергия нулевых колебаний	Термодинамически е поправки (Ккал/моль)		ΔG (Ккал/моль)	
			G (298.15)	G (443.15)	ΔG (298.15)	ΔG (443.15)
180	-351404.51	172.74	146.63	127.14	0	0
180'	-351386.50	173.05	149.27	131.54	20.65	22.41
181	-351141.18	175.39	152.23	135.09	-4.06	-1.71
182	-376045.56	189.95	161.82	140.72	0	0
182'	-376024.43	190.75	166.41	147.91	25.72	28.32
183	-376054.41	193.27	169.28	151.23	-1.38	1.67

Из полученных данных следует, что в рассматриваемом интервале температур образование **181** энергетически более выгодно, чем образование **183**, и в среднем разность

энергий Гиббса составляет 3 ккал/моль, что, скорее всего, связано с ванна-подобной конформацией спиро-циклогексанового фрагмента в циклоаддукте **183** ($\angle 5-6-7-8 = -1.57^\circ$; $\angle 4-5-6-7 = -52.07^\circ$) (Рисунок 26).

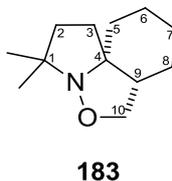


Рисунок 26

Энергия переходного состояния **182'** в рассматриваемом интервале температур также выше, чем энергия переходного состояния **180'**, и в среднем разность энергий Гиббса составляет 5 ккал/моль.

Однако полученные данные позволяют только качественно судить об энергетике протекания данных реакций в виду того, что расчетный метод (DFT PBE) не обладает термодинамической точностью [129].

Стоит отметить, что в литературе встречаются примеры внутримолекулярного циклоприсоединения гексенилпирролин-N-оксидов, однако они требуют весьма жестких условий таких как нагревание при 140°C несколько суток, а отличие от пентенилпирролин-N-оксидов для которых требуется нагревание при 110°C в течение нескольких часов [130]. Очевидно что наши объекты содержащие гидроксильную группу в гексенильном фрагменте будут сильно смоляться в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако можно ожидать что замена гексадиена-1,5 на пентадиен-1,4 улучшит ситуацию.

2.4. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения участием пентадиена-1,4

Использование 1,4-пентадиена в качестве диполярофила (Схема 76) более предпочтительно, нежели использование гомологичного 1,5-гексадиена, в виду того что внутримолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 4-пентенилнитронов проходит, в отличие от 5-гексенилнитронов, в более мягких условиях.

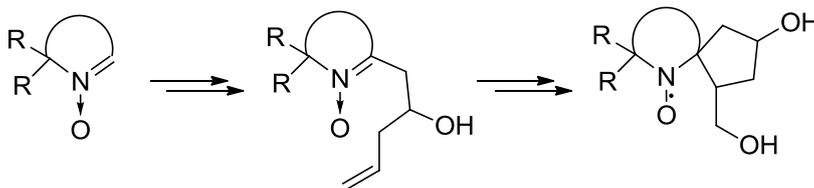


Схема 76

Пентадиен-1,4 был получен взаимодействием ГМФТА и α,ω -дибромпентана при 220°C (Схема 77).

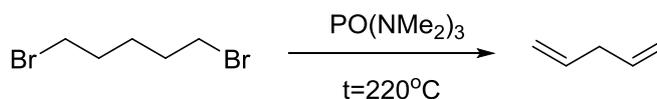


Схема 77

Взаимодействие нитрона **184** с пентадиеном-1,4 в условиях СВЧ-излучения в толуоле при 120°C в течение 20 минут привело к образованию циклоаддукта **185** (Схема 78).

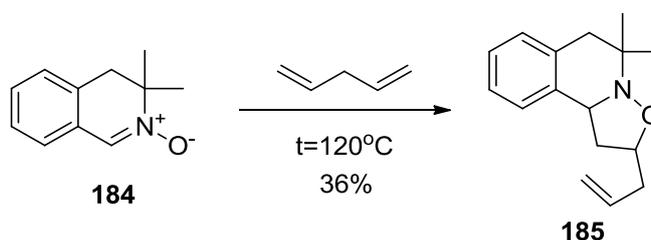


Схема 78

В спектре ЯМР ^1H наблюдаются слабополяные сигналы интенсивностью 2H, 1H и 1H при 7,20-7,11 м.д., 7,10-7,06 м.д. и 7,05-7,00 м.д. соответственно, относящиеся к протонам ароматического кольца. Так же наблюдается группа характерных для терминальной двойной углерод-углеродной связи сигналов: 1H при 5,75 м.д. с константами ССВ $J_{d1}=17$ Гц, $J_{d2}=10$ Гц и $J_t=7$ Гц, 1H при 5,06 м.д. $J_{d1}=17$ Гц и 1H при 5,00 м.д. $J_{d1}=10$ Гц. Сигналы при 4,58 м.д. (1H) и 3,80 м.д. (1H) уширены, что затрудняет анализ тонкой структуры спектра, и относятся к протонам при С-10b и С-2 атомах углерода. Сигналы при 3,10 м.д. и 2,33 м.д., каждый с интенсивностью 1H, имеют вид дублетов с константой $J_d=16$ Гц и относятся к протонам при С-6 атоме углерода (Рисунок 27).

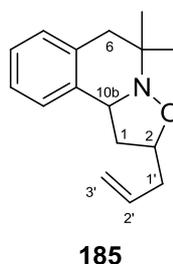


Рисунок 27

Ранее уже была показана возможность превращения алкенилизоксазолидинов в соответствующие нитроны с помощью *m*CPBA без затрагивания двойной углерод-углеродной связи (Схема 65, стр. 48; Схема 68, стр. 50; Схема 70, стр. 52). Однако во всех случаях легкому протеканию реакции способствовало удачное расположение уходящего атома водорода H_a (Схема 66). В случае изоксазолидина **185** такое расположение уходящего атома водорода H_b не реализуется (Схема 79).

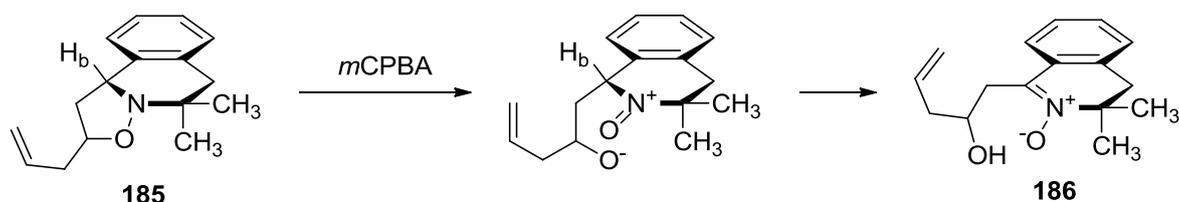


Схема 79

Тем не менее, в литературе имеются данные о возможности превращения изоксазолидинов в соответствующие нитроны в случаях, когда уходящий атом водорода находится в положении 3 изоксазолидинового цикла [131].

Нитрон **186** был получен с высоким препаративным выходом 80% из изоксазолидина **185** с помощью *m*CPBA в хлороформе при -30°C (Схема 80).

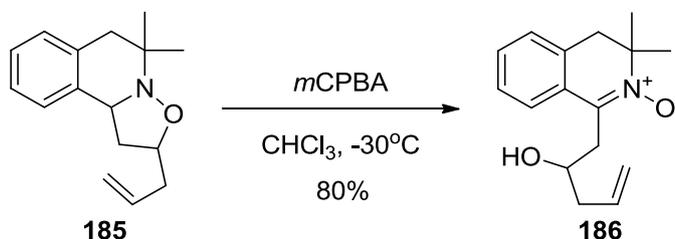


Схема 80

В ЯМР ^{13}C спектре нитрона **186** наблюдается слабополюный сигнал при 144 м.д. относящийся к атому углерода нитронной группы (C-1) (Рисунок 28).

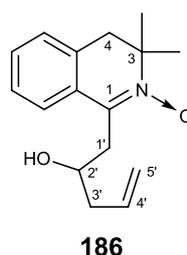
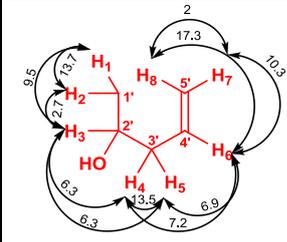


Рисунок 28

Анализ тонкой структуры спектра ЯМР ^1H нитрона (Таблица 7) позволил отнести сигналы атомов водорода алкенильного фрагмента.

Таблица 7. Тонкая структура спектра ЯМР ^1H алкенильного фрагмента нитрона **186**.

	№	δ (м.д.)	№	δ (м.д.)
	H ₁	3,34	H ₅	2,33
	H ₂	2,95	H ₆	5,91
	H ₃	4,12	H ₇	5,11
	H ₄	2,39	H ₈	5,12

Нагревание нитрона **186** в толуоле при 140°C в течение 20 минут приводит к образованию смеси двух продуктов **187a** и **187b**. Циклоаддукты были выделены хроматографически, препаративный выход составил 60% для **187a** и 20% для **187b**.

Теоретическое рассмотрение путей протекания внутримолекулярной реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрона **186**, позволяет предполагать возможность образования четырех энантиомерных пар (Рисунок 29). Возможность образования 5-замещенных изоксазолидинов как продуктов внутримолекулярной реакции циклоприсоединения было ранее продемонстрировано на примере 6-(пентен-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидропиридин-*N*-оксида [132].

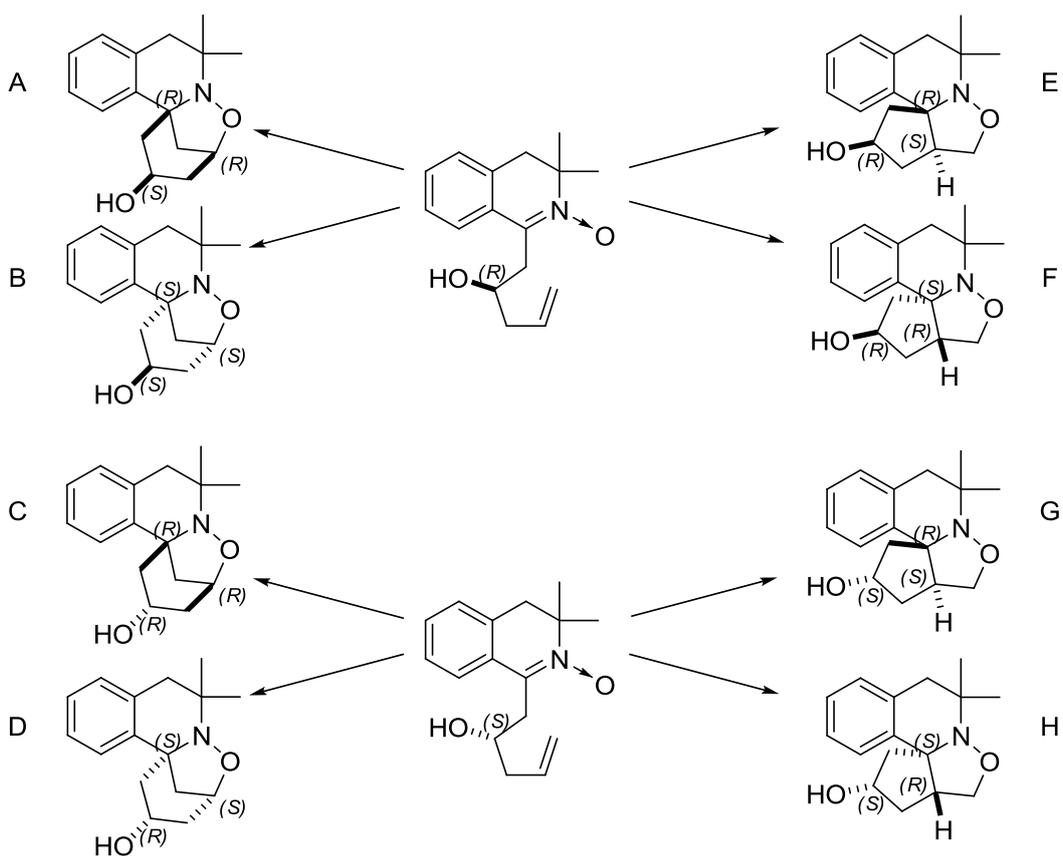


Рисунок 29

Анализ тонкой структуры спектров циклоаддуктов **187a** и **187b** ЯМР ^1H указывает на то, что оба циклоаддукта являются 4-замещенными изоксазолидинами, то есть стереоизомерами одного региоизомера (Схема 81, Таблица 8, Таблица 9).

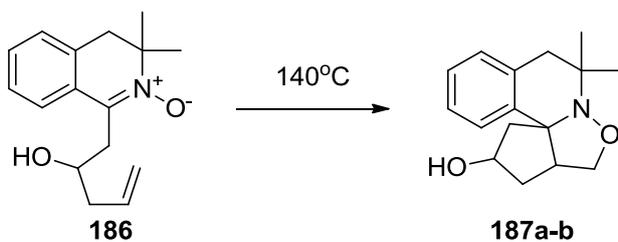
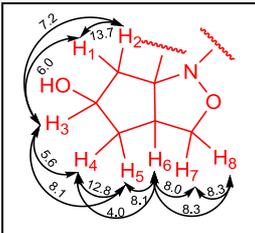


Схема 81

Таблица 8. Тонкая структура спектра ЯМР ^1H циклоаддукта **187a**.

	№	δ (м.д.)	№	δ (м.д.)
	H1	2,59	H5	2,00
H2	2,11	H6	3,11	
H3	4,49	H7	3,75	
H4	2,17	H8	4,12	

Таблица 9. Тонкая структура спектра ЯМР ^1H циклоаддукта **187b**.

	№	δ (м.д.)	№	δ (м.д.)
	H ₁	2,62	H ₅	1,96
	H ₂	1,95	H ₆	3,01
	H ₃	4,72	H ₇	3,42
	H ₄	2,07	H ₈	3,98

Этот факт подтверждают данные спектров ЯМР ^{13}C циклоаддуктов **187a** и **187b**, записанных в режиме J-модуляции, так как положения и фазы сигналов схожи, за исключением положений сигналов при 77,8; 76,4; 72,8 м.д. для циклоаддукта **187a**. В случае **187b** соответствующие им сигналы находятся при 74,0; 73,64 70,9 м.д.

Для циклоаддукта **187b** был получен монокристалл; результаты рентгеноструктурного анализа указывают на то, что (ОН) группа при С-8 и атом углерода С-5 находятся во взаимном *транс*-расположении относительно плоскости циклопентанового фрагмента (Рисунок 30). То есть **187b** является смесью двух энантиомеров (G и F, Рисунок 29)

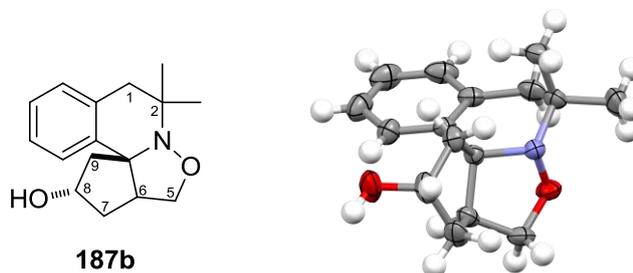


Рисунок 30

Было так же замечено, что изоксазолидин **187a** со временем самопроизвольно изомеризуется в еще один из возможных изомерных изоксазолидинов **187c**, строение которого было установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 31). Соединение **187c** представляет собой энантиомерную пару A и D (Рисунок 29).

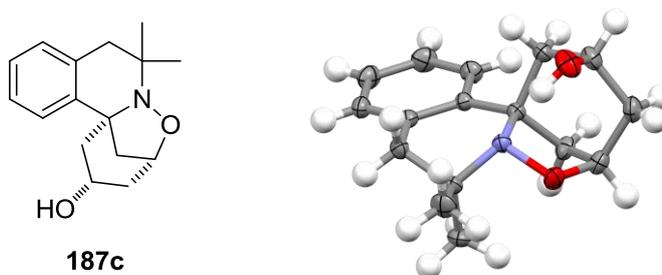
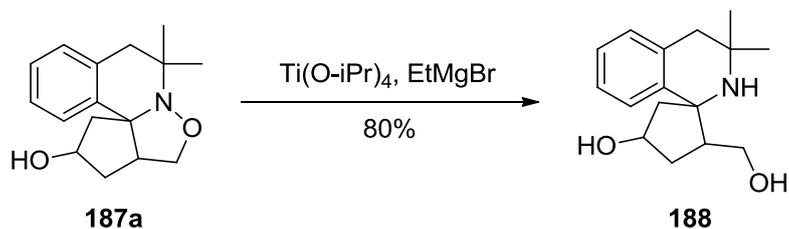


Рисунок 31

Восстановительное раскрытие изоксазолинового цикла в циклоаддукте **187a** с помощью низковалентного титана привело к образованию аминоспирта **188**.



На основании спектра COSY (Рисунок 33) аминоспирта **188** были отнесены сигналы атомов водорода при 4,59 м.д. (1H, C-4), 3,62 и 3,52 м.д. (каждый по 1H, C-1''), 2,97 и 2,57 м.д. (каждый по 1H, C-4'), 2,40-2,37 м.д. (2H, C-5), 2,37-2,27 м.д. (2H, C-3), 2,04-1,98 м.д. (1H, C-2) (Рисунок 32).

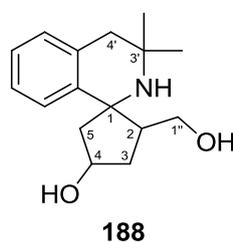


Рисунок 32

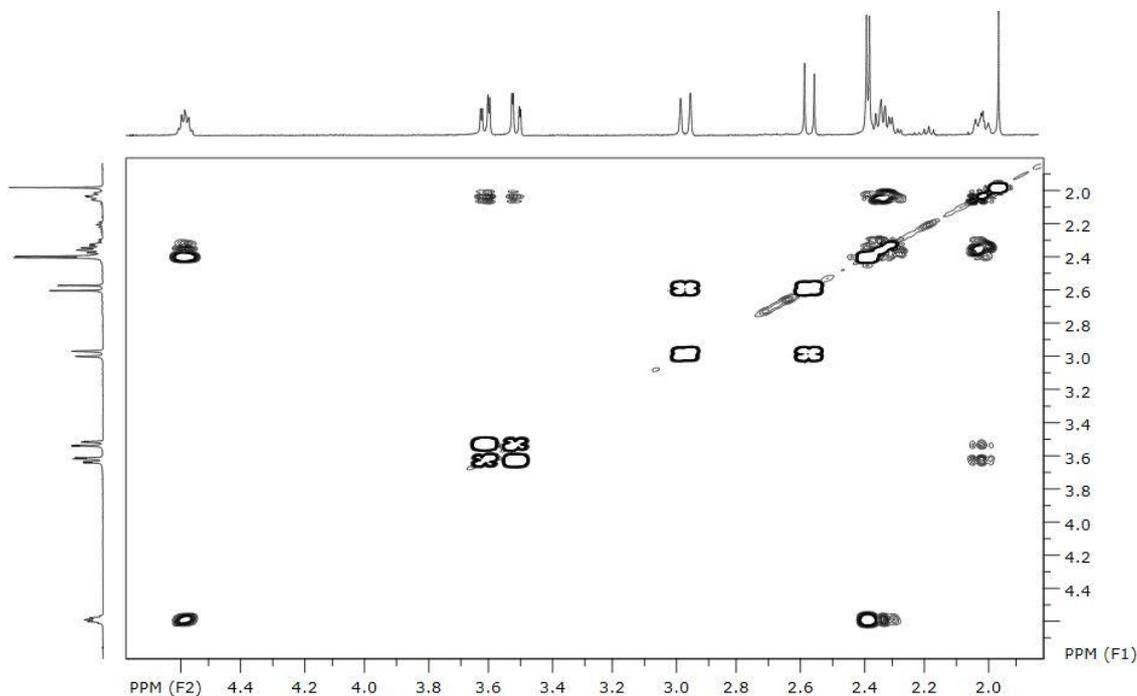


Рисунок 33

Окисление аминоспирта **188** *m*CPBA приводит к образованию нитроксильного радикала о чем свидетельствует наличие сигнала в спектре ЭПР с триплетной константой 15.8 гаусс (Схема 82). В ИК-спектре радикала отсутствует полоса поглощения при 1566 cm^{-1} которая наблюдалась

в ИК спектре аминспирта **188** отвечающая $\delta(\text{NH})$ колебаниям. Кроме того, в ИК спектре радикала **189** наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1712 см^{-1} отвечающая колебаниям карбонильной группы. По-видимому, произошло окисление [133] гидроксиметильного фрагмента до карбонильной группы. Образование альдегида при окислительном раскрытии изоксазолидинового цикла ранее наблюдали в синтезе нитроксильного радикала пирролидинового ряда [134].

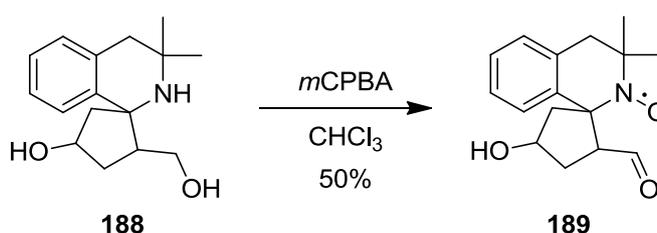


Схема 82

2.5. Заключение

Таким образом, в ходе исследования теоретически и экспериментально показано, что длина цепи алкенильного фрагмента играет драматическую роль в процессе циклоприсоединения алкенилнитронов, и с приемлемым выходом могут быть получены нитроксильные радикалы только со спироциклопентановым фрагментом.

Показано, что для введения алкенильного фрагмента к атому углерода нитронной группы можно использовать реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения альдонитронов с несопряжёнными диенами с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла.

Была продемонстрирована возможность превращения различных алкенилизоксазолидинов в соответствующие алкенилнитроны при помощи *m*CPBA без затрагивания двойной связи. Это существенно упрощает получение алкенилнитронов.

Полученные нитроксильные радикалы имидазолинового ряда и алкоксиамины на их основе были переданы в МТЦ СО РАН для исследования возможности их использования в качестве регуляторов радикальной полимеризации метилметакрилат. Наилучшие результаты показал алкоксиамин **152a**, полученный из радикала **151a**. Это соединение является наилучшим регулятором радикальной полимеризации метилметакрилата на сегодняшний день. Оно позволяет сохранять контролируемый режим вплоть до конверсии 55% и получать различные блок-сополимеры метилметакрилата со стиролом.

Глава 3. Диполярное циклоприсоединение азометиновых илидов.

Азометиновые илиды – высокоактивные соединения которые лишь в редких случаях удается выделить в виде индивидуальных веществ [135, 26], поэтому азометиновые илиды генерируют *in situ* непосредственно в условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Такой подход к построению пирролидинового цикла является весьма гибким и позволяет вводить различные заместители во все положения гетероцикла, что нередко используется в полном синтезе аналогов природных соединений, а образующиеся в ходе реакции пирролидины, по нашему мнению, представляют большой интерес в синтезе стерически затрудненных нитроксильных радикалов.

Существуют различные методы генерирования азометиновых илидов (см. Главу 1.) В нашей работе мы получали их *in situ* из α -аминокислот или их производных и карбонильных соединений (Схема 83)[42, 62]. Преимущество этих методов заключается в доступности исходных соединений и простоте процедуры циклоприсоединения.

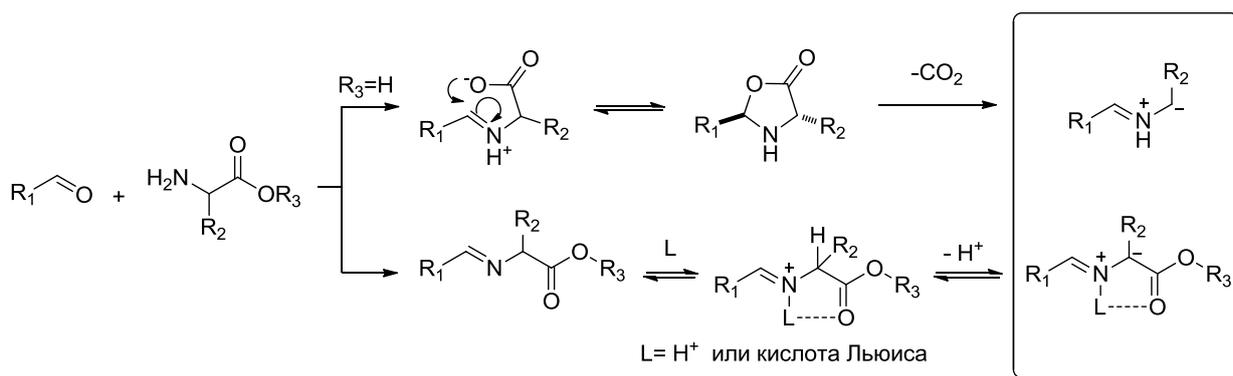


Схема 83

Обобщенный предлагаемый подход синтеза стерически затрудненных нитроксильных радикалов в перспективе позволяет получать радикалы минимум в 2 стадии при использовании α,α -дизамещенных аминокислот (Схема 84).

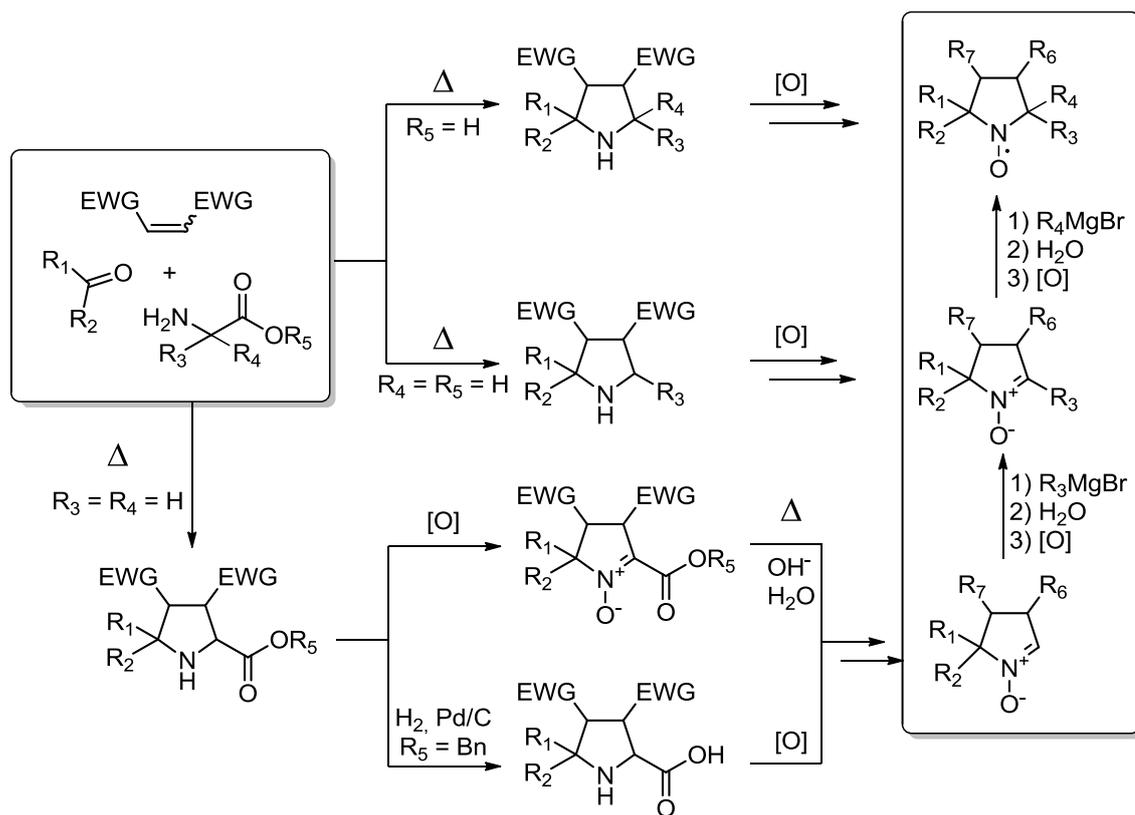


Схема 84

3.1. Синтезы с использованием дизамещенных α -аминокислот.

Наиболее интересным вариантом представлялся подход в котором бы пирролидиновый цикл конструировался уже сразу с четырьмя заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла. Для это по литературной методике была получена аминокислота **190** [136]. Однако длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **190** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов диэтилкетона, не привело к образованию искомого пирролидина **191** (Схема 85).

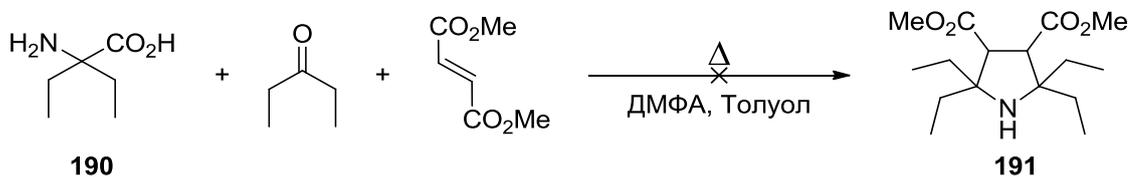


Схема 85

Нагревание аминокислот **190** и **193** с циклогексаноном и диметилфумаратом так же не привело к образованию пирролидинов (Схема 86).

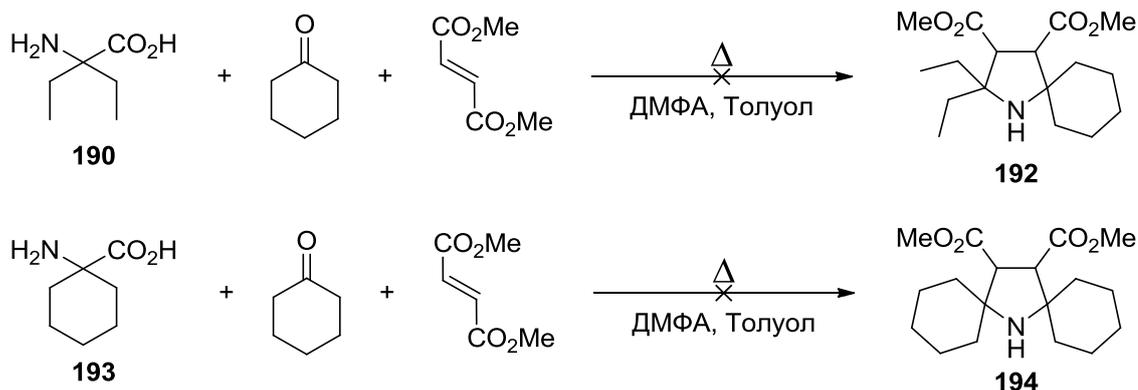


Схема 86

Однако, в то же время, известно, что 2-аминоизомаслянная кислота вступает в такую реакцию с кетонами и фуллереном с образованием 2,2,5,5-тетразамещенного пирролидина [15,16].

По-видимому, существует ограничение на объем вводимых заместителей, и одновременное введение четырёх заместителей размером больше, чем метил, невозможно. Для проверки этого предположения в качестве карбонильного соединения в реакцию ввели циклопентанон, стерические требования циклопентанового кольца в котором даже меньше, чем для метильных групп в ацетоне.



Длительное нагревание с обратным холодильником аминокислоты **190** в смеси ДМФА с толуолом в присутствии диметилфумарата и десяти эквивалентов циклопентанона приводит к сильному осмолению реакционной смеси, однако из реакционной смеси удалось выделить и охарактеризовать пирролидины **195a** и **195b** с выходами менее 10 % (Схема 87).

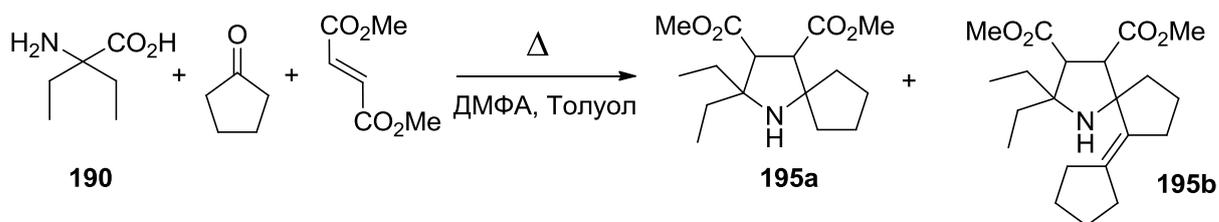


Схема 87

В ЯМР ^1H спектре амина **195a** наблюдаются хорошо различимые сигналы метильных групп: 0.79 (t $J_t=7.4$, 3H) и 0.91 (t $J_t=7.4$, 3H); изолированной двухспиновой системы: 3.30 (d

$J_d=11.6$, 1H) и 3.43 (d $J_d=11.6$, 1H); сигналы метокси групп: 3.63 (s, 3H) и 3.64 (s, 3H); трудно разрешимые мультиплеты отнесенные CH_2 фрагментам этильных и спироциклопентановых фрагментов, а так же атом водорода amino группы: 1.18-1.30 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 5H), 1.51-1.73 (m, 6H), 1.95-2.06 (m, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C так же находится в согласии с предполагаемой структурной формулой.

В ЯМР ^1H спектре амина **195b** наблюдаются хорошо различимые сигналы метильных групп: 0.83 (t $J_t=7.4$, 3H) и 1.00 (t $J_t=7.5$, 3H); трудно разрешимые мультиплеты отнесенные CH_2 фрагментам этильных и спироциклопентильных групп, а так же атом водорода amino группы: 1.15-1.25 (m, 1H), 1.37-1.51 (m, 1H), 1.55-2.29 (m, 15H), 2.33-2.42 (m, 1H); в отличии от амина, сигналы отнесенные атомам водорода находящихся в положении 3 и 4 гетероцикла имеют одинаковый химический сдвиг в следствии чего имеют вид синлета: 3.56 (s, 2H); так же присутствуют сигналы метокси групп: 3.50 (s, 3H), 3.65 (s, 3H). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются характерные для двойной углерод-углеродной связи при 135.4 и 136.7 м.д..

Образование амина **195b** можно объяснить участием кетона **196**, который образуется в конденсации циклопентанона самим с собой в условиях протекания реакции (Схема 88).

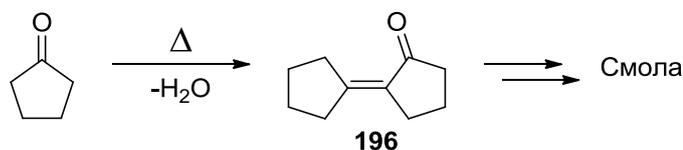


Схема 88

Замена толуола на более легкокипящий бензол не привела к уменьшению степени осмоления реакционной смеси, но изменила состав продуктов. Из реакционной было выделено соединение **197** с выходом 60% (Схема 89).

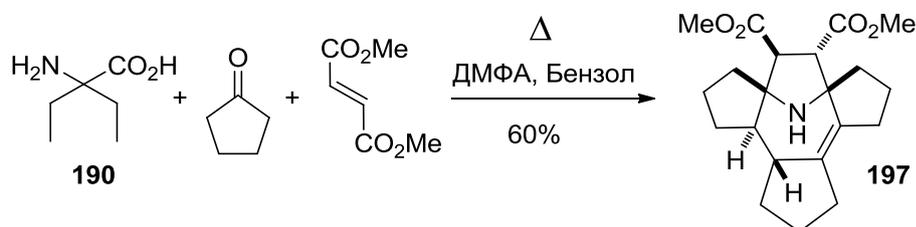


Схема 89

Полученное соединение было охарактеризовано методами двумерной ЯМР спектроскопии (COSY, HMBC, HSQC) (см. приложение). Окончательно строение амина **197** было подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рисунок 34).

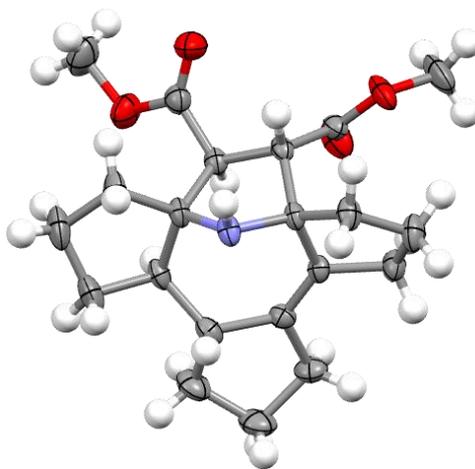


Рисунок 34

Возможный механизм образования соединения **197** представлен ниже в виде ретросинтетической схемы (Схема 90):

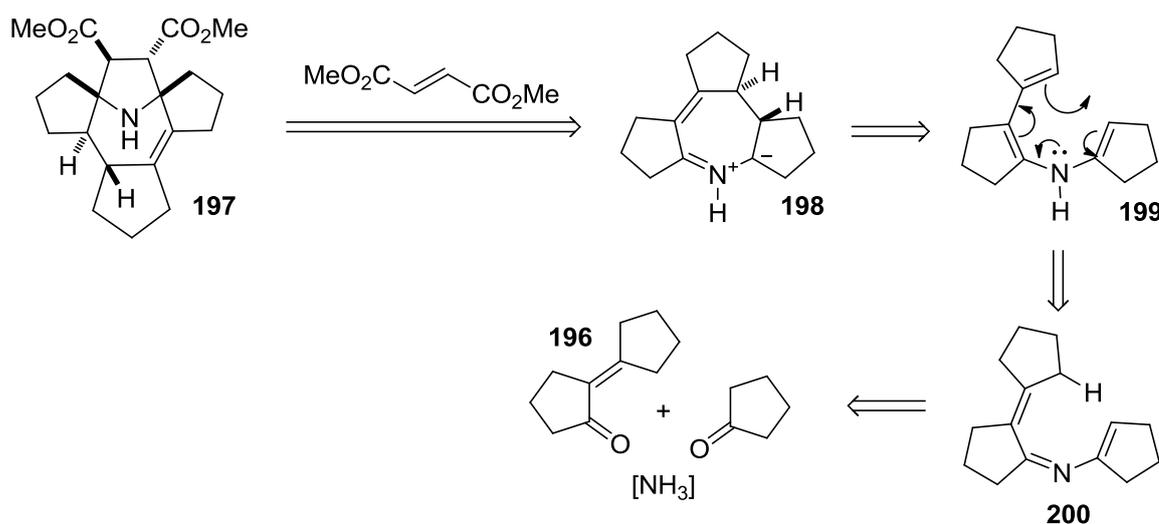


Схема 90

Образование имида **200** по всей видимости происходит из кетона **196** и циклопентанона в присутствии доноров аммиака, однако такие конденсации как правило многостадийны, и точное установление механизма конденсации оказывается затруднительным. Представленная схема не подразумевает участия в реакции аминокислоты **190** иначе, как в качестве донора аммиака.

Действительно, нагревание смеси циклопентанона, диметилфумарата, карбоната аммония в бензоле приводит к образованию амина **197** (Схема 91), который был выделен из реакционной массы с выходом 15%. Механизм образования аммиака из аминокислоты неясен и, возможно, включает элиминирование.

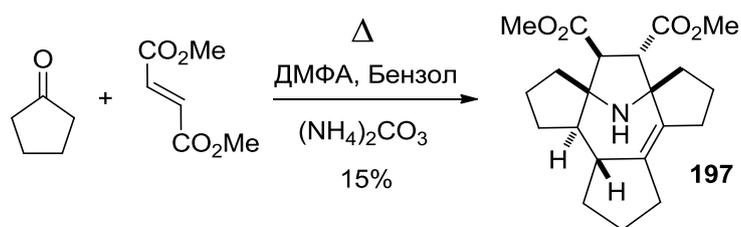


Схема 91

Предположительно, образование азометинового илида **198** происходит из имина **200** через 1,5-прототропный сдвиг с последующей электроциклизацией енамина **199** (Схема 92).

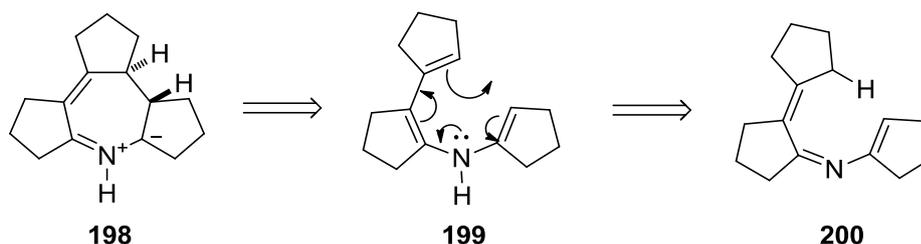


Схема 92

Рассмотрение орбитальной симметрии процесса электроциклизации енамина **199** показывает, что в силу антисимметричности верхней занятой молекулярной орбитали электроциклизация происходит конротаторно, что объясняет транс- расположение атомов водорода (Рисунок 35).

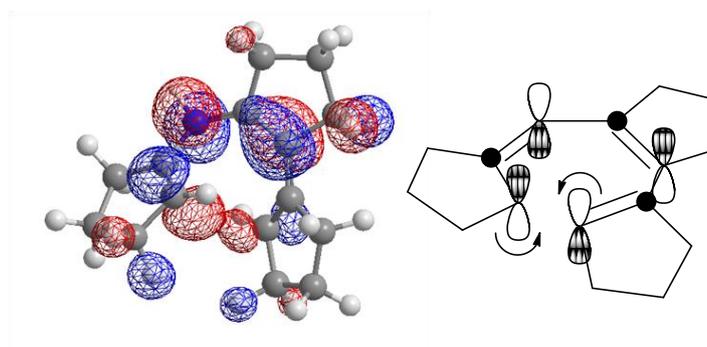


Рисунок 35.

На заключительной стадии реакции, происходит 1,3-дипольное циклоприсоединение диметилфумарата к азометиновому илиду **198**. Образование преимущественно одного диастереомера можно объяснить вторичным орбитальным взаимодействием π -систем диполя и диполярофила (Рисунок 36).

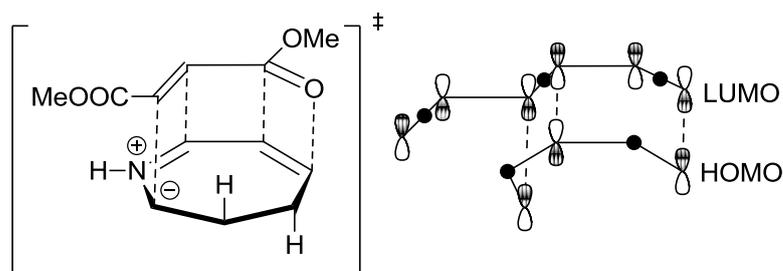


Рисунок 36.

Окисление амина **197** мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к образованию нитроксильного радикала **201** в выходе 48% строение которого было доказано рентгеноструктурным анализом (Схема 93, Рисунок 37).

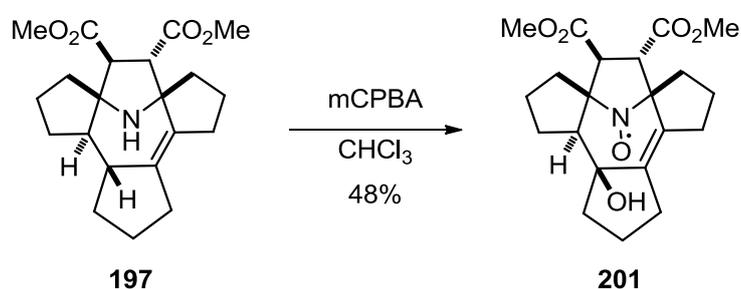


Схема 93

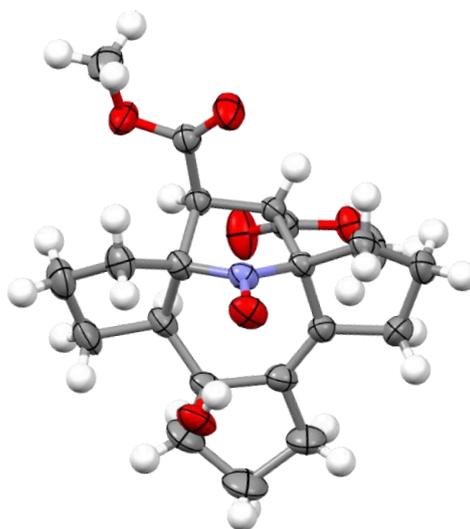


Рисунок 37

Стоит отметить, что в условиях реакции окисления аминогруппы происходит окисление в аллильное положение 9-азабицикло[4.2.1]ноненового остова. Предполагаемый механизм такого окисления включает в себя на первом этапе окисление амина до оксаммониевого катиона (**202** в **203**, Схема 94), который, в свою очередь, внутримолекулярно атакует единственный доступный ей атом водорода в аллильном положении с образованием карбокатиона **204**. Этот карбокатион

претерпевает внутримолекулярную реакцию циклизации с образованием циклического алкоксиамина **205**, который подвергается окислительному раскрытию мета-хлорнадбензойной кислотой с образованием гидроксикамиевой соли **206**, которая затем восстанавливается до соответствующего нитроксильного радикала **207**.

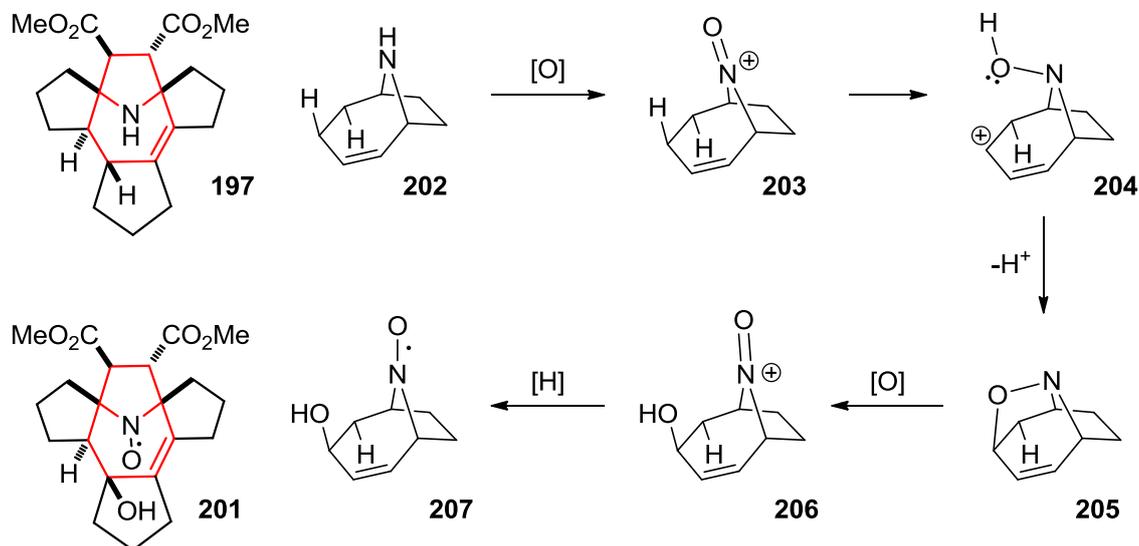


Схема 94

Стоит отметить, на первый взгляд может показаться, что гидроксигруппа и радикальный центр водородно связаны, однако в ИК спектре радикала линия поглощения при 3438 см⁻¹, отвечающая колебаниям связи O-H, имеет узкую ширину, что свидетельствует об отсутствии водородной связи.

3.2. Получение производных 1-пирролин-1-оксида

Рассмотренные ниже реакции относятся к синтезу пирролидинов, содержащих менее 4 заместителей в положениях 2 и 5. Для получения нитроксильных радикалов из них требуется дополнительное введение заместителей, которое может быть выполнено посредством превращения пирролидинов в нитроны с последующим взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

3.2.1. Синтезы с использованием эфиров глицина

Глицин является родоначальником ряда α-аминокислот и не имеет заместителей при α-атоме углерода и при атоме азота. Однако, глицин является не лучшим выбором в качестве модельной аминокислоты так как, по литературным данным [44, 52, 54], выходы целевых пирролидинов резко снижаются при переходе от формальдегида (параформа) к другим карбонильным соединениям.

Эфиры глицина, напротив, хорошо вступают в трехкомпонентную домино реакцию с участием олефинов и кетонов [69] с образованием 5,5-дизамещенных производных пролина с высоким выходом.

Для отработки методики были выбраны доступные модельные соединения аналогичные используемым в литературе [69] - циклогексанон, N-фенилмалеимид и гидрохлорид этилового эфира глицина.

Нагревание смеси этилового эфира глицина гидрохлорида, циклогексанона, N-фенилмалеимида и триэтиламина (для нейтрализации солянокислой соли) в толуоле в течении 48ч, приводит к образованию амина **208**, который был выделен из реакционной массы в виде белого кристаллического вещества (Схема 95).

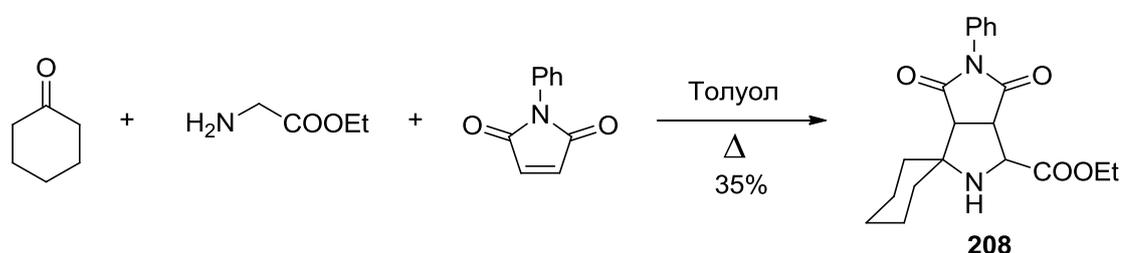


Схема 95

В спектре ЯМР ^1H полученного амина **208** присутствуют сигналы характерные для этокси группы: 1.31 (t $J_t=7.2$, 3H) и 4.27 (q $J_q=7.2$, 2H); фенильной группы: 7.19-7.25 (m, 2H) и 7.30-7.46 (m, 3H); изолированной трех спиновой системы: 3.12 (d $J_d=7.8$, 1H), 3.67 (dd $J_{d1}=7.8$ $J_{d2}=7.7$, 1H) и 4.14 (уширен, d $J_d=7.7$, 1H); так же наблюдаются сигналы, отнесенные спироциклогексановому фрагменту 1.27-1.80 (m, 9H) и 1.92-2.04 (m, 1H) и атому водорода amino группы 2.11-2.21 (уширен, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C так же находится в согласии с приписываемой соединению формулой, и имеет сигналы при 50.4, 55.2 и 61.1 м.д. относящиеся к атомам углерода во 2,3 и 4 положения гетероцикла.

Известно, что геминальные этильные группы придают бóльшую устойчивость к восстановлению, чем спироциклогексановый фрагмент, поэтому на следующем этапе мы перешли к использованию диэтилкетона в качестве карбонильного соединения [6,113].

При использовании диэтилкетона выход целевого пирролидина **209** составил 30% (Схема 96).

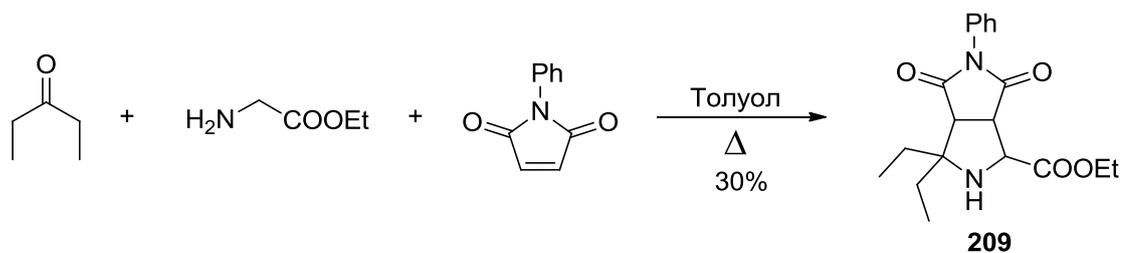
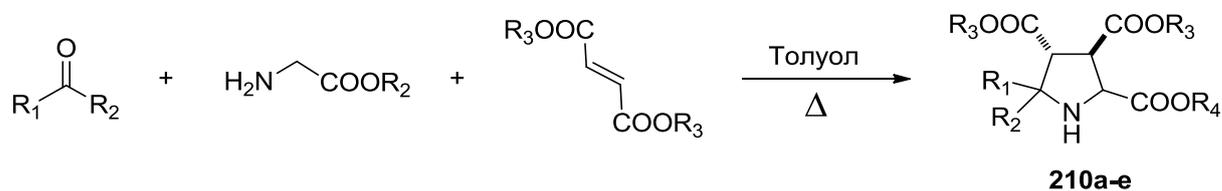


Схема 96

В спектре ЯМР ^1H амина **209** наблюдаются сигналы характерные для двух этильных групп: 0.91 (t $J_f=7.2$, 3H), 1.02 (t $J_d=7.4$, 3H) и 1.49-1.59 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H); этокси группы: 1.30 (t $J_f=7.1$, 3H) и 4.21-4.30 (m, 2H); фенильной группы: 7.19-7.24 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H) и 7.39-7.45 (m, 2H); и изолированной трехспиновой системы: 3.17 (d $J_d=7.9$, 1H), 3.67 (t, $J_f=7.9$, 1H) и 4.10-4.16 (уширен, 1H); так же присутствует сильно уширенный сигнал атома водорода амино группы: 2.18-2.23 (уширен, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C так же находится в согласии с приписываемой соединению структурой.

В трехкомпонентной реакции с эфирами фумаровой кислоты выход соответствующих пирролидинов оказался значительно выше (Схема 97). Причем при использовании метиловых эфиров фумаровой кислоты выход выше, чем в случае этиловых эфиров.



- | | |
|--|-----|
| a) $R_1+R_2=(\text{CH}_2)_5$; $R_3=\text{Me}$; $R_4=\text{Et}$ | 80% |
| b) $R_1+R_2=(\text{CH}_2)_5$; $R_3=\text{Me}$; $R_4=\text{Bn}$ | 80% |
| c) $R_1=R_2=\text{Et}$; $R_3=\text{Me}$; $R_4=\text{Bn}$ | 81% |
| d) $R_1=R_2=\text{Et}$; $R_3=\text{Et}$; $R_4=\text{Bn}$ | 60% |
| e) $R_1=R_2=i\text{-Pr}$; $R_3=\text{Me}$; $R_4=\text{Bn}$ | 0% |

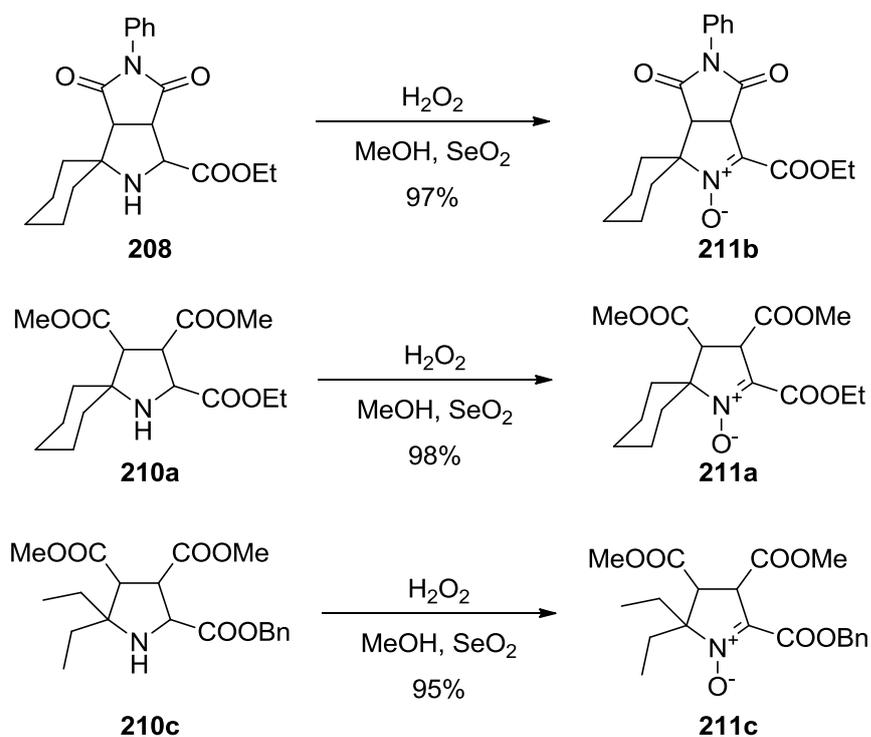
Схема 97

В спектрах ЯМР ^1H этих соединений наблюдается характерная изолированная трехспиновая система, отнесенная сигналам атомов водорода во 2, 3 и 4 положении гетероцикла (Таблица 10).

Таблица 10. Химические сдвиги и константы СТС протонов трёхспиновой системы в пирролидиновых циклах соединений **210a-d**.

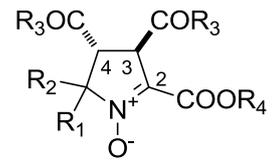
	¹ H ЯМР δ(м.д.) / J(Гц)		
	² CH	³ CH	⁴ CH
210a	3.00 <i>J_d</i> =8.4	3.59 <i>J_{d1}</i> =8.4 <i>J_{d2}</i> =8.0	4.05 <i>J_d</i> =8.0
210b	2.99 <i>J_d</i> =8.4	3.6 <i>J_{d1}</i> =8.4 <i>J_{d2}</i> =8.1	4.09 <i>J_d</i> =8.1
210c	3.21 <i>J_d</i> =8.8	3.61 <i>J_{d1}</i> =8.8 <i>J_{d2}</i> =8.7	4.05 <i>J_d</i> =8.7
210d	3.13 <i>J_d</i> =8.6	3.53 <i>J_{d1}</i> =8.6 <i>J_{d2}</i> =8.4	4.02 <i>J_d</i> =8.4

Амины **208**, **210a** и **210c** подвергали окислению перекисью водорода в присутствии диоксида селена и соответствующие нитроны были получены с высокими выходами (Схема 98).



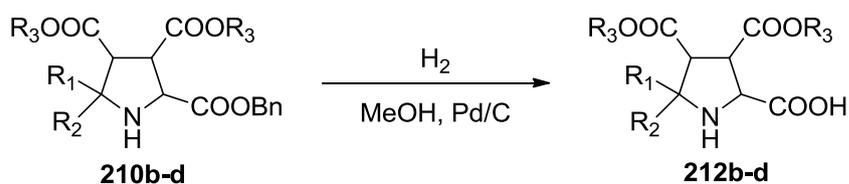
В ЯМР ^1H спектрах этих соединений наблюдаются сигналы двухспиновой системы отнесенные сигналам атомов водорода в 3 и 4 положении гетероцикла, а в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы в области 125-130 м.д. которые были отнесены к атомам углерода нитронной группы, так же в ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения в области 1550 см^{-1} отнесенные колебаниям $\text{C}=\text{N}$ нитронной группы (Таблица 11).

Таблица 11.

		1H ЯМР δ (м.д.) / J(Гц)		13C ЯМР δ (м.д.)	ИК (см-1)
		3CH	4CH	2C	C=N
211b	$\text{R}_1+\text{R}_2=(\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_3+\text{R}_3=\text{OCN}(\text{Ph})\text{CO}$; $\text{R}_4=\text{Et}$	4.56 $J_d=8.7$	3.68 $J_d=8.7$	126.61	1548
211a	$\text{R}_1+\text{R}_2=(\text{CH}_2)_5$; $\text{R}_3=\text{Me}$; $\text{R}_4=\text{Et}$	4.22 $J_d=4.6$	3.24 $J_d=4.6$	127.92	1554
211c	$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Et}$; $\text{R}_3=\text{Me}$; $\text{R}_4=\text{Bn}$	4.43 $J_d=8.9$	3.45 $J_d=8.9$	130.41	1546

Попытки провести щелочной гидролиз сложноэфирной группы с последующим декарбоксилированием, во всех случаях оказались неудачными. Поэтому, для получения альдонитронов была предложена синтетическая схема, включающая на первом этапе гидрогенолиз бензилового эфира с последующим мягким окислением аминокислоты в нитрон по аналогии с литературой методикой, используя перекись водорода с вольфрамом натрия в двухфазной системе вода - хлороформ [137].

Гидрогенолиз связи $\text{O}-\text{Bn}$ проводили в метаноле в присутствии палладиевого катализатора при атмосферном давлении, соответствующие аминокислоты **212b-d** были получены с высокими выходами (Схема 99).



- b) $R_1+R_2=(\text{CH}_2)_5$; $R_3=\text{Me}$ 90%
 c) $R_1=R_2=\text{Et}$; $R_3=\text{Me}$ 91%
 d) $R_1=R_2=\text{Et}$; $R_3=\text{Et}$ 92%

Схема 99

В ЯМР ^1H спектрах аминокислот **212b-d** отсутствуют сигналы атомов водорода бензильной группы. Структуры аминокислот **212b,c** подтверждены данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 38).

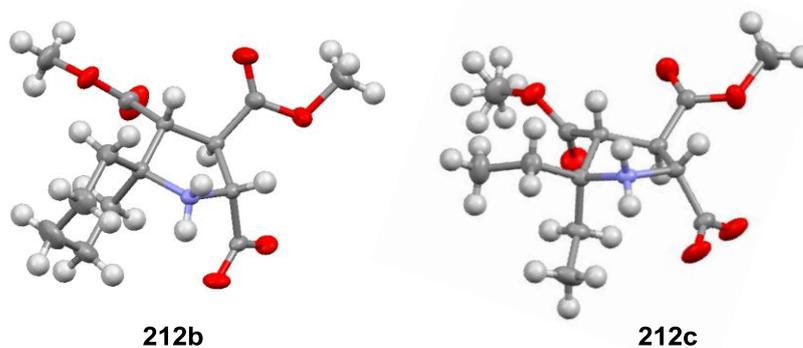


Рисунок 38

Превращение аминокислот **212b,d** в альдонитроны **213a-b** и **214** проводилось по аналогии с литературной методикой перекисью водорода в двухфазной системе вода-хлороформ, в присутствии вольфрамата натрия (Схема 100) [138].

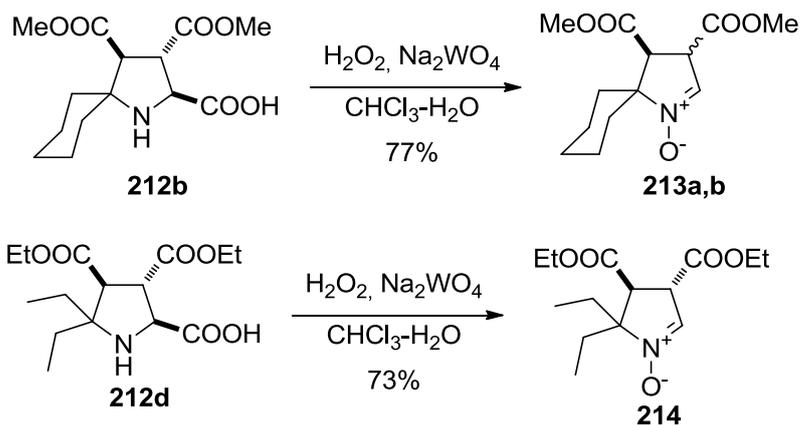


Схема 100

При окислении аминокислоты **212b** из реакционной смеси была выделена смесь продуктов **213a,b**, по-видимому, различающихся относительной конфигурацией карбоксильных групп.

В спектре ЯМР ^1H смеси продуктов реакции **213a-b** сигналы атомов водорода гетероциклического остова хорошо разрешаются, что позволяет идентифицировать эти соединения (Таблица 12), однако сигналы атомов водорода спироциклогексанового фрагмента интерпретировать для каждого изомера не представляется возможным в виду одинаковой области химических сдвигов и сложной мультиплетности сигналов.

Таблица 12.

	1H ЯМР $\delta(\text{м.д.}) / J(\text{Гц})$		
	^2CH	^3CH	^4CH
	6.82 $J_d=3.0$	4.09 $J_{d1}=6.0$ $J_{d2}=3.0$	3.53 $J_d=6.0$
	6.99 $J_d=2.6$	3.99 $J_{d1}=7.7$ $J_{d2}=2.6$	3.68 $J_d=8.0$

Для альдонитрона **214** существенной степени изомеризации замечено не было: в спектрах ЯМР, записанных в хлороформе наблюдается один набор сигналов.

Восстановление карбоксильных групп алюмогидридом лития, с последующим окислением гидроксиламинов диоксидом марганца приводит к образованию альдонитронов

215a-b. Стоит отметить, что из смеси изомерных соединений **213a-b**, образуется единственный продукт **215a** (Схема 101).

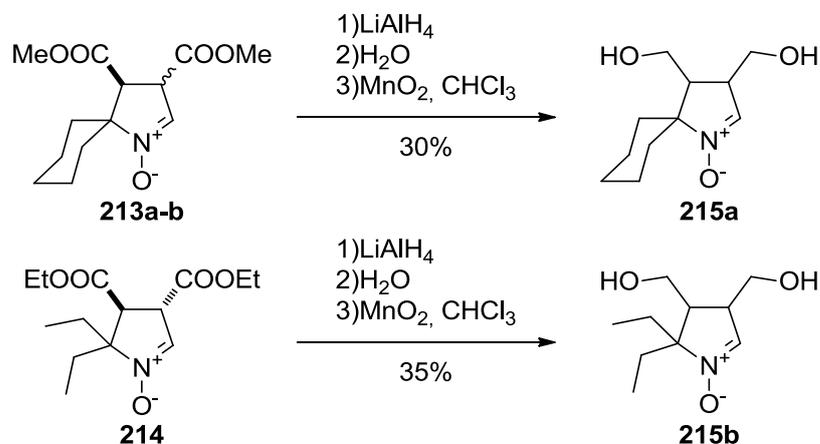


Схема 101

В ЯМР ^{13}C спектрах полученных соединений отсутствуют сигналы в области 170 м.д., однако наблюдаются сигналы в области 60-65 м.д., что указывает на восстановление сложноэфирных групп, а наличие сигналов в области 130 м.д. указывает на наличие нитронной группы.

Взаимодействие альдонитрона **215b** с избытком этилмагний бромида в ТГФ с последующим окислением диоксидом марганца привело к образованию кетонитрона **216** с умеренным выходом (Схема 102).

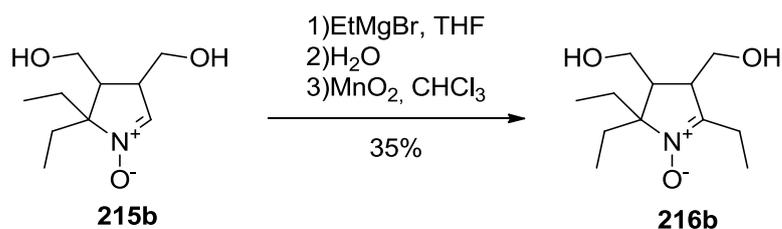


Схема 102

Строение кетонитрона **216b** так же подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рисунок 39).

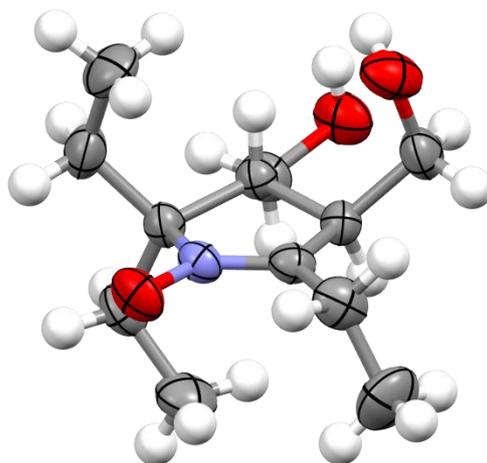


Рисунок 39

3.2.2. Синтезы с использованием монозамещенных α -аминокислот

Использование монозамещенных аминокислот позволяет не только уменьшить количество стадий и увеличить суммарный выход целевых кетонитронов, но и, как оказалось, позволяет вводить довольно объемные заместители, такие как изопропил, чего в случае использования эфиров глицина не наблюдалось.

Кетонитроны с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла были синтезированы по схеме ниже (Схема 103).

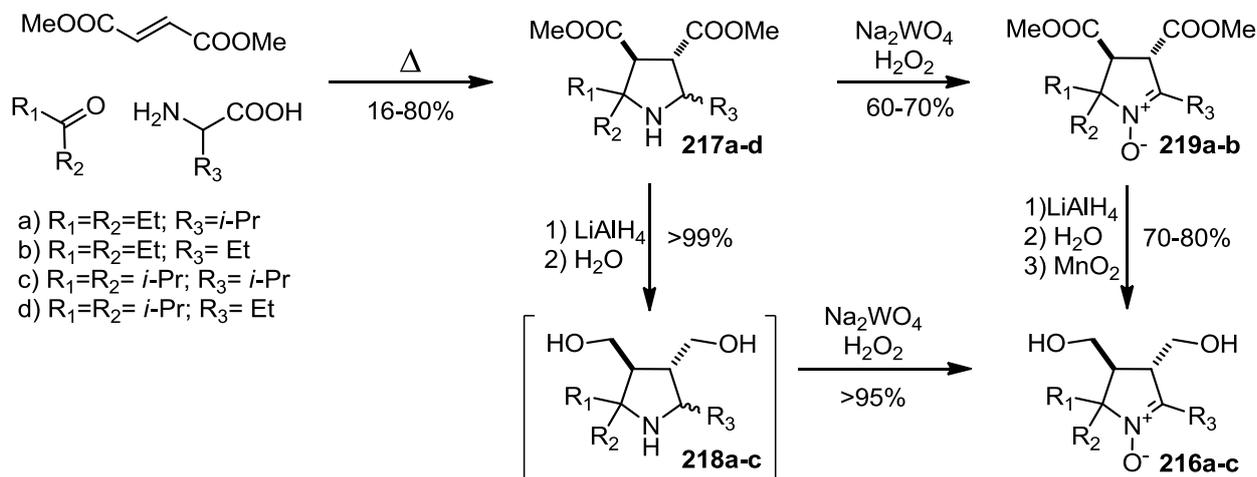


Схема 103

На первой стадии выполнялась трехкомпонентная домино реакция с участием соответствующих аминокислот, α -аминомасляной кислоты и рацемического валина, кетонов и диметилфумарата. Во всех случаях реакции проводили в одинаковых условиях, а именно кипячением с насадкой Дина-Старка в смеси ДМФА - толуол с использованием 10

эквивалентов соответствующего кетона, и в каждом случае образовывалась изомеров в соотношениях близких к 1:1 (Схема 104).

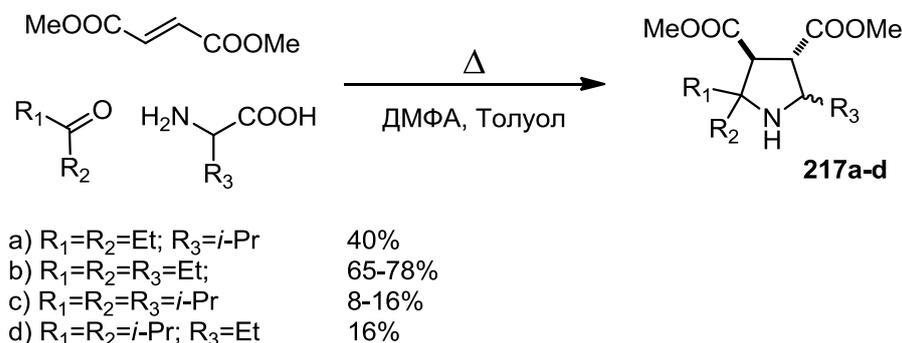
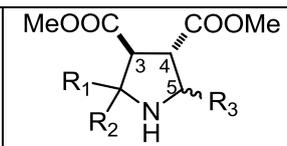


Схема 104

Наиболее удобным способом выделения и очистки продуктов является полное упаривание растворителей с последующей экстракцией из органической фазы в водную кислоту, подщелачиванием и повторной экстракцией гексаном, позволяющей отделить производные пирролидина от нелетучих неосновных примесей. При этом не требуется дополнительной очистки для проведения последующих превращений.

Полученные изомеры были разделены хроматографически и охарактеризованы в индивидуальном виде. В таблице приведены химические сдвиги и константы ССВ трёхспиновой системы гетероциклического остова полученные путем симуляции спектра 1H ЯМР для этой трех спиновой системы (Таблица 13.). Однако, определение относительной конфигурации асимметрических центров исходя из величин констант ССВ не представляется возможным.

Таблица 13.

		¹ H ЯМР δ(м.д.) / J(Гц)		
		³ CH	⁴ CH	⁵ CH
217a1	R ₁ =R ₂ =Et R ₃ =i-Pr	3.09 <i>J_d</i> =4.5	3.45 <i>J_{d1}</i> =7.0 <i>J_{d2}</i> =4.5	2.94 <i>J_{d1}</i> =9.2 <i>J_{d2}</i> =7.0
217a2		3.09 <i>J_d</i> =7.7	3.03 <i>J_{d1}</i> =7.7 <i>J_{d2}</i> =8.7	3.10 <i>J_{d1}</i> =8.7 <i>J_{d2}</i> =5.5
217b1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =Et	3.16 <i>J_d</i> =7.3	3.48 <i>J_{d1}</i> =7.3 <i>J_{d2}</i> =8.0	3.24 <i>J_{d1}</i> =5.4 <i>J_{d2}</i> =8.0 <i>J_{d3}</i> =8.8
217b2		3.16 <i>J_d</i> =8.1	2.95 <i>J_{d1}</i> =8.1 <i>J_{d2}</i> =8.9	3.16 <i>J_{d1}</i> =8.9 <i>J_{d2}</i> =5.1 <i>J_{d3}</i> =7.2
217c1	R ₁ =R ₂ =R ₃ =i-Pr	3.33 <i>J_d</i> =8.7	3.59 <i>J_{d1}</i> =8.7 <i>J_{d2}</i> =9.1	3.13 <i>J_{d1}</i> =9.1 <i>J_{d2}</i> =7.6
217c2		3.26 <i>J_d</i> =10.5	3.02 <i>J_{d1}</i> =10.5 <i>J_{d2}</i> =10.5	3.09 <i>J_{d1}</i> =10.5 <i>J_{d2}</i> =4.8
217d1	R ₁ =R ₂ =i-Pr R ₃ =Et	3.38 <i>J_d</i> =10.7	3.66 <i>J_{d1}</i> =10.7 <i>J_{d2}</i> =9.7	3.08 <i>J_{d1}</i> =10.0 <i>J_{d2}</i> =4.1 <i>J_{d3}</i> =9.7
217d2		3.53 <i>J_d</i> =11.4	2.87 <i>J_{d1}</i> =11.4 <i>J_{d2}</i> =10.4	3.02 <i>J_{d1}</i> =10.4 <i>J_{d2}</i> =7.4 <i>J_{d3}</i> =4.3

Строгое определение относительной конфигурации асимметрических центров было сделано для изомеров **217b1** и **217b2** с привлечением методов двумерной ЯМР спектроскопии (COSY, NOESY, HSQC, HMBC). Для изомера **217b1** в спектре NOESY наблюдаются кросс-пики между сигналами атомов водорода в положениях 4 и 5 гетероцикла, в то время как кросс-пики между сигналами атомов водорода этильной группы и атома водорода в 4 положении отсутствуют (Рисунок 40, (A)). Однако, в спектрах изомера **217b2** кросс-пик между сигналами этих атомов водорода наблюдается отчетливо (Рисунок 40, (B)).

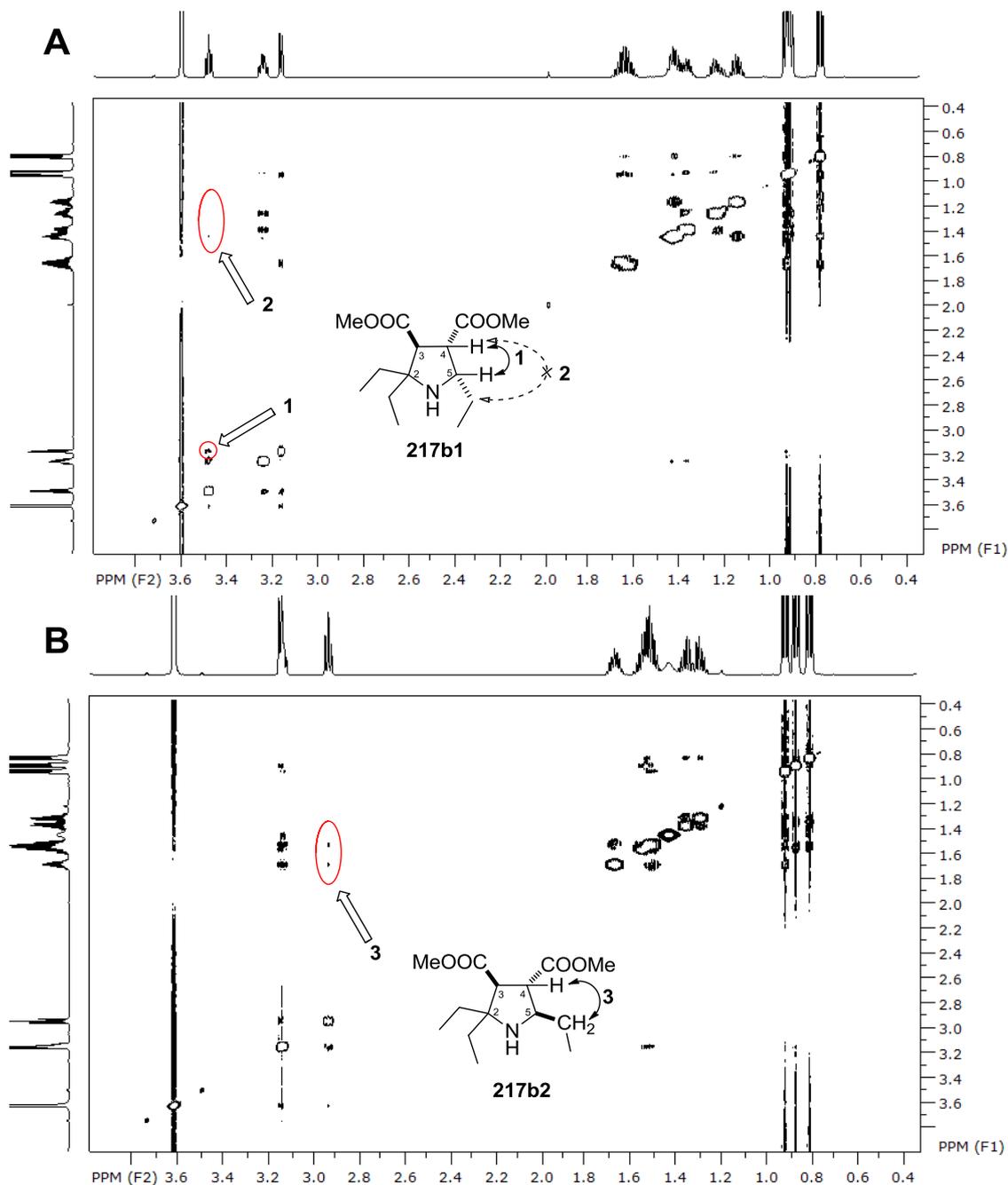


Рисунок 40

Восстановление смеси изомерных пирролидинов **217a-c** алюмогидридом лития, с последующим окислением перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия приводит к образованию нитронов исключительно в виде диастереомеров **216a-c**, что так же подтверждает то, что изомерные амины различаются только относительной конфигурацией асимметрического центра в 5 положении гетероцикла, который в ходе окисления исчезает, меняя свою гибридизацию с sp^3 на sp^2 (Схема 105).

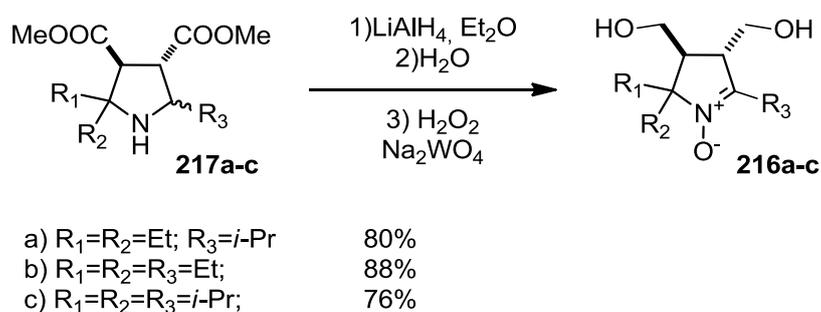


Схема 105

В спектрах ЯМР ^{13}C нитронов **216a-c** наблюдаются сигналы в области $\sim 140-155$ м.д., которые характерны для атомов углерода нитроной группы, и отсутствуют сигналы в области $165-175$ м.д., что указывает на отсутствие сложноэфирных групп. В ИК спектрах наблюдаются интенсивные широкие сигналы в области $3400-3200$ cm^{-1} указывающие на наличие водородно-связанных О-Н групп, а так же интенсивные сигналы в области $1620-1590$ cm^{-1} , отнесенные к колебаниям связи $C=N$ нитронной группы (Таблица 14). Строение нитрона **216d** было доказано рентгеноструктурным анализом (Рисунок 41).

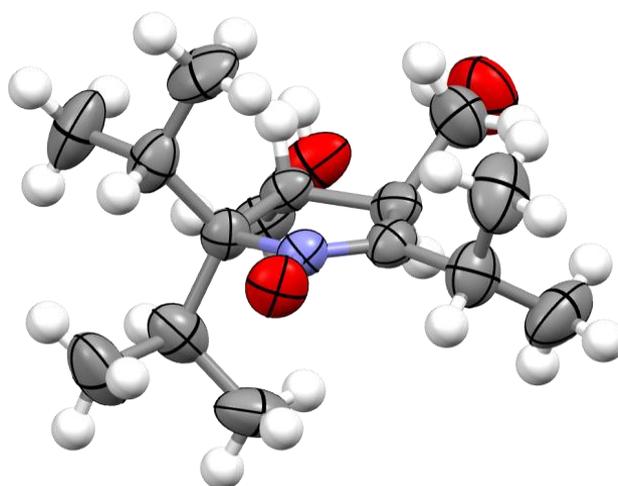
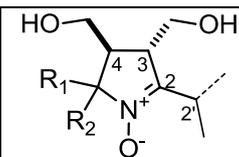


Рисунок 41

Таблица 14

		¹ H ЯМР δ(м.д.) / J(Гц)			¹³ C ЯМР δ(м.д.)	ИК (см ⁻¹)
		³ CH; ⁴ CH	² CH	² C	C=N	
216a	R ₁ =R ₂ =Et R ₃ =i-Pr	2.30 <i>J_t</i> =8.9 <i>J_d</i> =4.4	2.86 <i>J_t</i> =8.0 <i>J_d</i> =3.4	3.22 <i>J_{sp}</i> =7.0	153.38	1593
216b	R ₁ =R ₂ =R ₃ =Et	2.36 <i>J_{d1}</i> =7.3 <i>J_{d2}</i> =8.4 <i>J_{d3}</i> =4.3	2.83 <i>J_{d1}</i> =3.2 <i>J_{d2}</i> =9.6 <i>J_{d3}</i> =7.3	2.24 <i>J_t</i> =7.4 <i>J_d</i> =13.9 2.68 <i>J_t</i> =7.4 <i>J_d</i> =13.9	150.83	1616
216c	R ₁ =R ₂ =R ₃ =i-Pr	2.20 <i>J_{d1}</i> =10.5 <i>J_{d2}</i> =6.8 <i>J_{d3}</i> =3.7	2.83 <i>J_{d1}</i> =9.5 <i>J_{d2}</i> =6.8 <i>J_{d3}</i> =3.4	3.18 <i>J_{sp}</i> =7.1	151.18	1595

Богатые синтетические возможности предоставляют нитроны со сложноэфирными группами в 3 и 4 положениях, образующиеся при непосредственном окислении смеси изомерных пирролидинов **217** без предварительного восстановления сложноэфирных групп. Как можно заметить, эти соединения являются аналогами β-кетоефиров, и следовательно, можно ожидать от них аналогичных свойств и превращений, а именно, способности вступать в реакции алкилирования и декарбоксилирования (Схема 106).

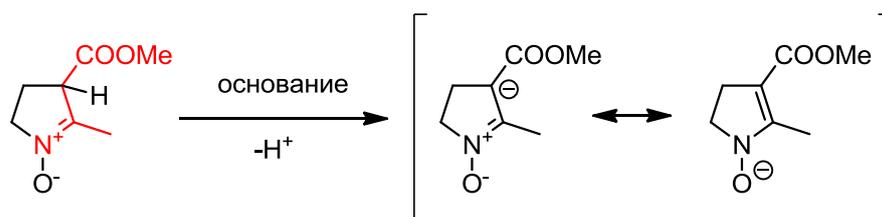
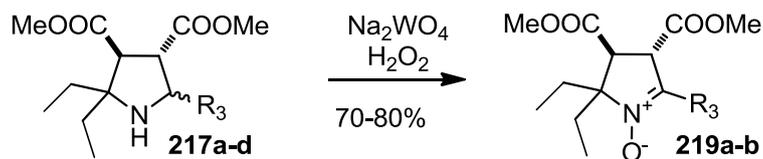


Схема 106

Нитроны **219a-b** были получены путем окисления смеси изомерных пирролидинов **217a-b** перекисью водорода в присутствии вольфрамата натрия с выходами около 70-80% (Схема 107).



- a) $R_3=i\text{-Pr}$
b) $R_3=\text{Et}$

Схема 107

В ЯМР ^1H спектрах нитронов **219a-b** наблюдаются сигналы двухспиновой системы, относящиеся атомам водорода в позициях 3 и 4 гетероцикла, в спектрах ^{13}C наблюдаются сигналы в области 140-155 м.д. которые были отнесены к атомам углерода нитронной группы. В ИК-спектрах наблюдаются полосы поглощения в районе $1740\text{-}1742\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям сложноэфирной группы, и полосы в области $1570\text{-}1590\text{ см}^{-1}$, соответствующие колебаниям связи $\text{C}=\text{N}$ нитронной группы (Таблица 15).

Таблица 15

		^1H ЯМР $\delta(\text{м.д.}) / J(\text{Гц})$		^{13}C ЯМР $\delta(\text{м.д.})$	ИК (см^{-1})
		^3CH	^4CH	^2C	$\text{C}=\text{N}$
219a	$R_3=\text{Et}$	4.16 $J_d=8.8$	3.64 $J_d=8.8$	143.22	1587
219b	$R_3=i\text{-Pr}$	4.14 $J_{d1}=8.7$ $J_{d2}=1$	3.57 $J_d=8.7$	146.63	1574

Соединение **219b** может быть превращено в нитрон **216b**, который уже был получен ранее другими способами (Схема 102, Схема 105, Схема 108).

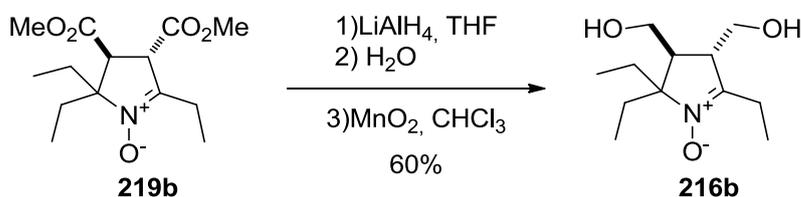


Схема 108

Взаимодействие кетонитрона **219b** с водным раствором гидроксида натрия приводит вначале к окрашиванию реакционной смеси в интенсивный желто-оранжевый цвет, с последующим исчезновением окраски. Окрашивание раствора в первый момент времени

связано, по видимому, с быстрой реакцией депротонирования нитрона по положению 3 гетероцикла, а последующий более медленный процесс гидролиза сложноэфирных групп приводит к исчезновению окраски.

Частичное декарбоксилирование и окрашивание реакционной смеси в красно-оранжевые цвета происходит уже при подкислении и экстракции нитронокислоты **220** в этилацетат. Склонность дикислоты **220** к декарбоксилированию уже при комнатной температуре делает невозможным выделение ее в свободном виде для характеристики. Поэтому, дикислоту **220** подвергали декарбоксилированию путем нагревания раствора в этилацетате сразу после экстракции. В результате был получен нитрон **221** (Схема 109).

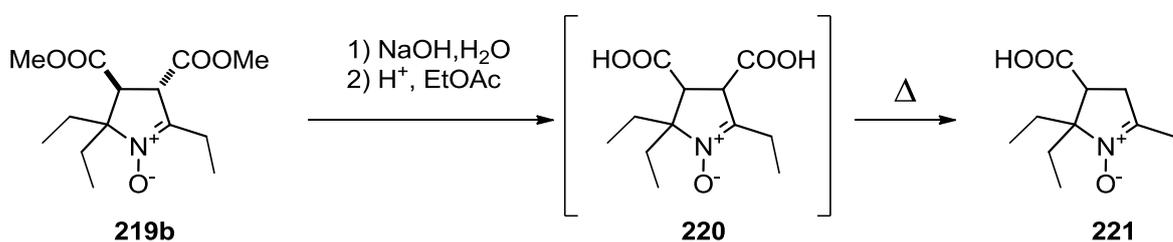


Схема 109

В спектре ЯМР ^{13}C нитрона **221** имеется сигнал атома углерода карбоксильной группы при 171.9 м.д. и сигнал атома углерода нитронной группы при 155.0 м.д..

Таким образом, используя реакцию эфиров глицина и монозамещённых α -аминокислот, нам удалось получить серию 2,2,5-тризамещённых 1-пирролин-1-оксидов. В следующем разделе будет показано, как эти соединения могут быть превращены в нитроксильные радикалы.

3.3. Взаимодействие нитронов с металлоорганическими соединениями.

Известным методом синтеза нитроксильных радикалов является последовательное введение заместителей посредством взаимодействия нитронов с реагентами Гриньяра. Такой подход не всегда дает удовлетворительные выходы стерически затрудненных нитроксильных радикалов. Ранее было показано, что в ряде случаев помимо реакции присоединения происходит либо процесс металлирования по α -положению алкильного заместителя при нитронной группе, либо процесс дезоксигенирования - отрыв атома кислорода нитронной группы с образованием имида. Вклад этих побочных процессов зависит от строения нитронов и от используемого реагента (реагента Гриньяра) и варьируется в широких пределах. Например, в реакции нитрона **222** с этилмагнийбромидом выход тетраэтильного нитроксильного радикала

223 составил 2%, а в реакции с аллилмагниихлоридом радикал **224** получен с выходом 41% (Схема 110) [139].

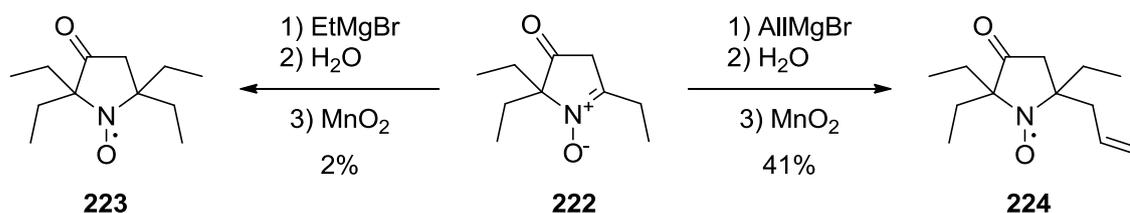


Схема 110

В реакциях нитрона **216b** с различными реактивами Гриньяра тоже наблюдаются существенные различия. Взаимодействие нитрона **216b** с этилмагниибромидом не приводит к образованию нитроксильного радикала **225a**, в то время как аллилмагниихлорид легко присоединяется по нитронному атому углерода, и радикал **225b** образуется с высоким выходом (Схема 111).

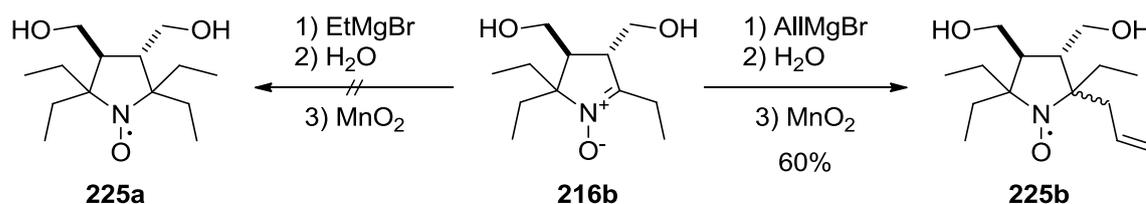


Схема 111

Нам не удалось найти в литературе убедительных объяснений наблюдаемым различиям. Можно предполагать, что процесс присоединения реактивов Гриньяра к нитронам может зависеть как от жесткости реактива Гриньяра, если рассматривать в приближении теории ЖМКО, так и от способности металирования им нитрона по метиленовому или метиновому фрагменту при нитронной группе, которое может блокировать или существенно замедлить присоединение реактивов Гриньяра. Очевидно, что жесткости реактивов Гриньяра и способности к металлированию зависят от основности магниорганических соединений или кислотности сопряженных им углеводов.

В таблице ниже приведены значения кислотности углеводов по MSAD [140]. Как можно видеть, кислотность пропилена на 6 порядков больше, нежели кислотность этана, и близка по к кислотности этилена и толуола (Таблица 16). Т.е., если высказанное выше предположение верно, следует ожидать сравнимых выходов нитроксильных радикалов в реакции, например, с винилмагниихлоридом, как и в случае использования аллилмагниихлорида.

Таблица 16

	Углеводороды	pKa
1	Me ₂ CH–H	44
2	Et–H	42
3	Me–H	40
4	Ph–H	37
5	CH ₂ =CH–H	36.5
6	CH ₂ =CHCH ₂ –H	35.5
7	Bn–H	35
8	HC≡C–H	25

Действительно, взаимодействие нитрона **216b** с винилмагнийбромидом с последующим разложением реакционной массы водой и окислением диоксида марганца привело к образованию нитроксильного радикала **225c** с приемлемым выходом (Схема 112).

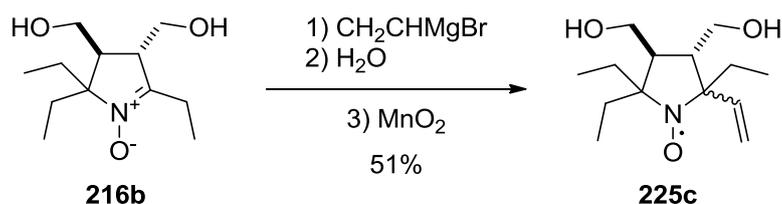


Схема 112

Для ацетилена разница в кислотности с этаном уже достигает более 16 порядков, однако взаимодействие нитрона **216b** с этинилмагний бромидом приводит к образованию нерастворимого осадка соответствующего алкоголята магния, на чем процесс и останавливается.

Однако, введение этинильной группы становится возможным, если защитить гидроксигруппы. Для этого нитрон **216b** обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученный нитрон **226b** охотно реагирует с металлоорганическими соединениями и после обработки реакционной массы, окисления и снятия защитных групп были получены нитроксильные радикалы **225a-d** (Схема 113).

После обработки этилмагний бромидом, нитрон **226b** был выделен назад в неизменном виде, и только после длительного выдерживания этой реакционной массы следы возможного продукта присоединения наблюдались методом ТСХ.

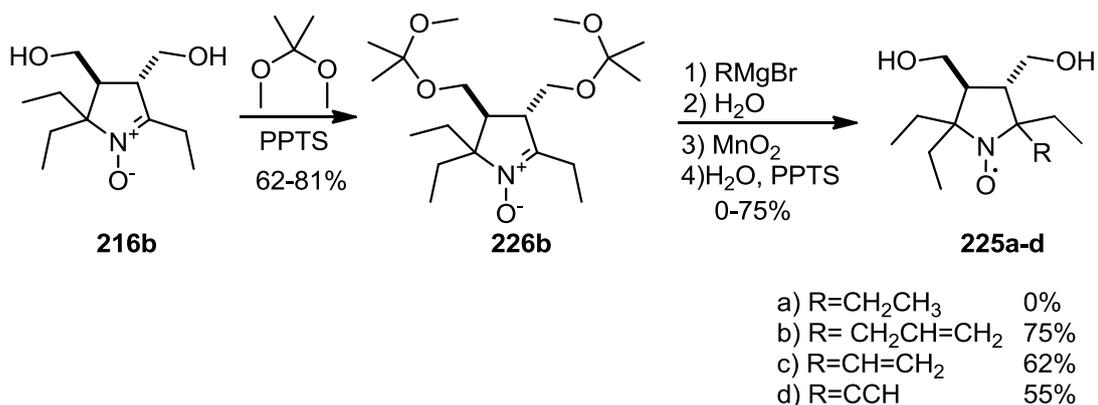


Схема 113

Методом ВЭЖХ было показано, что в случае аллилмагний хлорида и винилмагний хлорида процесс присоединения идет в значительной степени диастереоселективно, с преимущественным образованием одного из диастереомеров. Для радикала **225b** соотношение изомеров равно 70/30, а в случае радикала **225c** 87/13. Основной изомер радикала **225c1** удалось выделить из смеси кристаллизацией, строение этого изомера установлено с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 42).

Нитроны **216a,c**, содержащие в своем составе изопропильные фрагменты, так же обрабатывали диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния. Полученные соединения **226a,c** вводили в реакцию с этинилмагний бромидом. Взаимодействие нитрона **226a** с этинилмагний бромидом с последующим разложением реакционной массы водой, окислением и снятием защитных групп привело к получению нитроксильного радикала **227** с выходом 51%, в то время как нитрон **226c** с этинилмагний бромидом не реагирует и был количественно выделен из реакционной массы (Схема 114).

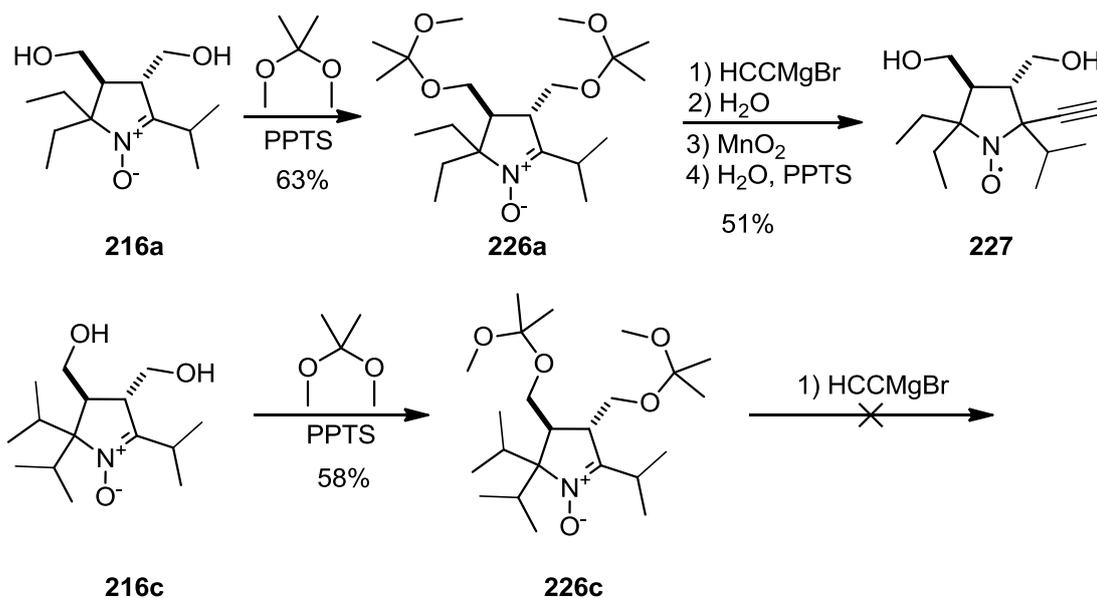


Схема 114

Как отмечалось во введении, восстановление нитроксильных радикалов биогенными антиоксидантами и ферментативными системами является основным препятствием для расширения применения этих радикалов в биофизических и биомедицинских исследованиях. Согласно литературным данным, наибольшей устойчивостью к восстановлению на сегодняшний день отличаются 2,2,5,5-тетраэтизамещённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда [6, 7].

Требуемый тетраэтильный нитроксильный радикал **225a** был получен гидрированием винильной и этинильной группы в нитроксильных радикалах **225c-d**, с последующим окислением гидроксилamina (Схема 115).

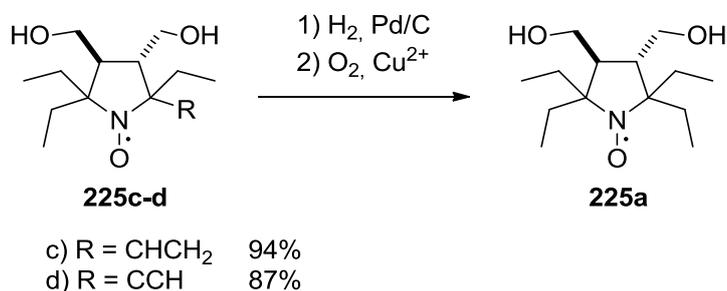
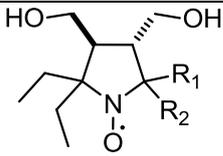


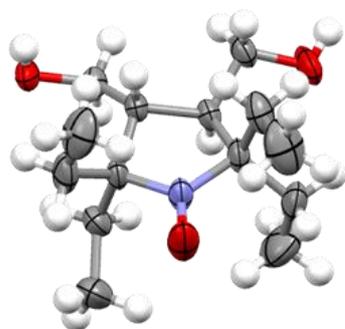
Схема 115

Для полученных нитроксильных радикалов **225a-d**, **227** были зарегистрированы ИК-спектры, спектры ЭПР и выполнен элементный анализ. Для нитроксильных радикалов **225a,c,d** и **227** так же выполнен рентгеноструктурный анализ. Стоит отметить, что в кристалле нитроксильного радикала **225c1** наблюдается существенная разупорядоченность положения

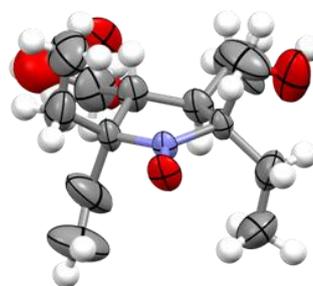
винильной группы, отчего создается видимость двух винильных групп во 2 и 5 положении гетероцикла, однако брутто-формула полученная по результатам масс спектрометрии высокого разрешения говорит о наличии только лишь единственной винильной группы (Таблица 17, Рисунок 42).

Таблица 17

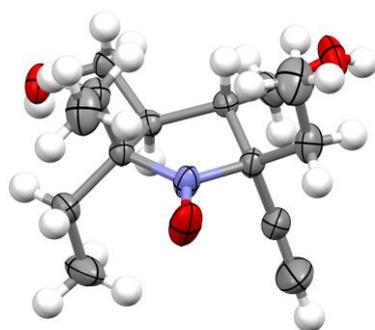
		ИК (см ⁻¹)	ЭПР (Гаусс)
225a	R ₁ =Et R ₂ =Et	3417 3353 (O–H);	(Вода) A _N = 15.27; 2×A _H = 2.25
225b	R ₁ =Et R ₂ =Allyl	3380 (O–H); 3077 (=C–H); 1639 (C=C);	(Вода) A _N = 14.8 2×A _H = 2.4
225c	R ₁ =Et R ₂ =Vinyl	3475 (O–H); 3095 (=C–H); 1637 (C=C);	(Вода) A _N = 15.32; A _H = 2.57
225d	R ₁ =Et R ₂ =Ethinyl	3365 (O–H); 3236 (≡C–H); 2102 (C≡C);	(Вода) A _N = 14.88; A _H = 2.14
227	R ₁ = <i>i</i> -Pr R ₂ =Ethinyl	3382 3344 (O–H); 3219 (≡C–H); 2100 (C≡C);	(Толуол) A _N = 13.54; A _H = 2.26



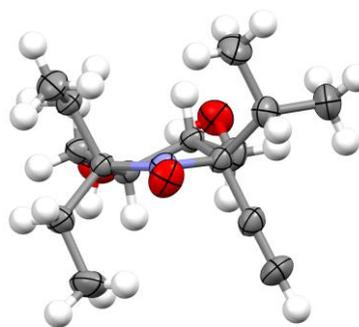
225a



225c1



225d



227

Еще одним преимуществом использования этинилмагний бромида оказалось возможность его использования на фоне карбоксильной группы. Так при взаимодействии нитрона **221** с 4 - кратным избытком этинилмагний бромида, после гашения реакционной массы водой и последующего окисления был получен нитроксильный радикал **228** с выходом 62% (Схема 116). В ИК-спектре радикала **228** наблюдается сильная полоса поглощения при 1730 см^{-1} отнесенная колебаниям карбоксильной группы, так же присутствуют колебания при 2112 и 3263 см^{-1} отнесенные колебаниям терминальной этинильной группы. В спектре ЭПР наблюдается триплет с константой 15.02 Гаусс.

Гидрирование этинильной группы радикала **228** с последующим окислением образующегося гидроксил амина, приводит к получению уже известного тетраэтилзамещенного аналога 3-карбоксихроксила **229**, для которого была показана исключительная устойчивость в живых системах превосходя по устойчивости даже тритильные радикалы [7]. Суммарный выход радикала **229** по опубликованной в литературе методике не превышает 5 % за 6 стадий исходя из 1,2,2,5,5-пентаметилпиперидин-4-она и тетрагидро-4*H*-тиапиран-4-она (оба являются дорогими реактивами) [6, 141], в то время как разработанный нами метод позволяет его получать за 6 стадий из доступных исходных соединений с выходом не менее 16 %.

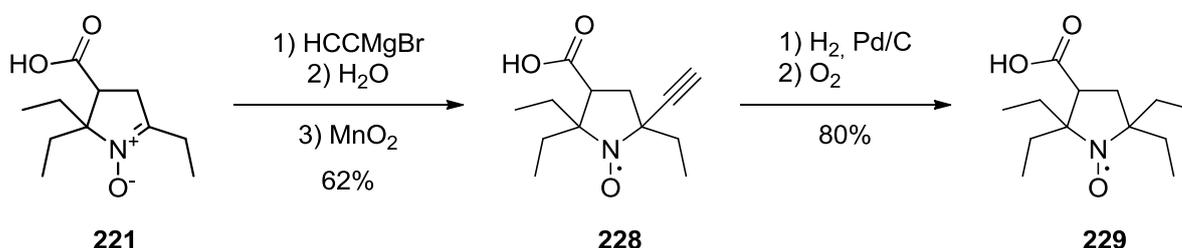


Схема 116

Таким образом, стратегия введения винильной или этинильной группы с последующим гидрированием является достойной альтернативой, а иной раз единственно возможным способом введения этильного заместителя в стерически затрудненные нитроны.

3.4. Свойства полученных нитроксильных радикалов

Интересным оказывается тот факт, что в спектрах ЭПР полученных нитроксильных радикалов **225a-d** и **227** наблюдаются дополнительные константы расщепления на ядрах атомов водорода (Таблица 17).

Ранее в литературе на примере нитроксильных радикалов имидазолидинового ряда было показано, что повышенная спиновая плотность возникает на атоме водорода этильной группы, а наличие заместителей в 3 и 4 положениях гетероцикла затрудняет вращение этильных групп и

занятую орбиталь дают орбитали атомов азота ($N^{\alpha 1}$ - 45.1%) и кислорода ($O^{\alpha 1}$ - 39.7%), что показывает делокализацию спиновой плотности в нитроксильном фрагменте. Нижняя свободная молекулярная орбиталь состоит в основном из разрыхляющей орбитали N-O связи ($NO^{\beta 0}$ - 83.6%) (Рисунок 44).

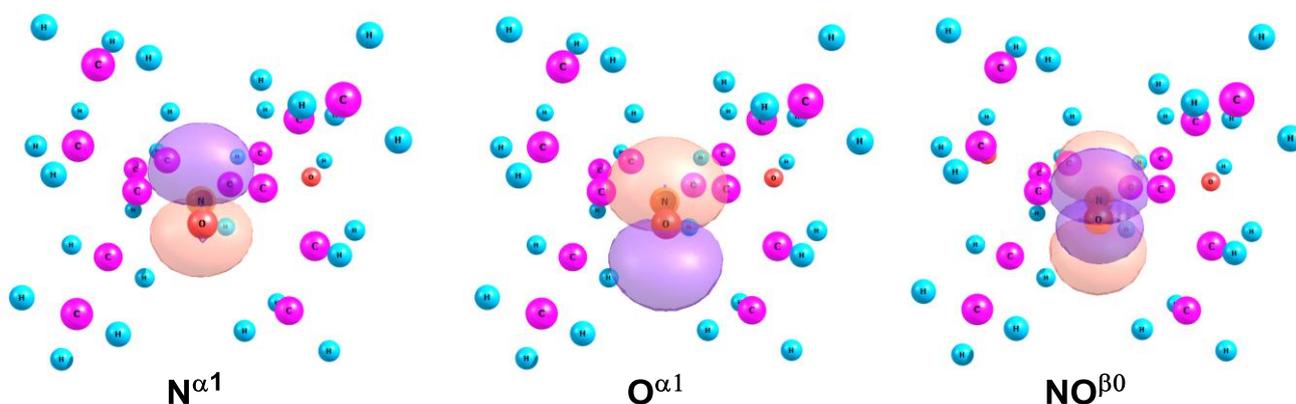


Рисунок 44

Анализ натуральных орбиталей показал ощутимое перекрытие орбитали $N^{\alpha 1}$ и разрыхляющих орбиталей связей СН этильных фрагментов (Рисунок 45).

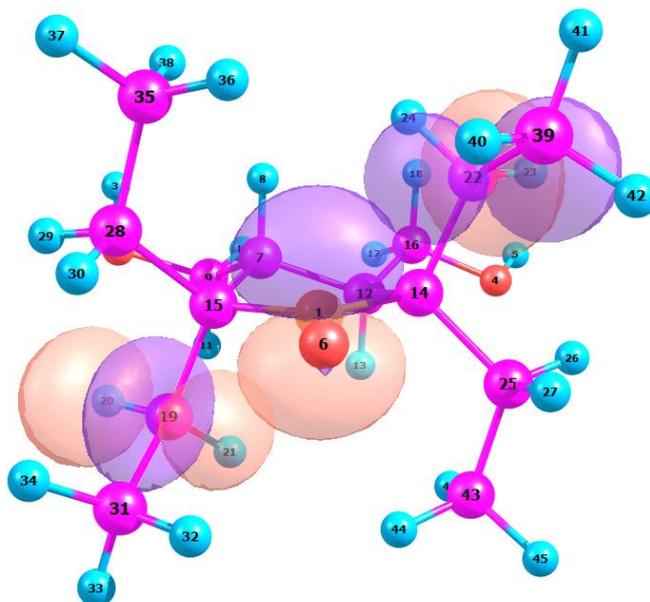
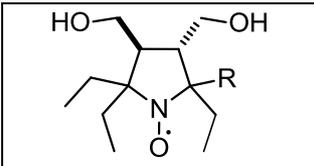


Рисунок 45

Такое перекрытие и соответственно перенос электронной плотности вполне может являться объяснением повышенной спиновой плотности на атоме водорода этильной группы и ее зависимость от геометрии молекулы.

Для полученных нитроксильных радикалов были измерены константы скорости восстановления аскорбатом (Таблица 18). Следует отметить, что полученные величины констант скорости восстановления радикалов **225a** и **225b** существенно ниже, чем для ранее описанного радикала **229** ($0.001 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ [6] или $0.002 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ [7]). Таким образом, полученные нами радикалы **225a** и **225b** на сегодняшний день являются самыми устойчивыми к восстановлению..

Таблица 18

		Константа скорости восстановления $\text{M}\cdot\text{сек}^{-1}$
225a	R=Этил	0.33×10^{-3}
225b	R=Аллил	0.75×10^{-3}
225c1	R=Винил	1.8×10^{-3}
225d	R=Этинил	432×10^{-3}

3.5. Заключение

В этой главе нами изучен трёхкомпонентный домино-процесс с участием аминокислот, кетонов и активированных алкенов, приводящий к образованию замещённых пирролидинов, раскрыты возможности и ограничения этой реакции. Показано, что даже в случае использования диизопропилкетона хоть и с существенно более низкими выходами, но удалось получить пирролины **217c,d** с геминальными изопропильными группами, что само по себе уже довольно удивительно.

Изучена реакция циклических нитронов пирролидинового ряда, содержащих несколько алкильных заместителей, с реактивами Гриньяра и показано, что малоосновные реагенты, такие как аллилмагниихлорид, винилмагниибромид и реактив Иоцича, реагируют с образованием продукта присоединения, а этилмагниибромид - нет.

Проведённые исследования позволили разработать оригинальный способ синтеза пространственно-затруднённых нитроксильных радикалов пирролидинового ряда, намного превосходящий литературные методы по простоте, эффективности и выходу целевых продуктов. С использованием этого метода получены нитроксильные радикалы существенно превосходящие по устойчивости все известные аналоги.

Экспериментальная часть

Регистрация ЯМР, ИК, УФ спектров, масс спектров высокого разрешения и выполнение рентгеноструктурного анализа было выполнено сотрудниками ЦКП СО РАН. ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vector 22 FT-IR в KBr при концентрации 1:150 для твердых и в тонком слое для жидких соединений. УФ спектры записаны на приборе HP Agilent 8453 в EtOH (10^{-3} - 10^{-4} М растворы в этиловом спирте). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker AV 300 (300.130 МГц), Bruker AV 400 (400.134 МГц), Bruker DRX 500 (500.132 МГц) в 5-10 % растворах в CDCl_3 , CD_3OD при 300К. В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя. Спектры ЯМР ^{13}C были зарегистрированы в режиме J-модулированного спинового эха (SEFT). Анализ ВЭЖХ проводился на колонке C18 ($150 \times 4,6$ мм 5 мкм) в смеси MeOH-ацетонитрил-вода 5: 1: 4 в качестве элюента со скоростью элюирования 0,8 мл / мин и УФ-детектированием при 237 нм. Масс спектры высокого разрешения регистрировались на масс-спектрометрах системы DFS и Q-TOF. Определение температуры плавления и элементный анализ полученных соединений были выполнены сотрудниками Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН.

Регистрация спектров ЭПР полученных нитроксильных радикалов и определение констант скорости их восстановления аскорбатом были выполнены Глазачевым Ю. И. в ИХКГ СО РАН и Зайцевой Е. В. в НИОХ СО РАН.

Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках SiO_2 , "Sorbfil" с люминофором 254 нм (элюент – диэтиловый эфир, гексан, хлороформ, этилацетат, метанол, уксусная кислота и их смеси), с использованием УФ-света (254 нм) и/или 1% водный раствор KMnO_4 ; 10% спиртовой раствор $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6] \times \text{H}_2\text{O}$; реактив Драгендорфа для визуализации. Для очистки полученных веществ использовали методы экстракции, перекристаллизации и колоночной хроматографии (силикагель для колоночной хроматографии MN Kieselgel 60, 0.062-0.2 mm, элюент – диэтиловый эфир, гексан, хлороформ, этилацетат, метанол и их смеси).

Спектральные характеристики полученных веществ, элементный состав, а также температуры плавления и выходы представлены в приложении.

(3*S*,4*S*)-3,4-ди-*трет*-Бутокси-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-1-оксид (164). Нитрон (164) был получен по аналогии с литературной методикой [122] с некоторыми модификациями:

(2R,3R)-диметил-2,3-ди-*трет*-бутоксисукцинат (161). К предварительно охлажденной до -20°C смеси (2R,3R)-диметил-2,3-дигидроксисукцината (50,05 г, 280 ммоль), сухого хлороформа (110 мл) и сухого гексана (110 мл) прибавили ионообменную смолу Amberlyst H-15 (10г) и жидкого изобутилена (270 мл 2,8моль). Смесь перемешивали в герметичном сосуде при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь отфильтровали через карбонат натрия, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток разбавили гексаном (450 мл) и экстрагировали водой (3×100). Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Продукт перекристаллизовывали из гексана.

(2S,3S)-2,3-ди-*трет*-бутоксипутан-1,4-диилдиметансульфонат (163). По аналогии с литературной методикой [123]. К предварительно охлажденному до 0°C раствору (2S,3S)-2,3-ди-*трет*-бутоксипутан-1,4-диола (10,19 г, 43,5 ммоль) в хлороформе (100 мл) и триэтиламинe (15 мл), в течение 20 мин. прибавляли раствор мезилхлорида (11,46 г, 0,1 моль) в хлороформе (100 мл). Реакционная масса перемешивалась в течение двух часов, после чего упаривалась досуха, остаток промывали диэтиловым эфиром, этиловым спиртом и водой. Остаток перекристаллизовали из этилового спирта.

Пентадиен-1,4. В колбу, снабженную обратным холодильником, выход которого соединен с охлаждаемой до -70°C U-образной трубкой, поместили смесь ГМФТА (15мл, 86,2 ммоль) и 1,5-дибромпентана (10мл, 73,4 ммоль). Смесь нагревали при 220°C при перемешивании в течение 5 часов. Пентадиен-1,4 конденсировался в U-образной трубке, $m=1,5$ г, выход 30%.

Общая методика получения нитронов 148а-с. Реакцию вели в атмосфере аргона. К магнию (0,49 г, 20,4 ммоль) в безводном эфире (20 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 5-бромпентена-1 (2,38 г, 16 ммоль) в безводном эфире (20 мл). Реакционную массу выдерживали 2 часа. В полученный реактив Гриньяра по каплям прибавляли раствор нитрона **53а-с** (13,3 ммоль) в безводном эфире (20 мл) и бензоле (20 мл). Контроль полноты протекания реакции осуществляли с помощью ТСХ (силикагель, диэтиловый эфир:гексан = 1:1). Через 2 часа реакционную массу нейтрализовали 15мл воды. Органическую фазу отделяли и сушили безводным сульфатом натрия. К органической фазе при перемешивании прибавляли диоксид марганца (10 г, 115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа, диоксид марганца отфильтровывали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир:гексан = 1:1).

Общая методика получения изоксазолидинов 149а-с. Раствор алкенилнитрона **148а-с** (0,3 ммоль) в толуоле (2 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 170°C в течении 30-60 мин. Толуол упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

Общая методика получения аминоспиртов 150а-с. Цинк (650 мг, 10 ммоль) при перемешивании прибавляли к теплomu (60°C) раствору, содержащий изоксазолидин **149а-с** (1 ммоль), трилон Б (2 г), этанол (3 мл) и 60% уксусная кислота (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 3 ч., затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси прибавляли водный аммиак до pH = 10 и экстрагировали хлороформом. Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир).

Общая методика получения радикалов 151а-с. *Мета*-хлорнадбензоиную кислоту (65 мг, 0,38 ммоль) одновременно добавляли в охлажденный (-10°C) раствор аминоспирта **150а-с** (0,38 ммоль) в хлороформе. Смесь перемешивали при 0°C до завершения (контроль по ТСХ, силикагель, диэтиловый эфир : гексан = 1:1). Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир : гексан = 1:1).

Общая методика получения алкоксиаминов 152а-с. Смесь нитроксильного радикала **57а-с** (2,2 ммоль), трет-бутилового эфира 2-бром-2-метилпропионовой кислоты (0,5 г, 2,25 ммоль), порошковой меди (140 мг, 2,25 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (24 мг, 0,09 ммоль), трифлата меди (III) (8 мг, 0,023 ммоль) и бензола (5 мл) помещали в колбу Шленка и дегазировали последовательным замораживанием в жидком азоте, вакуумированием и нагреванием до комнатной температуры. Эту последовательность (замораживание–откачивание–оттаивание) повторяли три раза. Раствор перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Бензол упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат - гексан, 3:7).

2-(Гекс-5-енил)-3-фенил-1,4-дiazаспиро[4.5]дека-1,3-диен-1-оксид (153). Реакцию вели в атмосфере аргона. К магнию (0,14 г, 5,7 ммоль) в безводном эфире (5 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор 6-бромгексена-1 (0,86 г, 5,2 ммоль) в безводном эфире (5 мл). Реакционную массу выдерживали 2 часа. В полученный раствор гексенилмагнийбромида по каплям прибавляли раствор нитрона **147с** (1,0 г, 4,4 ммоль) в безводном эфире (2 мл) и бензоле (2 мл). Контроль полноты протекания реакции осуществляли с помощью ТСХ (силикагель, диэтиловый эфир:гексан = 1:1). Через 2 часа реакционную массу нейтрализовали 5мл воды.

Органическую фазу отделяли и сушили безводным сульфатом натрия. К органической фазе при перемешивании прибавляли диоксид свинца (10 г, 42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 часа, диоксид свинца отфильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир:гексан = 1:1).

5-(Бут-3-енил)-2-трет-бутил-3-фенилизоксазолидин (155). Раствор фенил-трет-бутилнитрона (5 г, 28 ммоль) и гексадиена-1,5 (11,7 г, 141 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 160°C в течении 20 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:2).

1-(трет-Бутиламино)-1-фенилгепт-6-ен-3-ол (157). Цинк (2,57 г, 39 ммоль) при перемешивании прибавляли к теплomu (60°C) раствору, содержащему изоксазолидин **155** (1 г, 3,9 ммоль), трилон Б (6,5 г), этанол (7 мл) и 10М раствор уксусной кислоты (23 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 3 ч., К смеси прибавляли водный аммиак до pH = 10 и экстрагировали хлороформом. Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, диэтиловый эфир : гексан = 1 : 2).

(2R,3aS,4S,5S)-2-(Бут-3-енил)-4,5-ди-трет-бутоксигексагидропирроло[1,2-b]изоксазол (165a). Раствор нитрона **164** (3 г, 13,4 ммоль) и гексадиена-1,5 (5,4 г, 65,7 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 160°C в течении 20 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

(R)-1-((2S,3S,4S)-3,4-ди-трет-Бутоксипирролидин-2-ил)гекс-5-ен-2-ол (166). Реакцию вели в атмосфере аргона. К магниевой стружке (0,27г, 10,4 ммоль) в безводном эфире (5 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор бромэтана (1,1 г, 11,2 ммоль) в безводном эфире (5 мл). Реакционную массу выдерживали 2 часа. Полученный реактив Гриньяра по каплям прибавляли в раствор изопророксида титана (IV) (2,7 г, 9,7 ммоль) в безводном эфире (5 мл), по окончанию прибавления раствор кипятили в течении 30 мин. К полученной смеси прибавляли раствор изоксазолидина **165a** в безводном эфире (5 мл), смесь кипятили до окончания реакции (контроль по ТСХ, силикагель, этилацетат : гексан = 1:1). Реакционную массу нейтрализовали, экстрагировали из водной фазы этилацетатом 3 раза по 10 мл. Органическую фазу сушили карбонатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат → этилацетат :метанол = 5 :1).

Общая методика синтеза окислительного раскрытия изоксазолидинов с получением нитронов (168,174,186). К предварительно охлажденному до температуры замерзания раствору изоксазолидина (5 ммоль) в безводном хлороформе (30 мл) при перемешивании прибавили одновременно 50% *мета*-хлорнадбензойную кислоту (1,72 г). Реакционную массу выдерживали 5 минут, после чего снова охлаждали до температуры замерзания, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную массу экстрагировали водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали.

(2*S*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4-ди-*трет*-Бутокси-6-(гидроксиметил)-2-(пент-4-енил)-1-азаспиро[4.4]нон-1-ен-1-оксид (172). К предварительно охлажденному до температуры замерзания раствору изоксазолидина **170** (1,5 г, 4,1 ммоль) в безводном хлороформе (25 мл) при перемешивании прибавили одновременно 58% *мета*-хлорнадбензойную кислоту (0,12 г). Реакционную массу выдерживали 5 минут, после чего снова охлаждали до температуры замерзания, затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную массу экстрагировали водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (окись алюминия, хлороформ). Выход 94%.

(*R*)-1-((2*R*,3*aS*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(Бут-3-енил)-4,5-ди-*трет*-бутоксигексагидропирроло[1,2-*b*]изоксазол-6-ил)гекс-5-ен-2-ол (173). Раствор нитрона **168** (1 г, 3,2 ммоль) и гексадиена-1,5 (1,4 г, 16 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 150°C в течении 25 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

2-(Бут-3-енил)-6,6-диметилгексагидропирроло[1,2-*b*]изоксазол (177). Раствор нитрона **176** (2 г, 17,7 ммоль) и гексадиена-1,5 (7,3 г, 88,4 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 145°C в течении 30 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

1-(5,5-Диметилпирролидин-2-ил)гекс-5-ен-2-ол (178). Цинк (6,7 г, 102 ммоль) при перемешивании прибавляли к теплomu (60°C) раствору, содержащий изоксазолидин **177** (2,0 г, 10,2 ммоль), трилон Б (17 г), этанол (21 мл) и 60% уксусная кислота (61 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. К смеси прибавляли водный аммиак до pH = 10 и экстрагировали хлороформом. Органическую

фазу отделяли, сушили карбонатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, хлороформ : метанол = 9:1).

5-(2-Гидроксигекс-5-енил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-1-оксид (179). К раствору содержащий аминспирт **178** (350 мг, 1,8 ммоль) и диоксид селена (10 мг) в ацетоне (3 мл) одновременно прибавили 30% раствор пероксида водорода (1мл). Реакционную массу перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл), ацетон упаривали при пониженном давлении. Экстрагировали хлороформом 3 раза по 5 мл. Органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, хлороформ : метанол = 9:1).

2-Аллил-5,5-диметил-2,5,6,10b-тетрагидро-1H-изоксазоло[3,2-a]изохинолин (185). Раствор 3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-2-оксида (0,7 г, 4 ммоль) и пентадиена-1,4 (1,5 г, 22 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 130°C в течении 30 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

7,7-диметил-2,3,3a,4,7,8-гексагидро-1H-циклопента[3,4]изоксазоло[3,2-a]изохинолин-2-ол (187a-b). Раствор нитрона **186** (0,6 г, 2,3 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали в условиях СВЧ-излучения при 150°C в течение 30 мин. Реакционную массу упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : гексан = 1:1).

2-(гидроксиметил)-3',3'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-изохинолин]-4-ол (188). Реакцию проводили в атмосфере аргона. К магнию (295 мг, 12,1 ммоль) в безводном эфире (5 мл) при перемешивании по каплям прибавляли раствор бромэтана (1,29 г, 11,8 ммоль) в безводном эфире (5 мл). Реакционную массу выдерживали 2 часа. Полученный раствор этилмагнийбромид по каплям прибавляли в раствор изопророксида титана (IV) (3,29 г, 11,6 ммоль) в безводном эфире (10 мл), по окончании прибавления раствор кипятили в течении 15 мин. К полученной смеси прибавляли раствор изоксазолидина **187a** (300 мг, 1,16 ммоль) в безводном эфире (2 мл), смесь кипятили до окончания реакции (контроль по ТСХ, силикагель, этилацетат). Реакционную массу нейтрализовали, органическую фазу декантировали, осадок промывали эфиром 3×10 мл. Органическую фазу сушили карбонатом натрия. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат : метанол = 4 : 1).

2-(Формил)-3',3'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-изохинолин]-4-ол-N-оксил (189). Метаклорнадбензойную кислоту (58%) (59 мг 0,38 ммоль) одновременно добавляли в охлажденный (-10°C) раствор аминспирта **99** (50 мг 0,2 ммоль) в хлороформе. Смесь перемешивали при 0°C до завершения (контроль по ТСХ, силикагель, этилацетат: гексан = 1:1). Смесь упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат: гексан = 1:1).

Диметил 2,2-диэтил-1-азаспиро[4.4]нонан-3,4-дикарбоксилат (195a) и диметил 6-циклопентилиден-2,2-диэтил-1-азаспиро[4.4]нонан-3,4-дикарбоксилат (195b)

В колбу на 50 мл поместили 2-этил-2-аминобутановую кислоту (524 мг, 4 ммоль), циклопентанон (3.5 мл, 40 ммоль), диметилфумарат (0.576 г, 4 ммоль), диметилформамид (10 мл) и толуол (10 мл). Смесь нагревали при кипячении с насадкой Дина-Старка. Смесь кипятили до исчезновения из реакционной смеси диметилфумарата, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

По окончании реакции растворитель отдули током воздуха, остаток растворили в этилацетате. Органическую фазу промыли водой и экстрагировали 3×20 мл раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2). Водную фазу отделили, промыли гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия (рН ~ 9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

Нагревание в тех же условиях 2-этил-2-аминобутановой или 1-аминоциклогексан-1-карбоновой кислоты с диэтилкетонем или циклогексаноном и с диметилфумаратом не приводит к образованию пирролидинов.

(±)-(3aR,3bR,6aR,7S,8S,8aR)-диметил 2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,9,10,11-додекагидро-1H-6a,8a-эпиминотрициклопента[a,c,e][8]анулен-7,8-дикарбоксилат (197)

Синтез А

В колбу на 50 мл поместили 2-этил-2-аминобутановую кислоту (524 мг, 4 ммоль), циклопентанон (3.5 мл, 40 ммоль), диметилфумарат (0.576 г, 4 ммоль), диметилформамид (10 мл) и бензол (10 мл). Смесь нагревали при кипячении с насадкой Дина-Старка. Смесь кипятили до исчезновения из реакционной смеси диметилфумарата, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

По окончании реакции растворитель отдули током воздуха, остаток растворили в этилацетате. Органическую фазу промыли водой и экстрагировали 3×20 мл раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2). Водную фазу отделили, промыли гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия (рН ~ 9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1). Выход 60%.

Синтез Б

В колбу на 50 мл помещали карбонат аммония (384 мг, 4 ммоль), циклопентанон (3.5 мл, 40 ммоль), диметилфумарат (0.576 г, 4 ммоль) и бензол (10 мл). Смесь нагревали в атмосфере аргона при кипячении с насадкой Дина-Старка. В реакционную массу добавляли еще карбонат аммония (384 мг, 4 ммоль) 2 раза через каждый час.

По окончании реакции растворитель удаляли с током воздуха, остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали водой и экстрагировали 3×20 мл раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2). Водную фазу отделяли, промыли гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия (рН ~ 9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1). Выход 15%.

(±)-(3aR,3bR,6aR,7S,8S,8aR)-3a-гидрокси-7,8-бис(метоксикарбонил)-2,3,3a,3b,4,5,6,7,8,9,10,11-додекагидро-1H-6a,8a-эпиминотрициклопента[a,c,e] [8]анулен N-оксил (201).

К раствору амина **197** (0.1 г, 0,28 ммоль) в 2 мл хлороформа при охлаждении постепенно добавляли 80% *m*-хлорнадбензойную кислоту (200 мг, 0,93 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Реакционную массу 3 раза промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1)

Мезилат бензилового эфира глицина.

В колбу на 500 мл помещали глицин (37.5 г, 500 ммоль), 200 мл бензилового спирта, 100 мл бензола. При перемешивании к реакционной массе прибавляли метансульфо кислоту (50,5 г, 525 ммоль). Реакционную массу кипятили с насадкой Дина-Старка до окончания выделения воды (около 12 мл). Реакционную смесь разбавляли 500 мл эфира, осадок отфильтровывали и

промывали 3 порциями эфира. Полученный мезилат бензилового эфира глицина (127 г, 97%) использовали без дополнительной очистки.

Общая методика трехкомпонентной реакции с участием эфиров глицина (общий метод синтеза аминов 208, 209, 210a-d).

В колбу на 50 мл поместили соль эфира глицина (3 ммоль), диполярфил (3 ммоль), кетон (3 ммоль). К смеси прибавили раствор триэтиламина (3 ммоль) в 5 мл хлористого метилена, после перемешивания реакционной смеси в колбу добавили 30 мл толуола. Смесь кипятили до исчезновения из реакционной смеси диполярфила, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, гексан-эфир=1:1).

По окончании реакции реакционную массу упарили, остаток растворили в гексане. Органическую фазу промывали водой и экстрагировали 3×10 мл раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2). Водную фазу отделяли, промывали гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия (рН ~ 9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-эфир=1:1).

Общая методика получения нитронов 211a-c.

В колбу на 50 мл помещали амин (3 ммоль), 30 мл метанола, диоксид селена (16 мг, 0,15 ммоль) и 30% перекись водорода (~ 1 мл, 9 ммоль). Реакционную массу перемешивали, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, эфир). Если реакция не завершалась полностью за 24 ч, то добавляли еще перекиси водорода (~ 1 мл, 9 ммоль).

По окончании реакции, реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, эфир).

Общая методика гидрогенолиза связи O-Vn (общий метод синтеза 212b,d).

В колбу на 50 мл помещали бензиловый эфир (3 ммоль) и разбавляли минимальным количеством метанола, до образования подвижного раствора (примерно 1-2 мл). К раствору прибавляли катализатор гидрирования Pd/C (~100 мг). Колбу для гидрирования продували водородом, и гидрировали при атмосферном давлении интенсивно перемешивая реакционную массу до прекращения поглощения водорода.

По окончании реакции, реакционную массу разбавляли метанолом, катализатор отфильтровывали, остаток упарили.

Общая методика окисления аминокислот (общий метод синтеза нитронов 213a-b, 214).

В колбу на 500 мл помещали аминокислоту (30 ммоль), 100 мл воды, гидроксид натрия (1,2 г, 30 ммоль), вольфрамат натрия (3 ммоль). Смесь перемешивали до растворения, и к смеси добавляли 100 мл хлороформа. К смеси прибавляли 30% перекись водорода (~5 мл, 45 ммоль) и перемешивали в течении часа, после чего органическую фазу отделяли. К водной фазе добавляли 50 мл хлороформа и 30% перекись водорода (~3 мл, 30 ммоль), и продолжали перемешивание, через 30 мин органическую фазу отделяли, с водной фазой повторяли процедуру гетерофазного окисления ($\text{CHCl}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$) до завершения протекания реакции.

Органические фазы объединяли, сушили сульфатом натрия, и упаривали. остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат).

Общий метод синтеза нитронов 215a,b.

В колбу на 250 мл содержащую алюмогидрид лития (1.9 г, 50 ммоль) в 100 мл эфира прибавляли по каплям раствор нитрона (25 ммоль) в 50 мл эфира. Смесь перемешивали 1ч. и нейтрализовывали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промывали эфиром 3×50 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе 200 мл и окисляли диоксидом марганца. осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат-метанол=10:1).

Общие методы синтеза нитронов 216a-c

Метод А: Присоединение реактива Гриньяра (216b)

В атмосфере аргона в колбу на 50 мл поместили свежеприготовленный ~2М раствор этилмагнийбромида в ТГФ (10 мл, 20 ммоль). К раствору реактива Гриньяра при перемешивании прибавляли по каплям раствор нитрона **215b** (0.4г, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную массу перемешивали 2 ч и нейтрализовали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промывали ТГФ 3×10 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе 20 мл и окисляли диоксидом марганца. Осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, этилацетат-метанол=10:1).

Метод Б (216a-c)

В колбу на 500 мл содержащую алюмогидрид лития (1.9 г, 50 ммоль) в 100 мл эфира прибавили по каплям раствор смеси изомерных аминов (25 ммоль) в 50 мл эфира. Смесь перемешивали 1 ч и нейтрализовали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промывали эфиром 3×50 мл. Объединенную органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 100 мл метанола и прибавляли раствор вольфрамата натрия (0.8 г, 2.5 ммоль), Трилона Б (0.8 г, 2.5 ммоль) в 50 мл воды. К смеси прибавляли 13 мл 30% перекиси водорода (125 ммоль) и оставляли на 24 ч. Контроль полноты реакции осуществляли по ТСХ (силикагель, этилацетат-метанол=10:1). К реакционной массе прибавляли 0.1 г диоксида марганца, воду и метанол упаривали при пониженном давлении, остаток растирали со 100 мл хлороформа. Раствор фильтровали, фильтрат упарили, остаток подвергали кристаллизации в смеси эфир-этилацетат=1:1

Метод В (216b)

В колбу на 500 мл содержащую раствор алюмогидрида лития (3г, 80 ммоль) в 200 мл ТГФ прибавили по каплям раствор нитрона **219b** (11.4 г, 40 ммоль) в 100 мл ТГФ. Смесь перемешивали 1 ч и нейтрализовали водой. органическую фазу декантировали, осадок промывали ТГФ 3×50 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе 200 мл и окисляли диоксидом марганца. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали, остаток подвергали кристаллизации в смеси эфир-этилацетат=1:1).

Общая методика трехкомпонентной реакции с участием аминокислот (Способ синтеза аминов 217a-d)

В колбу на 500 мл помещали аминокислоту (80 ммоль), кетон (800 ммоль), диметилфумарат (9.12 г, 80 ммоль), диметилформамид (100 мл) и толуол (100 мл). Смесь кипятили с насадкой Дина-Старка до исчезновения из реакционной смеси диметилфумарата, контроль полноты реакции проводили методом ТСХ (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

По окончании реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали водой и экстрагировали 3×100 мл раствором гидросульфата натрия (рН ~ 2). Водную фазу отделяли, промыли гексаном, нейтрализовали карбонатом натрия (рН ~ 9) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

Общий метод синтеза нитронов 219a-b

К раствору смеси изомерных аминов (50 ммоль) в метаноле (100 мл) прибавляли раствор вольфрамата натрия (1.6 г, 5 ммоль) и трилона Б (1.7 г, 5 ммоль) в 50 мл воды. К раствору прибавляли 25 мл 30 % перекись водорода (0,25 моль) и оставляли на 4 дня в темном месте. Реакционную массу разбавляли 50 мл воды, метанол из реакционной массы отгоняли при пониженном давлении. Экстрагировали этилацетатом, органическую фазу отделяли, сушили сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (силикагель - этилацетат).

3-Карбокси-2,2,5-триэтил-3,4-дигидро-2H-пиррол 1-оксид (221)

К раствору нитрона **219b** (2.85 г, 10 ммоль) в 12 мл метанола прибавляли раствор гидроксида натрия (1.6 г, 40 ммоль) в 12 мл воды. Смесь оставляли на 24 ч при комнатной температуре. Метанол упаривали при пониженном давлении, прибавляли 12 мл этилацетата и при постоянном перемешивании к смеси прибавляли 10 мл 2М раствора серной кислоты. Органическую фазу отделяли, водную фазу промывали этилацетатом 3×10 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, раствор фильтровали, фильтрат кипятили с обратным холодильником 1 час в атмосфере аргона. Контроль полноты реакции ТСХ (силикагель, этилацетат:метанол:уксусная кислота=100:10:1). Реакционную массу оставляли при -20°C на 12ч, выпавшие кристаллы отфильтровывали и перекристаллизовывали из тетрагидрофурана.

Общая методика получения нитроксильных радикалов радикалов 225b-c

К раствору ~1.6-1.9М реактива Гриньяра в тетрагидрофуране (50ммоль) в атмосфере аргона прибавляли по каплям при постоянном перемешивании раствор нитрона **216b** (1.15 г, 5 ммоль) в 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали 2 ч и нейтрализовали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промывали тетрагидрофураном 3×20 мл. Объединенную органическую фазу сушили сульфатом натрия, смесь фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе 50 мл и окисляли диоксидом марганца. Осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

Общая методика получения нитронов 226a-c

К раствору нитрона **216a-c** (2 ммоль) в 10 мл хлороформа (предварительно осушенный хлористым кальцием) прибавляли диметоксипропан (9 мл, 75 ммоль), тозилат пиридиния (50

мг, 0.1 ммоль) и молекулярные сита 3А. Смесь перемешивали 48 часов. Контроль полноты протекания реакции по ТСХ (силикагель, этилацетат-метанол=10:1). Реакционную массу отфильтровывали, фильтрат промывали водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу сушили карбонатом натрия, раствор фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток взбалтывали с гексаном и смесь оставляли на 24 часа при -20°C . Жидкость с осадка декантировали, раствор упаривали.

Общая методика получения нитроксильных радикалов радикалов 225d и 227

К нитрону **226a,b** (2 ммоль) прибавляли $\sim 0.5\text{M}$ раствор этинилмагний бромида (8ммоль). Раствор выдерживали 72 часа при комнатной температуре. Контроль полноты протекания реакции по ТСХ (силикагель, силикагель, этилацетат-метанол=10:1). Реакционную массу нейтрализовали водой. Органическую фазу декантировали, осадок промыли тетрагидрофураном 3×10 мл. Объединенную органическую фазу сушили карбонатом натрия. Раствор фильтровали, к фильтрату прибавляли диоксид марганца. По окончании окисления осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1). Фракции, содержащие нитроксильный радикал, объединяли и упаривали, остаток растворяли в 12 мл метанола. К метанольному раствору прибавляли 5 мл водного раствора тозилата пиридиния (50 мг, 0.1 ммоль) и оставляли на 30 мин. Метанол упаривали, раствор экстрагировали эфиром 3×10 мл, органическую фазу сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали.

(±)-(3S,4S)-2,2,5,5-тетраэтил-3,4-бис(гидроксиметил)пирролидин-1-оксил (225a)

К раствору радикала **225c-d** (10 ммоль) в 10 мл метанола прибавляли катализатор гидрирования Pd/C (~ 200 мг). Колбу для гидрирования продували водородом, и гидрировали при атмосферном давлении интенсивно перемешивая реакционную массу до прекращения поглощения водорода.

По окончании реакции, реакционную массу разбавляли метанолом, катализатор отфильтровывали, остаток упарили. Остаток растворяли в хлороформе 30 мл и окисляли диоксидом марганца. осадок отфильтровывали, раствор упаривали, остаток хроматографировали (силикагель, гексан-этилацетат=4:1).

3-Карбокси-2,2,5-триэтил-5-этинилпирролидин-1-оксил (228)

К 500 мл 0.5M раствора этинил магний бромида (0.25 моль) прибавляли нитрон 221 (10.6 г, 50 ммоль), и оставляли перемешиваться 6 часов. Контроль полноты протекания реакции

производили по ТСХ (силикагель, гексан:этилацетат:уксусная кислота=120:60:1). Реакционную массу разлагали водой и нейтрализовали насыщенным раствором гидросульфата натрия (60 г, 0,5 моль). Органическую фазу отделяли, продували воздухом для окисления. Раствор упаривали, разбавили 100 мл эфира, промыли водой 3×50. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали.

3-Карбокси-2,2,5,5-тетраэтилпирролидин-1-оксил (229)

К раствору радикала **228** (10 ммоль) в 10 мл метанола прибавляли катализатор гидрирования Pd/C (~200 мг). Колбу для гидрирования продували водородом, и гидрировали при атмосферном давлении, интенсивно перемешивая реакционную массу до прекращения поглощения водорода. Реакционную массу разбавляли 50 мл 0.2 М раствором гидроксида натрия, катализатор отфильтровывали, фильтрат продували воздухом для окисления. Метанол упаривали, к раствору прибавляли 10 мл 0.5М раствора серной кислоты и экстрагировали эфиром 3×20 мл. Органическую фазу сушили сульфатом натрия, осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали. Остаток перекристализовывали из смеси гексан-этилацетат.

Выводы

1. На ряде примеров продемонстрирована возможность селективного окислительного раскрытия изоксазолидинового цикла *мета*-хлорнадбензойной кислотой с сохранением терминального этиленового фрагмента. Показано, что это превращение позволяет повысить выход соответствующих спироциклических нитроксильных радикалов из алкенилнитронов и упростить синтез.
2. Изучена возможность построения спироциклического фрагмента при α -атоме углерода нитроксильной группы через реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения альдонитронов с несопряжёнными диенами с последующим раскрытием изоксазолидинового цикла в алкенилнитрон и циклизацию по типу внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Показано, что эта реакционная последовательность может быть успешно реализована для 1,4-пентадиена, но невозможна для 1,5-гексадиена.
3. Установлено, что аллилмагниихлорид, винилмагниихлорид и этинилмагниибромид способны присоединяться к 2,5,5-триалкил-1-пирролин-1-оксидам, что позволяет получать соответствующие нитроксильные радикалы, а этилмагниибромид не склонен присоединяться к таким нитронам. Предложен способ введения этильной группы через присоединение винил- или этинил- магниибромидов с последующим гидрированием кратных углерод-углеродных связей.
4. Предложена эффективная синтетическая последовательность, включающая трёхкомпонентный домино-процесс с участием производных α -аминокислот, кетонов и активированных олефинов с последующим превращением в нитрон и присоединением металлоорганических соединений, позволяющая с хорошими выходами получать пространственно-затруднённые нитроксильные радикалы пирролидинового ряда.

Список литературы

-
1. Likhtenshtein G. I. et al. Spin Labeling in Biochemistry and Biophysics //Nitroxides: Applications in Chemistry, Biomedicine, and Materials Science. – 2008. – P. 331-369.
 2. Berliner L. J. Spin labeling: a modern perspective //Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds. – 2010. – P. 521-535.
 3. L. J. Berliner, ed. Biological magnetic resonance, vol. 14, Spin labeling: The next millennium. Berliner, L.J., editor. – 1998. – P. 423
 4. Marx L. et al. A comparative study of the reduction by ascorbate of 1,1,3,3-tetraethylisindolin-2-yloxyl and of 1,1,3,3-tetramethylisindolin-2-yloxyl //J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2000. – N. 8. – P. 1181-1182.
 5. Kirilyuk I. A. et al. Synthesis of the tetraethyl substituted pH-sensitive nitroxides of imidazole series with enhanced stability towards reduction //Org. Biomol. Chem. – 2004. – V. 2. – N. 7. – P. 1025-1030.
 6. Paletta J. T. et al. Synthesis and reduction kinetics of sterically shielded pyrrolidine nitroxides //Org. Lett. – 2012. – V. 14. – N. 20. – P. 5322-5325.
 7. Jagtap A. P. et al. Sterically shielded spin labels for in-cell EPR spectroscopy: Analysis of stability in reducing environment //Free Radical Res. – 2015. – V. 49. – N. 1. – P. 78-85.
 8. Wang Y. et al. Synthesis of Unnatural Amino Acids Functionalized with Sterically Shielded Pyrroline Nitroxides //Org. Lett. – 2014. – V. 16. – N. 20. – P. 5298-5300.
 9. Meyer V. et al. Room-Temperature Distance Measurements of Immobilized Spin-Labeled Protein by DEER/PELDOR //Biophys. J. – 2015. – V. 108. – N. 5. – P. 1213-1219.
 10. Bobko A. A. et al. In vivo monitoring of pH, redox status, and glutathione using L-band EPR for assessment of therapeutic effectiveness in solid tumors //Magn. Reson. Med.. – 2012. – V. 67. – N. 6. – P. 1827-1836.
 11. Samouilov A. et al. In vivo proton–electron double-resonance imaging of extracellular tumor pH using an advanced nitroxide probe //Anal. Chem. – 2014. – V. 86. – N. 2. – P. 1045-1052.

-
12. Komarov D. A. et al. Electron paramagnetic resonance monitoring of ischemia-induced myocardial oxygen depletion and acidosis in isolated rat hearts using soluble paramagnetic probes // *Magn. Reson. Med.*. – 2012. – V. 68. – N. 2. – P. 649-655.
13. Edeleva M. V. et al. Controlled/living polymerization of methyl methacrylate using new sterically hindered imidazoline nitroxides prepared via intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reaction // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2014. – V. 52. – N. 7. – P. 929-943.
14. Morozov D. A. et al. Synthesis of a Chiral C 2-Symmetric Sterically Hindered Pyrrolidine Nitroxide Radical via Combined Iterative Nucleophilic Additions and Intramolecular 1, 3-Dipolar Cycloadditions to Cyclic Nitrones // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – N. 23. – P. 10688-10698.
15. Shi Z. et al. C₆₀ based nanoparticles: self-assembly of a novel fullerene derivative // *New J. Chem.* – 2001. – V. 25. – N. 5. – P. 670-672.
16. Schick G. et al. Unusual Luminescence of Hexapyrrolidine Derivatives of C₆₀ with T_h and Novel D₃-Symmetry // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – N. 13. – P. 3246-3247.
17. Toledo H. et al. Synthesis and stability of cyclic α -hydrogen nitroxides // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N. 43. – P. 10726-10733.
18. O'Hagan D. Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* – 2000. – V. 17. – N. 5. – P. 435-446.
19. Najera C., Sansano J. M. Azomethine ylides in organic synthesis // *Curr. Org. Chem.* – 2003. – V. 7. – N. 11. – P. 1105-1150.
20. Nair V., Suja T. D. Intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reactions in targeted syntheses // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – N. 50. – P. 12247-12275.
21. Pellissier H. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloadditions // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – N. 16. – P. 3235-3285.
22. Tsuge O., Kanemasa S. Recent advances in azomethine ylide chemistry // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1989. – V. 45. – P. 231-349.
23. Huisgen R., Scheer W., Huber H. Stereospecific conversion of cis-trans isomeric aziridines to open-chain azomethine ylides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – N. 7. – P. 1753-1755.

-
24. Grigg R. et al. Cycloaddition reaction relevant to the mechanism of the ninhydrin reaction. X-Ray crystal structure of protonated Ruhemann's purple, a stable 1, 3-dipole //J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1986. – N. 5. – P. 421-422.
25. Riebel P. et al. 3, 4-Diazanorcaradiene als Vorstufen neuer stabiler Azomethinylide //Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – N. 10. – P. 1583-1586.
26. Coşkun N., Tunçman S. Synthesis of stable azomethine ylides by the rearrangement of 1, 3-dipolar cycloadducts of 3, 4-dihydroisoquinoline-2-oxides with DMAD //Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – N. 7. – P. 1345-1350.
27. Houk K. N. et al. Frontier molecular orbitals of 1, 3 dipoles and dipolarophiles //J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – N. 22. – P. 7287-7301.
28. Houk K. N. et al. Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1, 3-dipolar cycloadditions //J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – N. 22. – P. 7301-7315.
29. Das T. K., Banerjee M. DFT study of the 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with maleimide, maleic anhydride, methylacrylate and some simple substituted alkenes //J. Phys. Org. Chem. – 2010. – V. 23. – N. 2. – P. 148-155.
30. Aurell M. J. et al. A theoretical study on the regioselectivity of 1, 3-dipolar cycloadditions using DFT-based reactivity indexes //Tetrahedron. – 2004. – V. 60. – N. 50. – P. 11503-11509.
31. Strecker A. Notiz über eine eigenthümliche Oxydation durch Alloxan //Ann. Chem. – 1862. – V. 123. – P. 363-365.
32. Schonberg A., Moubacher R. The Strecker Degradation of α -Amino Acids //Chem. Rev. – 1952. – V. 50. – N. 2. – P. 261-277.
33. Herbst R. M., Engel L. L. A reaction between α -ketonic acids and α -amino acids //J. Biol. Chem. – 1934. – V. 107. – N. 2. – P. 505-512.
34. Herbst R. M., Rittenberg D. The Transamination Reaction. The Mechanism of the Reaction between alpha Keto Acids and alpha Amino Acids //J. Org. Chem. – 1943. – V. 8. – N. 4. – P. 380-389.

-
35. Harvill E. K., Herbst R. M. The transamination reaction. The effect of various nuclear substituted phenylaminoacetic acid on the course of the reaction // *J. Org. Chem.* – 1944. – V. 9. – N. 1. – P. 21-30.
36. Baddar F. G. S 36. The electronic interpretation of the strecker degradation // *J. Chem. Soc.* – 1949. – P. 163-167.
37. Huisgen R. 1, 3-dipolar cycloadditions. Past and future // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1963. – V. 2. – N. 10. – P. 565-598.
38. Huisgen R. et al. Differing 1, 3-Dipolar Activity of cis-trans Isomeric Azomethine Ylide Dicarboxylic Esters // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 1969. – V. 8. – N. 8. – P. 604-604.
39. Rizzi G. P. Evidence for an azomethine ylide intermediate in the carbonyl-assisted decarboxylation of sarcosine. Novel synthesis of dl-phenylephrine hydrochloride // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – N. 6. – P. 2069-2072.
40. Grigg R., Thianpatanagul S. Decarboxylative transamination. Mechanism and applications to the synthesis of heterocyclic compounds // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1984. – N. 3. – P. 180-181.
41. Grigg R. et al. The decarboxylative route to azomethine ylides. Stereochemistry of 1, 3-dipole formation // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – N. 2. – P. 47-49.
42. Grigg R. et al. The decarboxylative route to azomethine ylides. Mechanism of 1, 3-dipole formation // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1987. – N. 2. – P. 49-51.
43. Grigg R. et al. X= Y– ZH Systems as potential 1, 3-dipoles. XI: Stereochemistry of 1, 3-dipoles generated by the decarboxylative route to azomethine ylides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1988. – N. 10. – P. 2693-2701
44. Tsuge O. et al. Simple generation of nonstabilized azomethine ylides through decarboxylative condensation of α -amino acids with carbonyl compounds via 5-oxazolidinone intermediates // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1987. – V. 60. – N. 11. – P. 4079-4089.
45. Amornraksa K. et al. X=Y–ZH Systems as potential 1, 3-dipoles. Part 8. Pyrrolidines and Δ 5-pyrrolines (3, 7-diazabicyclo [3.3. 0] octenes) from the reaction of imines of α -amino acids and their

esters with cyclic dipolarophiles. Mechanism of racemisation of α -amino acids and their esters in the presence of aldehydes //J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1987. – P. 2285-2296.

46. Sousa R. et al. Flavone–Nitrogen Heterocycle Conjugate Formation by 1, 3-Dipolar Cycloadditions //Eur. J. Org. Chem. – 2012. – V. 2012. – N. 1. – P. 132-143.

47. Saravanan N. et al. Efficient Synthesis of Quinolo-oxepanes Through [3+ 2] Cycloaddition Reaction of α,β -Unsaturated Ester with Unstabilized Azomethine Ylides //Asian J. Chem. – 2015. – V. 27. – N. 10. – P. 3667.

48. Kang S. H. et al. Ordered Self-Assembly and Electronic Behavior of C60–Anthrylphenylacetylene Hybrid //Angew. Chem., Int. Ed. – 2004. – V. 43. – N. 12. – P. 1512-1516.

49. Moshkin V. S., Sosnovskikh V. Y., Rösenthaller G. V. Synthesis of benzopyranopyrrolidines via 1, 3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides with 3-substituted coumarins //Tetrahedron. – 2013. – V. 69. – N. 29. – P. 5884-5892.

50. Yang X. et al. Synthesis of conformationally restricted nicotine analogues by intramolecular [3+ 2] cycloaddition //Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – N. 10. – P. 2240-2246.

51. Wilson S. R. et al. Amino acids as precursors for N-unsubstituted fulleropyrrolidine derivatives //Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – N. 6. – P. 775-778.

52. Rehn S., Bergman J., Stensland B. The Three-Component Reaction between Isatin, α -Amino Acids, and Dipolarophiles //Eur. J. Org. Chem. – 2004. – V. 2004. – N. 2. – P. 413-418.

53. Coldham I., Hufton R. Intramolecular dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides //Chem. Rev. – 2005. – V. 105. – N. 7. – P. 2765-2810.

54. Tsuge O. et al. Amino acid approach as a general route to nonstabilized azomethine ylides. Facile generation of parent methaniminium methylide and its 1-mono- and 1, 1-disubstituted derivatives //Chem. Lett. – 1986. – N. 6. – P. 973-976.

55. Zheng D. G., Li C. W., Li Y. L. The Reactivity of Aldehyde (or Ketone) AND α -Amino Acid Towards the Synthetic Reaction of [60] Fulleropyrrolidine Derivative //Synth. Commun. – 1998. – V. 28. – N. 11. – P. 2007-2015.

-
56. Grigg R. et al. 1, 3-Dipolar cycloaddition reactions of imines of α -amino-acid esters: X-ray crystal and molecular structure of methyl 4-(2-furyl)-2, 7-diphenyl-6, 8-dioxo-3, 7-diazabicyclo [3.3.0] octane-2-carboxylate //J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1978. – N. 3. – P. 109-111.
57. Grigg R., Kemp J., Thompson N. X=Y–ZH Systems as potential 1, 3-dipoles //Tetrahedron Lett. – 1978. – V. 19. – N. 31. – P. 2827-2830.
58. Grigg R., Gunaratne H. Q. N., Kemp J. X=Y–ZH systems as potential 1, 3-dipoles. Part 1. Background and scope //J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1984. – P. 41-46.
59. Sebahar P. R., Williams R. M. The asymmetric total synthesis of (+)-and (-)-spirotryprostatin B //J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – N. 23. – P. 5666-5667.
60. Zhang D. J. et al. Synthesis of Azacyclic Nucleoside Analogues via Asymmetric [3+ 2] Cycloaddition of 9-(2-Tosylvinyl)-9 H-purines //Org. Lett. – 2016. – V. 18. – N. 4. – P. 820-823.
61. Ahrendt K. A., Williams R. M. A concise asymmetric synthesis of the ADE fragment of Nakadomarin A //Org. Lett. – 2004. – V. 6. – N. 24. – P. 4539-4541.
62. Grigg R., Gunaratne H. Q. N. Brønsted and Lewis acid catalysis of X=Y–ZH cycloadditions //J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1982. – N. 7. – P. 384-386.
63. Cabrera S., Arrayás R. G., Carretero J. C. Highly enantioselective copper (I)-fesulphos-catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides //J. Am. Chem. Soc. – 2005. – V. 127. – N. 47. – P. 16394-16395.
64. Adrio J., Carretero J. C. Novel dipolarophiles and dipoles in the metal-catalyzed enantioselective 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides //Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – N. 24. – P. 6784-6794.
65. Gothelf K. V., Jørgensen K. A. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloaddition reactions //Chem. Rev. – 1998. – V. 98. – N. 2. – P. 863-910.
66. Padwa A., Pearson W. H. (ed.). Synthetic applications of 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products. – John Wiley & Sons, 2003. – V. 59. – C. 169-248.

-
67. Pandey G., Banerjee P., Gadre S. R. Construction of enantiopure pyrrolidine ring system via asymmetric [3+ 2]-cycloaddition of azomethine ylides //Chem. Rev. – 2006. – V. 106. – N. 11. – P. 4484-4517.
68. Sengupta T. et al. Synthetically useful noncatalytic strategy: a stereocontrolled rapid cyclization of a three component system to afford hexahydropyrrolizines //Chem. Commun. – 2013. – V. 49. – N. 85. – P. 9962-9964.
69. Tsuge O. et al. Simple generation of ester-stabilized azomethine ylides from 2-amino esters and carbonyl compounds. Stereochemistry of their cycloadditions //Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1987. – V. 60. – N. 11. – P. 4067-4078.
70. Jones B., Proud M., Sridharan V. Synthesis of oxetane/azetidines containing spirocycles via the 1, 3-dipolar cycloaddition reaction //Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57. – N. 25. – P. 2811-2813.
71. Shi F. et al. Scaffold-Inspired Enantioselective Synthesis of Biologically Important Spiro [pyrrolidin-3, 2'-oxindoles] with Structural Diversity through Catalytic Isatin-Derived 1, 3-Dipolar Cycloadditions //Chem. - Eur. J. – 2012. – V. 18. – N. 22. – P. 6885-6894.
72. Tiwari K. N. et al. Highly efficient and regioselective synthesis of spirooxindolo pyrrolizidines by reaction of isatin, proline and acrylonitrile/methyl acrylate in water //Tetrahedron Lett. – 2016. – V. 57. – N. 21. – P. 2286-2289.
73. Dondas H. A., Altinbas O. Novel Highly Functionalized Benzoylaminocarbothioyl Pyrrolidine from Benzoylisothiocyanate and Substituted Pyrrolidine Derived From α -Amino acid Ester via Imine-Azomethine Ylide-1, 3-Dipolar Cycloaddition Cascade // Heterocycl. Commun. – 2004. – V. 10. – N. 2-3. – P. 167-174.
74. Chen G. et al. Synthesis and antitumor activity evaluation of regioselective spiro [pyrrolidine-2, 3'-oxindole] compounds //Heterocycl. Commun. – 2009. – V. 15. – N. 5. – P. 355-360.
75. Bakthadoss M., Kannan D., Sivakumar G. Synthesis of Novel Vicinal Coumarin-and Oxindole-Functionalized Dispiropyrrrolidines and Dispiropyrrrolizidines via [3+ 2]-Cycloaddition Reactions //Synthesis. – 2012. – V. 44. – N. 05. – P. 793-799.
76. Chaulagain M. R., Aron Z. D. A Diastereoselective Three-Component Coupling Approach to Highly Substituted Pyrrolidines //J. Org. Chem. – 2010. – V. 75. – N. 23. – P. 8271-8274.

77. Jadidi K. et al. The synthesis of novel pyrrolizidines under classical, ionic liquid and solvent-free microwave-assisted conditions //J. Chem. Res. – 2007. – V. 2007. – N. 2. – P. 71-73.

78. Verma S. et al. Regioselective Synthesis Of Azabicycloadducts Derived From Benzo [B] Thiophene-2, 3-Dione and Pipercolinic Acid //Heterocycl. Commun. – 2009. – V. 15. – N. 2. – P. 135-140.

79. Galvis C. E. P., Kouznetsov V. V. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous medium and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model //Org. Biomol. Chem. – 2013. – V. 11. – N. 42. – P. 7372-7386.

80. Chen G. et al. Investigation of regioselectivity in the synthesis of spiro [pyrrolidine-2, 3'-oxindoles] by use of the Huisgen reaction //Res. Chem. Intermed. – 2013. – V. 39. – N. 6. – P. 2445-2450.

81. Alimohammadi K. et al. An experimental and theoretical investigation of the regio- and stereoselectivity of the polar [3+ 2] cycloaddition of azomethine ylides to nitrostyrenes //Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – N. 8. – P. 1589-1597.

82. Bakthadoss M., Sivakumar N. Novel Regio- and Stereoselective Synthesis of Functionalized 3-Spiropyrrolidines and 3-Spiropyrrolizidines Using the Baylis-Hillman Adducts Derived from Nitroolefins //Synlett. – 2009. – V. 2009. – N. 06. – P. 1014-1018.

83. Rao J. N. S., Raghunathan R. An expedient synthesis of pyrrolidinyl spirooxindole grafted 3-nitrochromanes through 1, 3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides //Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – N. 48. – P. 6568-6573.

84. Sarrafi Y. et al. Synthesis of Functionalized Pyrrolizidines/Pyrrolidines Incorporating a Spirooxindole Motif through [3+ 2] Cycloaddition //Synthesis. – 2013. – V. 45. – N. 16. – P. 2294-2304.

85. Llamas T., Arrayás R. G., Carretero J. C. Catalytic enantioselective 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with vinyl sulfones //Org. Lett. – 2006. – V. 8. – N. 9. – P. 1795-1798.

-
86. Llamas T., Arrayás R. G., Carretero J. C. Copper (I)-catalyzed enantioselective 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with vinyl sulfones //Synthesis. – 2007. – V. 2007. – N. 06. – P. 950-956.
87. López-Pérez A., Adrio J., Carretero J. C. Bis-sulfonyl ethylene as masked acetylene equivalent in catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides //J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – N. 31. – P. 10084-10085.
88. Singh S. N. et al. Cu-mediated 1, 3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with dipolarophiles: a faster access to spirooxindoles of potential pharmacological interest //Tetrahedron Lett. – 2013. – V. 54. – N. 40. – P. 5448-5452.
89. Ardill H. et al. X= Y-ZH systems as potential 1, 3-dipoles. Part 42. Decarboxylative three carbon ring expansion of cyclic secondary α -amino acids via azomethine ylide formation //Tetrahedron. – 1994. – V. 50. – N. 17. – P. 5067-5082.
90. Yang F. et al. Unprecedented formation of spiro [indoline-3, 7'-pyrrolo [1, 2-a] azepine] from multicomponent reaction of l-proline, isatin and but-2-ynedioate //RSC Adv. – 2015. – V. 5. – N. 41. – P. 32786-32794.
91. Prato M. et al. Addition of azides to fullerene C60: synthesis of azafulleroids //J. Am. Chem. Soc. – 1993. – V. 115. – N. 3. – P. 1148-1150.
92. Maggini M., Scorrano G., Prato M. Addition of azomethine ylides to C60: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines //J. Am. Chem. Soc. – 1993. – V. 115. – N. 21. – P. 9798-9799.
93. Georgakilas V. et al. Organic functionalization of carbon nanotubes //J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – N. 5. – P. 760-761.
94. Tasis D. et al. Chemistry of carbon nanotubes //Chem. Rev. – 2006. – V. 106. – N. 3. – P. 1105-1136.
95. Filippone S. et al. On the Mechanism of the Thermal Retrocycloaddition of Pyrrolidinofullerenes (Retro-Prato Reaction) //Chem. - Eur. J. – 2008. – V. 14. – N. 17. – P. 5198-5206.

-
96. Grigg R. et al. X= Y-ZH systems as potential 1, 3-dipoles. part 27 Intramolecular cycloaddition reactions of imines of cyclic secondary α -amino esters. dipole and cycloaddition stereochemistry //Tetrahedron. – 1990. – V. 46. – N. 6. – P. 2213-2230.
97. Castelló L. M., Nájera C., Sansano J. M. Domino 1, 3-Dipolar Cycloadditions of N-Alkyl- α -Amino Esters with Paraformaldehyde: A Direct Access to α -Hydroxymethyl α -Amino Acids //Synthesis. – 2014. – V. 46. – N. 07. – P. 967-971.
98. Arumugam N., Raghunathan R. Stereoselective synthesis of bis- β -lactam grafted macrocycles //Tetrahedron Lett. – 2006. – V. 47. – N. 50. – P. 8855-8857.
99. Bende Z. N. et al. 1, 3-Dipolare Cycloadditionen von Azomethin-yliden //Liebigs Ann. Chem. – 1982. – V. 1982. – N. 12. – P. 2146-2152.
100. Cohen N. et al. A novel sterically mediated transformation of proline //J. Org. Chem. – 1979. – V. 44. – N. 22. – P. 4005-4007.
101. Zhang C. et al. α -Amination of nitrogen heterocycles: Ring-fused aminals //J. Am. Chem. Soc. – 2008. – V. 130. – N. 2. – P. 416-417.
102. Jarvis C. L. et al. Redox-Neutral α -Sulfonylation of Secondary Amines: Ring-Fused N, S-Acetals //Org. Lett. – 2014. – V. 16. – N. 13. – P. 3556-3559.
103. Richers M. T. et al. Facile Access to Ring-Fused Aminals via Direct α -Amination of Secondary Amines with *o*-Aminobenzaldehydes: Synthesis of Vasicine, Deoxyvasicine, Deoxyvasicinone, Mackinazolinone, and Ruteacarpine //Synthesis. – 2013. – V. 45. – N. 13. – P. 1730-1748.
104. Zhang C., Das D., Seidel D. Azomethine ylide annulations: facile access to polycyclic ring systems // Chem. Sci. – 2011. – V. 2. – N. 2. – P. 233-236.
105. Zhang C., Seidel D. Nontraditional reactions of azomethine ylides: decarboxylative three-component couplings of α -amino acids //J. Am. Chem. Soc. – 2010. – V. 132. – N. 6. – P. 1798-1799.
106. Chen W., Seidel D. The Redox-Mannich Reaction //Org. Lett. – 2014. – V. 16. – N. 11. – P. 3158-3161.

-
107. Kumar A. et al. Cu (i)-catalyzed tandem decarboxylative/C–H activation coupling of cyclic diketones, proline and alkynes: synthesis of α -alkynylated pyrrolidine-oxyindoles //RSC Adv. – 2014. – V. 4. – N. 19. – P. 9412-9415.
108. Periasamy M., Reddy M. N., Anwar S. Synthesis and resolution of 1-(α -pyrrolidinylbenzyl)-2-naphthol and its application in the resolution of 2, 2'-dihydroxy-1, 1'-binaphthyl //Tetrahedron: Asymmetry. – 2004. – V. 15. – N. 11. – P. 1809-1812.
109. Seidel D. The Azomethine Ylide Route to Amine C–H Functionalization: Redox-Versions of Classic Reactions and a Pathway to New Transformations //Acc. Chem. Res. – 2015. – V. 48. – N. 2. – P. 317-328.
110. Edeleva, M.V. et al. Kinetic Study of H-Atom Transfer in Imidazoline-, Imidazolidine-, and Pyrrolidine-Based Alkoxyamines: Consequences for Nitroxide-Mediated Polymerization // J. Polym. Sci. A Polym. Chem. – 2009. – V. 47. – N. 23. – P. 6579 - 6595.
111. Kirilyuk, I., Grigor'ev I., Volodarskii, L. Synthesis of 2H-imidazole 1-oxides and stable nitroxyl radicals based on them. // Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. – 1991. – N. 9 – P. 2113 - 2121.
112. Matyjaszewski, K., et al. Simple and Efficient Synthesis of Various Alkoxyamines for Stable Free Radical Polymerization // Macromolecules. – 1998 – V. 31. – P. 5955 – 5957.
113. Kirilyuk I. A. et al. Effect of sterical shielding on the redox properties of imidazoline and imidazolidine nitroxides // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – N. 18. – P. 9118-9125.
114. Kraus, G., Landgrebe, K. A Direct Synthesis of ω -Bromo-1-alkenes. // Synthesis. – 1984. – N. 10. – P. 885-885.
115. Houk, K., Sims, J. Reversal of Nitrene Cycloaddition Regioselectivity with Electron-Deficient Dipolarophiles. // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – N. 17. – P. 5798 - 5800.
116. Григорьев, И.А., Кирилюк, И.А. Успехи в синтезе стабильных нитроксильных радикалов для биомедицинских исследований. // Спектроскопия и томография электронного парамагнитного резонанса в химии и биологии: Тез. Всероссийской конференции с международным участием. 6 – 10 октября 2011 г. – Москва, 2011. – P. 28.
117. Bowman, D.F., Gillan, T., Ingold, K.U. Kinetic Applications of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. III. Self-Reactions of Dialkyl Nitroxide Radicals. // J. Am. Chem. Soc. – 1971. – V. 93. – N. 24. – P. 6555 - 6561.

-
118. Murahashi, S., et al. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones. // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 1736 - 1744.
119. Murahashi, S., Shiota, T. Selenium dioxide catalyzed oxidation of secondary amines with hydrogen peroxide. Simple synthesis of nitrones from secondary amines. // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28. – N. 21. – P. 2383 - 2386.
120. Boyer, J.H. Increasing the Index of Covalent Oxygen Bonding at Nitrogen Attached to Carbon. // *Chem. Rev.* – 1980. – V. 80. – P. 495 - 561.
121. Cardona, F., et al. Polyhydroxypyrrolidine Glycosidase Inhibitors Related to (+)-Lentiginosine. // *J. Carbohydr. Chem.* – 2000. – V. 19. – P. 585 – 601.
122. Cicchi, S., Hold, I., Brandi, A. New synthesis of five-membered cyclic nitrones from tartaric acid. // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – P. 5274 - 5275.
123. Nezbedova, L., et al. The asymmetric synthesis of [D₈]-Labeled (–)-(S)-Dihydroxyverbacine, the Terminal Precursor in the Biogenesis of the Macrobicyclic Spermine Alkaloids Aphelandrine and Orantine. // *Helv. Chim. Acta.* – 2000. – V. 83. – N. 11. – P. 2953 - 2960.
124. Volodarskii, L.B., Grigor'eva, L.N., Tikhonov, A.Ya. Preparation of 2,3- and 2,5-dihydropyrazine 1,4-dioxides from 2-hydroamino-2-methylpropanal oxime and some of their properties // *XГC.* – 1983. – V. 19. – P. 1414 - 1418.
125. Cicchi, S., Goti, A., Brandi, A. A Five-Membered Enantiopure Cyclic Nitrone from Malic Acid by Regioselective Oxidation of Cyclic Hydroxylamine. Synthesis of (1S,7S,8aR)-Octahydro-1,7-dihydroxyindolizine. // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – N. 15. – P. 4743 - 4748.
126. Srinivasan, R.M., Chandrasekharam, M., Vani, P.V.S.N. Epoxidation of olefins at low temperature using *m*-chloroperbenzoic acid // *Synth. Commun.* – 2002. – V. 32. – N. 12. – P. 1853 - 1858.
127. Iwamoto, O., et al. Regioselective oxidation of isoxazolidines to ketonitrones. // *Heterocycles.* – 2006. – V. 70. – P. 107 - 112.
128. Лайков, Д. Н., Развитие экономного подхода к расчету молекул методом функционала плотности и его применение к решению сложных химических задач: Дис. канд. физ. мат. наук : 02.00.17 / Д. Н. Лайков. Мос. гос. ун-т. – Москва., 2000.

-
129. Tognetti, V., Cortona, P., Adamo, C. Activation enthalpies of pericyclic reactions: the performances of some recently proposed functional. // *Theor. Chem. Acc.* – 2009. – V. 122. – P. 257 - 264.
130. Saruengphanphasit R., Collier D., Coldham I. Synthesis of spirocyclic amines by using dipolar cycloadditions of nitrones // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – N. 12. – P. 6489-6496.
131. Caprio, V., Clark, G., Yang, S. A concise approach to the core structures of pinnaic acid and halichlorine.// *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7. – P. 2981 - 2990.
132. Gössinger, E., Imhof, R., Wehrli, H. Modellversuche in der Histrionicotoxinreihe Synthese des (\pm)-*cis*-1-Azaspiro[5.5]undecan-8-ols // *Helv. Chim. Acta.* – 1975. – V. 58. – P. 96 - 103.
133. de Nooy, A.E.J., et al. On the use of stable organic nitroxyl radicals for the oxidation of primary and secondary alcohols // *Synthesis.* – 1996. – V. 10. – P. 1153 - 1176.
134. Морозов Д. А. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения производных 4*H*-имидазол-3-оксида и пирроли-*N*-оксида и их применение в синтезе нитроксильных радикалов / Диссертация на соискание уч. степени к.х.н., Новосибирск, 2010, Глава 3, – С. 87-93.
135. Riebel P. et al. 3,4-Diazanorcaradiene als Vorstufen neuer stabiler Azomethin ylide // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – N. 10. – P. 1583-1586.
136. Steiger R. E. α -Aminodiethylacetic Acid // *Org. Synth.* – 1955. – P. 13-13.
137. Ohtake H., Imada Y., Murahashi S. I. Regioselective Synthesis of Nitrones by Decarboxylative Oxidation of N-Alkyl- α -amino Acids and Application to the Synthesis of 1-Azabicyclic Alkaloids // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1999. – V. 72. – N. 12. – P. 2737-2754.
138. Murahashi S. I., Imada Y., Ohtake H. Tungstate-Catalyzed Decarboxylative Oxidation of N-Alkyl- α -amino Acids: An Efficient Method for Regioselective Synthesis of Nitrones // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 21. – P. 6170-6172.
139. Журко И. Ф. Нитроксильные радикалы ряда 3-имидазолина, имидазолидина и пирролидина с объемными заместителями в положениях 2 и 5 гетероцикла / Диссертация на соискание уч. степени к.х.н., Новосибирск, 2016, Глава 6, – С. 112-125.

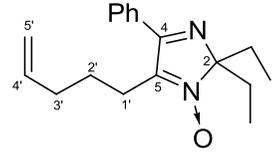
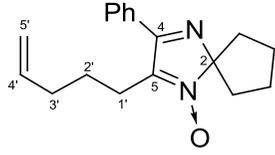
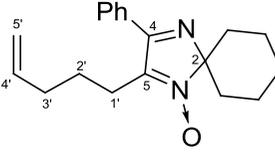
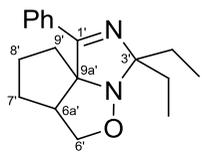
140. Reutov O. A., Beletskaya I. P., Butin K. P. CH—Acids: A Guide to All Existing Problems of CH-Acidity with New Experimental Methods and Data, Including Indirect Electrochemical, Kinetic and Thermodynamic Studies. – Elsevier, 2016. – P. 15

141. Sakai K. et al. Effective 2, 6-substitution of piperidine nitroxyl radical by carbonyl compound // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – N. 13. – P. 2311-2315.

142. Bobko A. A. et al. EPR and quantum chemical studies of the pH-sensitive imidazoline and imidazolidine nitroxides with bulky substituents // *Appl. Magn. Reson.* – 2010. – V. 39. – N. 4. – P. 437-451.

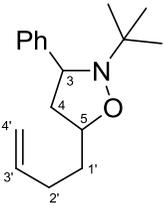
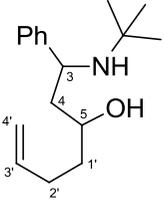
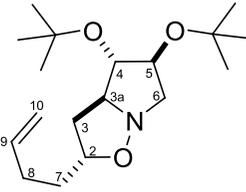
143. Glendening E. D., Landis C. R., Weinhold F. Natural bond orbital methods // *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* – 2012. – V. 2. – N. 1. – P. 1-42.

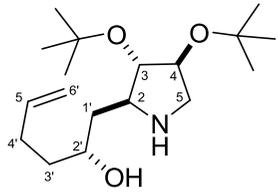
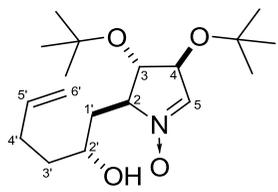
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Данные спектров ЯМР ^1H , ^{13}C полученных диамагнитных соединений.

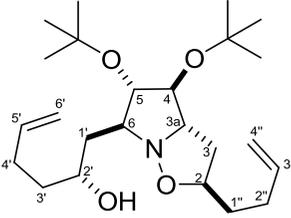
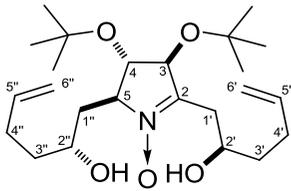
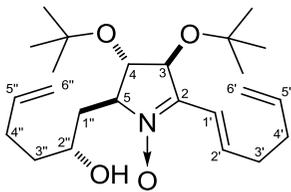
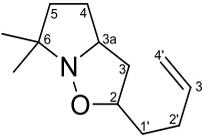
		^1H NMR: δ (м.д.), J (Гц)	^{13}C NMR: δ (м.д.)
148a		(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.47$ (t, $J_f=7$, 6H), 1.84-2.13 (m, 4H)(2 \times Et); 1.49-1.61 (m, 2H)($^3\text{CH}_2$); 1.84-2.13 (m, 2H)($^2\text{CH}_2$); 2.58-2.66 (m, 2H)($^1\text{CH}_2$); 4.79-4.89 (m, 2H)($^5\text{CH}_2$); 5.61 (tdd $J_f=6.7$, $J_{d1}=10.4$, $J_{d2}=17.0$, 1H)(^4CH); 7.32-7.41 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.10$ (CH_3); 29.45 (CH_2); 22.94, 24.05 ($^2\text{CH}_2$, $^3\text{CH}_2$); 33.07 ($^1\text{CH}_2$); 103.59 (^2C); 115.19 ($^5\text{CH}_2$); 127.04(C_o , Ph); 128.45 (C_m , Ph); 130.47 (C_p , Ph); 132.02 (C_i , Ph); 136.76 (^4CH); 141.64 (^5C); 168.09 (^4C);
148b		(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.60$ -1.69 (m, 2H)($^3\text{CH}_2$); 1.96-2.11 (m, 8H), 2.18-2.27 (m, 2H)(5 \times CH_2); 2.69-2.75 (m, 2H)($^1\text{CH}_2$); 4.90-4.98 (m, 2H)($^5\text{CH}_2$); 5.71 (tdd $J_f=6.7$, $J_{d1}=10.2$, $J_{d2}=17.0$, 1H)(^4CH); 7.43-7.50 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.25$, 23.97 ($^2\text{CH}_2$, $^3\text{CH}_2$); 25.85, 36.92 (4 \times CH_2); 32.91 ($^1\text{CH}_2$); 107.20 (^2C); 115.10 ($^5\text{CH}_2$); 136.88 (^4CH); 139.45 (^5C); 127.13 (C_o , Ph); 128.40 (C_m , Ph); 130.32 (C_p , Ph); 139.45 (C_i , Ph); 165.69 (^4C);
148c		(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ -1.47 (m, 3H), 1.80-1.94 (m, 5H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H) (6 \times CH_2); 1.58-1.68 (m, 2H)($^3\text{CH}_2$); 2.70-2.76 (m, 2H)($^1\text{CH}_2$); 4.89-4.98 (m, 2H)($^5\text{CH}_2$); 5.71 (tdd $J_f=6.8$, $J_{d1}=10.2$, $J_{d2}=17.0$, 1H)(^4CH); 7.43-7.51 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 23.36$, 24.38, 24.67, 23.08, 34.90 (5 \times CH_2); 33.20 ($^1\text{CH}_2$); 101.50 (^2C); 115.39 ($^5\text{CH}_2$); 127.53(C_o , Ph); 128.46 (C_m , Ph); 130.55 (C_p , Ph); 132.83 (C_i , Ph); 137.23 (^4CH); 139.34 (^5C); 166.61 (^4C);
149a		(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (t $J=7.5$, 3H), 1.14 (t $J=7.5$, 3H)(2 \times CH_3); 1.50-1.80 (m, 4H)(2 \times CH_2); 1.89-2.12 (m, 4H)(2 \times CH_2), 1.89-2.12 (m, 2H)($^9\text{CH}_2$); 3.17-3.28 (m, 2H)($^{6a'}\text{CH}$); 3.41 (t $J_f=8$, 1H), 3.97 (t $J_f=8$, 1H)($^6\text{CH}_2$); 7.32-7.43 (m, 3H), 7.81-7.89 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.52$, 9.28 (2 \times CH_3); 24.02, 25.26, 29.49, 30.92 (4 \times CH_2), 37.05 ($^9\text{CH}_2$); 52.68 ($^{6a'}\text{CH}$); 71.20 ($^6\text{CH}_2$); 91.84 ($^{9a'}\text{C}$); 98.85 (^3C); 128.09(C_o , Ph); 128.26 (C_m , Ph); 130.07(C_p , Ph); 132.00 (C_i , Ph); 168.49 (^1C);

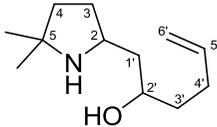
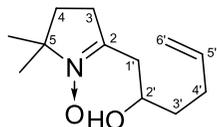
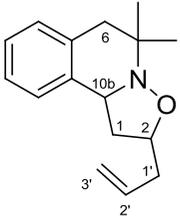
149b		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.70-2.20 (m, 12H)(6×CH ₂); 1.60-1.69 (m, 1H)(⁹ CH ₂); 2.36-2.43 (m, 1H)(⁹ CH ₂); 3.28-3.37 (m, 1H)(^{6a'} CH); 3.42 (t $J_f=8.5$, 1H), 4.07 (t $J_f=8.5$, 1H)(^{6'} CH ₂); 7.34-7.44 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 24.62, 24.73, 25.15, 29.73, 33.74, 35.63 (6×CH ₂), 39.90 (⁹ CH ₂); 52.08 (^{6a'} CH); 71.58 (^{6'} CH ₂); 92.34 (^{9a'} C); 102.79 (^{3'} C); 128.10 (C _o , Ph); 128.28 (C _m , Ph); 130.23 (C _p , Ph); 131.62 (C _i , Ph); 167.99 (¹ C);
149c		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.48-2.20 (m, 16H)(8×CH ₂); 3.21-3.31 (m, 1H)(^{6a'} CH); 3.42 (t $J_f=8$, 1H), 4.03 (t $J_f=8$, 1H)(^{6'} CH ₂); 7.35-7.46 (m, 3H), 7.85-7.92 (m, 2H)(Ph);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 23.32, 23.62, 25.21, 25.56, 29.47, 31.81, 37.11, 38.51 (8×CH ₂); 52.53 (^{6a'} CH); 71.12 (^{6'} CH ₂); 91.71 (^{9a'} C); 95.26 (^{3'} C); 128.15 (C _o , Ph); 128.32 (C _m , Ph); 130.18 (C _p , Ph); 131.95 (C _i , Ph); 168.65 (¹ C);
150a		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.91 (t $J_f=7.5$, 3H, CH ₃), 1.01 (t $J_f=7.5$, 3H, CH ₃), 1.68-1.85 (m, 6H, 3×CH ₂), 1.62, 1.90 (каждый qAB $J_q=7.5$ $J_{AB}=14.8$, 2H, CH ₂ Me), 1.94-2.04, 2.10-2.20 (каждый m, 2H, ⁹ CH ₂), 2.49-2.59 (m, 1H, ⁶ CH), 3.60 (dd $J_{d1}=4$ $J_{d2}=11.7$, 1H), 3.80 (dd $J_{d1}=2$ $J_{d2}=11.7$, 1H) (¹⁰ CH ₂), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.56-7.63 (m, 2H) (Ph);	(100 MHz, CDCl ₃) δ = 8.29, 8.31 (2×Me), 22.93, 26.31, 31.21, 33.65 (4×CH ₂); 41.89 (⁹ CH ₂); 46.38 (⁶ CH); 61.17 (¹⁰ CH ₂); 81.68 (⁵ C); 92.54 (² C); 127.59 (C _o , Ph); 127.96 (C _m , Ph); 129.26(C _p , Ph); 133.16 (C _i , Ph); 171.19 (⁴ C);
150b		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.56-2.10 (m, 13H)(6×CH ₂ , 1/2 ⁹ CH ₂); 2.14-2.21 (m, 1H)(⁹ CH ₂); 2.45-2.55 (m, 1H)(⁶ CH); 3.58 (dd $J_{d1}=4.3$ $J_{d2}=11.7$, 1H), 3.78 (dd $J_{d1}=2$ $J_{d2}=11.7$, 1H)(¹⁰ CH ₂); 7.32-7.40 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 2H) (Ph);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 23.28, 24.01, 24.12, 26.38, 41.29, 41.69, 41.93 (7×CH ₂); 46.46 (⁶ CH); 61.38 (¹⁰ CH ₂); 81.92 (⁵ C); 97.40 (² C); 127.93 (C _o , Ph); 128.27 (C _m , Ph); 129.57 (C _p , Ph); 133.26 (C _i , Ph); 170.79 (⁴ C);
150c		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 1.39-1.90 (m, 14H, 7×CH ₂), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H) (⁴ CH ₂), 2.50-2.59 (m, 1H, ⁶ CH), 3.58 (dd $J_{d1}=4$ $J_{d2}=11.8$, 1H), 3.79 (dd $J_{d1}=2$ $J_{d2}=11.8$, 1H) (¹⁰ CH ₂), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H) (Ph);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 23.05, 23.18, 23.42, 25.09, 26.14, 39.75, 39.99 (⁸ CH ₂ , ⁷ CH ₂ , 5×(CH ₂) спиро-циклогексан), 42.73 (⁹ CH ₂), 46.45 (⁶ CH), 61.36 (¹⁰ CH ₂), 81.70 (⁵ C), 89.25 (² C), 127.93 (C _o , Ph), 128.25 (C _m , Ph), 129.60 (C _p , Ph), 133.39 (C _i , Ph), 170.88 (⁴ C);

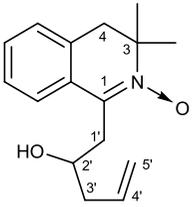
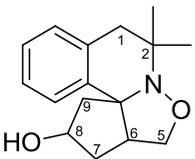
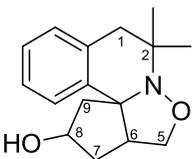
152a		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (t J=7.5, 3H, CH₃), 0.97 (t J=7.5, 3H, CH₃), 1.46 (s, 3H, OCCH₃); 1.49 (s, 9H, ^tBu), 1.52 (s, 3H, OCCH₃), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 5H), 2.34-2.42 (m, 1H) (5×CH₂), 2.98-3.07 (m; 1H, ⁶CH), 3.76 (dd $J_{d1}=7$ $J_{d2}=11$, 1H), 3.87 (dd $J_{d1}=6$ $J_{d2}=11$, 1H) (¹⁰CH₂), 7.36-7.39 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 9.18, 9.33 (2×CH₃CH₂), 27.75 (2×CH₃CH₂), 24.75, 25.68, 27.87 (2×CH₃, ^tBu), 23.38, 28.46, 29.00 (3×CH₂), 50.71 (⁶CH), 62.23 (¹⁰CH₂), 81.14, 82.44, 84.97 (³C, <u>C</u>Me₃, <u>C</u>Me₂), 97.03 (²C), 172.92, 173.53 (⁴C, C=O); 127.83 (C_o, Ph), 128.08 (C_m, Ph), 129.19 (C_p, Ph), 134.97 (C_i, Ph);</p>
152b		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, ^tBu), 1.49 (s, 3H, CH₃), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 5H), 1.83-1.96 (m, 2H); 2.00-2.09 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H) (7×CH₂), 3.29-3.39 (m, 1H, ⁶CH), 3.62 (dd $J_{d1}=4$ $J_{d2}=12$, 1H), 3.78 (dd $J_{d1}=8$ $J_{d2}=12$, 1H, ¹⁰CH₂), 7.29-7.36 (m, 3H), 7.45-7.50 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 22.41, 23.13, 23.28, 27.99, 29.64, 33.94 (5×CH₂); 24.52, 24.97, 27.73 (2×CH₃, ^tBu), 38.07 (⁹CH₂), 49.20 (⁶CH), 63.28 (¹⁰CH₂), 81.33, 82.20, 87.28 (⁵C, <u>C</u>Me₃, <u>C</u>Me₂), 104.28 (²C), 127.75 (C_o, Ph), 128.09 (C_m, Ph), 128.94 (C_p, Ph), 135.19 (C_i, Ph), 170.97 (⁴C), 171.88 (C=O);</p>
152c		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 9H, ^tBu), 1.53 (s, 3H, CH₃), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 1H), 1.57-1.93 (m, 10H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H) (7×CH₂), 2.87 (ddd $J_{d1}=6$ $J_{d1}=7.5$ $J_{d3}=9.5$, 1H ⁶CH), 3.65 (dd $J_{d1}=6$ $J_{d2}=12$, 1H), 3.80 (dd $J_{d1}=7.5$ $J_{d2}=12$, 1H) (¹⁰CH₂), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.51-7.55 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 24.60, 25.27, 27.82 (2×CH₃, ^tBu); 22.91, 23.46, 23.98, 25.64, 28.21 (⁸CH₂, ⁷CH₂, 3×CH₂ спиро-циклогексан), 30.11, 33.97 (2×CH₂ спиро-циклогексан), 37.94 (⁹CH₂), 49.73 (⁶CH), 63.04 (¹⁰CH₂), 81.23, 82.27, 85.79 (⁵C, <u>C</u>Me₃, <u>C</u>Me₂); 95.24 (²C), 127.91 (C_o, Ph), 128.03 (C_m, Ph), 128.99 (C_p, Ph), 135.36 (C_i, Ph), 172.61, 172.83 (C=O, ⁴C);</p>
153		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 1.28-1.44 (m, 5H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.78-2.03 (m, 7H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 4.83-4.91 (m, 2H, ^{6'}CH₂), 5.66 (tdd $J_i=7$, $J_{d1}=10$, $J_{d2}=17$, 1H, ^{5'}CH), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 22.94, 23.48, 24.46, 24.52, 28.19, 32.80, 34.75 (2×CH₂, ^{1'}CH₂), 101.30 (²C), 114.46 (^{6'}CH₂), 127.36 (C_o, Ph), 128.54 (C_m, Ph), 130.38 (C_p, Ph), 132.70 (C_i, Ph), 137.92 (^{5'}CH), 139.24 (⁵C), 166.49 (⁴C);</p>

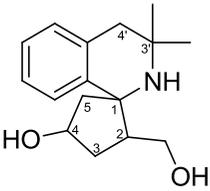
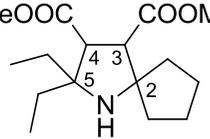
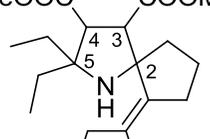
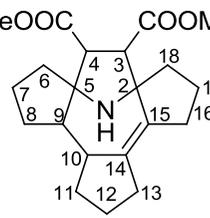
155		<p>(300 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.03 (s, 9H, ^tBu), 1.57 (dddd $J_{d1}=5$ $J_{d2}=7$ $J_{d3}=9$ $J_{d4}=14$, 1H), 1.77 (dddd $J_{d1}=6$ $J_{d2}=7.5$ $J_{d3}=8$ $J_{d4}=13.5$, 1H), 1.92 (td $J_{i1}=10$ $J_{i2}=12$, 1H), 2.02-2.25 (m, 2H), 2.61 (ddd $J_{d1}=4.5$ $J_{d2}=7$ $J_{d3}=12$, 1H), 4.07 (dddd $J_{d1}=4.5$ $J_{d2}=5$ $J_{d3}=7.5$ $J_{d4}=10$, 1H), 4.94 (ddt $J_{d1}=2$ $J_{d2}=10$ $J_{i1}=1$, 1H), 5.01 (ddt $J_{d1}=2$ $J_{d2}=17$ $J_{i1}=1.5$, 1H) (^{4'}CH₂), 5.80 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=17$ $J_{i1}=7$, 1H) (^{3'}CH), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 26.03 (^tBu), 30.67 (^{2'}CH₂), 32.97 (^{1'}CH₂), 48.88 (^{4'}CH₂), 60.11 (^tBu), 63.74, 78.00 (^{3'}CH₂, ^{5'}CH₂), 114.74 (^{3'}CH₂), 1380.3 (^{4'}CH₂), 126.61 (C_o, Ph), 126.65 (C_m, Ph), 128.18 (C_p, Ph), 144.19 (C_i, Ph);</p>
157		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.977 (s, 9H, ^tBu); 1.36-1.45 (m, 1H); 1.47-1.58 (m, 3H); 1.59-1.68 (br, 2H); 2.04-2.22 (m, 2H); 3.85-3.91 (m, 1H); 3.94 (dd $J_{d1}=9.6$ $J_{d2}=3.9$, 1H); 4.91 (dd $J_{d1}=10.1$ $J_{d2}=1.5$, 1H); 4.99 (dd $J_{d1}=17.2$ $J_{d2}=1.5$, 1H); 5.81 (ddt $J_{d1}=17.2$ $J_{d2}=10.1$ $J_{i1}=6.6$, 1H); 7.14-7.22 (m, 3H); 7.27-7.33 (m, 2H);</p>	
165a		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.12 (s, 9H), 1.13 (s, 9H) (2×^tBu), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.61-1.71 (m, 1H) (⁷CH₂), 1.97 (ddd $J_{d1}=12$ $J_{d2}=6$ $J_{d3}=4$, 1H), 2.17 (ddd $J_{d1}=12$ $J_{d2}=9.5$ $J_{d3}=9$, 1H) (³CH₂), 2.01-2.13 (m, 2H, ⁸CH₂), 2.74 (t $J=9.5$, 1H), 3.37 (dd $J_{d1}=10$ $J_{d2}=6$, 1H) (⁶CH₂), 3.41 (dt $J_{d1}=9.5$ $J_{i1}=4$, 1H) (^{3a}CH), 3.65 (dd $J_{d1}=6$ $J_{d2}=4$, 1H, ⁴CH), 3.83 (dt $J_{d1}=9$ $J_{i1}=6$, 1H, ⁵CH), 4.13 (dq $J_{d1}=9$ $J_{q1}=6$, 1H, ²CH), 4.91 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=2$ $J_{i1}=1$, 1H), 4.97 (dq $J_{d1}=17$ $J_{q1}=2$, 1H) (¹⁰CH₂), 5.75 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_{i1}=6$, 1H, ⁹CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 28.29, 28.65 (2× C(CH₃)₃), 30.44 (⁸CH₂), 32.25 (⁷CH₂), 40.14 (³CH₂), 58.77 (⁶CH₂), 69.35 (^{3a}CH), 73.67, 73.59 (2× C(CH₃)₃), 74.67 (²CH), 75.21 (⁵CH), 81.69 (⁴CH), 114.72 (¹⁰CH₂), 137.77 (⁹CH);</p>

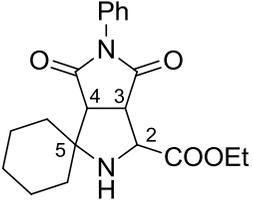
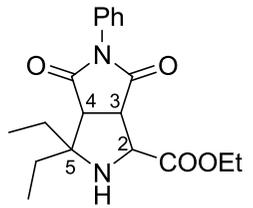
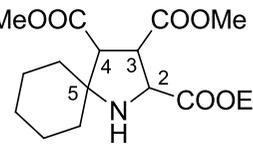
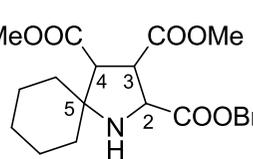
166		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.13 (s, 9H), 1,15 (s, 9H) (2×^tBu), 1.45 (dddd $J_{d1}=15$ $J_{d2}=9.5$ $J_{d3}=6$ $J_{d4}=5$, 1H), 1.56 (ddd $J_{d1}=14.5$ $J_{d2}=7$ $J_{d3}=3.5$, 1H), 1.62 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9$ $J_{d3}=8$ $J_{d4}=6$, 1H) 1.77 (ddd $J_{d1}=14.5$ $J_{d2}=9.5$ $J_{d3}=3$, 1H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.76 (dd $J_{d1}=12$ $J_{d2}=4.5$, 1H), 3.05 (dd $J_{d1}=12$ $J_{d2}=6$, 1H), 3.13 (dt $J_d=9.5$ $J_f=4$, 1H), 3.60 (dd $J_{d1}=4$ $J_{d2}=3$, 1H), 3.80 (ddd $J_{d1}=5.6$ $J_{d2}=4$ $J_{d3}=2.5$, 1H), 3.83 (dd $J_{d1}=5$ $J_{d2}=3$, 1H), 3.62-4.03 (уширенный, 2H), 4.91 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=2$ $J_f=1$, 1H), 4.99 (ddd $J_{d1}=17$ $J_{d2}=3.5$ $J_{d3}=1.5$, 1H) (⁶CH₂), 5.81 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_{d3}=6.5$, 1H, ⁵CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 28.46, 28.78 (2× C(CH₃)₃), 30.44 (⁴CH₂), 35.75, 36.13 (¹CH₂, ³CH₂), 52.36(⁵CH₂), 62.11, 69.01, 79.29, 82.72 (²CH, ³CH, ⁴CH, ²CH), 73.59 (2× C(CH₃)₃), 114.29 (⁶CH₂), 138.65 (⁵CH);</p>
168		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1,16 (s, 9H), 1,17 (s, 9H) (2×^tBu), 1.47 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9.5$ $J_{d3}=6.5$ $J_{d4}=4.5$, 1H), 1.63 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9$ $J_{d3}=8.5$ $J_{d4}=5.5$, 1H), 1.91 (ddd $J_{d1}=14.5$ $J_{d2}=8.5$ $J_{d3}=4.5$, 1H), 2.0 (ddd $J_{d1}=14.5$ $J_{d2}=10.5$ $J_{d3}=3.5$, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.76 (dd $J_{d1}=1.5$ $J_{d2}=1.5$, 1H), 3.90 (tdd $J_f=8.5$ $J_{d1}=4.5$ $J_{d2}=4$, 1H), 3.96 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=4.5$ $J_f=1.5$, 1H), 4.37 (dd $J_{d1}=1.5$ $J_{d2}=1.5$, 1H), 4.31-4.71 (уширенный, 1H), 4.91 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=2$ $J_f=1$, 1H), 4.99 (ddd $J_{d1}=17$ $J_{d2}=3.5$ $J_{d3}=1.5$, 1H), 5.80 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_f=6.5$, 1H), 6.88 (d $J_d=2.5$, 1H);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 28.12, 28.34 (2×C(CH₃)₃), 30.10, 35.81, 39.10 (¹CH₂, ³CH₂, ⁴CH₂), 67.07 (²CH₂), 74.85 (C(CH₃)₃), 77.25 (²CH₂), 77.99, 78.90 (³CH₂, ⁴CH₂), 114.52 (⁶CH₂), 135.73 (⁵CH₂), 138.37 (⁵CH);</p>

173		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 1.15$ (s, 9H), 1.15 (s, 9H) (2×^tBu), 1.44 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9.5$ $J_{d3}=6.5$ $J_{d4}=4.5$, 1H), 1.52-1.64 (m, 3H), 1.67 (ddt $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=8.5$ $J_f=6.5$, 1H), 1.74 (ddd $J_{d1}=14$ $J_{d2}=10$ $J_{d3}=4$, 1H), 1.96-2.13 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.23 (ddd $J_{d1}=12.5$ $J_{d2}=7$ $J_{d3}=4.5$, 1H), 3.06-3.11(m, 1H, ⁶CH), 3.50 (dt $J_d=9.5$ $J_f=4$, 1H, ^{3a}CH), 3.70 (dd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=5.5$, 1H), 3.70 (t $J_f=2.5$, 1H)(⁴CH, ⁵CH), 3.97 (dddd $J_{d1}=9.5$ $J_{d2}=8$ $J_{d3}=4.5$ $J_{d2}=2$, 1H, ²CH), 4.14 (ddt $J_{d1}=8.5$ $J_{d2}=6.5$ $J_f=4$, 1H, ²CH), 4.97-5.01 (m, 4H), 5.70-5.84 (m, 2H)</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 28.55$, 29.16 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 30.35, 32.08, 36.32, 36.39 (⁴CH₂, ³CH₂, ¹CH₂, ²CH₂), 40.77 (³CH₂), 64.99 (⁶CH), 67.86 (²CH), 68.99 (^{3a}CH), 73.81, 74.38 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 74.74 (²CH), 78.48 (⁵CH), 82.09 (⁴CH), 114.13, 114.95 (2×CH=<u>CH</u>₂), 137.52, 138.69 (2×CH=<u>CH</u>₂);</p>
174		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 1.17$ (s, 9H), 1.23 (s, 9H) (2×^tBu), 1.41-1.69 (m, 4H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 2H), 2.47 (dd $J_{d1}=14.5$ $J_{d2}=8.5$, 1H), 2.73 (d $J_d=14.5$, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.85-3.93 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.89-5.03 (m, 4H), 5.74-5.85 (m, 2H);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 28.15$, 28.43 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 29.69, 30.07, 34.48, 35.72, 36.43, 39.95 (^{4''}CH₂, ^{3''}CH₂, ⁴CH₂, ³CH₂, ^{1''}CH₂, ¹CH₂), 67.14, 67.65 (^{2''}CH, ²CH), 74.88, 75.86 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 76.33 (⁴CH), 78.08 (³CH), 81.45 (⁵CH), 114.50 (2×CH=<u>CH</u>₂), 138.18, 138.27 (2×CH=<u>CH</u>₂), 146.62 (²C);</p>
175		<p>(300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 1.23$ (s, 9H), 1.30 (s, 9H) (2×^tBu), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 1H), 1.92 (ddd $J_{d1}=14$ $J_{d2}=9$ $J_{d3}=4.5$, 1H), 2.07 (ddd $J_{d1}=14$ $J_{d2}=11$ $J_{d3}=3.5$, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.23-2.31 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.89-4.00 (m, 1H), 4.13 (dd $J_{d1}=11$ $J_{d2}=4.5$, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.59-4.72 (уширенный, 1H), 4.94-5.12 (m, 4H), 5.78-5.94 (m, 2H), 6.44 (d $J_d=16$, 1H), 6.83 (dt $J_d=16$ $J_f=6.5$, 1H);</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 28.21$, 28.34 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 29.90, 32.23, 32.67, 35.52, 39.39 (^{4''}CH₂, ^{3''}CH₂, ⁴CH₂, ³CH₂, ^{1''}CH₂), 66.84 (^{2''}CH), 74.26, 74.82 (2×C(<u>CH</u>₃)₃), 75.89 (⁴CH), 77.96 (³CH), 79.02 (⁵CH), 114.03, 114.089 (2×CH=<u>CH</u>₂), 117.31 (²CH), 137.07, 138.28 (2×CH=<u>CH</u>₂), 140.97 (¹CH), 141.97 (²C);</p>
177		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 0.96$ (s, 3H), 1.22 (s, 3H) (2×CH₃), 1.35-1.52 (m, 3H), 1.57-1.70 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 4H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.85 (ddt $J_{d1}=10$ $J_{d2}=2$ $J_f=1$, 1H), 4.92 (dq $J_d=17$ $J_q=2$, 1H) (⁴CH₂), 5.71 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_f=6$, 1H, ³CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 23.76$, 26.67 (2×CH₃), 30.31, 31.42, 33.62, 36.66, 42.72 (²CH₂, ¹CH₂, ⁵CH₂, ⁴CH₂, ³CH₂), 64.10 (^{3a}CH), 68.88 (C(<u>CH</u>₃)₂), 76.55 (²CH), 114.40 (CH=<u>CH</u>₂), 137.91 (CH=<u>CH</u>₂);</p>

178		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.07 (s, 3H), 1.12 (s, 3H) (2×CH₃), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 4H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.06-4.39 (уширенный, 2H), 4.83 (d $J_d=10$, 1H), 4.92 (d $J_d=17$, 1H), 5.74 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_f=6$, 1H);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 28.27, 29.86 (2×CH₃), 29.25, 29.69, 36.85, 38.91, 39.01 (^{3'}CH₂, ^{4'}CH₂, ³CH₂, ⁴CH₂, ^{1'}CH₂), 55.53 (²CH), 58.94 (<u>C</u>(CH₃)₂), 68.33 (^{2'}CH), 114.04 (CH=<u>CH</u>₂), 138.60 (<u>CH</u>=CH₂);</p>
179		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) (2×CH₃), 1.45 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9$ $J_{d3}=6$ $J_{d4}=5$, 1H), 1.56 (dddd $J_{d1}=13.5$ $J_{d2}=9$ $J_{d3}=8$ $J_{d4}=6$, 1H), 1.96 (t, $J_f=7.5$, 2H), 2.02-2.11 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.48-2.66 (m, 4H), 3.85-3.91 (m, 1H), 4.88 (dd $J_{d1}=10$ $J_{d2}=1$, 1H), 4.96 (ddd $J_{d1}=17$ $J_{d2}=3.5$ $J_{d3}=1.5$, 1H), 5.59-5.68 (уширенный, 1H), 5.75 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_f=6.5$, 1H);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 25.18, 25.21 (2×CH₃), 29.21, 29.77, 32.29, 35.33, 36.93 (^{3'}CH₂, ^{4'}CH₂, ⁴CH₂, ³CH₂, ^{1'}CH₂), 69.46 (²CH), 73.58 (<u>C</u>(CH₃)₂), 114.53 (CH=<u>CH</u>₂), 138.11 (<u>CH</u>=CH₂), 145.20 (²C);</p>
185		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.02 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)(2×CH₃), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 3H)(2×CH₂), 2.33 (d $J_d=16$, 1H), 3.10 (d $J_d=16$, 1H)(⁶CH₂), 3.75-3.85 (m, 1H, уширен), 4.54-4.61 (m, 1H, уширен) (²CH, ^{10b}CH), 5.00 (d $J_d=10$, 1H), 5.06 (d $J_d=17$, 1H)(^{3'}CH₂), 5.75 (ddt $J_{d1}=17$ $J_{d2}=10$ $J_f=7$, 1H)(^{2'}CH), 7.01-7.19 (m, 4H)(4×_{Ar}CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 24.82, 27.69 (2×CH₃), 34.34, 39.54, 43.35 (3×CH₂), 56.02 (<u>C</u>(CH₃)₂), 59.40, 74.71 (²CH, ^{10b}CH), 116.77 (³CH₂), 134.49 (²CH), 125.78, 126.16, 126.21, 128.64 (4×_{Ar}CH), 134.42, 135.45 (2×_{Ar}C);</p>

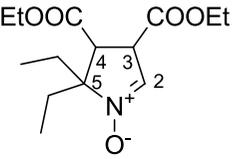
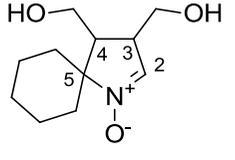
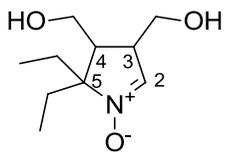
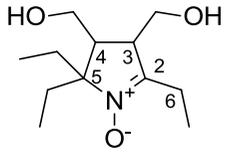
186		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.33 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)(2×CH₃), 2.33 (ddd J_{d1}=6.9 J_{d2}=7.2 J_{d3}=13.5, 1H), 2.39 (ddd J_{d1}=6.3 J_{d2}=6.3 J_{d3}=13.5, 1H)(³CH₂), 2.95 (d J_{d1}=16, 1H), 3.08 (d J_{d1}=16, 1H)(⁴CH₂), 2.95 (dd J_{d1}=2.7 J_{d2}=13.7, 1H), 3.34 (dd J_{d1}=9.5 J_{d2}=13.7, 1H)(¹CH₂), 4.12 (dddd J_{d1}=2.7 J_{d2}=6.3 J_{d3}=6.3 J_{d4}=9.5, 1H)(²CH), 5.11 (dd J_{d1}=2 J_{d2}=10, 1H), 5.12 (dd J_{d1}=2 J_{d2}=17, 1H)(⁵CH₂), 5.33-6.14 (уширенный, 1H)(OH), 5.91 (dddd J_{d1}=6.9 J_{d2}=7.2 J_{d3}=10 J_{d4}=17, 1H)(⁴CH), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.26-2.29 (m, 3H)(4×_{Ar}CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 24.07, 24.82 (2×CH₃), 33.94, 41.41, 43.11 (3×CH₂), 65.92 (C(CH₃)₂), 72.21 (²CH), 117.61 (⁵CH₂), 134.53 (⁴CH), 124.01, 127.27, 127.79, 129.27 (4×_{Ar}CH), 128.85, 130.60 (2×_{Ar}C), 144.02 (¹C);</p>
187a		<p>500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.16 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)(2×CH₃), 2.00 (td J_d=1.7 J_d=14.1, 1H), 2.17 (ddd J_{d1}=4.5 J_{d2}=9.5 J_{d3}=14.1, 1H)(⁷CH₂), 2.11 (dd J_{d1}=4.3 J_{d2}=14.5, 1H), 2.59 (dd J_{d1}=2.4 J_{d2}=14.5, 1H)(⁹CH₂), 2.32 (d J_d=16, 1H), 3.16 (d J_d=16, 1H)(¹CH₂), 3.11 (dddd J_{d1}=1.7 J_{d2}=7.1 J_{d3}=9.3 J_{d4}=9.7, 1H)(⁶CH), 3.75 (dd J_{d1}=6.7 J_{d2}=8.1, 1H), 4.12 (dd J_{d1}=8.1 J_{d2}=9.3, 1H)(⁵CH₂), 4.49 (уширен, t J_f=4.4, 1H)(⁸CH), 5.02-5.23 (уширенный, 1H)(OH), 7.00-7.21 (m, 4H)(4×_{Ar}CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 26.16, 29.42 (2×CH₃), 34.35, 40.84, 48.13 (3×CH₂), 56.13, 77.52 (2×C), 59.41 (⁶CH), 72.77 (⁵CH₂), 76.43 (⁸CH), 126.28, 126.57, 126.80, 129.12 (4×_{Ar}CH), 133.46, 138.85 (2×_{Ar}C);</p>
187b		<p>500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.04 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)(2×CH₃), 1.95 (dd J_{d1}=7.2 J_{d2}=13.7, 1H), 2.62 (dd J_{d1}=6.0 J_{d2}=13.7, 1H)(⁹CH₂), 1.96 (td J_f=8.1 J_d=12.8, 1H), 2.07 (ddd J_{d1}=4.0 J_{d2}=5.6 J_{d3}=12.8, 1H)(⁷CH₂), 2.27 (d J_d=16.0, 1H), 3.11 (d J_d=16.0, 1H)(¹CH₂), 3.01 (dq J_d=4.0 J_q=8.2, 1H)(⁶CH), 3.42 (t J_f=8.0, 1H), 3.98 (t J_f=8.3, 1H)(⁵CH₂), 4.72 (dddd J_{d1}=5.6 J_{d2}=6.0 J_{d3}=7.2 J_{d4}=8.1, 1H)(⁹CH₂), 1.68-2.12 (уширенный, 1H)(OH), 6.94-7.42 (m, 4H)(4×_{Ar}CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 25.50, 28.74 (2×CH₃), 34.56, 39.60, 50.27 (3×CH₂), 55.90, 74.03 (2×C), 58.92 (⁶CH), 70.88 (⁵CH₂), 73.58 (⁸CH), 126.01, 126.92, 127.02, 128.71 (4×_{Ar}CH), 133.12, 140.78 (2×_{Ar}C);</p>

188		<p>500 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)(2×CH₃), 1.98-2.04 (m, 1H)(²CH), 2.26-2.36 (m, 2H)(³CH₂), 2.37-2.40 (m, 2H)(⁵CH₂), 2.57 (d $J_d=16.0$, 1H), 2.97 (d $J_d=16.0$, 1H)(⁴CH₂), 3.52 (dd $J_{d1}=2.3$ $J_{d2}=12.0$, 1H), 3.61 (dd $J_{d1}=2.8$ $J_{d2}=12.0$, 1H)(CH₂OH), 4.56-4.61 (m, 1H)(⁴CH), 6.15-6.60 (уширенный, 3H), 7.02-7.22 (m, 4H)(4×_{Ar}CH)</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃): δ = 24.68, 30.76 (2×CH₃), 35.74, 41.75 (2×CH₂), 50.67, 50.73, 67.99 (CH₂, 2×C), 53.35 (²CH₂), 59.75 (CH₂OH), 71.17 (⁴CH), 124.68, 126.36, 126.43, 128.85 (4×_{Ar}CH), 134.04, 136.38 (2×_{Ar}C);</p>
195a		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.91 (t $J_f=7.4$, 3H)(2×Me), 1.18-1.30 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 5H), 1.51-1.73 (m, 6H), 1.95-2.06 (m, 1H)(6×CH₂, NH), 3.30 (d $J_d=11.6$, 1H), 3.43 (d $J_d=11.6$, 1H)(³CH, ⁴CH), 3.63 (s, 3H), 3.64 (s, 3H)(2×Me);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.75, 8.17 (2×Me), 23.43, 24.15, 29.03, 30.52, 37.61, 40.90 (6×CH₂), 51.53, 51.56, 54.55, 55.51 (2×OMe, ³CH, ⁴CH), 65.30, 69.84 (²C, ⁵C), 172.62, 172.88 (2×COO);</p>
195b		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.00 (t $J_f=7.5$, 3H)(2×Me), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.55-2.29 (m, 15H), 2.33-2.42 (m, 1H)(9×CH₂, NH), 3.50 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)(2×OMe), 3.56 (s, 2H)(³CH, ⁴CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.75, 8.28 (2×Me), 22.33, 25.21, 27.75, 27.96, 29.30, 30.92, 32.79, 33.84, 48.78 (9×CH₂), 51.40, 51.56, 56.11, 60.17 (2×OMe, ³CH, ⁴CH), 66.94, 72.09 (²C, ⁵C), 135.39, 136.67 (C=C), 172.55, 173.15 (2×COO);</p>
197		<p>(600 MHz, CDCl₃): δ = 1.08-1.16 (m, 1H), 1.35-1.48 (m, 3H), 1.49-1.57 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 3H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.58-2.80 (уширенный, 1H), 3.19 (d $J_d=3.1$, 1H), 3.44 (d $J_d=3.1$, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.66 (s, 3H);</p>	<p>(150 MHz, CDCl₃): δ = 21.01, 24.07, 25.32, 30.09, 32.39, 33.87, 34.34, 36.38, 40.89 (9×CH₂), 45.95, 51.49, 51.59, 55.023, 59.89, 60.40 (2×OMe, ³CH, ⁴CH, ⁹CH, ¹⁰CH), 76.06, 76.13 (²C, ⁵C), 133.51, 137.49 (C=C), 172.78, 175.37 (2×COO);</p>

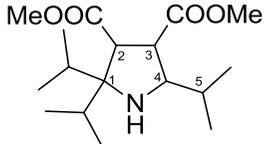
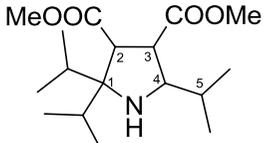
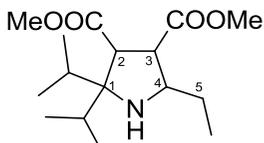
208		<p>(300 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.31 (t $J_f=7.2$, 3H) (CH₃), 1.27-1.80 (m, 9H), 1.92-2.04 (m, 1H) (5×CH₂), 2.11-2.21 (уширенный, 1H) (NH), 3.12 (d $J_d=7.8$, 1H) (⁴CH), 3.67 (dd $J_{dl}=7.8$ $J_{d2}=7.7$, 1H) (³CH), 4.14 (уширенный, d $J_d=7.7$, 1H) (²CH), 4.26 (dd $J_{dl}=10.8$ $J_{d2}=7.2$, 1H), 4.28 (dd $J_{dl}=10.8$ $J_{d2}=7.2$, 1H) ABX (OCH₂), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H) (Ph);</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 13.97 (Me), 22.34, 23.07, 25.41, 34.81, 37.22 (5×CH₂), 50.43, 55.21, 61.09 (⁴CH, ³CH, ²CH), 61.70, 66.09 (OCH₂, ⁵C), 126.35, 128.56, 129.01 (<i>o</i>-CH_{ar}, <i>p</i>-CH_{ar}, <i>m</i>-CH_{ar}), 131.51 (<i>i</i>-C_{ar}), 170.50 (COOEt), 174.72, 175.04 (O=CNC=O);</p>
209		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.91 (t $J_f=7.2$, 3H), 1.02 (t $J_d=7.4$, 3H) (2×Me), 1.30 (t $J_f=7.1$, 3H) (Me), 1.49-1.59 (m, 3H), 1.81-1.89 (m, 1H) (2×CH₂), 2.18-2.23 (уширенный, 1H) (NH), 3.17 (d $J_d=7.9$, 1H) (⁴CH), 3.67 (t, $J_f=7.9$, 1H) (³CH), 4.10-4.16 (уширенный, 1H) (²CH), 4.21-4.30 (m, 2H) (OCH₂), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 8.84, 9.92 (2×Me), 15.05 (Me), 28.12, 30.13 (2×CH₂), 51.82, 55.00 (⁴CH, ³CH), 62.24 (²CH), 62.82 (OCH₂), 70.74 (⁵C), 127.40, 129.67, 130.11 (<i>o</i>-CH_{ar}, <i>p</i>-CH_{ar}, <i>m</i>-CH_{ar}), 132.55 (<i>i</i>-C_{ar}), 171.64 (COOEt), 175.91, 176.14 (O=CNC=O);</p>
210a		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.27 (t $J_f=7.0$, 3H)(Me), 1.14-1.29 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 7H)(5×CH₂), 2.30-2.42 (уширен, 1H) (NH), 3.00 (d $J_d=8.4$, 1H)(⁴CH), 3.59 (dd $J_{dl}=8.4$ $J_{d2}=8.0$, 1H)(³CH), 3.70 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)(2×OMe), 4.05 (d $J_d=8.0$, 1H)(²CH), 4.16-4.27 (m, 2H)(OCH₂);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 13.97 (Me), 22.08, 22.72, 25.31, 33.23, 37.51 (5×CH₂), 51.00, 51.74, 52.19, 58.64 (2×Me, ⁴CH, ³CH), 61.30 (OCH₂), 61.54 (²CH), 65.52 (⁵C), 171.99, 172.60, 172.79 (3×COO);</p>
210b		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 1.12-1.25 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 1H), 1.45-1.64 (m, 7H)(5×CH₂), 2.29-2.37 (уширен, 1H) (NH), 2.99 (d $J_d=8.4$, 1H) (⁴CH), 3.58 (s, 3H), 3.66 (s, 3H) (2×Me), 3.60 (уширен, t $J_f=8.3$, 1H) (³CH), 4.09 (d $J_d=8.1$, 1H) (²CH), 5.13 (d $J_d=12.2$, 1H), 5.20 (d $J_d=12.2$, 1H) (CH₂Ph), 7.27-7.33 (m, 5H) (Ph);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 22.01, 22.69, 25.27, 33.23, 37.47 (5×CH₂), 50.89, 51.75, 52.16, 58.57 (2×Me, ⁴CH, ³CH), 61.51 (²CH), 65.47 (⁵C), 66.98 (CH₂Ph), 128.07, 128.15, 128.34 (<i>o</i>-CH_{ar}, <i>p</i>-CH_{ar}, <i>m</i>-CH_{ar}), 135.24 (<i>i</i>-CH_{ar}), 171.90, 172.50, 172.70 (3×COO);</p>

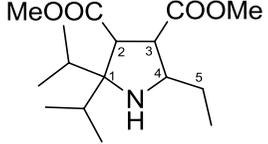
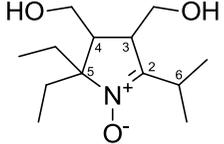
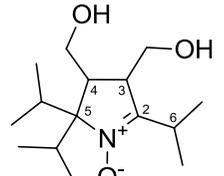
210c		<p>(500 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.93 (t $J_f=7.3$, 3H)(2×Me), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H)(2×CH₂), 2.22-2.32 (уширен, 1H)(NH), 3.21 (d $J_d=8.8$, 1H)(⁴CH), 3.61 (t $J_t=8.7$, 1H)(³CH), 3.59 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)(2×OMe), 4.05 (d $J_d=8.7$, 1H)(²CH), 5.12-5.25 (AB, 2H), 7.29-7.36 (m, 5H)(Bn);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃): δ = 7.71, 7.82, 27.79, 29.42 (2×Et), 51.46, 51.61, 52.01, 55.16 (2×Me, ⁴CH, ³CH), 61.67 (²CH), 66.91 (CH₂Ph), 68.33 (⁵C), 128.05, 128.11, 128.29, 135.22 (Ph), 172.01, 172.18, 172.52 (3×COO);</p>
210d		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.81 (t $J_f=7.5$, 3H), 0.87 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.09 (t $J_f=7.1$, 3H), 1.19 (t $J_f=7.1$, 3H)(4×Me), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H)(2×CH₂), 2.34-2.42 (уширенный, 1H)(NH), 3.13 (d $J_d=8.6$, 1H)(⁴CH), 3.53 (t $J_t=8.5$, 1H)(³CH), 4.02 (d $J_d=8.4$, 1H)(²CH), 3.97-4.14 (m, 4H)(2×OCH₂), 5.09-5.17 (AB, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H)(Bn);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.72, 7.75, 13.69, 13.79 (4×Me), 27.47, 29.26 (2×CH₂), 51.58, 55.16 (⁴CH, ³CH), 60.50, 60.89 (2×OCH₂), 61.39 (²CH), 66.76 (CH₂Ph), 68.25 (⁵C), 127.88, 127.98, 128.18, 135.11 (Ph), 171.51, 172.00, 172.21 (3×COO);</p>
211b		<p>(500 MHz, CDCl₃): δ = 1.27-1.37 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 2H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H)(5×CH₂), 3.68 (d $J_d=8.7$, 1H) (⁴CH), 4.33 (dq $J_d=11.2$ $J_q=7.1$, 1H), 4.39 (dq $J_d=11.2$ $J_q=7.1$, 1H) (OCH₂), 4.56 (d $J_d=8.7$, 1H) (³CH), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H) (Ph);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃): δ = 13.92 (Me), 21.94, 22.12, 23.92, 30.18, 37.33 (5×CH₂), 45.66, 45.78 (⁴CH, ³CH), 61.83 (OCH₂), 84.14 (⁵C), 126.10, 128.94, 129.15 (<i>o</i>-CH_{ar}, <i>p</i>-CH_{ar}, <i>m</i>-CH_{ar}), 130.95 (<i>i</i>-C_{ar}), 126.61 (²C), 158.60 (COOEt), 170.62, 172.17 (O=CNC=O);</p>
211a		<p>(300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t $J_f=7.1$, 3H)(Me), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.29-1.71 (m, 5H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.91-2.06 (m, 2H)(5×CH₂), 3.24 (d $J_d=4.6$, 1H)(⁴CH), 3.64 (s, 3H), 3.67 (s, 3H)(2×OMe), 4.09-4.27 (m, 2H)(OCH₂), 4.22 (d $J_d=4.6$, 1H);</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃): δ = 13.51 (Me), 21.17, 21.52, 23.65, 35.19 (5×CH₂), 47.05, 49.04 (⁴CH, ³CH), 52.09, 52.41 (2×OMe), 60.85 (OCH₂), 82.63 (⁵C), 127.92 (²C), 158.40 (COOEt), 170.17, 170.44 (2×COOMe);</p>

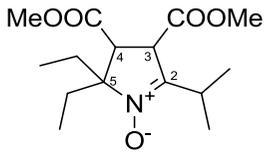
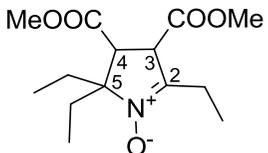
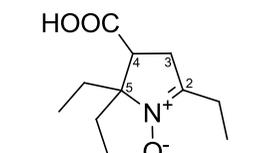
211c		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.75 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.92 (t $J_f=7.3$, 3H)(2×Me), 1.64-1.87 (m, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H)(2×CH ₂), 3.44 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)(2×OMe), 3.45 (d $J_d=8.9$, 1H)(⁴ CH), 4.43 (d $J_d=8.9$, 1H)(³ CH), 5.12 (d $J_d=12.2$, 1H), 5.32 (d $J_d=12.2$, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H)(Bn);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 7.00, 7.67, 28.94, 29.25 (2×Et), 45.72, 46.68 (⁴ CH, ³ CH), 52.42, 52.55 (2×OMe), 66.76 (OCH ₂ Ph), 85.69 (⁵ C), 128.20, 128.24, 128.31, 134.60 (Ph), 130.41 (² C), 157.97 (COOBn), 168.99, 171.30 (2×COO);
212b		(400 MHz, CD ₃ OD): δ = 1.30-1.47 (m, 2H), 1.62-1.86 (m, 6H), 1.91-2.05 (m, 2H)(5×CH ₂), 3.31 (d $J_d=9.5$, 1H) (⁴ CH), 3.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H) (2×Me), 3.92 (dd $J_{d1}=9.5$ $J_{d2}=7.3$, 1H) (³ CH), 4.44 (d $J_d=7.3$, 1H) (² CH);	(100 MHz, CD ₃ OD): δ = 21.29, 22.14, 24.48, 29.66, 34.15 (5×CH ₂), 48.18, 52.21, 52.47, 57.12 (2×OMe, ⁴ CH, ³ CH), 60.81 (² CH), 69.17 (⁵ C), 169.41, 171.35, 172.26 (3×COO);
212c		(400 MHz, CD ₃ OD): δ = 0.96 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.00 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 2H)(2×Et), 3.33 (d $J_d=8.7$, 1H)(⁴ CH), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)(2×OMe), 3.81 (t $J_f=8.3$, 1H)(³ CH), 4.36 (d $J_d=8.1$, 1H)(² CH);	(100 MHz, CD ₃ OD): δ = 6.36, 6.36, 24.02, 26.74 (2×Et), 48.68, 51.58, 51.93, 54.36 (2×OMe, ⁴ CH, ³ CH), 60.50 (² CH), 71.80 (⁵ C), 169.68, 171.54 (2×COO);
212d		(400 MHz, CDCl ₃): δ = 0.97 (t $J_f=7.7$, 3H), 0.98 (t $J_f=7.7$, 3H), 1.24 (t $J_f=7.0$, 3H), 1.25 (t $J_f=7.0$, 3H)(4×Me), 1.57-1.71 (m, 2H), 1.80-1.99 (m, 2H)(2×CH ₂), 3.36 (d $J_d=9.0$, 1H)(⁴ CH), 3.70 (t $J_f=8.6$, 1H)(³ CH), 4.10-4.22 (m, 4H)(2×OCH ₂), 4.38 (d $J_d=8.3$, 1H)(² CH);	(100 MHz, CDCl ₃): δ = 7.49, 7.68, 13.83, 13.86 (4×Me), 25.28, 27.55 (2×CH ₂), 49.06, 54.84 (⁴ CH, ³ CH), 60.23 (² CH), 61.25, 61.58 (2×OCH ₂), 70.68 (⁵ C), 169.59, 171.19, 171.20 (3×COO);
213a		(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.11-2.29 (m)(5×CH ₂), 3.53 (d $J_d=6.0$, 1H) (⁴ CH), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) (2×Me), 4.09 (dd $J_{d1}=6.0$ $J_{d2}=3.0$, 1H) (³ CH), 6.82 (d $J_d=3.0$, 1H) (² CH);	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 21.62, 21.73, 24.04, 29.07, 35.63 (5×CH ₂), 46.14, 50.76, 52.34, 52.84 (2×Me, ⁴ CH, ³ CH), 78.92 (⁵ C), 126.89 (² CH), 169.38, 171.04 (2×COO);
213b		(300 MHz, CDCl ₃): δ = 1.11-2.29 (m)(5×CH ₂), 3.68 (d $J_d=8.0$, 1H) (⁴ CH), 3.64 (s, 3H), 3.71 (s, 3H) (2×Me), 3.99 (dd $J_{d1}=7.7$ $J_{d2}=2.6$, 1H) (³ CH), 6.99 (d $J_d=2.6$, 1H) (² CH);	(75 MHz, CDCl ₃): δ = 21.73, 23.24, 24.33, 29.20, 32.57 (5×CH ₂), 45.31, 49.46, 51.80, 52.50 (2×Me, ⁴ CH, ³ CH), 79.47 (⁵ C), 127.70 (² CH), 169.38, 169.93 (2×COO);

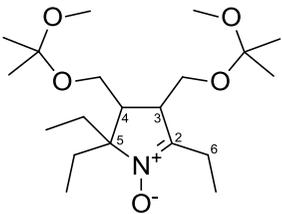
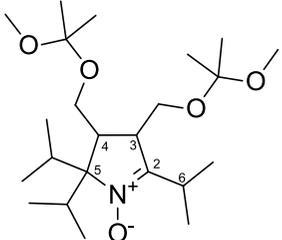
214		<p>(400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.77$ (t $J_f=7.5$, 3H), 0.90 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.24 (t $J_f=7.1$, 3H), 1.26 (t $J_f=7.1$, 3H)(4×Me), 1.44-1.85 (m, 3H), 1.97-1.07 (m, 1H)(2×CH₂), 3.68 (d $J_d=8.6$, 1H), 4.18 (d $J_d=7.2$, 1H)(³CH), 4.14-4.25 (m, 4H)(2×OCH₂), 6.89 (d $J_d=2.8$, 1H)(²CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.13$, 7.73, 13.88, 13.88 (4×Me), 28.21, 29.36 (2×CH₂), 45.40, 45.56 (³CH, ⁴CH), 61.56, 61.97 (2×OCH₂), 82.19 (⁵C), 129.23 (²CH), 168.89, 169.38 (2×COO);</p>
215a		<p>(400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.18$-1.47 (m, 3H), 1.50-1.77 (m, 2H), 1.76-2.10 (m, 5H)(5×CH₂), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H)(⁴CH, ³CH), 3.55-3.74 (m, 3H), 3.86-3.95 (m, 1H)(2×CH₂O), 4.71-5.40 (уширенный, 2H)(2×OH), 6.85 (d $J_d=2.0$, 1H)(²CH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): $\delta = 22.19$, 22.68, 24.31, 28.65, 36.39 (5×CH₂), 46.27, 48.63 (⁴CH, ³CH), 62.46, 63.17 (2×CH₂OH), 78.16 (⁵C), 136.23 (²CH);</p>
215b		<p>(500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.84$ (t $J_f=7.4$, 3H), 0.88 (t $J_f=7.3$, 3H)(2×Me), 1.52-1.72 (m, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H)(2×CH₂), 2.41 (td $J_f=8.7$ $J_d=5.2$, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.65-3.76 (m, 3H), 4.96-4.99 (m, 1H), 5.34-5.38 (m, 1H)(2×CH₂OH, ³CH, ⁴CH), 6.84 (d $J_d=2.1$, 1H)(²CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.41$, 9.14, 27.15, 29.74 (2×Et), 46.27, 47.49 (³CH, ⁴CH), 60.86, 63.02 (2×CH₂OH), 81.79 (⁵C), 136.48 (²CH);</p>
216b		<p>(400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75$ (t $J_f=7.4$ 3H), 0.86 (t $J_f=7.4$ 3H), 1.08 (t $J_f=7.4$ 3H)(3×Me); 1.45-1.53 (m 1H), 1.60-1.78 (m 2H), 1.80-1.89 (m 1H)(2×CH₂); 2.24 (td $J_f=7.4$ $J_d=13.9$, 1H), 2.68 (td $J_f=7.4$ $J_d=13.9$, 1H)(⁶CH₂); 2.36 (ddd $J_{d1}=7.3$ $J_{d2}=8.4$ $J_{d3}=4.3$, 1H), 2.83 (ddd $J_{d1}=3.2$ $J_{d2}=9.6$ $J_{d3}=7.3$, 1H)(³CH, ⁴CH); 3.45 (ddd $J_{d1}=8.4$ $J_{d2}=10.4$ $J_{d3}=4.0$, 1H), 3.68 (ddd $J_{d1}=3.3$ $J_{d2}=10.4$ $J_{d3}=9.6$, 1H), 3.77 (ddd $J_{d1}=4.3$ $J_{d2}=10.4$ $J_{d3}=5.0$, 1H), 3.95 (ddd $J_{d1}=6.7$ $J_{d2}=10.4$ $J_{d3}=3.2$, 1H), 5.09 (dd $J_{d1}=5.0$ $J_{d2}=3.4$, 1H), 5.32 (dd $J_{d1}=6.6$ $J_{d2}=3.5$, 1H)(2×CH₂OH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.49$, 9.19, 9.25, 18.58, 27.41, 30.46 (3×Et), 45.00, 49.86 (⁴CH, ³CH), 61.23, 62.91 (2×CH₂O), 80.07 (⁵C), 150.83 (²C);</p>

217a1		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.79(t $J_f=7.3$ 3H), 0.90-0.97 (m, 9H)(4×Me); 1.08-1.17 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 1H), 1.63-1.70 (m, 2H)(2×CH₂); 1.48-1.54 (m, 1H)(⁵CH); 1.54-1.61 (уширенный, 1H)(NH); 2.94 (dd $J_{d1}=9.2$ $J_{d2}=7.0$, 1H)(⁴CH); 3.09 (d $J_d=4.5$, 1H)(²CH); 3.46 (dd $J_{d1}=7.0$ $J_{d2}=4.5$, 1H)(³CH); 3.63 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)(2×OMe);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.90, 8.05, 20.71, 20.91 (4×Me); 25.39, 29.36 (2×CH₂); 29.68 (⁵CH); 51.05, 51.34, 51.49, 56.74 (2×OMe, ²CH, ³CH); 67.30 (⁴CH); 68.01 (¹C); 173.15, 175.17 (2×COO);</p>
217a2		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (t $J_f=7.5$, 3H), 0.86 (t $J_f=7.4$, 3H)(2×Me); 0.88 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.91 (d $J_d=6.8$, 3H)(2×Me); 1.29 (q $J_q=7.5$, 2H), 1.47-1.61 (m, 2H)(2×CH₂); 1.38-1.43 (уширенный, 1H)(NH); 1.70 (dsp, $J_d=5.5$ $J_{sp}=6.7$ 1H)(⁵CH); 3.03 (dd $J_{d1}=7.7$ $J_{d2}=8.7$, 1H)(³CH); 3.09 (d $J_d=7.7$, 1H)(²CH); 3.10 (dd $J_{d1}=8.7$ $J_{d2}=5.5$, 1H)(⁴CH); 3.62 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)(2×OMe);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.96, 7.99, 18.80, 19.53 (4×Me); 28.26, 29.14 (2×CH₂); 32.02 (⁵CH); 51.49, 51.51, 51.80, 56.43 (2×OMe, ²CH, ³CH); 66.76 (⁴CH); 67.34 (¹C); 173.46, 174.67 (2×COO);</p>
217b1		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.90 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.92 (t $J_f=7.4$, 3H)(3×Me); 1.09-1.14 (m, 1H), 1.18-1.27 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 2H)(3×CH₂); 1.41-1.52 (уширенный, 1H)(NH); 3.16 (d $J_d=7.3$, 1H)(³CH); 3.24 (ddd $J_{d1}=5.3$ $J_{d2}=8.0$ $J_{d3}=8.8$, 1H)(⁵CH); 3.48 (dd $J_d=7.3$ $J_d=8.0$, 1H)(⁴CH); 3.60 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)(2×OMe);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.74, 7.81, 11.55 (3×CH₃); 24.77, 26.54, 29.09 (3×CH₂); 51.20, 51.32, 51.44, 54.87 (2×OMe, ³CH, ⁴CH); 60.69 (⁵CH); 67.50 (²C); 172.75, 174.17 (2×COO);</p>
217b2		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.82 (t $J_f=7.4$ 3H), 0.88 (t $J_f=7.4$ 3H), 0.93 (t $J_f=7.4$ 3H)(3×Me); 1.27-1.33 (m 1H), 1.34-1.41 (m 1H), 1.48-1.59 (m 4H), 1.64-1.71 (m 1H)(3×CH₂, NH); 2.95 (dd $J_{d1}=8.1$ $J_{d2}=8.9$ 1H)(⁴CH); 3.16 (d $J_f=8.1$ 1H)(³CH); 3.16 (ddd $J_{d1}=8.9$ $J_{d2}=5.1$ $J_{d3}=7.2$ 1H)(⁵CH); 3.63 (s 3H), 3.64 (s 3H)(2×OMe);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 8.02, 8.05, 10.82 (3×CH₃); 27.95, 28.14, 29.41 (3×CH₂); 51.46, 51.77 (2×OMe); 53.93, 55.88 (³CH, ⁴CH); 62.42 (⁵CH); 67.82 (²C); 173.64, 173.97 (2×COO);</p>

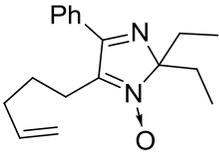
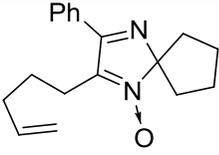
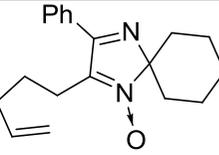
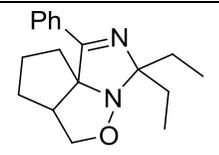
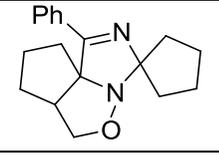
217c1		<p>(300 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.83 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.84 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.88 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.92 (d $J_d=7.2$, 3H), 0.97 (d $J_d=6.8$, 3H), 1.05 (d $J_d=6.7$, 3H)(6×Me); 1.49-1.60 (уширенный, 1H)(NH); 1.67 (dsp $J_d=7.6$ $J_{sp}=6.7$, 1H)(⁵CH); 2.00 (sp $J_s=7.1$, 1H), 2.16 (sp $J_s=6.8$, 1H)(2×HCMe₂); 3.13 (dd $J_{d1}=9.1$ $J_{d2}=7.6$, 1H)(⁴CH); 3.32 (d $J_d=8.7$, 1H)(²CH); 3.59 (dd $J_{d1}=8.7$ $J_{d2}=9.1$, 1H)(³CH); 3.63 (s, 6H)(2×OMe);</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 17.98, 18.37, 18.92, 19.37, 19.51, 20.89 (6×Me); 29.99, 31.40, 31.67 (3×CH); 49.99, 51.43, 51.49, 53.36 (²CH,³CH, 2×OMe); 64.51 (⁴CH); 71.14 (¹C); 173.28, 174.76 (2×COO);</p>
217c2		<p>(300 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.75 (d $J_d=6.6$, 3H), 0.78 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.80 (d $J_d=6.9$, 3H); 0.92 (d $J_d=6.7$, 3H), 0.96 (d $J_d=6.9$, 3H); 1.02 (d $J_d=6.7$, 3H)(6×Me); 1.14-1.21 (уширенный, 1H)(NH); 1.71 (dsp $J_d=4.8$ $J_{sp}=6.9$, 1H)(⁵CH); 2.01 (sp $J_{sp}=6.9$, 1H), 2.12 (sp $J_{sp}=6.7$, 1H)(2×CH); 3.02 (dd $J_{d1}=10.5$ $J_{d2}=10.5$, 1H)(³CH); 3.09 (dd $J_{d1}=10.5$ $J_{d2}=4.8$, 1H)(⁴CH); 3.26 (d $J_d=10.5$, 1H)(²CH); 3.62 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)(2×OMe);</p>	<p>(75 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 17.23, 17.51, 18.09, 18.26, 18.54, 19.39 (6×Me); 31.10, 31.10, 36.83 (3×CH); 50.80, 51.08, 51.68, 51.70 (²CH,³CH, 2×OMe); 66.54 (⁴CH); 69.30 (¹C); 172.88, 174.76 (2×COO);</p>
217d1		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.84 (d $J_d=6.9$, 3H), 0.85 (t $J_t=7.3$, 3H), 0.85 (d $J_d=7.1$, 3H), 0.91 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.99 (d $J_d=6.8$, 3H)(5×Me); 1.11 (qdd $J_q=7.3$ $J_d=13.2$ $J_d=10.0$, 1H), 1.24 (qdd $J_q=7.3$ $J_d=13.2$ $J_d=4.1$, 1H)(⁵CH₂); 1.29-1.40 (уширенный, 1H)(NH); 1.90 (sp $J_{sp}=6.9$, 1H), 2.07 (sp $J_{sp}=6.7$, 1H)(2×CH); 3.08 (ddd $J_{d1}=10.0$ $J_{d2}=4.1$ $J_{d3}=9.7$, 1H)(⁴CH); 3.38 (d $J_d=10.7$, 1H)(²CH); 3.59 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)(2×OMe); 3.66 (dd $J_{d1}=10.7$, $J_{d2}=9.7$, 1H)(³CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 10.96, 17.87, 17.98, 18.59, 18.67 (5×Me); 26.06 (⁵CH₂); 31.78, 33.08 (2×CH); 50.05, 50.87, 51.25, 51.26 (2×OMe, ²CH, ³CH); 58.71 (⁴CH); 71.29 (¹C); 172.85, 173.27 (2×COO);</p>

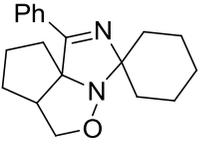
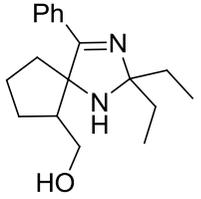
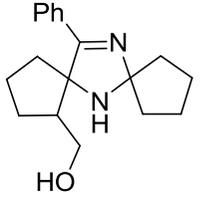
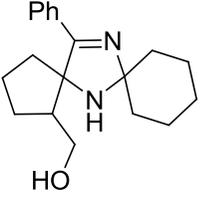
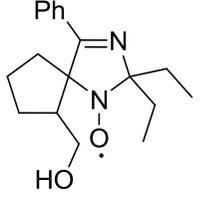
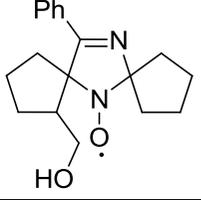
217d2		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.70 (d $J_d=6.7$, 3H), 0.75 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.87 (t $J_t=7.3$, 3H), 0.93 (d $J_d=6.8$, 3H), 0.97 (d $J_d=6.6$, 3H)(5×Me); 1.20-1.40 (уширенный, 1H)(NH); 1.35 (tdd $J_t=7.3$ $J_{d1}=13.6$ $J_{d2}=7.4$, 1H), 1.61 (tdd $J_t=7.3$ $J_{d1}=13.6$ $J_{d2}=4.3$, 1H)(⁵CH₂); 1.98 (sp $J_{sp}=6.8$, 1H), 2.09 (sp $J_{sp}=6.7$, 1H)(2×CH); 2.87 (dd $J_{d1}=11.4$ $J_{d2}=10.4$, 1H)(³CH); 3.02 (ddd $J_{d1}=10.4$ $J_{d2}=7.4$ $J_{d3}=4.3$, 1H)(⁴CH); 3.53 (d $J_d=11.4$, 1H)(²CH); 3.58 (s, 3H), 3.62 (s, 3H)(2×OMe);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 10.37, 17.12, 17.85, 18.12, 18.31 (5×Me); 27.34 (⁵CH₂), 30.70, 36.59 (2×CH); 50.56, 51.48, 51.55, 53.48 (2×OMe, ²CH, ³CH); 62.41 (⁴CH); 70.16 (¹C); 172.75, 173.85 (2×COO);</p>
216a		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.71 (t $J_t=7.1$, 3H), 0.84 (t $J_t=7.1$, 3H)(2×Me); 1.12 (d $J_d=7.0$, 3H), 1.17 (d $J_d=7.0$, 3H)(2×Me); 1.47 (dt $J_d=14.3$ $J_t=7.1$, 1H), 1.59(dt $J_d=14.3$ $J_t=7.1$, 1H), 1.71 (dt $J_d=14.3$ $J_t=7.1$, 1H), 1.82 (dt $J_d=14.3$ $J_t=7.1$, 1H)(2×CH₂); 2.30 (td $J_t=8.9$ $J_d=4.4$, 1H); 2.86 (td $J_t=8.0$ $J_d=3.4$, 1H)(³CH, ⁴CH); 3.22 (sp $J_{sp}=7.0$, 1H)(⁶CH); 3.35 (t $J_t=9.1$, 1H), 3.65 (t $J_t=9.6$, 1H), 3.69-3.76 (уширенный, 1H), 4.01-4.09 (уширенный, 1H), 5.23-5.34 (уширенный, 1H), 5.38-5.47 (уширенный, 1H)(2×CH₂OH);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 7.38, 9.19, 17.37, 18.01 (4×Me); 26.17 (⁶CH); 27.48, 30.55 (2×CH₂); 45.27, 50.42 (⁴CH, ³CH); 61.07, 63.49 (2×CH₂O); 80.07 (⁵C); 153.38 (²C);</p>
216c		<p>(500 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.77 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.79 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.87 (d $J_d=7.1$, 3H), 1.07 (d $J_d=7.1$, 3H), 1.14 (d $J_d=7.2$, 3H), 1.16 (d $J_d=6.8$, 3H)(6×Me); 1.78 (sp $J_{sp}=6.7$, 1H), 2.64 (sp $J_{sp}=6.8$, 1H)(2×CH); 2.20 (ddd $J_{d1}=10.5$ $J_{d2}=6.8$ $J_{d3}=3.7$, 1H); 2.83 (ddd $J_{d1}=9.5$ $J_{d2}=6.8$ $J_{d3}=3.4$, 1H)(³CH, ⁴CH); 3.18 (sp $J_{sp}=7.1$, 1H)(⁶CH); 3.26 (dd $J_{d1}=10.0$ $J_{d2}=9.5$, 1H), 3.57 (dd $J_{d1}=10.6$ $J_{d2}=10.0$, 1H), 3.69 (dd $J_{d1}=10.0$ $J_{d2}=3.7$, 1H), 4.00 (dd $J_{d1}=10.0$ $J_{d2}=3.4$, 1H)(2×CH₂O); 5.21-5.27 (уширенный, 1H), 5.33-5.40 (уширенный, 1H)(2×OH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 15.40, 16.49, 17.04, 17.60, 17.80, 18.97 (6×Me); 25.90, 29.26, 30.14 (3×CH); 42.79, 51.08 (³CH, ⁴CH); 62.27 (62.37), 63.45 (63.54) (2×CH₂O); 83.54 (⁵C); 151.18 (²C);</p>

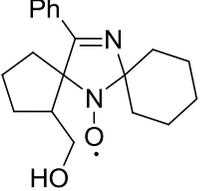
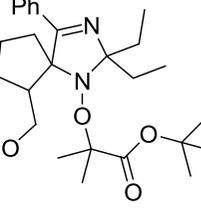
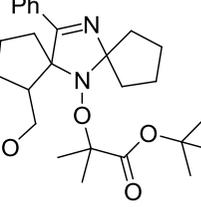
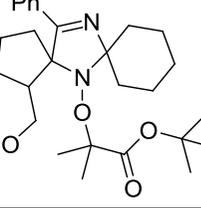
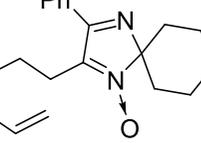
219a		<p>(500 MHz, CDCl₃): δ = 0.63 (t $J_f=7.5$, 3H), 0.90 (t $J_f=7.3$, 3H)(2×Me); 1.05 (d $J_d=7.2$, 3H), 1.15 (d $J_d=7.2$, 3H)(2×Me); 1.59 (dq $J_d=14.7$ $J_q=7.4$, 1H), 1.71 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.3$, 1H), 1.86 (dq $J_d=14.7$ $J_q=7.5$, 1H), 2.06 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.3$, 1H)(2×CH₂); 3.30 (spd $J_{sp}=7.2$ $J_d=0.7$, 1H)(CH); 3.57 (d $J_d=8.7$, 1H)(⁴CH); 3.72 (s, 3H), 3.74 (s, 3H)(2×OMe); 4.14 (dd $J_{d1}=8.7$ $J_{d2}=1$, 1H)(³CH);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃): δ = 7.15, 7.71 (2×Me); 17.48, 17.54 (2×Me); 26.25 (CH); 28.46, 29.75 (2×CH₂); 45.52, 47.58 (³CH, ⁴CH); 52.39, 52.67 (2×OMe); 80.66 (⁵C); 146.63 (²C); 170.05, 171.64 (2×COO);</p>
219b		<p>(500 MHz, CDCl₃): δ = 0.66 (t $J_f=7.4$ 3H), 0.88 (t $J_f=7.4$ 3H), 1.08 (t $J_f=7.4$ 3H)(3×Me); 1.61 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H), 1.73 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H), 1.87 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H), 2.06 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H), 2.33 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H), 2.70 (dq $J_d=14.5$ $J_q=7.4$ 1H)(3×CH₂); 3.64 (d $J_d=8.8$ 1H), 4.16 (d $J_d=8.8$ 1H)(³CH, ⁴CH); 3.73 (s 3H), 3.76 (s 3H)(2×OMe);</p>	<p>(125 MHz, CDCl₃): δ = 7.22, 7.76, 9.01 (3×Me); 18.95, 28.44, 29.71 (3×CH₂); 44.79, 48.17 (³CH, ⁴CH); 52.39, 52.78 (2×OMe); 80.80 (⁵C); 143.22 (²C); 170.21, 170.41 (2×COO);</p>
221		<p>(400 MHz, CDCl₃): δ = 0.70 (t $J_f=7.4$, 3H), 0.83 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.08 (t $J_f=7.7$, 3H)(3×Me); 1.72-1.90 (m, 3H), 1.99 (dt $J_d=14.3$ $J_f=7.4$, 1H), 2.49 (dt $J_d=15.8$ $J_f=7.7$, 1H), 2.64 (dt $J_d=15.8$ $J_f=7.7$, 1H)(3×CH₂); 2.66 (dd $J_{d1}=18.7$ $J_{d2}=9.6$, 1H), 3.06 (dd $J_{d1}=18.7$, $J_{d2}=8.9$, 1H)(³CH₂); 3.19 (dd $J_{d1}=9.6$, $J_{d2}=8.9$, 1H)(⁴CH); 13.14-13.42 (уширенный, 1H);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃): δ = 7.35, 7.92, 9.35 (3×Me); 20.21, 27.99, 29.51, 31.44 (4×CH₂); 41.41 (⁴CH); 81.86 (⁵C); 155.03 (²C); 171.89 (COOH);</p>

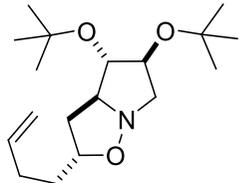
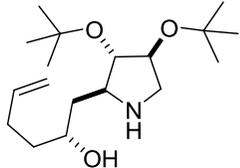
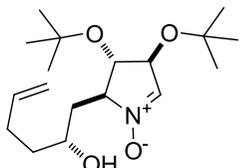
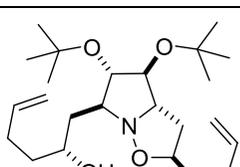
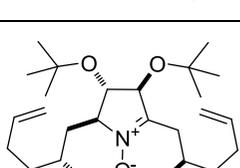
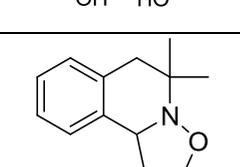
226b		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.71 (t $J_f=7.3$, 3H), 0.80 (t $J_f=7.2$, 3H), 1.04 (t $J_f=7.4$, 3H), 1.52 (dq $J_d=14.6$ $J_q=7.3$, 1H), 1.58 (dq $J_d=14.4$ $J_q=7.4$, 1H), 1.73 (dq $J_d=14.6$ $J_q=7.3$, 1H), 1.87 (dq $J_d=14.4$ $J_q=7.4$, 1H), 2.14 (dq $J_d=14.0$ $J_q=7.4$, 1H), 2.73 (dq $J_d=14.0$ $J_q=7.4$, 1H)(3×Et); 1.21 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)(4×Me); 2.45 (ddd $J_{d1}=8.8$ $J_{d2}=7.6$ $J_{d3}=7.1$, 1H), 2.62 (ddd $J_{d1}=8.8$ $J_{d2}=4.3$ $J_{d3}=3.8$, 1H)(⁴CH, ³CH); 3.09 (s, 3H), 3.10 (s, 3H)(2×OCH₃); 3.47 (dd $J_{d1}=9.0$ $J_{d2}=7.1$, 1H), 3.47 (dd $J_{d1}=9.4$ $J_{d2}=4.3$, 1H), 3.49 (dd $J_{d1}=9.0$ $J_{d2}=7.6$, 1H), 3.52 (dd $J_{d1}=9.4$ $J_{d2}=3.8$, 1H)(2×CH₂O);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 7.60, 9.12, 9.27 (3×Me); 18.24, 27.44, 30.46 (3×CH₂); 24.04, 24.05, 24.11, 24.12 (4×Me); 38.75, 45.63 (⁴CH, ³CH); 48.37, 48.55 (2×OMe); 59.81, 60.10 (2×CH₂O); 79.56 (⁵C); 99.82, 99.84 (2×O-C-O); 148.54 (²C);</p>
226c		<p>(400 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 0.89 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.83 (d $J_d=6.5$, 3H), 0.86 (d $J_d=6.9$, 3H), 1.17 (d $J_d=7.0$, 3H), 1.19 (d $J_d=7.2$, 3H), 1.20 (d $J_d=6.8$, 3H)(6×Me); 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)(4×Me); 1.86 (sp $J_{sp}=6.6$, 1H); 2.43 (ddd $J_{d1}=9.0$ $J_{d2}=5.7$ $J_{d3}=7.8$, 1H), 2.63 (dt $J_{d1}=7.8$ $J_r=3.7$, 1H)(³CH, ⁴CH); 2.70 (sp $J_{sp}=6.8$, 1H), 3.07 (sp $J_{sp}=7.1$, 1H)(2×CH); 3.14 (s, 3H), 3.19 (s, 3H)(2×OMe); 3.43 (dd $J_{d1}=9.1$ $J_{d2}=9.0$, 1H), 3.49 (dd $J_{d1}=9.1$ $J_{d2}=5.7$, 1H), 3.58 (dd $J_{d1}=9.5$ $J_{d2}=3.7$, 1H), 3.65 (dd $J_{d1}=9.5$ $J_{d2}=3.7$, 1H)(2×CH₂O);</p>	<p>(100 MHz, CDCl₃):</p> <p>δ = 16.09, 16.95, 17.03, 17.16, 18.12, 19.24 (6×Me); 24.04, 24.04, 24.19, 24.23 (4×Me); 26.06, 29.80, 30.23 (3×CH); 36.33, 48.00, 48.40, 48.67 (⁴CH, ³CH, 2×OMe); 60.76, 61.82 (2×CH₂O); 82.21 (⁵C); 99.82, 99.95 (2×O-C-O); 149.58 (²C);</p>

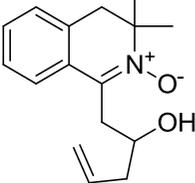
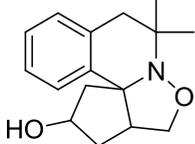
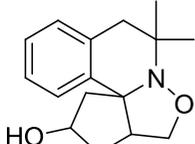
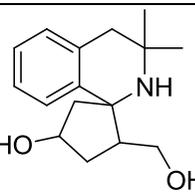
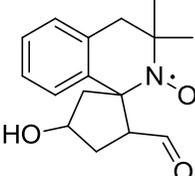
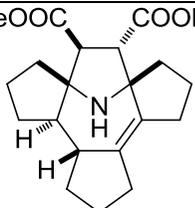
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа (Найдено/вычислено), ИК, УФ спектров.

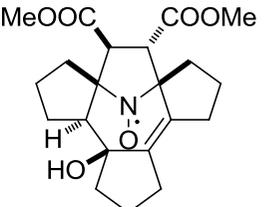
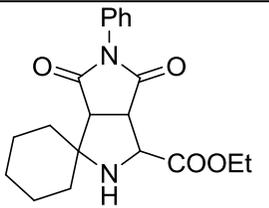
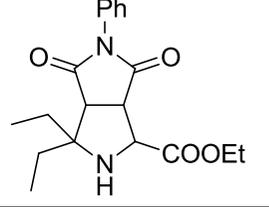
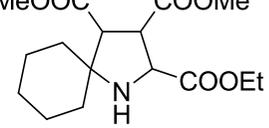
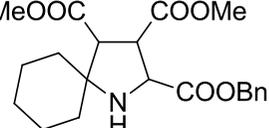
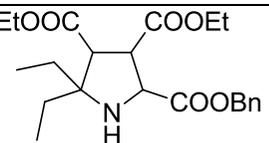
	Структурная формула	Выход %	T _{пл}	Элементный анализ найденно/вычислено			(M/Z) найденно/вычислено Брутто-формула	ИК (см ⁻¹)	UV-Vis λ _{max} (нм)/lg(ε)
				C	H	N			
148a		70	-	<u>76.12</u> 76.02	<u>8.86</u> 8.51	<u>9.92</u> 9.85	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O 2974.1 2929.8 2879.6 2858.4 1641.4 1589.3 1564.2 1516.0 1448.5 1384.9 1350.1 1305.8 1278.8 1197.8 1108.7 914.2 771.5 698.2	EtOH 231/3.29 275/3.39	
148b		75	-	<u>76.49</u> 76.56	<u>7.53</u> 7.85	<u>10.08</u> 9.92	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O 3062.7 2957.6 2871.7 1562.2 1515.9 1481.2 1448.4 1384.8 1211.2 1023.1 992.3 923.8 773.4 696.2	EtOH 218/3.15 269/3.40	
148c		77	37	<u>76.85</u> 76.99	<u>8.05</u> 8.16	<u>9.32</u> 9.45	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O 3073.3 2935.4 2859.2 1640.3 1583.4 1564.1 1513.0 1445.5 1384.8 1168.8 1013.5 912.2 779.2 701.1	EtOH 230/3.18 262/3.35	
149a		90	99-101	<u>76.10</u> 76.02	<u>8.66</u> 8.51	<u>10.02</u> 9.85	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O 2985.7 2964.5 2945.2 2854.6 1610.5 1573.9 1494.8 1454.3 1446.6 1294.2 1164.9 1037.7 985.6 771.5 694.5	EtOH 246/2.55	
149b		81	122	<u>76.79</u> 76.56	<u>7.82</u> 7.85	<u>9.98</u> 9.92	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O 2960.1 2869.9 2852.6 1606.7 1571.9 1446.6 1290.3 1203.5 1037.7 1001.0 771.5 694.4	EtOH 248/2.63	

149c		75	111	<u>76.96</u> 76.99	<u>8.03</u> 8.16	<u>9.76</u> 9.45	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O	2943.1 2864.9 2855.3 1609.4 1572.8 1492.8 1447.4 1106.1 1038.6 986.5 771.5 694.3	EtOH 248/2.61
150a		72	98-99	<u>75.22</u> 75.48	<u>8.88</u> 9.15	<u>9.45</u> 9.78	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O	3313.4 2964.3 2938.3 2876.6 1736.7 1614.2 1574.7 1493.7 1458.0 1445.5 1376.1 1316.3 1171.6 1107.0 1027.9 950.8 767.6 697.2	-
150b		65	-	<u>75.82</u> 76.02	<u>8.78</u> 8.51	<u>9.65</u> 9.85	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O	3298.1 2956.7 2871.9 1610.5 1573.8 1494.7 1444.6 1332.7 1298.0 1240.1 1215.1 1182.3 1105.1 1026.1 1010.6 945.0 769.5 698.2	-
150c		71	-	<u>76.65</u> 76.47	<u>8.59</u> 8.78	<u>9.25</u> 9.39	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O	3311.6 2933.6 2856.4 1612.4 1573.8 1494.7 1446.5 1315.4 1269.1 1161.1 1105.1 1028.0 950.8 848.6 769.5 698.2 671.2	-
151a		69	95-99	<u>71.58</u> 71.73	<u>7.98</u> 8.36	<u>9.31</u> 9.29	C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₂	2969.2 2938.3 2879.5 1612.4 1573.8 1445.5 1417.6 1302.8 1184.2 1123.4 1037.6 766.6 695.3	EtOH 245/4.03
151b		75	77-78	<u>72.50</u> 72.21	<u>7.57</u> 7.74	<u>9.37</u> 9.36	C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O ₂	2958.7 2871.9 1598.9 1570.0 1494.8 1467.8 1446.6 1338.6 1313.5 1209.3 1176.5 1029.9 1006.8 771.5 696.3 650.0	EtOH 246/4.10

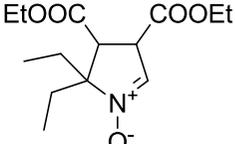
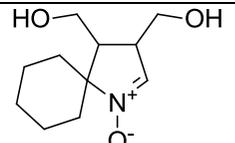
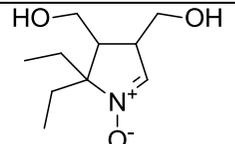
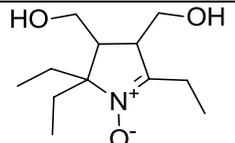
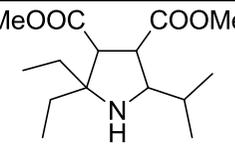
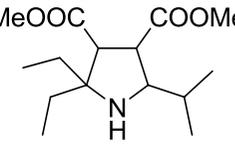
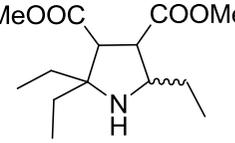
151c		71	-	$\frac{75.50}{72.81}$	$\frac{7.91}{8.04}$	$\frac{8.75}{8.94}$	$C_{19}H_{25}N_2O_2$	2935.6 2858.4 1600.9 1571.9 1494.8 1446.6 1284.6 1176.5 1112.9 1037.7 906.5 771.5 696.3 650.0	EtOH 244/4.06
152a		60	113- 121	$\frac{70.29}{70.24}$	$\frac{8.72}{9.07}$	$\frac{6.76}{6.30}$	$C_{26}H_{40}N_2O_4$	2972.2 2943.3 2873.9 1724.3 1618.2 1573.9 1448.5 1369.4 1290.3 1157.2 1130.3 1024.2 970.2 943.2 842.9 771.5 700.1	EtOH 234/3.85
152b		64	-	$\frac{71.16}{71.02}$	$\frac{8.56}{8.83}$	$\frac{6.33}{6.13}$	$C_{27}H_{40}N_2O_4$	2963.7 2923.1 2867.9 1729.0 1639.4 1605.9 1450.4 1444.1 1368.5 1281.3 1134.0 701.7	EtOH 223/3.81
152c		54	117- 120	$\frac{71.16}{71.02}$	$\frac{8.56}{8.83}$	$\frac{6.33}{6.13}$	$C_{27}H_{40}N_2O_4$	2964.5 2923.9 2869.9 1732.0 1641.4 1600.9 1452.4 1444.6 1367.5 1280.7 1136.0 702.1	EtOH 231/3.84
153		84	-				$C_{20}H_{26}N_2O$		EtOH 231/3.99 273/3.85

165a		67	48	$\frac{69.22}{69.41}$	$\frac{10.40}{10.68}$	$\frac{4.22}{4.50}$	$C_{18}H_{33}NO_3$	3435.1 3082.1 2976.0 2935.5 1641.3 1473.5 1456.2 1390.6 1363.6 1257.5 1234.4 1193.9 1109.0 1091.6 1064.6 1026.1 995.2 910.3 881.4 709.7	-
166		80	-	$\frac{68.92}{68.97}$	$\frac{11.07}{11.25}$	$\frac{4.72}{4.47}$	$C_{18}H_{35}NO_3$	3302.0 3076.3 2974.1 2933.6 2871.9 1641.3 1543.0 1390.6 1365.5 1253.6 1234.4 1191.9 1074.3 1024.1 908.4 887.2	-
168		89	-				$C_{18}H_{33}NO_4$ <u>327.2399</u> 327.2410	3356.0 3076.3 2976.0 2935.5 2873.8 1718.5 1641.3 1581.5 1465.8 1392.5 1367.5 1259.4 1238.2 1190.0 1066.6 1024.1 908.4 866.0 800.4 671.2	EtOH 239/3.86
173		74	-				$C_{24}H_{43}NO_4$ <u>409.3183</u> 409.3192	3450.5 3076.3 2976.0 2935.5 2873.8 1641.3 1448.5 1390.6 1365.5 1255.6 1236.3 1191.9 1097.4 1074.3 1024.1 993.3 910.38 734.86	-
174		97					$C_{24}H_{43}NO_5$ <u>425.3142</u> 425.3141	3383.0 3076.3 2976.0 2935.5 2873.8 1641.3 1602.8 1477.4 1448.5 1392.5 1367.5 1253.7 1236.3 1190.0 1072.4 1022.2 997.1 910.3 862.1 680.8	EtOH 238/3.98
185		36	-				$C_{16}H_{21}NO$ <u>243.1615</u> 243.1623	3074.4 3018.5 2974.1 2906.6 1724.3 1641.3 1583.5 1490.9 1452.3 1381.0 1363.6 1058.9 1035.7 995.2 914.2 740.6 497.6	-

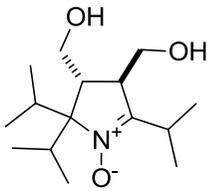
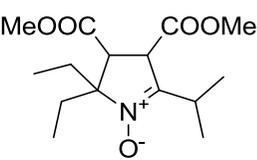
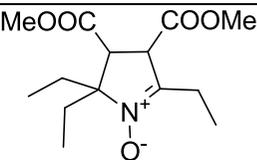
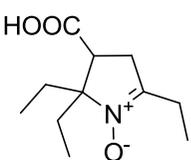
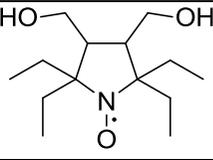
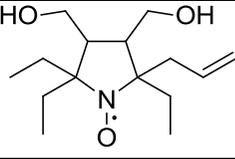
186		80	-				$C_{16}H_{21}NO$	3311.7 3074.4 3005.0 2976.0 1641.3 1581.5 1516.0 1490.9 1450.4 1435.0 1357.8 1294.2 1222.8 1178.4 1105.1 1078.1 1001.0 916.1 769.5 680.8	EtOH 306/3.95 232/3.84
187a		60	-				<u>259.1524</u> 259.1572 $C_{16}H_{20}NO_2$	3381.1 3060.9 2968.3 2929.8 2870.0 1492.8 1450.4 1433.0 1382.9 1363.6 1211.2 1085.9 1033.8 1001.0 756.0	-
187b		20	-				<u>259.1565</u> 259.1572 $C_{16}H_{20}NO_2$	3242.2 3055.1 2974.1 2937.5 2879.6 1494.8 1448.5 1421.5 1384.8 1367.5 1340.5 1271.0 1236.3 1103.2 1095.5 1037.6 1026.1 989.4 765.7	-
188		85	-				<u>261.1725</u> 261.1729 $C_{16}H_{22}NO_2$	3286.6 2960.6 2931.7 2871.9 1566.1 1489.0 1452.3 1396.4 1334.7 1282.6 1130.2 1107.1 1028.0 1002.9 756.0	-
189		50	-				<u>274.1436</u> 274.1443 $C_{16}H_{20}NO_3$	3433.2 3068.6 2972.2 2931.7 1712.7 1573.8 1431.1 1375.2 1292.2 1253.7 1218.9 1176.5 1132.1 1101.3 1072.4 1016.4 842.8 754.1 705.9 677.0	
197		60 15	146.8- 148.4	<u>69.84</u> 70.17	<u>7.89</u> 8.13	<u>3.96</u> 3.90	$C_{21}H_{29}NO_4$	3297.8 2946.8 2877.4 2852.3 1733.7 1718.3 1438.7 1390.4 1342.2 1322.9 1313.3 1261.2 1232.3 1209.2 1191.8 1160.9 1018.2 948.8 838.9	-

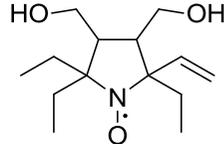
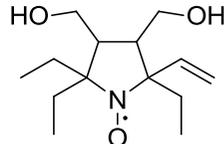
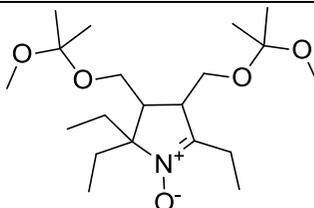
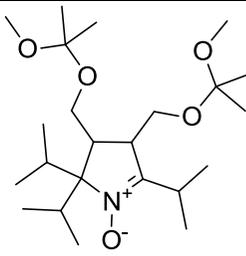
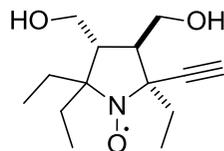
201		50						3438.6 2958.4 2875.4 2838.8 1729.9 1454.1 1438.7 1373.1 1313.3 1292.1 1270.9 1199.5 1172.5 1060.7 1012.4 985.4 975.8 956.5 931.4 879.4 507.2	EtOH 244/3.14
208		35	116.0- 116.3	<u>67.55</u> 67.40	<u>6.69</u> 6.79	<u>7.87</u> 7.86	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	2933.3 2923.7 2852.3 1745.3 1706.7 1496.5 1446.4 1386.6 1340.3 1321.1 1189.9 1106.9 1025.9 761.7 742.4 694.2	-
209		30	-				C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄	3295.9 2985.4 2969.9 1737.6 1714.4 1498.4 1392.4 1342.2 1328.7 1214.9 1118.5 1033.7 759.8 742.4 713.5 696.2	
210a		80	-				C ₁₆ H ₂₅ NO ₆	2983.4 2935.2 2856.1 1737.6 1436.7 1371.2 1222.7 1170.6 1124.3 1022.1	
210b		80	-	<u>64.77</u> 64.77	<u>6.68</u> 6.99	<u>3.54</u> 3.60	<u>389.1831</u> 389.1833 C ₂₁ H ₂₇ NO ₆	2935.5 2856.5 1735.8 1452.3 1436.9 1379.1 1348.2 1323.1 1253.7 1215.1 1193.9 1172.7 1124.5 1018.4 752.2 698.2	-
210d		60	-	<u>65.21</u> 65.17	<u>7.80</u> 7.71	<u>3.51</u> 3.45	C ₂₂ H ₃₁ NO ₆	2975.7 2939.1 1733.7 1457.9 1378.9 1253.5 1216.9 1178.3 1031.7 750.2 698.1	-

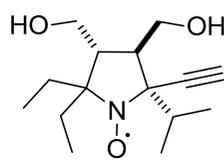
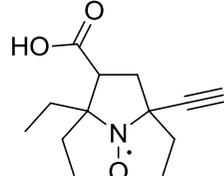
211b		97	203.5- 203.9	<u>64.77</u> 64.85	<u>5.81</u> 5.99	<u>7.55</u> 7.56	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₅	2966.1 2925.6 2856.1 1726.0 1548.6 1494.6 1463.7 1378.9 1294.0 1232.3 1193.7 1174.4 1024.0 1010.5 732.8 624.85	
211a		98	-				C ₁₆ H ₂₃ NO ₇	2950.6 2865.8 1739.5 1697.1 1554.4 1436.7 1357.7 1205.3 1170.6 1095.4 1018.2	-
212b		90	184.0- 186.3	<u>55.85</u> 56.18	<u>6.99</u> 7.07	<u>4.73</u> 4.68	C ₁₄ H ₂₁ NO ₆	3008.5 2960.3 2850.4 1743.4 1729.9 1614.2 1450.3 1438.7 1359.6 1324.9 1297.9 1274.8 1220.8 1176.4 1151.3 1022.13 995.1 898.7 761.8 729.0 495.6	-
212c		95	145.5- 147.3	<u>54.15</u> 54.35	<u>7.28</u> 7.37	<u>4.89</u> 4.88	C ₁₃ H ₂₁ NO ₆	3506.1 3365.3 3120.4 2977.7 2954.5 1741.5 1724.1 1621.9 1571.8 1458.0 1438.7 1371.2 1357.7 1303.7 1265.1 1215.0 1166.8 1027.9 723.2 486.0	
212d		92	94.8- 97.3	<u>57.55</u> 57.13	<u>8.16</u> 7.99	<u>4.54</u> 4.44	C ₁₅ H ₂₅ NO ₆	2981.5 1737.6 1635.4 1459.9 1375.0 1303.7 1268.9 1222.7 1031.7 860.1 715.5	-
213a,b		77	103.7- 105.3	<u>57.64</u> 57.98	<u>6.81</u> 7.11	<u>5.19</u> 5.20	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅	3042.6 2948.1 2855.5 1746.5 1733.0 1577.7 1431.2 1357.8 1287.4 1209.3 1188.1 1172.7 1165.9 1011.6 980.8 677.0 590.2	-

214		73	-	<u>58.80</u> 58.93	<u>8.12</u> 8.12	<u>4.54</u> 4.91	C ₁₄ H ₂₃ NO ₅	2977.6 2939.1 2885.1 1737.6 1579.4 1465.7 1371.2 1299.8 1257.4 1230.4 1186.0 1099.2 1031.7 960.4 860.1 728.9	-
215a		30	-	<u>61.98</u> 61.95	<u>9.04</u> 8.98	<u>5.81</u> 6.57	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	3330.6 2931.4 2861.9 1591.0 1450.2 1373.1 1348.0 1214.9 1166.7 1066.4 1041.4 607.50	-
215b		35	81.5- 84.0	<u>59.82</u> 59.68	<u>9.20</u> 9.52	<u>6.95</u> 6.96	C ₁₀ H ₁₉ NO ₃	3342.1 3255.4 2969.9 2906.3 1598.7 1342.2 1220.7 1201.4 1095.4 1078.0 1045.2 937.2 852.4 811.9 723.2 665.3 651.8	-
216b		A-35 B-72	79.8- 81.4	<u>62.89</u> 62.85	<u>10.01</u> 10.11	<u>6.13</u> 6.11	<u>229.1668</u> 229.1673 C ₁₂ H ₂₃ NO ₃	3361.5 3321.0 2975.8 2941.1 2881.3 2880.1 1616.1 1461.8 1270.9 1186.0 1107.0 1068.4 1054.9 10256.0 638.4	-
217a1		20	-	<u>63.14</u> 63.13	<u>9.54</u> 9.54	<u>4.90</u> 4.91	C ₁₅ H ₂₇ NO ₄	2962.2 2879.3 1726.0 1459.9 1434.8 1382.7 1371.2 1322.9 1265.1 1218.8 1195.7 1164.8 1020.2 933.4 854.3 777.2	-
217a2		20	-	<u>63.05</u> 63.13	<u>9.37</u> 9.54	<u>4.82</u> 4.91	C ₁₅ H ₂₇ NO ₄	2962.2 2879.3 1735.7 1461.8 1436.7 1378.9 1253.5 1232.3 1195.7 1170.6 1137.8 1016.3 916.0	-
217b1		34	-	<u>61.70</u> 61.97	<u>9.19</u> 9.29	<u>5.13</u> 5.16	<u>271.1775</u> 271.1778 C ₁₄ H ₂₅ NO ₄	2966.1 1731.8 1459.9 1436.8 1380.9 1328.8 1263.2 1224.6 1193.8 1168.8 1060.7 1016.4 1002.9 925.7 850.5	-

217b2		34	-	<u>62.27</u> 61.97	<u>9.37</u> 9.29	<u>5.16</u> 5.16	<u>271.1768</u> 271.1778 C ₁₄ H ₂₅ NO ₄	2966.1 2879.3 1733.8 1459.9 1436.8 1378.9 1338.4 1323.0 1249.7 1228.5 1095.7 1170.6 1139.8 1018.3 914.1	-
217c1		8	-	<u>65.37</u> 65.14	<u>9.96</u> 9.97	<u>4.50</u> 4.47	C ₁₇ H ₃₁ NO ₄	2956.4 2877.4 1733.7 1467.6 1436.7 1388.5 1369.2 1330.7 1257.4 1228.4 1195.7 1166.7 1074.2 1033.7 1012.4 973.9 935.3 842.7	-
217c2		8	-	<u>65.37</u> 65.14	<u>9.96</u> 9.97	<u>4.63</u> 4.47	C ₁₇ H ₃₁ NO ₄	2960.3 2877.4 1735.7 1467.6 1436.7 1388.5 1375.0 1322.9 1245.8 1232.3 1195.7 1170.6 1089.6 1043.3 1014.4	-
217d1		8	-	<u>64.43</u> 64.18	<u>9.72</u> 9.76	<u>4.77</u> 4.68	C ₁₆ H ₂₉ NO ₄	2962.2 2879.3 1733.7 1463.7 1436.7 1380.8 1328.7 1249.7 1226.5 1195.7 1170.6 1093.4 1062.6 1037.5 1010.5 917.9	-
217d2		8	-	<u>64.21</u> 64.18	<u>9.28</u> 9.76	<u>4.58</u> 4.68	C ₁₆ H ₂₉ NO ₄	2962.2 2877.4 1733.7 1463.7 1436.7 1378.9 1322.9 1245.8 1228.4 1193.7 1170.6 1091.5 1039.4 1008.6	-
216a		80	87.6- 90.2	<u>64.14</u> 64.16	<u>10.90</u> 10.36	<u>5.50</u> 5.76	C ₁₃ H ₂₅ NO ₃	3326.7 2968.0 2937.1 2883.1 1592.9 1465.7 1388.5 1348.0 1317.2 1257.4 1236.2 1195.7 1164.8 1093.4 1039.4 727.0 682.7 590.1 470.5	EtOH 233/4.16

216c		42	160.2- 161.3	<u>66.45</u> 66.38	<u>10.11</u> 10.77	<u>5.14</u> 5.16	C ₁₅ H ₂₉ NO ₃	3340.2 3160.9 2966.1 2879.3 1594.9 1467.6 1390.4 1371.2 1351.9 1295.9 1240.0 1209.2 1201.4 1078.0 1052.9 964.2 948.8 831.2 757.9 721.2 673.0	EtOH 238/4.01
219a		73	-	<u>60.17</u> 60.18	<u>8.48</u> 8.42	<u>4.85</u> 4.68	C ₁₅ H ₂₅ NO ₅	2969.9 2883.1 1741.4 1573.7 1459.9 1436.7 1365.4 1326.8 1305.6 1272.8 1222.7 1199.5 1176.4 1110.8 1022.1 875.5 823.4 763.7 738.6 657.6	EtOH 241/4.01
219b		77	-	<u>58.92</u> 58.93	<u>8.08</u> 8.12	<u>4.89</u> 4.91	<u>285.1568</u> 285.1571 C ₁₄ H ₂₃ NO ₅	2971.9 2954.6 2885.1 1741.5 1587.2 1459.9 1436.8 1378.9 1367.4 1324.9 1299.9 1267.1 1230.4 1197.6 1176.4 1024.1	EtOH 242/3.97
221		65	145.0- 145.9	<u>62.19</u> 61.95	<u>8.65</u> 8.98	<u>6.62</u> 6.57	C ₁₁ H ₁₉ NO ₃	2971.9 2941.0 2885.1 2464.7 1928.6 1697.1 1620.0 1465.7 1446.4 1386.6 1311.4 1220.8 1168.7 1137.8 1087.7 1049.1 997.1 979.7 904.5 740.6 696.2 640.3 541.9	
225a		94	61.7 с разл.	<u>65.33</u> 65.08	<u>10.81</u> 10.92	<u>5.34</u> 5.42	<u>258.2062</u> 258.2064 C ₁₄ H ₂₈ NO ₃	3484.9 3432.8 3346.0 2968.0 2937.2 2881.3 1461.8 1380.8 1301.8 1041.4 987.4 831.2 653.8 630.6 572.8 524.5	EtOH 237/3.34
225b		60	-	<u>66.53</u> 66.63	<u>10.10</u> 10.43	<u>5.19</u> 5.18	<u>270.2065</u> 270.2064 C ₁₅ H ₂₈ NO ₃	3380.7 2968.0 2937.2 2883.2 1639.3 1461.8 1432.9 1415.5 1380.8 1299.8 1043.3 989.3 914.1 609.4	EtOH 237/3.42

225c		51	-	<u>65.86</u> 65.59	<u>10.26</u> 10.22	<u>5.47</u> 5.46	<u>256.1907</u> 256.1905 C ₁₄ H ₂₆ NO ₃	3475.3 2971.9 2937.2 2885.1 1637.3 1461.85 1396.3 1303.7 1162.9 1081.9 1041.4 1016.4 1000.9 929.6 829.3	EtOH 236/3.30
225c1		-	69.0 с разл.	<u>65.55</u> 65.59	<u>10.15</u> 10.22	<u>5.51</u> 5.46	C ₁₄ H ₂₆ NO ₃	3486.8 3095.3 2973.8 2939.1 2885.1 1637.3 1461.8 1421.3 1396.3 1303.7 1195.7 1162.9 1083.8 1041.4 999.0 929.6 892.9 829.3 781.1 578.6	-
226b		63	40.9- 42.2	<u>64.09</u> 64.31	<u>10.48</u> 10.52	<u>3.66</u> 3.75	C ₂₀ H ₃₉ NO ₅	2993.1 2973.8 2943.0 2881.3 2829.2 1600.7 1461.8 1380.8 1267.1 1213.1 1153.3 1078.1 1060.7 1043.3 1029.8 968.1 867.9 846.6 788.8	EtOH 235/4.00
226c		58	58.8- 62.7	<u>66.31</u> 66.47	<u>10.87</u> 10.91	<u>3.58</u> 3.37	C ₂₃ H ₄₅ NO ₅	2989.3 2966.1 2829.2 1594.9 1465.7 1378.9 1296.0 1267.1 1215.0 1186.1 1153.3 1080.0 1045.3 1016.3 931.5 871.7 854.4 808.1 783.0	EtOH 238/4.02
225d		68	107.3- 113.0	<u>66.18</u> 66.11	<u>9.65</u> 9.51	<u>5.50</u> 5.51	C ₁₄ H ₂₄ NO ₃	3365.3 3263.1 3236.1 2971.9 2941.0 2883.2 2102.1 1459.9 1421.3 1384.7 1321.1 1240.1 1189.9 1149.4 1076.1 1039.5 991.3 945.0 898.7 831.2 707.8 649.9 595.9 520.7 501.4	EtOH 230/3.31

227		51	132.6- 133.7	<u>66.73</u> 67.13	<u>9.79</u> 9.76	<u>5.21</u> 5.22	$C_{15}H_{26}NO_3$	3382.7 3344.1 3218.8 2981.5 2966.1 2937.2 2879.3 2100.2 1463.8 1438.7 1413.6 1386.6 1193.8 1064.6 1037.6 813.9 756.0 723.2 605.6	EtOH 229/3.35
228		62	100.3- 108.1	<u>65.66</u> 65.52	<u>8.53</u> 8.46	<u>5.85</u> 5.88	$C_{13}H_{20}NO_3$	3263.1 3147.4 3114.6 2973.8 2937.2 2881.3 2111.8 1729.9 1459.9 1407.8 1386.6 1274.8 1230.4 1201.5 1186.1 941.1 819.6 700.1 680.8 661.5	EtOH 226/3.35

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Двумерные спектры ЯМР соединения 197

