

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

На правах рукописи

МАРЕНИН Константин Сергеевич

СИНТЕЗ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,
ПОСТРОЕННЫХ НА ОСНОВЕ ФРАГМЕНТОВ ПРИРОДНЫХ
МОНОТЕРПЕНОВ И ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ
ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., профессор

Ткачев Алексей Васильевич

Новосибирск – 2016

Оглавление

1. Введение	4
2. Использование генерируемых <i>in situ</i> нитрозоалкенов в органическом синтезе (обзор литературы)	8
2.1. Взаимодействие нитрозоалкенов с нуклеофилами	9
2.1.1. Механизм взаимодействия нитрозохлоридов и α -хлороксимов с нуклеофилами	9
2.1.2. Реакции нитрозоалкенов с нуклеофилами	13
2.2. Реакции [4+2]-циклоприсоединения нитрозоалкенов	21
2.2.1. Нитрозоалкены как 4 π -компонента в реакциях [4+2]-циклоприсоединения	21
2.2.2. Нитрозоалкены как 2 π -компоненты в реакциях [4+2]-циклоприсоединения	27
2.3. Взаимодействие нитрозоалкенов с гетероароматическими системами	28
3. Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов.	31
3.1. Взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с ахиральными аминокислотами	31
3.1.1. Синтетический подход и установление строения соединений	32
3.2. Изучение стереоориентирующего эффекта терпена при взаимодействии нитрозохлоридов терпенов с хиральными аминокислотами	37
3.2.1. Синтез замещенных α -аминооксимов (+)-3-карена и (-)- α -пинена, содержащих фрагмент <i>L</i> -аминокислоты	37
3.2.2. Исследование стереоселективности реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими α -аминокислотами	40
3.3. Подходы к дальнейшей функционализации замещенных α -аминооксимов	43
3.4. Исследование применимости реакции Кабачника-Филдса для синтеза фосфорных аналогов терпен-аминокислотных гибридов	46
4. Экспериментальная часть	51
4.1. Приборы, материалы и методы	51
4.1.1. Реактивы и материалы	51
4.1.2. Спектрально-аналитические методы исследования	53
4.2. Синтез терпенсодержащих производных аминокислот	54
4.3. Получение C_2 -симметричных терпен-аминокислотных производных	74

4.4. Синтез терпенсодержащих производных α -аминофосфоновых кислот.	78
5. Выводы	85
6. Список литературы	86

1. Введение

Монотерпены – природные соединения, продукты переработки растительного сырья и отходов лесохимической промышленности. Хиральные монотерпены часто могут быть выделены из природного сырья в оптически чистом виде, а разработанные методы их функционализации позволяют создавать разнообразные оптически активные гетероатомные производные с сохранением конфигурации терпенового фрагмента. Сочетание этих факторов делает монотерпены удобным первичным источником хиральности для построения на их основе оптически активных лигандов с заданным набором и расположением гетероатомных функций. Производные терпенов являются перспективным сырьём для синтеза биологически активных соединений. Поэтому разработка методов получения новых полифункциональных производных терпенов представляет интерес со многих точек зрения.

Несмотря на широкую изученность химии нитрозохлоридов терпенов, их взаимодействие с аминокислотами и производными аминокислот на данный момент ещё не исследовалось. Наше внимание привлекла возможность построения полифункциональных соединений, содержащих фрагменты терпена и аминокислоты (или её фосфорного аналога), и изучение дальнейшей функционализации подобных гибридных молекул, исследование стереоориентирующего влияния терпенового фрагмента на конфигурацию стереогенных центров в образующихся продуктах.

Целью настоящего исследования является разработка способов получения новых оптически активных соединений, содержащих несколько гетероатомных функций и обладающих заданной конфигурацией асимметрических центров, на основе производных монотерпенов и аминокислот либо фосфоновых аналогов аминокислот.

Для достижения поставленных целей потребовалось решить следующие задачи:

1. Изучить взаимодействие нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена, (-)- α -пинена и (+)-лимонена с простейшими аминокислотами для оценки возможностей построения терпен-аминокислотных гибридов.
2. Изучить взаимодействие нитрозохлоридов тех же монотерпенов с рядом хиральных α -аминокислот и их производных, а также стереоселективность образования терпен-аминокислотных продуктов при использовании рацемических аминокислот.
3. Исследовать синтетические подходы к дальнейшей функционализации получаемых производных α -аминоксимонов терпенов и построения C_2 -

симметричных хиральных лигандов на их основе.

4. Изучить применимость реакции Кабачника-Филдса для синтеза гибридных производных аминокислот на основе аминоксимо-терпенового ряда и аминокислоты.

В ходе данной работы была показана возможность простого синтеза полифункциональных замещённых α -аминоксимо-терпенового ряда на основе углеродных скелетов (+)-3-карена, (-)- α -пинена и (+)-лимонена, содержащих структурный фрагмент аминокислоты либо её эфира*. Получены первые представители соединений этого типа. Изучен стереоиндуцирующий эффект фрагмента (+)-3-карена и (-)- α -пинена в реакциях хиральных нитрозохлоридов со смесями *D,L*-энантиомеров пролина и эфиров ряда α -аминокислот (аланина, фенилглицина, фенилаланина, метионина и гистидина) и обнаружены значительные вариации стереоселективности реакции: от полного отсутствия стереоселективности до близкой к 100% селективности в зависимости от сочетания реагентов. Показана возможность дальнейшей химической модификации полученных терпен-аминокислотных гибридов как по оксимной группе терпенового фрагмента (*O*-алкилирование хлористым метиленом), так и по сложноэфирной группе аминокислотного фрагмента (амидирование диэтиламино), получены первые представители новых C_2 -симметричных хиральных лигандов на основе содержащих фрагмент аминокислоты производных терпенов. Разработан метод синтеза новых полифункциональных терпенсодержащих производных α -аминофосфоновых кислот (фосфорных аналогов соответствующих α -аминокислот) на основе аминоксимо- и *O*-метилированных аминоксимо-терпенов по реакции Кабачника-Филдса. Исследованы синтетические возможности реакции Кабачника-Филдса для создания соединений данного типа. Изучено стереоориентирующее влияние терпенового фрагмента на конфигурацию образующегося в ходе реакции нового асимметрического центра. Наилучшие результаты (как по выходу, так и по стереоселективности) для различных субстратов достигаются применением микроволновой активации с кислой окисью алюминия в качестве катализатора при температуре около 0°C без растворителя. В отсутствие микроволнового излучения для *O*-метилированных аминоксимо-терпенов каталитическую активность показывают силикагель и хлорид олова(II), аминоксимо-терпенового ряда в отсутствие

* Данные соединения также могут быть названы *N*-терпеналкилированными аминокислотами.

микроволнового облучения в реакцию не вступают.

Полученные результаты подтверждают перспективность нитрозохлоридов монотерпенов как удобных, хиральных и легко функционализуемых исходных соединений для создания оптически активных полигетероатомных соединений.

Вновь полученные соединения охарактеризованы при помощи физико-химических (температуры плавления, удельное вращение) и спектральных методов анализа (спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные корреляционные спектры, ИК-спектры, масс-спектры электронного удара и ионизации электроспрэем). Для ряда соединений строение доказано методом рентгеноструктурного анализа. Полученные α -замещённые аминооксимы нашли применение в синтетической практике Института неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН, где они в настоящее время активно изучаются в качестве лигандов для комплексов на основе солей переходных металлов.

Автор выражает благодарность научному руководителю – д.х.н. проф. Ткачёву Алексею Васильевичу, сотрудникам Лаборатории терпеновых соединений: к.х.н. Агафонцеву Александру Михайловичу и к.х.н. Горшкову Николаю Борисовичу – за помощь и консультации в ходе исследований, сотрудникам Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН – за регистрацию молекулярных спектров, сотрудникам Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН – за выполнение микроанализов полученных органических веществ, сотрудникам Группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН за проведение рентгеноструктурного анализа и интерпретацию полученных данных, сотрудникам Лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН профессору, д.х.н. Станиславу Васильевичу Ларионову, к.х.н. Татьяне Евгеньевне Кокиной, к.х.н. Брылевой Юлии Анатольевне и старшему сотруднику Лаборатории кристаллохимии ИНХ СО РАН Людмиле Александровне Глинской – за изучение синтезированных соединений в качестве лигандов в комплексах переходных металлов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований в рамках проектов 12-03-31078 мол_а и 16-33-00696 мол_а.

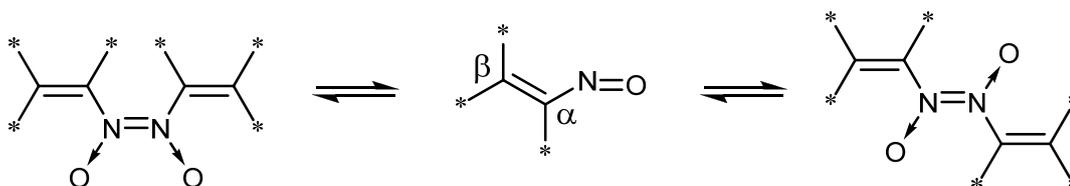
Личный вклад соискателя

Маренин К.С. самостоятельно синтезировал необходимые исходные соединения, выполнял все описанные в экспериментальной части синтетические исследования, включая микроволновые синтезы, а также проводил выделение и очистку веществ

(перегонка в вакууме, перекристаллизация, колоночная хроматография, очистка растворителей), анализ и интерпретацию данных ИК- и ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Поиск и анализ литературных данных, планирование синтеза выполнены совместно с Агафонцевым А.М. Запись рутинных спектров и измерение углов вращения для оптически активных соединений выполнены сотрудниками Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. Запись двумерных спектров ЯМР проведена д.х.н. Ткачёвым А.В. Рентгеноструктурный анализ выполнен в Группе рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН д.х.н. Гатиловым Ю.В. и д.х.н. Багрянской И.Ю.

2. Использование генерируемых *in situ* нитрозоалкенов в органическом синтезе (обзор литературы)

Нитрозоалкены – органические соединения класса алкенов, содержащие нитрозогруппу в качестве одного из заместителей при атоме углерода двойной углерод-углеродной связи. Как и большинство нитрозосоединений, они способны к димеризации, существуя в растворах в виде равновесных смесей мономера и димера (*E*- и *Z*-азодиоксидов):



В соединениях подобного типа двойная углерод-углеродная связь активирована за счёт сопряжения с нитрозогруппой. Наличие π -сопряжения и значительные акцепторные свойства нитрозогруппы обуславливают высокую электрофильность β -углеродного атома нитрозоалкенов, поэтому для нитрозоалкенов характерны реакции с нуклеофилами. Эти реакции можно условно разделить на два типа: 1,2-присоединение по связи N=O и сопряженное 1,4-присоединение. Нитрозоалкены также способны принимать участие в реакциях [4+2]-циклоприсоединения, причём могут выступать как в роли диена, так и диенофила.

Ввиду своей низкой устойчивости, нитрозоалкены обычно генерируются *in situ*, преимущественно из α -галогеноксимов или β -нитрозогалогенидов, что будет подробно рассмотрено в разделе 2.1.1. В роли α -галогеноксимов могут выступать как хлор-, так и бромоксимы. В роли же исходных β -нитрозогалогенидов в литературе были описаны лишь нитрозохлориды, что, по-видимому, вызвано исключительным удобством их получения. Далее под нитрозохлоридами будут подразумеваться исключительно β -нитрозохлориды.

Алифатические нитрозохлориды в твердом виде существуют в виде димеров, а в растворе находятся в равновесии с мономерной формой. Далее на схемах для упрощения изображения мы будем отображать только мономерную форму.

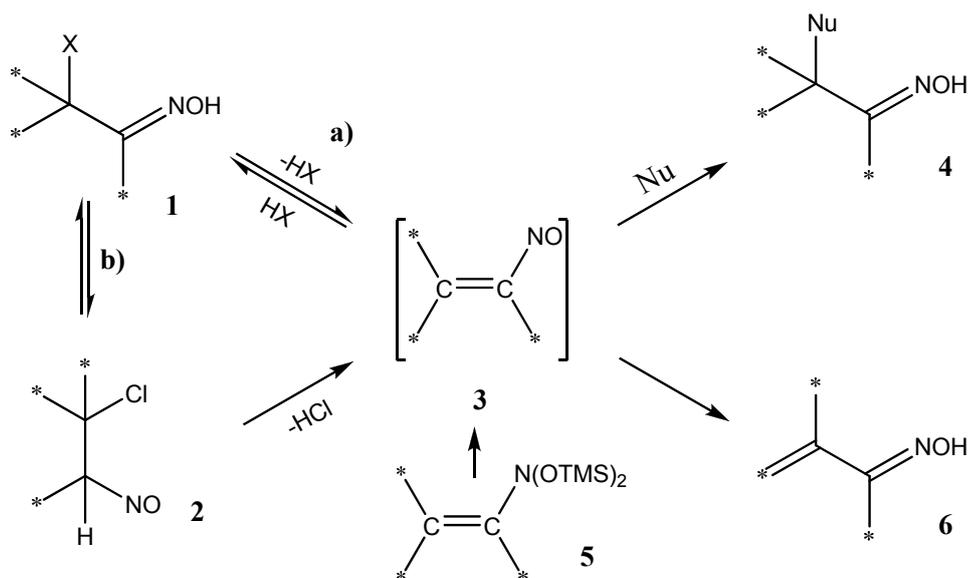
2.1. Взаимодействие нитрозоалкенов с нуклеофилами

Замещение хлора в нитрозохлоридах и α -хлороксимах при действии нуклеофильных реагентов привлекло внимание химиков в связи с относительной лёгкостью получения таким способом ряда соединений труднодоступных классов, таких как производные азиридина, аминоксахаров, аминостероидов. Впервые такие реакции начали изучаться в начале XX века на примере взаимодействия нитрозохлорида 2-метилбутена-2, терпенов и алициклических углеводородов с первичными аминами [1].

2.1.1. Механизм взаимодействия нитрозохлоридов и α -хлороксимов с нуклеофилами

На настоящий момент общепринятым механизмом взаимодействия нитрозохлоридов и α -хлороксимов с нуклеофильными реагентами является механизм «отщепления-присоединения» [2]. Согласно этому механизму, на первой стадии, определяющей скорость реакции, α -галогеноксим **1** либо нитрозохлорид **2** теряет под воздействием основания молекулу галогеноводорода, образуя сопряженный нитрозоолефин **3** (схема 1). На следующей стадии нитрозоолефин подвергается атаке нуклеофилом, образуя α -замещённый оксим **4**, либо вступает в реакции: изомеризации, 1,2-присоединения и циклоприсоединения (будут рассмотрены ниже).

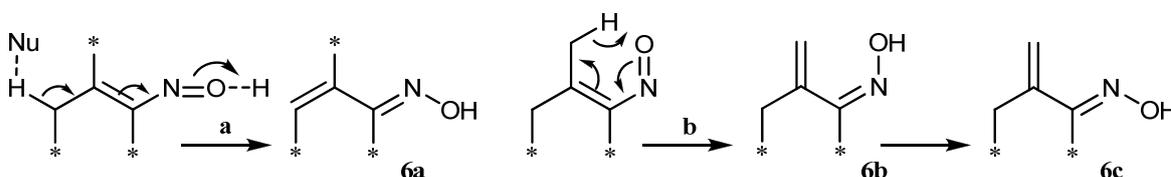
СХЕМА 1



В отличие от нитрозохлоридов, α -галогеноксими отщепляют молекулу галогеноводорода обратимо, что в некоторых условиях может приводить к превращению нитрозохлоридов **2** в хлороксимы **1** (схема 1, путь **a**). Также существует канал превращения нитрозохлоридов в хлороксимы посредством соответствующего таутомерного равновесия (схема 1, путь **b**) [3]. Ещё одним способом генерации реакционноспособного нитрозоалкена является триметилсилилирование нитроалканов с последующим разложением *N,N*-бис(силилокси)енаминов **5** [4].

Реакции, проходящие через образование промежуточного нитрозоалкена, практически всегда осложнены протеканием побочных реакций – образование сопряжённых оксимов **6**. Предполагается, что данные оксими образуются из нитрозоалкенов путём прототропной перегруппировки, протекающей либо межмолекулярно, например, при участии нуклеофила (схема 2, путь **a**), либо внутримолекулярно (схема 2, путь **b**) при подходящем пространственном расположении C=C и N=O связей [5, 6].

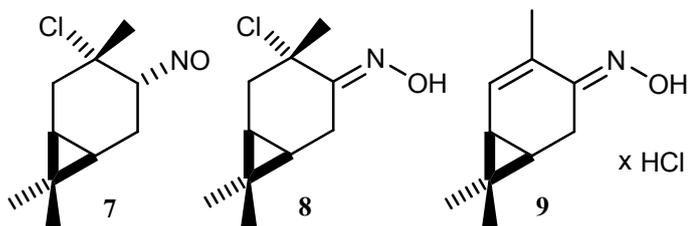
СХЕМА 2



Сопряжённые оксими **6a** и **6b** различаются конфигурацией оксимной группы. Согласно исследованиям полярные растворители способствуют протеканию межмолекулярной перегруппировки с образованием сопряжённого *E*-оксима **6a**, а неполярные – протеканию внутримолекулярного процесса с образованием *Z*-оксима **6b**. Образующиеся сопряженные *E*- и *Z*-оксими могут быть выделены в чистом виде, однако *Z*-изомер значительно менее устойчив, и в растворах под воздействием кислот, оснований или нагрева быстро превращается в *E*-изомер **6c** [5, 6].

Пространственное строение некоторых нитрозохлоридов облегчает их превращение в нитрозоолефины. Так, например, для нитрозохлоридов монотерпенового ряда образование соответствующего нитрозоолефина протекает очень легко из-за следующей особенности пространственного строения: атом хлора находится у четвертичного атома углерода и занимает аксиальное или псевдоаксиальное положение в шестичленном цикле, так что торсионный угол между связью C-Cl и одной из вицинальных связей C-H близок к 180° , что облегчает

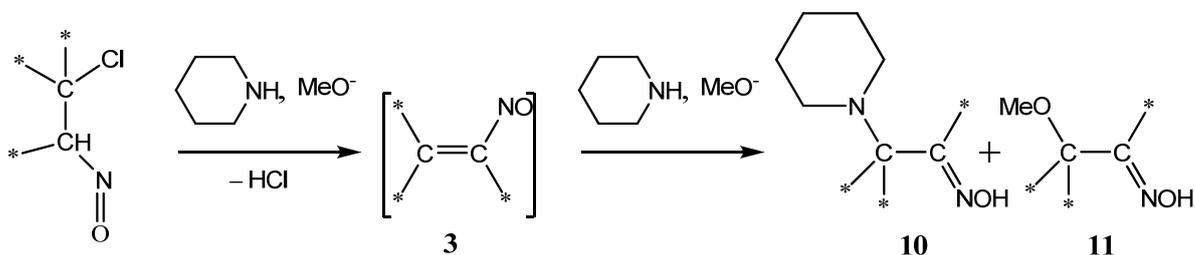
элиминирование [7]. Лёгкость этого превращения хорошо иллюстрируется на примере нитрозохлорида (+)-3-карена **7**. В растворе хлороформа или эфира это соединение весьма нестабильно, и при комнатной температуре быстро превращается в соответствующий хлороксим **8**, а затем – в гидрохлорид сопряжённого оксима **9** [3].



Впервые предположение о механизме «отщепления-присоединения» было сделано в работе [2] на основании необычно высокой скорости взаимодействия α -хлороксимов с основаниями. Предложенный механизм был подтверждён обнаружением прогнозируемого промежуточного нитрозоалкена с помощью УФ-спектроскопии при проведении реакции в инертных растворителях с различными третичными аминами.

Для нитрозохлоридов предпочтительность механизма отщепления-присоединения в сравнении с прямым S_N2 замещением рассматривалась на примере конкурирующих реакций с пиперидином и метилатом натрия [8] (Схема 3). Если бы взаимодействие нитрозохлоридов с нуклеофилами проходило по механизму S_N2 , то лимитирующая стадия реакции (образование промежуточного комплекса) являлась бы и стадией определяющей конечный продукт. То есть, соотношение образующихся продуктов реакции, пиперидинооксима **10** и метоксиоксима **11**, соответствовало бы соотношению констант скоростей реакций с каждым из нуклеофилов.

СХЕМА 3



Напротив, если бы взаимодействие проходило по предложенному механизму отщепления-присоединения, то стадией определяющей скорость реакции было бы взаимодействие нитрозохлорида с более сильным основанием, а образование того или иного продукта определялось бы на стадии 1,4-присоединения нуклеофила к образованному нитрозоалкену. В таком случае соотношение конечных продуктов **10**

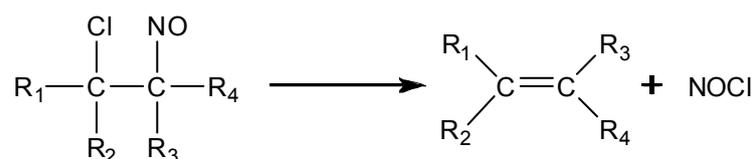
и **11** отличалось бы от соотношения констант скоростей для отдельных оснований, из-за меньшей или большей реакционной способности метилата и пиперидина при нуклеофильном присоединении.

Эксперименты показали, что нитрозохлориды реагируют с метилатом натрия быстрее, чем с пиперидином, но в присутствии эквимольных количеств обоих оснований доминирующими продуктами оказываются β -пиперидиноксимы **10**. Эти результаты указывают на то, что соотношение продуктов реакции определяется предпочтительностью присоединения пиперидина, как более сильного нуклеофила, к генерируемому на лимитирующей стадии реакции нитрозоалкену **3**, тем самым, исключают механизм прямого замещения.

Еще одним существенным доводом в пользу механизма отщепления-присоединения явилось выделение в некоторых случаях промежуточных мономерных или димерных нитрозоолефинов [8, 9].

Также было замечено, что хлорнитрозосоединения, полученные из тетразамещенных олефинов, не дают продуктов нуклеофильного замещения, поскольку образование сопряженного нитрозоолефина путём отщепления молекулы хлороводорода для этих соединений невозможно. Основным продуктом реакции в этом случае является исходный олефин как результат элиминирования NOCl (схема 4) [10].

СХЕМА 4



Все эти данные позволяют считать, что замещение атома хлора нуклеофилом в нитрозохлоридах, скорее всего, протекает по механизму «отщепление-присоединение», и стадией, определяющей характер конечного продукта, является взаимодействие нуклеофила с нитрозоалкеном, образовавшимся из исходного нитрозохлорида.

Дополнительно механизм «отщепления-присоединения» подтверждается стереохимическим результатом реакции. Так, в случае прямого нуклеофильного замещения по механизму S_N2 должно происходить обращение конфигурации атома углерода, у которого происходит замещение хлора на нуклеофил. Однако на ряде терпеновых соединений, например, для наиболее изученных производных (+)-3-

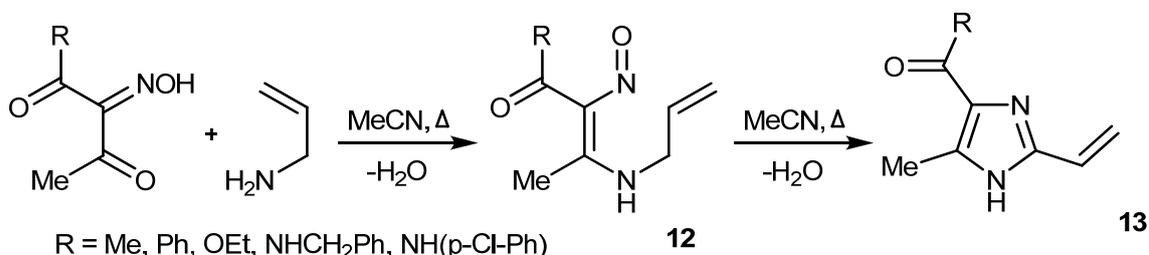
карена, показано сохранение конфигурации при замещении: методом РСА установлено пространственное строение хлороксимов, полученных из (+)-3-карена [3], и ряда образующихся аминоксимов [11].

2.1.2. Реакции нитрозоалкенов с нуклеофилами

1,2-Присоединение

На настоящий момент реакций 1,2-присоединения известно немного: присоединение силлинитронатов к нитрозогруппе β -замещенных винилнитрозосоединений [12] и внутримолекулярная конденсация замещенных нитрозоолефинов **12** в соответствующие винилимидазолы **13** [13] (схема 5).

СХЕМА 5



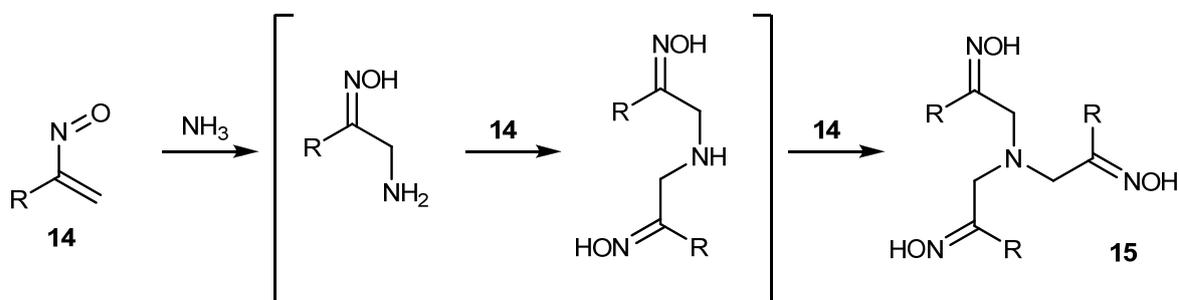
Сопряжённое 1,4-присоединение

Сопряжённое 1,4-присоединение к нитрозоолефинам является гораздо более изученной реакцией, позволяющей вводить в неё широчайший спектр нуклеофильных агентов. Взаимодействие нитрозоалкенов с *N*-, *O*-, *C*-, и *S*-нуклеофилами проходит по приведённой выше общей схеме (Схема 1, стр. 9) Данная реакция может рассматриваться как подобная сопряженному присоединению по Михаэлю.

В роли *N*-нуклеофила может выступать практически любой аминный азот. Так, широко исследовалось взаимодействие нитрозохлоридов с аммиаком, первичными, вторичными и третичными аминами как алифатической, так и ароматической (только первичные амины) природы [2, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19], замещёнными гидразинами, гидроксиламином [15, 20]. В ряде случаев, если нитрозоолефин стерически не затруднён, образовавшийся аддукт может вступать в реакцию со следующей молекулой нитрозоолефина. Так, например, показано, что при взаимодействии аммиака с оксимом алкил/арил-галогенметил кетона, хлорацетальдегидом, либо иной частицей, способной генерировать нитрозоолефин **14**, образующийся первичный амин, благодаря высокой нуклеофильности и малой стерической затруднённости,

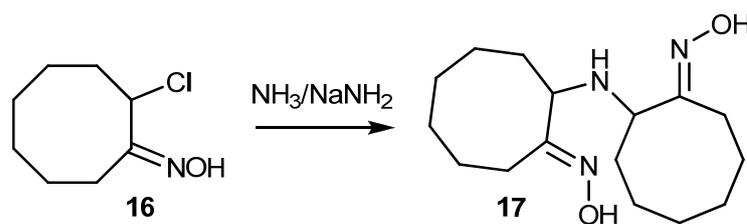
вновь вступает в реакцию с нитрозоолефином. На вторичном амине реакция в силу тех же причин не останавливается, приводя к третичному амину **15** [16, 21] (схема 6). Образующиеся трис-оксимы способны внутримолекулярно циклизироваться в кислой среде в соответствующие производные азаадамантанов [22].

СХЕМА 6

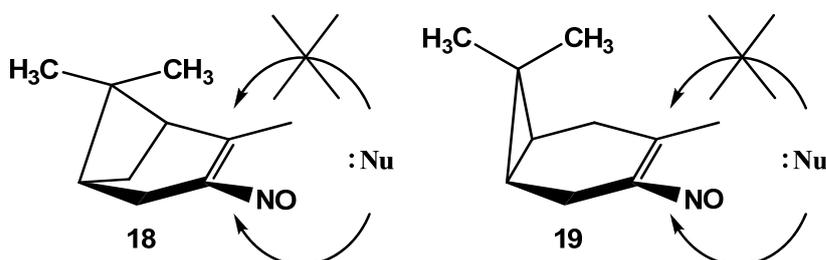


Равным образом обработка 2-хлорциклооктанона **16** аммиаком приводит не к 2-аминоциклооктанонноксиму, а к 2,2'-иминодициклооктанонноксиму **17** [15] (схема 7).

СХЕМА 7



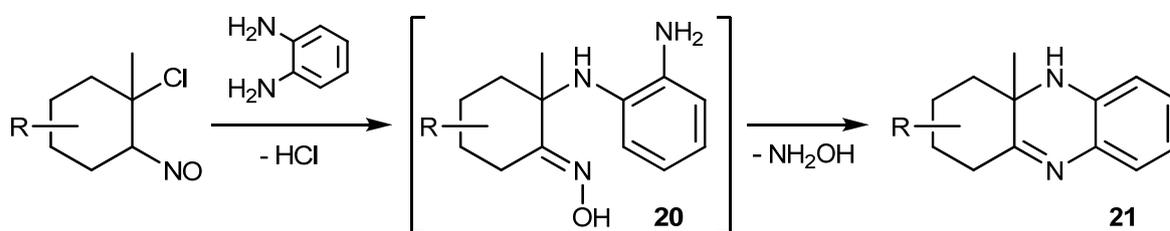
В то же время взаимодействие со стерически затрудненными нитрозоолефинами обычно проходит одноступенчато. Чрезвычайно затруднённые стерически нитрозоолефины, как правило, способны взаимодействовать лишь с аммиаком или первичной аминогруппой. Например, с оптически активными нитрозоолефинами, генерируемыми из нитрозохлоридов пинена и карена (**18** и **19** соответственно), реакция проходит стереоселективно с образованием лишь одного стереоизомера. Это объясняется тем, что двойная C=C связь оказывается экранирована с одной стороны гем-диметильным фрагментом, и нуклеофил может атаковать sp^2 -гибридный атом углерода лишь с противоположной этому фрагменту стороны:



Менее изучены реакции нитрозохлоридов с аминной группой аминокислот. Фактически, на настоящий момент изучалось лишь присоединение аминокислот к фосфорилированным нитрозоалкенам [23] и взаимодействие этилового эфира лейцина с некоторыми 1-нитрозо-2-алкилэтиленами и 1-нитрозо-2-фенилэтиленом [24, 25, 26], генерируемыми *in situ* из соответствующих α -хлороксимов.

По подобной же схеме в реакцию вступают и анионы N_3^- NO_2^- , образуя соответствующие 2-азидо- и 2-нитрооксимы [15]. В реакциях нитрозоолефинов с 1,2-диаминоаренами образующийся аддукт **20** внутримолекулярно циклизуется, образуя производное 1,2-дигидрохиноксалина **21** (схема 8) [27].

СХЕМА 8



В роли *S*-нуклеофилов были исследованы тиоспирты, тиофенолы [18, 28, 29], неорганические тиоцианаты [30, 31] и сульфиды [32, 33]. Взаимодействие с тиолами протекает по обычной схеме с образованием α -тиооксимов. Аддукты с сульфидами легко окисляются кислородом воздуха до дисульфидов, а в некоторых случаях – способны взаимодействовать со второй молекулой нитрозоолефина, образуя C_2 -симметричные соединения. (схема 9). В реакциях с тиоцианат-ионом первичные аддукты циклизируются с образованием *N*-оксидов 2-аминотиазола **22** [31] (схема 10).

СХЕМА 9

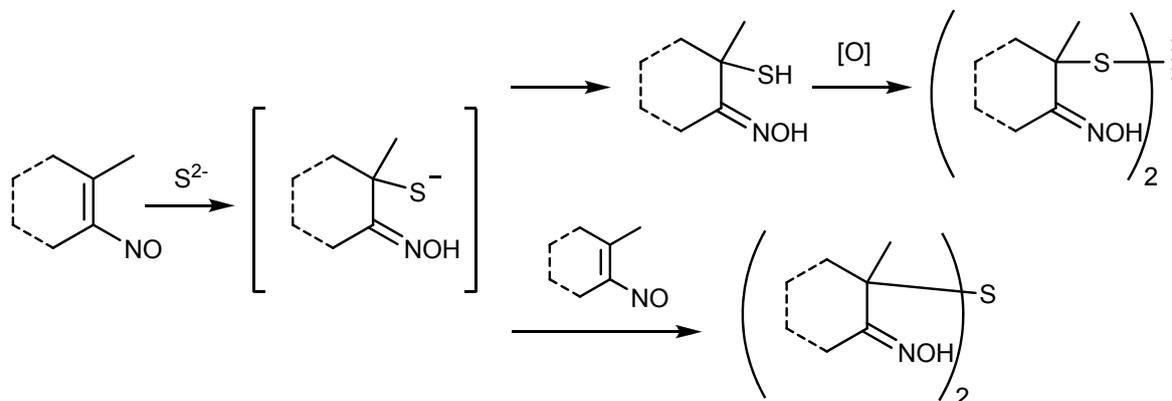
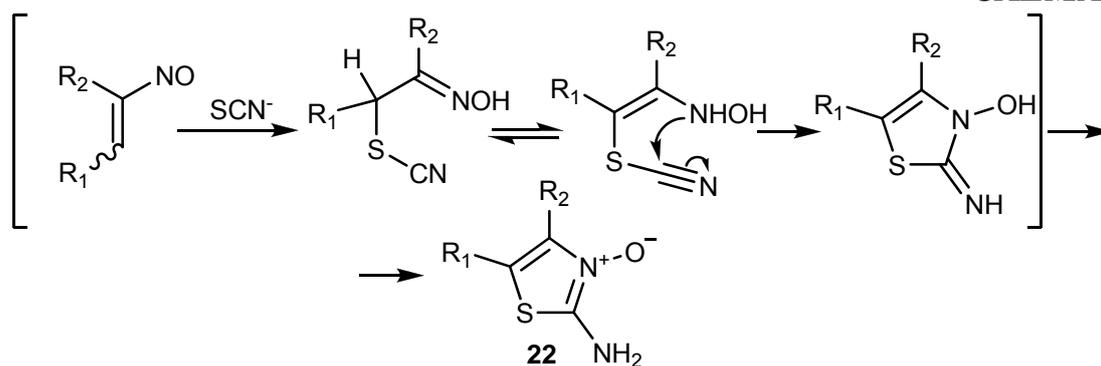


СХЕМА 10

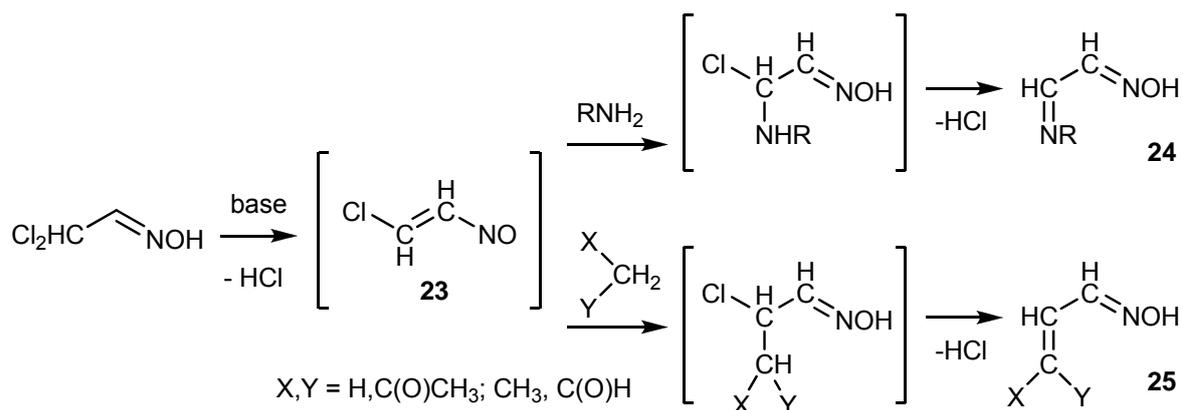


O-Нуклеофилы менее реакционноспособны. Так, упомянутые в соответствующих работах взаимодействия нитрозохлоридов со спиртами [8, 18, 19, 34] и водой [14] с образованием соответствующих α -алкокси- и α -гидроксиоксимов проходят значительно медленнее, чем взаимодействие с аминами и тиолами.

Нитрозохлориды и α -галогеноксими являются удобными реагентами для алкилирования в мягких условиях *C*-центрированных нуклеофилов. В реакцию способны вступать различные стабилизированные карбанионные системы: металлоорганические соединения, 1,3-дикарбонильные соединениями и иные *CN*-кислоты [14, 15, 17, 35, 36], нитрометан [37], а также цианиды [38] и циангидрины (как источники CN^- синтона) [39] с образованием соответствующих α -замещённых оксимов. При проведении реакции в апротонных растворителях в роли основания часто используются карбонаты щелочных металлов [14, 28]. При использовании низших спиртов основанием могут выступать как карбонаты так и алкоголяты калия/натрия [15].

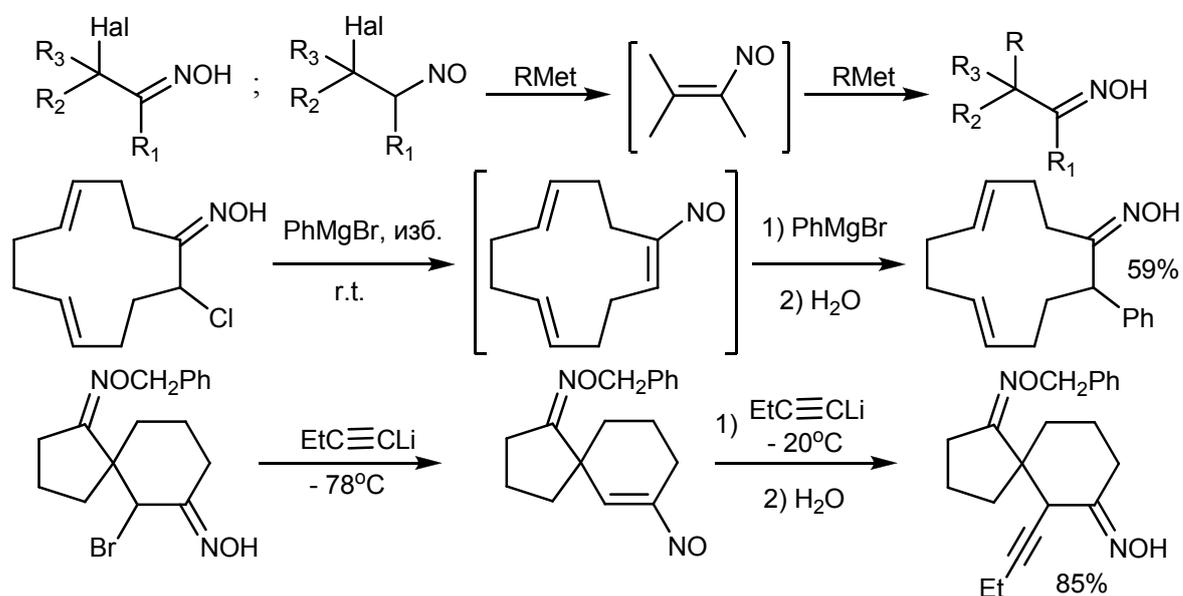
При использовании в качестве исходных соединений α,α -дихлороксимов в качестве промежуточной частицы генерируется β -хлорнитрозоалкен **23**. Этот нитрозоалкен значительно реакционноспособнее «обычных» нитрозоалкенов и может алкилировать помимо отмеченного выше набора *S*-, *O*-, *N*- и *C*-нуклеофилов также и β -углеродный атом алифатических кетонов и альдегидов. Далее, в условиях реакции его первичные аддукты способны отщепить ещё одну молекулу хлороводорода, образуя α -иминооксими **24** или α,β -непредельные оксими **25** [17] (схема 11).

СХЕМА 11



При использовании в роли нуклеофила реакционноспособного карбаниона его же можно применять и в роли основания для генерации нитрозоолефина. Для этого реагент (нуклеофил/основание) обычно берётся в двукратном (или более) мольном избытке. Типичными примерами таких реакций являются реакции с использованием металлоорганических субстратов для генерации нитрозоалкенов и последующего присоединения нитрозоалкена к молекуле субстрата (схема 12). В качестве источника нитрозоалкена использовались различные α -галогеносимы и применялись AlkMgBr [2], PhMgBr , $\text{PhC}\equiv\text{CMgBr}$ [15], AlkLi [40], $\text{EtC}\equiv\text{CLi}$ [41]. Последняя реакция интересна ещё и тем, что целью синтеза являлось получение *n*-бутилзамещённого соединения как результата последующего гидрирования продукта. Прямое же алкилирование *n*-бутиллитием или ди-(*n*-бутил)-купратом лития результата не давало, как предположили авторы статьи, из-за стерических затруднений.

СХЕМА 12



В работах [42] и [43] α -бромоксимы вводили в реакцию с енолями лития, генерируемыми *in situ* из соответствующего силилового эфира (схема 13). Один эквивалент α -бромоксима прибавлялся к двум эквивалентам еноля лития с получением дигидро-1,2-оксазинов. В работе [14] подобные же оксазины были синтезированы взаимодействием ацетилацетона с 1-трифторметил-1-нитрозоэтиленом, а продукт реакции представлял собой смесь оксазина **26** (соотношение *цис*- и *транс*- изомеров 70:30), замещённого diketона **27** и его енола **28** в соотношении 50:30:20 после очистки (схема 14). По мнению авторов все продукты этой реакции могут образовываться в результате первичного [4+2] циклоприсоединения нитрозоолефина к енолу. Тот факт, что образовавшиеся оксимины **27** и **28** оказались конфигурационно гомогенны, давал этому предположению некоторое обоснование, однако однозначно доказать преимущественность циклоприсоединения перед нуклеофильным 1,4-присоединением авторы не могли.

СХЕМА 13

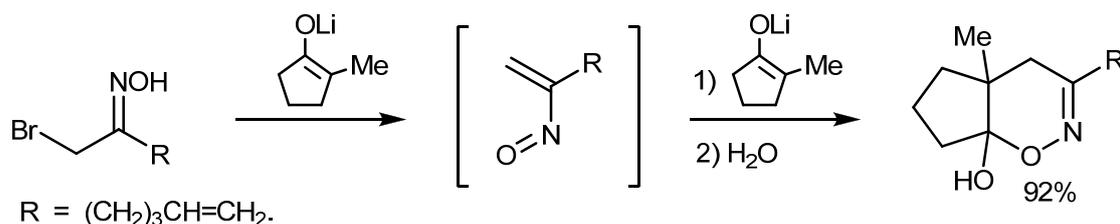
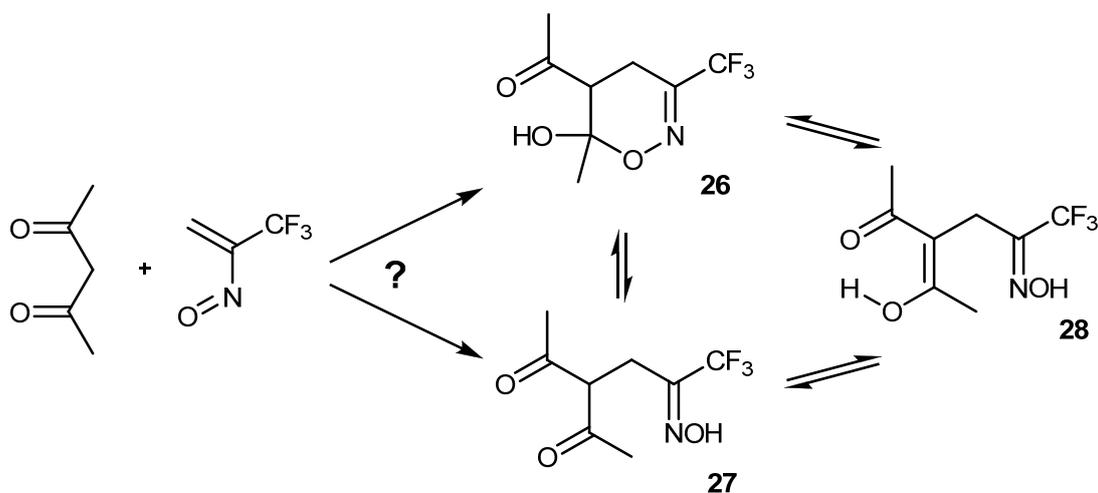
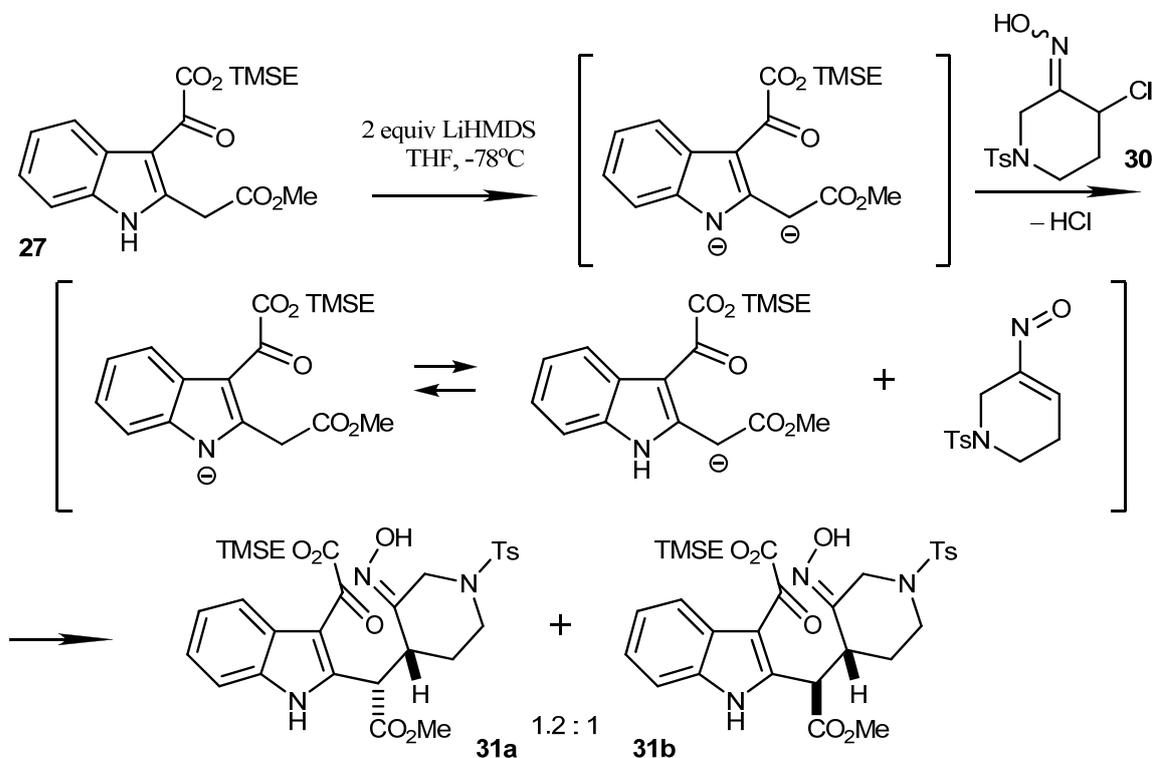


СХЕМА 14



Ещё одним интересным примером взаимодействия нитрозоалкена с карбанионным центром является одна из начальных стадий синтеза алкалоида алстилобанина А* (схема 15).

СХЕМА 15

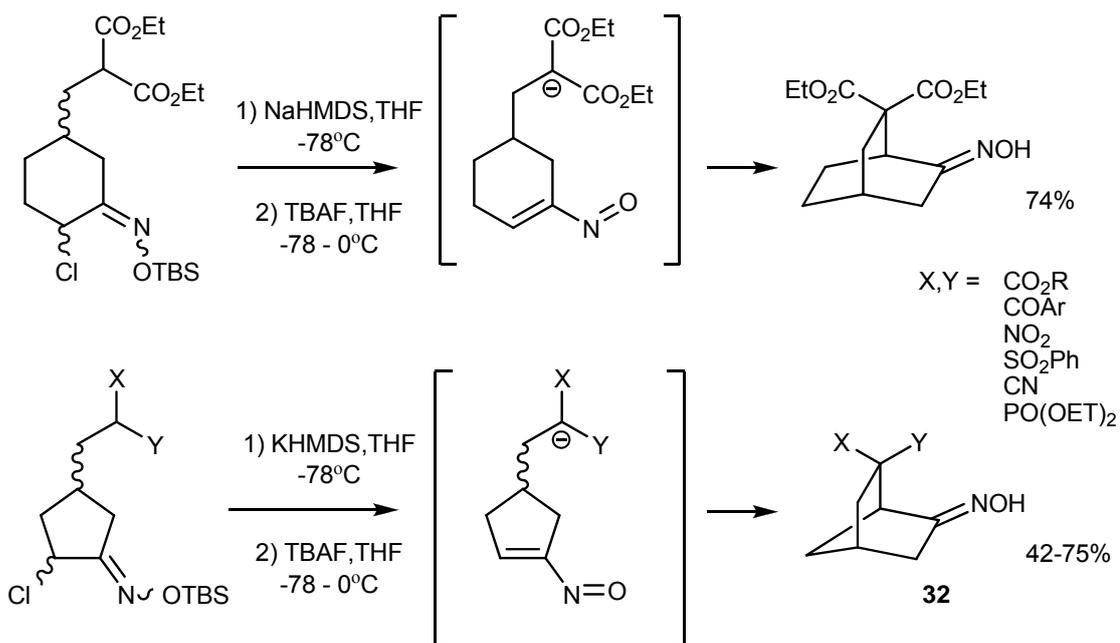


Генерируемый под действием двух эквивалентов сильного основания дианион производного эфира индол-2-уксусной кислоты **27** взаимодействует с одним эквивалентом α -хлороксима **30** – производного *N*-тозил-3-пиперидона с образованием смеси диастереомеров **31a** и **31b** – продуктов сопряженного присоединения [44].

Существует и в последнее время активно исследуется возможность внутримолекулярного взаимодействия нитрозоолефина и нуклеофильного (в частности карбанионного) центра с замыканием нового пяти- или шестичленного цикла (схема 16) [45, 46]. Если группы X и Y в соединении **32** различны, то в ходе реакции могут образовываться оба эпимера в различных соотношениях.

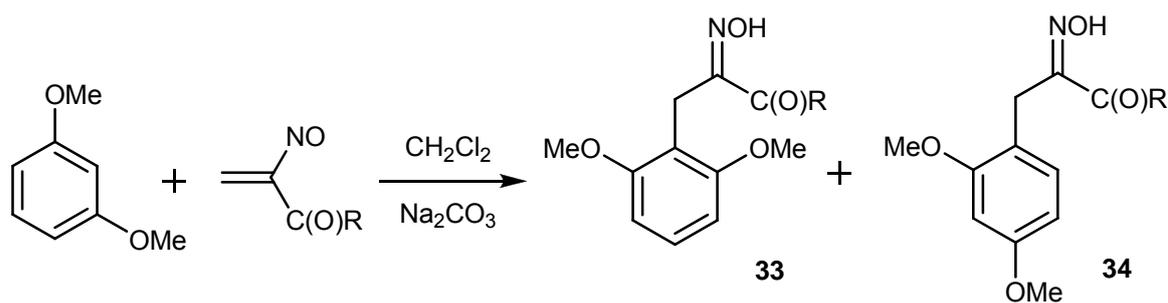
* Alstilobanine A

СХЕМА 16



Значительная электрофильность β-углеродного атома нитрозоалкенов делает возможным их использование в качестве электрофилов в реакциях ароматического электрофильного замещения. Однако на практике гладко протекает лишь взаимодействие наиболее электрофильных нитрозоалкенов с ароматическими и гетероароматическими системами, содержащими несколько сильных электронодонорных групп. Так, примером успешной реакции подобного типа является алкилирование 1,3-диметоксибензола (схема 17) [47].

СХЕМА 17



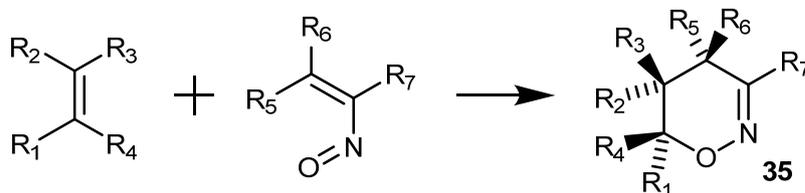
Изомеры **33** и **34** образовывались в соотношении 1:4, а суммарный выход составлял 41% для производных α-нитрозоакрилового альдегида, 63% для метил-α-нитрозовинилкетона и 11% для этилового эфира α-нитрозоакриловой кислоты. При этом алкилирование 1,4-диметоксибензола, *N,N*-диметиланилина и 2-нафтола показавшим лучший результат метил-α-нитрозовинилкетонам давало соответствующие продукты с низкими выходами, а менее активный этил-α-нитрозоакрилат с 2-нафтолом не взаимодействовал.

2.2. Реакции [4+2]-циклоприсоединения нитрозоалкенов

2.2.1. Нитрозоалкены как 4π-компонента в реакциях [4+2]-циклоприсоединения

Нитрозоалкены способны легко присоединяться к алкенам, выступая в роли сопряженного гетеродиена. Данный тип присоединения был впервые описан в работе [48] на примере взаимодействия цикlopентадиена и α-нитрозостирола. Впоследствии данная реакция была распространена на другие олефины и нитрозоалкены. Реакция проходит в соответствии со следующей общей схемой (схема 18) [37, 47, 49, 50, 51].

СХЕМА 18



Простота подобной реакции, а также то, что образующиеся в ходе неё замещенные 5,6-дигидро-1,2-оксазины **35** являются удобными промежуточными продуктами в синтезе разнообразных циклических полифункциональных соединений, способствовали интенсивному развитию химии этих гетероциклов во второй половине XX века.

Реакция имеет высокую регио- и стереоселективность, и при присоединении к сопряженным диенам (схема 19) атом кислорода, принадлежавший нитрозогруппе, в образующемся соединении всегда связан с аллильным атомом углерода [37, 48, 49, 52]. В работе [53] предполагается, что данная особенность связана с тем, что нитрозоалканы могут вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с сопряженными диенами как 2π-компоненты посредством C=C связи с последующей [3,3]-сигматропной перегруппировкой аддукта **36** в конечный продукт **37** (схема 19), но авторы признают, что однозначных доказательств этого механизма нет.

Таким же образом, выступая в роли диенофила, с нитрозоалкенами реагируют метоксиаллены **38**, с высокой стереоселективностью образуя 6-метоксизамещенные шестичленные циклоаддукты **39** (схема 20). Попытки ввести в реакцию аллен, фенилаллен, триметилсилаллен результата не дали [14].

СХЕМА 19

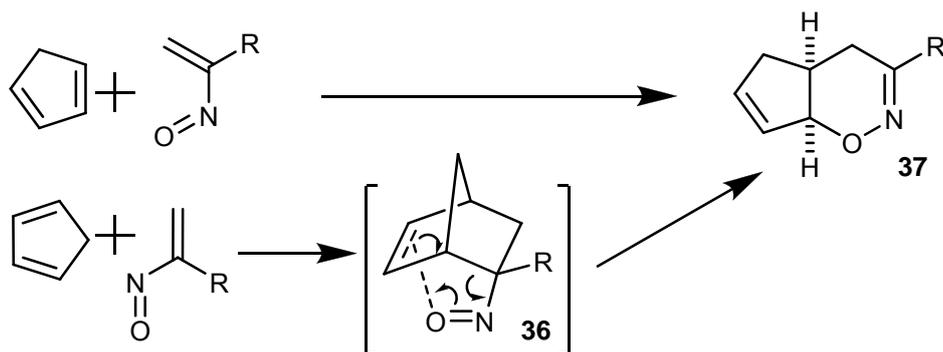
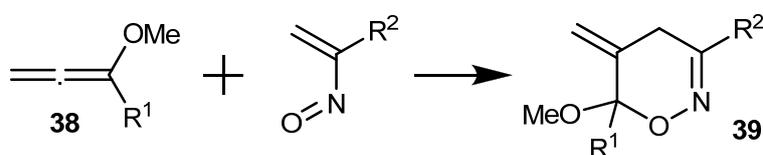
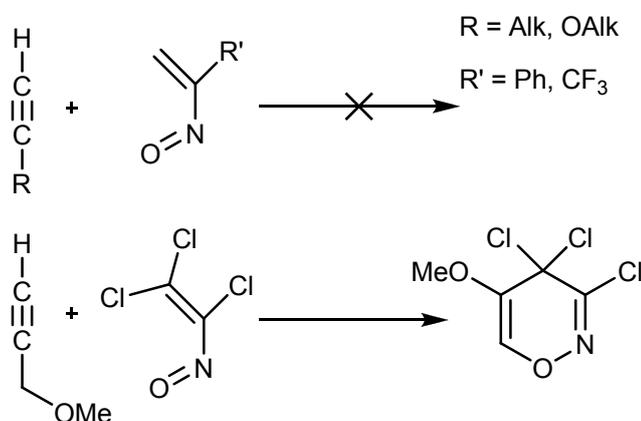


СХЕМА 20



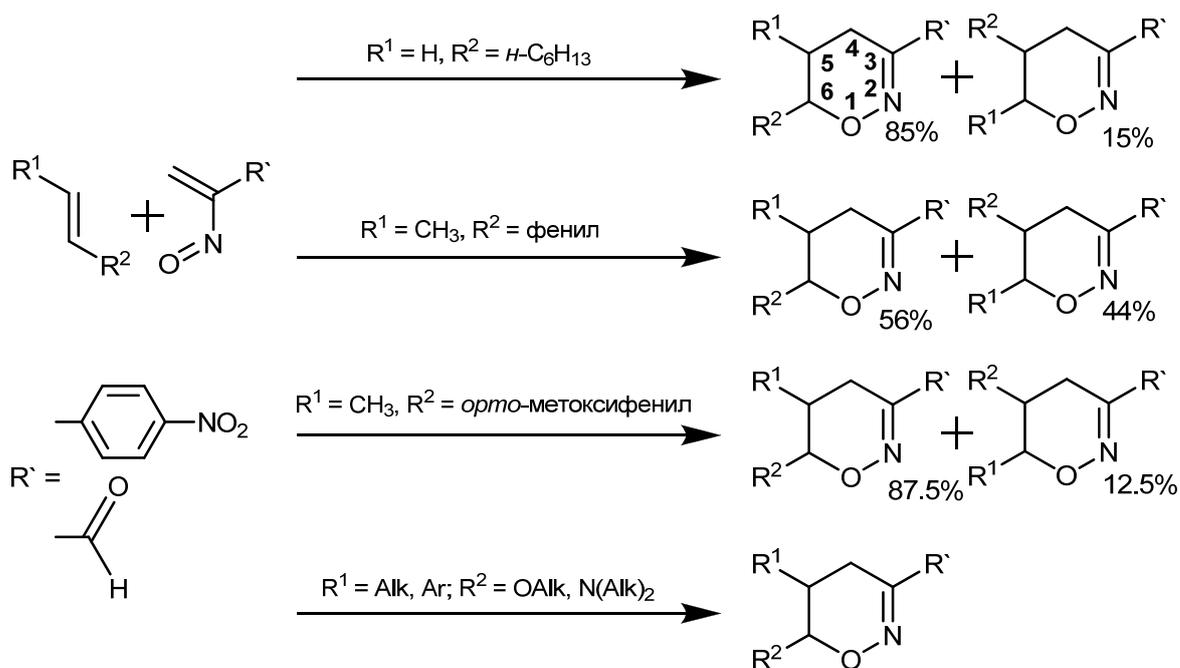
Алкены без сильных электродонорных заместителей (октен-1, *цис*-циклооктен и циклогексен) вступают в реакцию только с наиболее электрофильными нитрозоалкенами, содержащими в α -положении сильные акцепторные заместители (ацетил, 4-нитрофенил, альдегидная группа) [37, 47, 54]. Электронодефицитные алкены (диэтилфумарат, *транс*-1,2-дихлорэтилен и малеиновый ангидрид) в реакции [4+2]-циклоприсоединения с нитрозоолефинами не вступают [47, 55]. Алкины обычно не образуют аддуктов с нитрозоалкенами [14, 51], лишь трихлорнитрозоэтилен в работе [56] успешно вводился в реакцию с производным ацетилена, метил-пропаргиловым эфиром, образуя единственный региоизомер – 3,4,4-трихлор-5-метилметокси-6-гидро-1,2-оксазин (схема 21).

СХЕМА 21



Региоселективность реакции циклоприсоединения к несопряженным алкенам очень сильно зависит от их структуры [37]. С терминальными алкенами реакция проходит с образованием малого количества второго региоизомера (схема 22), в то время как региоселективность в реакции с 1,2-дизамещенными алкенами определяется характером заместителей.

СХЕМА 22

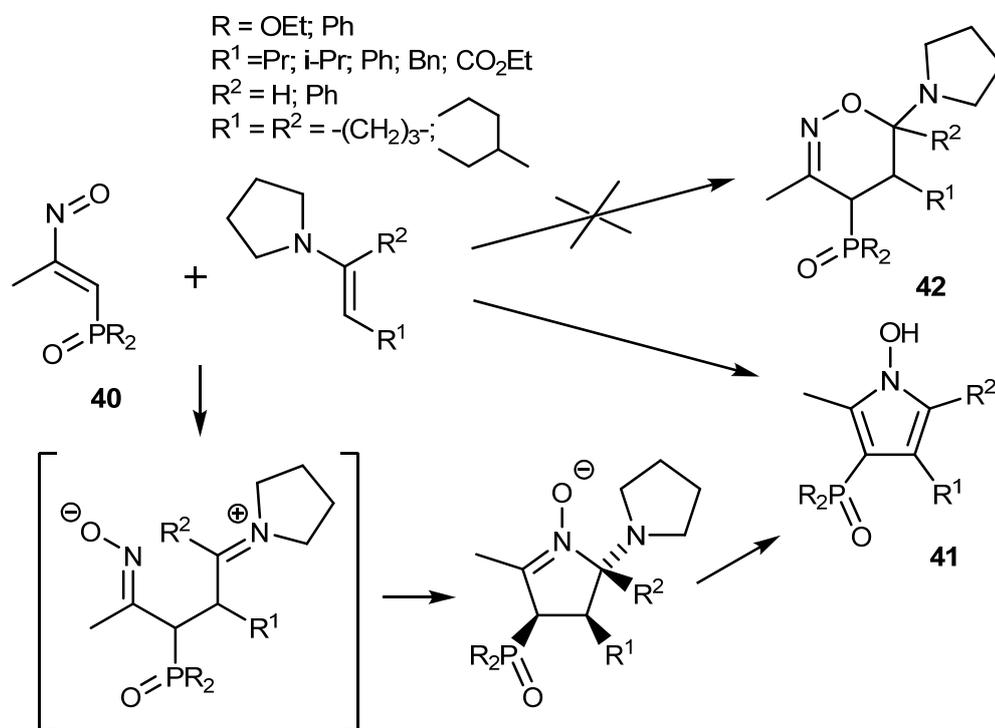


Так, при взаимодействии *транс*-1-фенилпропена с нитрозоалкенами образуются два региоизомера с низкой селективностью. Реакция с *транс*-1-(*орто*-метоксифенил)-пропеном приводит к преимущественному образованию региоизомера, содержащего арильный заместитель в положении 6. Если же в качестве диенофила берутся эфиры енолов или енамины, т.е. одним из заместителей является алкокси- или диалкиламиногруппа, то в результате присоединения образуются исключительно 6-алкокси- и 6-диалкиламино-замещенные 1,2-оксазины, соответственно (схема 22) [57, 58, 59, 60, 61]. Точно так же при взаимодействии нитрозоолефинов с 2-(бензилокси)винилацетатом образуются исключительно региоизомеры, содержащие бензокси-группу в положении 6 [62].

Однако в ходе работ по синтезу новых 6-аминозамещенных оксазинов обнаружено, что взаимодействие енаминов с нитрозоалкенами **40**, содержащими фосфиновый или фосфоновый заместитель у терминального атома углерода, приводит к образованию *N*-гидроксипирролов **41**, а не целевых оксазинов **42**. Вместо ожидаемого [4+2]-присоединения предположительно протекает сопряженное

присоединение енамина к нитрозоалкену с последующей циклизацией аддукта (схема 23) [63].

СХЕМА 23



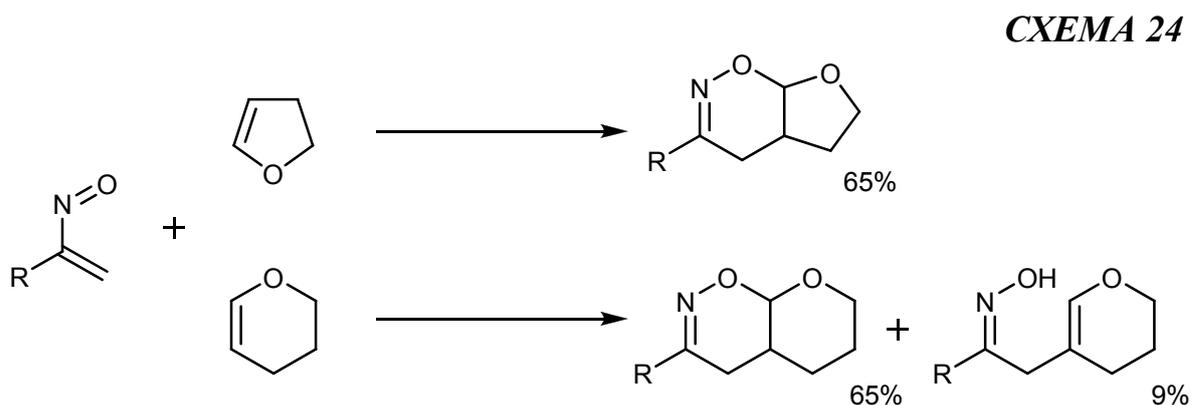
Для реакций [4+2]-присоединения алкенов с 3-нитрозобут-3-ен-2-оном и 1-(*para*-нитрофенил)-1-нитрозоэтиленом скорость и суммарный выход реакции растет с увеличением электронодонорного характера заместителей при С=С связи олефина [37, 47]. Более детально реакционная способность различных алкенов (в основном алкокси- и силилоксизамещённых и их производных) изучалась в работе [64] посредством измерения констант скоростей их циклоприсоединения к 1-фенил-1-нитрозоэтилену. Было показано, что алкоксигруппа проявляет более высокую активирующую способность, чем силилоксигруппа. Силиловые эфиры, содержащие заместитель в α -положении, проявляют значительно меньшую активность, чем α -незамещённые производные, а эфиры, имеющие в этом положении объёмную группу (*t*-Bu, Ph), в реакцию практически не вступают. Соответственно, 1,1-дизамещённые алкены, содержащие силилоксигруппу, значительно менее реакционноспособны, чем 1,2-дизамещённые. Этими же авторами отмечалось, что *транс*-изомеры этил- и силилоксизамещённых алкенов взаимодействуют с α -нитрозостиролом значительно быстрее, чем *цис*-изомеры. В таблице 1 приведены вычисленные авторами работы [64] соотношения констант скоростей реакции для *E*- и *Z*-изомеров субстратов ($k_{E/Z}$).

В некоторых случаях, а именно для смесей *цис/транс*-изомеров 1-триметилсилилокси-2-фенилэтилена и 1,2-бис-триметилсилилоксиэтилена, был выделен продукт взаимодействия исключительно с *транс*-изомером. Эта особенность была использована в работе [65] для разработки метода разделения смесей *цис/транс*-изомеров силиловых эфиров енолов.

Таблица 1. Сравнение стереоселективности взаимодействия 1-фенил-1-нитрозоэтилена с некоторыми *E/Z* алкокси- и силилоксиэтиленами.

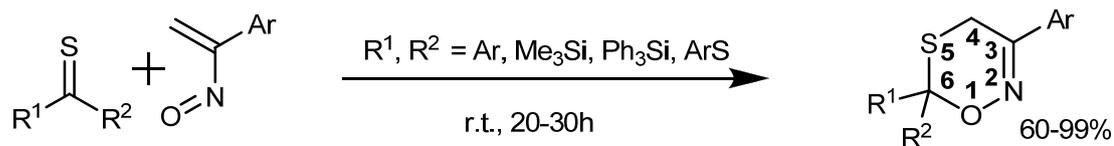
Реагенты		Измеренное соотношение $k_{E/Z}$
Me	SiMe ₃	26
<i>i</i> -Prop	SiMe ₃	25
Ph	SiMe ₃	Выделен лишь аддукт с <i>E</i> -изомером
OSiMe ₃	SiMe ₃	
Me	Et	6

Ненасыщенные неароматические гетероциклические соединения, такие как 2,3-дигидрофуран и 3,4-дигидро-2H-пиран, охотно выступают в роли диенофилов, региоселективно образуя продукты циклоприсоединения к нитрозоалкенам, однако 3,4-дигидро-2H-пиран образует также и продукт сопряжённого замещения по пятому положению пиранового кольца (схема 24) [66].



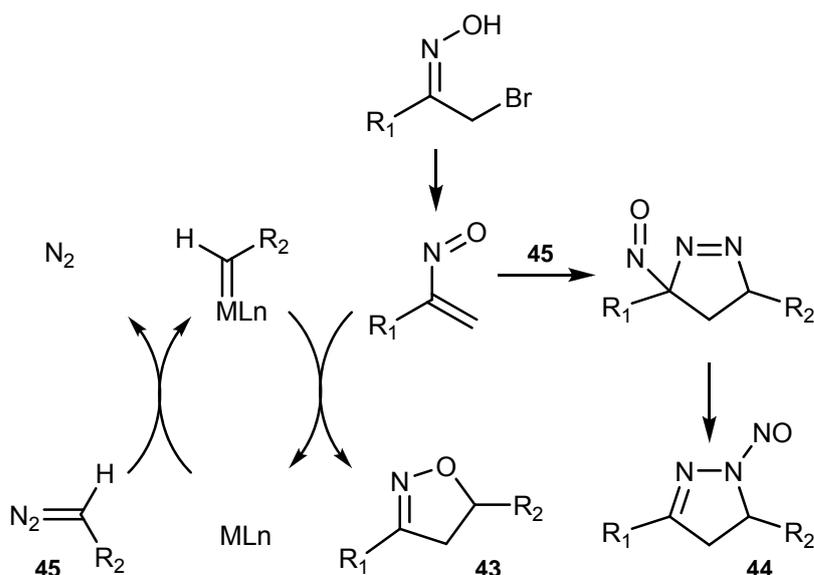
В роли диенофильной 2π компоненты при взаимодействии с нитрозоолефинами могут выступать и тиокетоны, региоспецифично образуя 3,6,6-тризамещённые-4H-1,5,2-оксатиазины с высокими выходами (схема 25) [56, 67, 68].

СХЕМА 25



Нитрозоалкены также способны вступать как 4π-компоненты в реакциях [4+1] присоединения. Несмотря на всю перспективность подхода для синтеза пятичленных гетероциклов, в частности оксазолинов **43**, этот подход на данный момент исследован значительно меньше, чем прочие реакции циклоприсоединения к нитрозоалкенам. В роли источника перехватываемого нитрозоолефином углеродного атома исследовались изоцианиды [69] и неароматические диазосоединения [70], продуктом таковой реакции являлись 5-аминоизооксазолы и Δ²-изоксазолины соответственно. Взаимодействие протекает в обычных условиях в хлористом метиле в присутствии карбоната натрия (для постепенной генерации свободного нитрозоалкена). Для реакции с диазосоединениями требуется также присутствие катализатора – оксида или соли металла (Mg, Fe, Pd, Rh, Cu, Ag). Лучшие результаты были достигнуты при использовании оксида меди (II). Помимо Δ²-изоксазолинов **43**, продуктами реакции также могут являться 1-нитрозо-4,5-дигидропиразолы **44**. Авторами работы [70] предложен возможный механизм этой реакции (схема 26).

СХЕМА 26

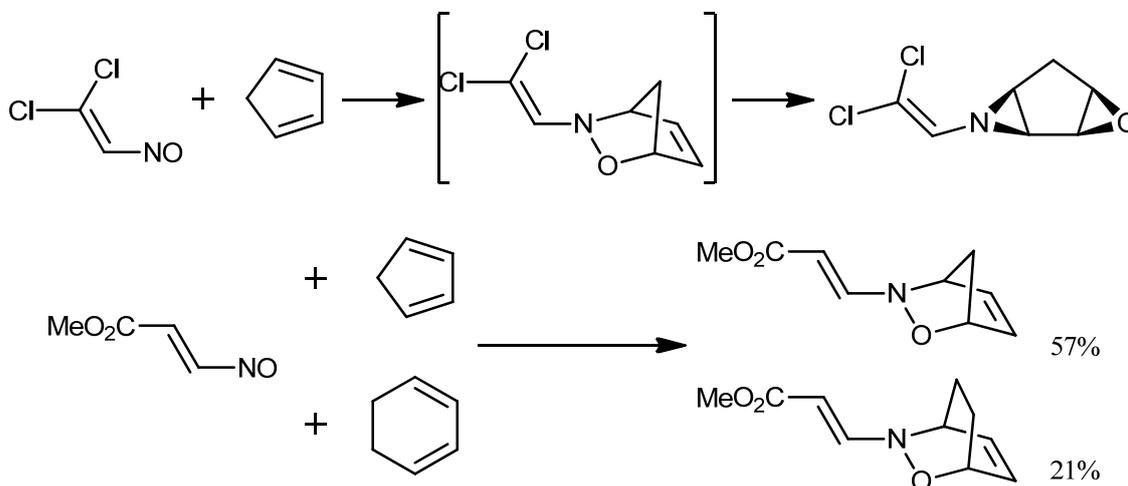


В присутствии катализатора электронодефицитные нитрозоалкены реагируют исключительно с комплексом металл–карбен, в то время как электрон-обогащённые нитрозоалкены взаимодействуют в основном непосредственно с диазо-соединением **45**. Без катализатора комплекс металл–карбен не образуется, и, соответственно, образуются исключительно продукты [3+2] циклоприсоединения нитрозоалкена и диазокомпоненты. Интермедиат претерпевает миграцию нитрозогруппы, образуя соответствующий 1-нитрозо-4,5-дигидропиразол **44**.

2.2.2. Нитрозоалкены как 2π-компоненты в реакциях [4+2]-циклоприсоединения

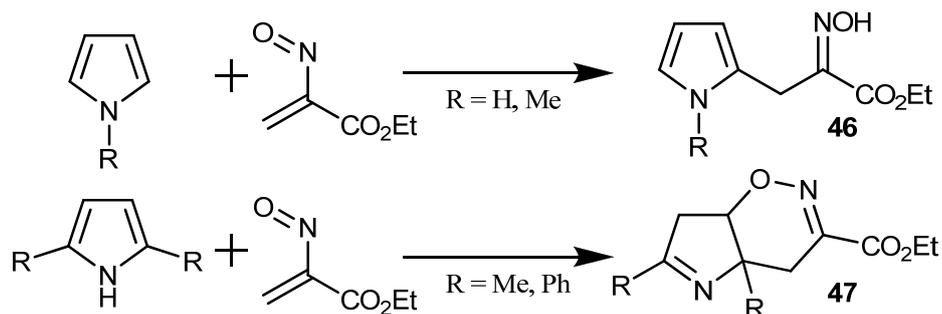
Связь N=O в производных нитрозоолефинов, содержащих в β-положении акцепторную группу, способна выступать в роли гетеродиенофила в реакциях с различными циклическими и ациклическими нуклеофильными диенами [49, 71, 72]. Аддукты, полученные из циклических диенов, обычно нестабильны и при комнатной температуре легко перегруппировываются в эпоксиазиридины, однако в работе [72] так же при комнатной температуре были получены устойчивые кристаллические аддукты нитрозоолефина с циклопента- и циклогексадиеном. (схема 27)

СХЕМА 27



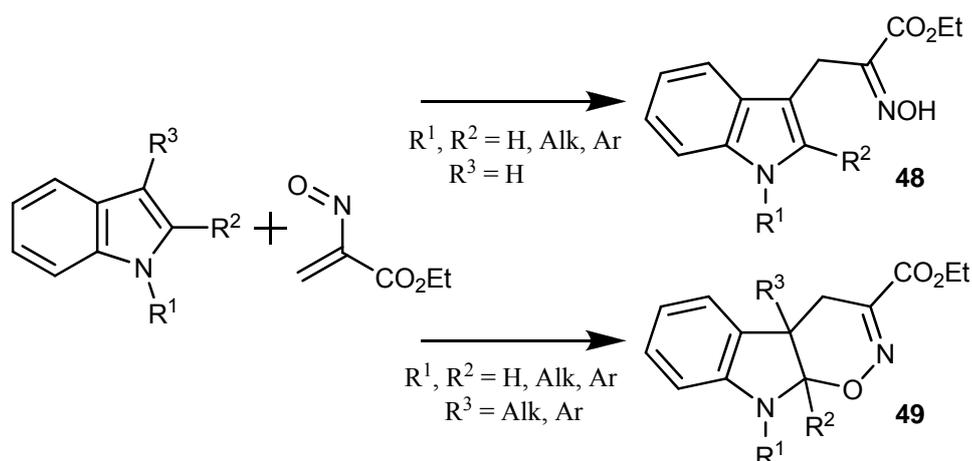
Сопряжённые арилнитрозосоединения, подобные нитрозоалкенам, способны участвовать в реакции Дильса-Альдера исключительно в роли диенофила, что объясняется невыгодностью разрушения ароматической системы (схема 28) [73, 74, 75].

СХЕМА 29



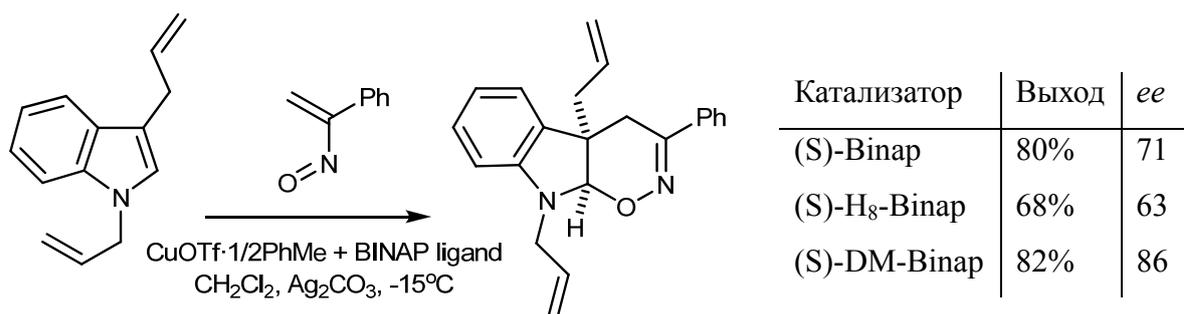
Индолы в этих условиях также образуют два аддукта **48** и **49**, присоединяя нитрозоолефин исключительно по положению 3 (**48**) либо образуя 2,3-циклоаддукты (**49**), если положение 3 замещено. Во всех изученных случаях циклоприсоединение проходит региоселективно: атом кислорода нитрозогруппы присоединяется по положению 3 в пирроле и по положению 2 в индоле. (схема 30).

СХЕМА 30

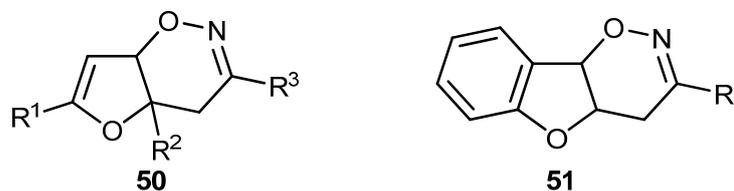


В недавней работе [78] при помощи ассиметрического катализа удалось осуществить энантиоселективное присоединение нитрозоолефина к индольному фрагменту (схема 31).

СХЕМА 31



Фуран и его производные (2-метил-, 2,5-диметил-, бензофуран) образуют исключительно циклоаддукты (**50** и **51**). Как и для сопряжённых диенов, реакция проходит региоселективно, и в продукте реакции атом кислорода, принадлежавший нитрозогруппе, связан с аллильным (бензильным) атомом углерода [47, 79].



Таким образом, нитрозоалкены способны вступать в реакцию с широким спектром электроноизбыточных реагентов. В зависимости как от структуры нитрозохлорида, так и структуры реагента реакция может протекать по механизмам 1,2-присоединения, 1,4-присоединения (нитрозоалкен выступает в роли электрофила) и [4+2]-циклоприсоединения, в последнем случае нитрозоолефин может выступать в роли как гетеродиена, так и диенофила. Направление реакции циклоприсоединения нитрозоалкенов с несопряжёнными алкенами можно контролировать введением заместителей по C=C связи алкена, получая таким образом 1,2-оксазины с желаемым положением заместителей. Также нитрозоалкены способны вступать в реакции [4+1]- и [3+2]-циклоприсоединения как 4π- и 2π-компонента соответственно, однако эти их реакции гораздо менее исследованы. Отдельный интерес представляют реакции с пирролами и индолами, в ходе которых, контролируя положения заместителей, можно селективно получать как продукты замещения, так и продукты циклоприсоединения. Благодаря такому широкому спектру реакций, в которые вступают нитрозоолефины, они представляют значительный интерес для синтетической химии в качестве исходных соединений.

3. Синтез полифункциональных соединений, построенных на основе фрагментов природных монотерпенов и природных аминокислот и их фосфорных аналогов.

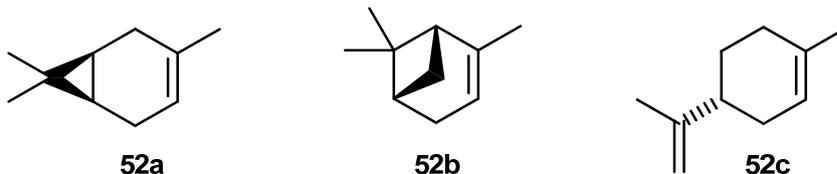
Нитрозохлориды терпенов являются удобными предшественниками для синтеза широкого круга оптически активных соединений благодаря хиральности исходного терпенового скелета и лёгкости замещения хлора в нитрозохлоридах нуклеофильными агентами. Ранее сотрудниками нашей лаборатории было показано, что взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с аминами [80], меркаптанами [81], СН-активными карбонильными соединениями [36] и простейшими азотистыми гетероциклами [82] приводит к соответствующим α -замещённым оксимами.

Полученные вещества нашли широкое применение в качестве лигандов. Так, в Лаборатории синтеза комплексных соединений ИХХ СО РАН на их основе был получен ряд комплексов с цинком [83, 84, 85], медью [86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96], никелем [97, 98, 99, 100, 101, 102], кобальтом [98, 101, 103, 104, 105, 106], палладием [85, 92, 96, 107, 108, 109] и исследованы их свойства.

Несмотря на широкую изученность химии нитрозохлоридов терпенов, взаимодействие терпеновых нитрозохлоридов с аминокислотами и их производными на данный момент ещё не изучалось.

3.1. Взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с ахиральными аминокислотами

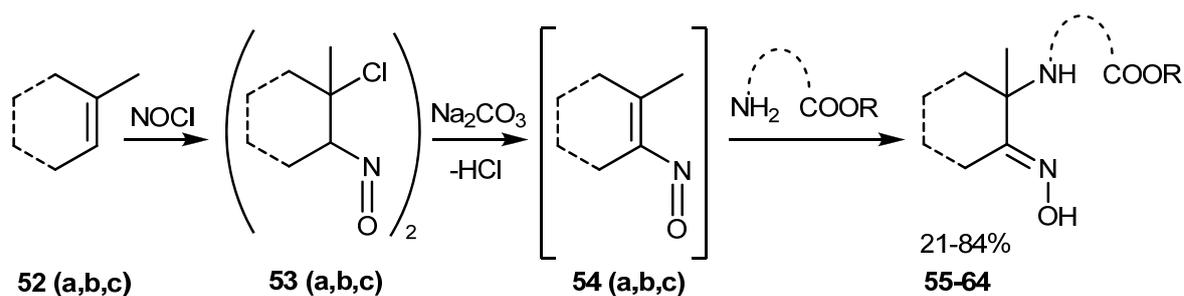
В качестве исходных монотерпенов были выбраны (+)-3-карен **52a**, (-)- α -пинен **52b** и R-(+)-лимонен **52c**. Такой выбор был обусловлен доступностью этих природных терпенов и их широкой распространённостью в.



3.1.1. Синтетический подход и установление строения соединений

Синтетический подход, использованный нами, основан на известной схеме взаимодействия NOCl с двойной углерод-углеродной связью в исходном терпене с последующим замещением атома хлора на аминогруппу (схема 32) [110].

СХЕМА 32



Для изучения применимости данного подхода как способа построения желаемых полифункциональных молекул нитрозохлориды терпенов вводились в реакцию с ахиральными аминокислотами, имеющими различную длину углеводородной цепи: глицином, β -аланином и ϵ -аминокапроновой кислотой, а также с антраниловой кислотой как представителем ароматических аминокислот.

Известно, что взаимодействие аминов с нитрозохлоридами терпенов гладко протекает лишь в среде спирта (метанола или этанола) или ацетонитрила, а в этих растворителях алифатические аминокислоты имеют малую растворимость. Попытки проведения реакции в этих условиях приводили к образованию сложной смеси продуктов с преобладанием α,β -непредельных оксимов. В других условиях, например, при использовании свободной аминокислоты и ДМСО в качестве растворителя, также образуется практически исключительно α,β -ненасыщенный оксим (по схеме 1, стр. 9), и желаемого продукта получить не удаётся. В связи с этим используемые аминокислоты вводились в реакцию в виде их *O*-алкиловых эфиров, хорошо растворимых в спирте. Антраниловая кислота оказалась способной вступать в реакцию с нитрозоолефином в ацетонитриле в свободном виде благодаря хорошей растворимости в этих условиях.

Синтез проводили путём интенсивного перемешивания взвеси кристаллического димерного нитрозохлорида **53** и карбоната натрия в спиртовом или ацетонитрильном растворе аминокислоты (антраниловая кислота) или её эфира (алифатические

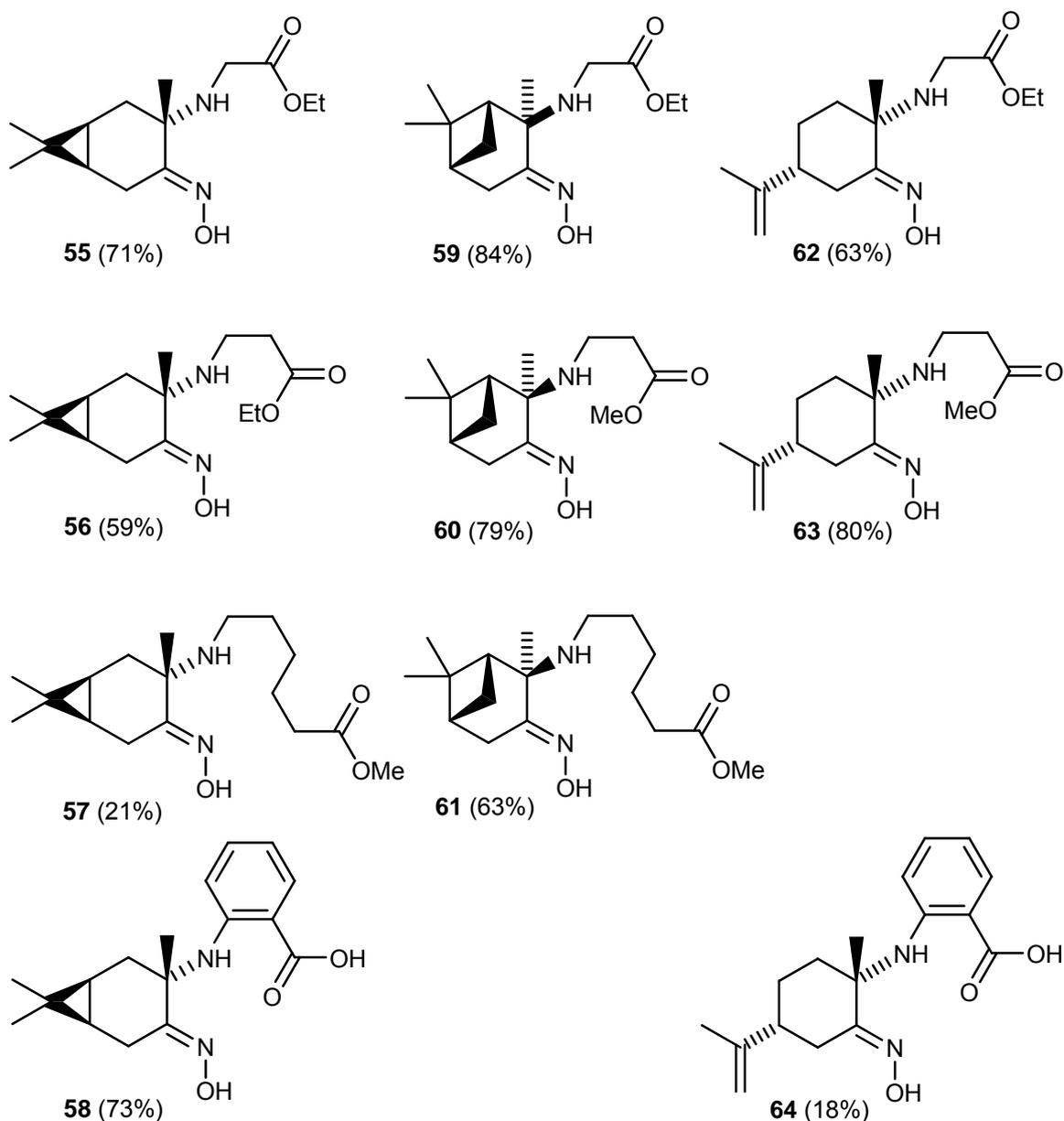
аминокислоты) при комнатной температуре до исчезновения взвеси нитрозохлорида (1-5 сут.). Эфир аминокислоты генерировался *in situ* из соответствующего гидрохлорида. Карбонат натрия применялся как для разрушения гидрохлорида и высвобождения эфира аминокислоты, так и для связывания выделяющегося в ходе реакции хлороводорода, поэтому использовался 1 эквивалент карбоната на каждый эквивалент нейтрализуемого HCl. Комнатная температура (+18 ~ +23°C) оказалась оптимальной, несмотря на относительно продолжительное время реакции. Попытки ускорить реакцию при помощи нагрева приводили лишь к падению выхода целевых соединений и образованию значительных количеств α,β -ненасыщенного оксима. Обнаружено, что длительный синтез при комнатной температуре осложняется переэтерификацией: использование метиловых эфиров аминокислот в этанольном растворе или этиловых эфиров в метанольном растворе приводит к образованию целевых продуктов в виде смеси метиловых и этиловых эфиров.

Были получены и выделены в чистом виде производные ряда карана (соединения **55–58**), пинана (соединения **59–61**) и пара-ментана (соединения **62–64**).

Если «замещение» хлора на аминогруппу в нитрозохлоридах карена и пинена обычно происходит стереоспецифично (объяснения даны в главе 2.1.2, на стр. 13-14), то нитрозохлориды лимонена в некоторых реакциях замещения способны образовывать пару продуктов, эпимерных по асимметрическому атому углерода в α -положении к оксиму [20, 82]. Синтезируя «гибридные» продукты **55–64**, мы наблюдали аналогичное в стереохимическом плане поведение субстратов: если производные каранового и пинанового рядов (соединения **55–58** и **59–61** соответственно) образовывались в стереоизомерно чистой форме в виде единственного эпимера, то производные *para*-ментанового ряда всегда выделялись из реакционной смеси в виде пары эпимеров, и наряду с соединениями **62–64** в спектрах ЯМР сырых продуктов обнаруживались примеси эпимеров (около 5% для соединений **62** и **63** и около 10% для соединения **64**). В случае соединений **62** и **63** от примеси эпимера удалось избавиться при хроматографической очистке, а соединение **64** было выделено в диастереомерно чистом виде в результате двух последовательных перекристаллизаций.

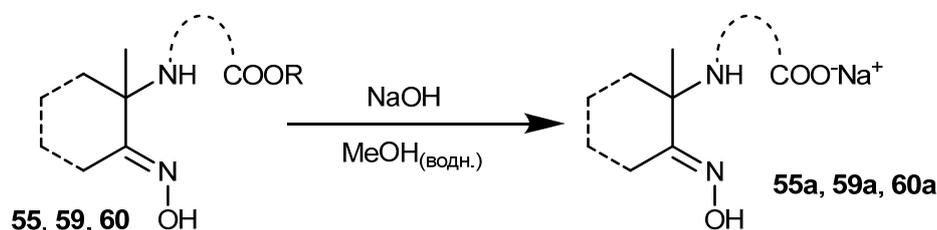
Полученные соединения со сложноэфирной группой стабильны и могут храниться при обычной температуре в чистом виде в течение длительного времени без разложения. Однако для изучения комплексообразования с солями переходных металлов более предпочтительным является использование лигандов со свободной

карбоксильной группой или лигандов в форме водорастворимых солей щелочных металлов. На примерах продуктов **55**, **59** и **60** мы выяснили, что в соединениях данного ряда сложноэфирная группа может быть легко гидролизована (схема 33). Получающаяся при этом с количественным выходом натриевая соль *N*-терпенилзамещенной аминокислоты **55a**, **59a**, **60a** (белый мелкокристаллический порошок) представляет собой устойчивое соединение, с которым удобно работать как с хорошо растворимым в воде и легко дозируемым лигандом. Натриевые соли, приготовленные из соединений **55**, **59** и **60**, являются эффективными лигандами и были использованы для получения комплексов Cd(II) [111], Cu(II), Ag(I) [112] и координационного полимера Zn(II), обладающего интенсивной флуоресценцией [111].



Строение синтезированных соединений **55–64** установлено на основе анализа данных молекулярной спектроскопии (ИК, УФ, МС, ЯМР ^1H и ^{13}C). Для соединений **60** и **61** не удалось получить воспроизводимых данных масс-спектрометрии электронного удара, по-видимому, из-за термолабильности их молекул. Для этих соединений масс-спектрометрические эксперименты были выполнены в условиях ионизации методом электрораспыления при комнатной температуре с регистрацией отрицательных ионов для натриевой соли **60a** как продукта гидролиза соединения **60** и регистрацией положительных ионов для соединения **61**.

СХЕМА 33



Данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C показывают, что во всех случаях взаимодействие происходило с сохранением углеродных скелетов терпена и фрагмента аминокислоты (в спектрах ЯМР продуктов присутствуют все ожидаемые сигналы терпенового и аминокислотного фрагментов и отсутствуют сигналы сравнимой интенсивности, помимо остаточных сигналов детерированных растворителей); оксимная группа в образующихся аминоксимах имеет *E*-конфигурацию, а вновь образующийся асимметрический четвертичный атом углерода в α -положении к оксимной группе имеет такую же конфигурацию, как и в родственных простейших α -аминоксимах [7] и α -гетарилзамещенных оксимах [82].

E-Конфигурация оксимной группы следует из сопоставления химических сдвигов атомов водорода метиленовой группы в α -положении к оксиму и химических сдвигов атома углерода этой метиленовой группы в синтезированных соединениях и соответствующих химических сдвигов для структурно родственных соединений с известной конфигурацией молекул [7, 36, 80, 81, 82]. Во всех полученных соединениях наблюдаются значительные ($\Delta\delta$ от 0.3 м.д и более) различия в химических сдвигах двух диастереотопных атомов водорода CH_2 -группы,

находящейся в α -положении к оксимной, что указывает на нахождение одного из двух этих атомов, в области дезэкранирования оксимной группы.

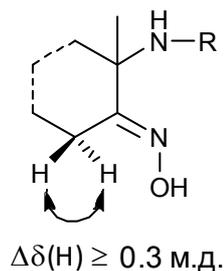


Рисунок 1. Различия в величинах $\delta(\text{H})$ для протонов метиленовой группы располагающейся в α -положении к оксимной.

Конфигурация вновь образующегося асимметрического четвертичного атома углерода в α -положении к оксиму также однозначно выводится из сопоставления параметров спектров ЯМР новых и описанных ранее соединений. В этом случае диагностическими являются химические сдвиги атомов водорода и значения вицинальных КССВ $^1\text{H}—^1\text{H}$ в карбоциклической части молекулы, характеризующих конформацию шестичленного углеродного цикла [7]. Конформация этого цикла контролируется диполь-дипольным взаимодействием оксимной группы и аминогруппы в α -положении к оксиму, в результате чего цикл фиксируется в конформации с антиклинальным расположением атома азота аминогруппы в α -положении к оксиму и оксимного атома азота. Природа заместителей в аминогруппе слабо влияет на химические сдвиги атомов водорода карбоцикла и значения вицинальных КССВ $^1\text{H}—^1\text{H}$. При изменении конфигурации атома углерода в α -положении к оксиму происходит инверсия конформации шестичленного цикла, что вызывает существенные изменения параметров спектров ЯМР [82].

Полученные результаты опубликованы в работах [111, 112, 113].

3.2. Изучение стереоориентирующего эффекта терпена при взаимодействии нитрозохлоридов терпенов с хиральными аминокислотами

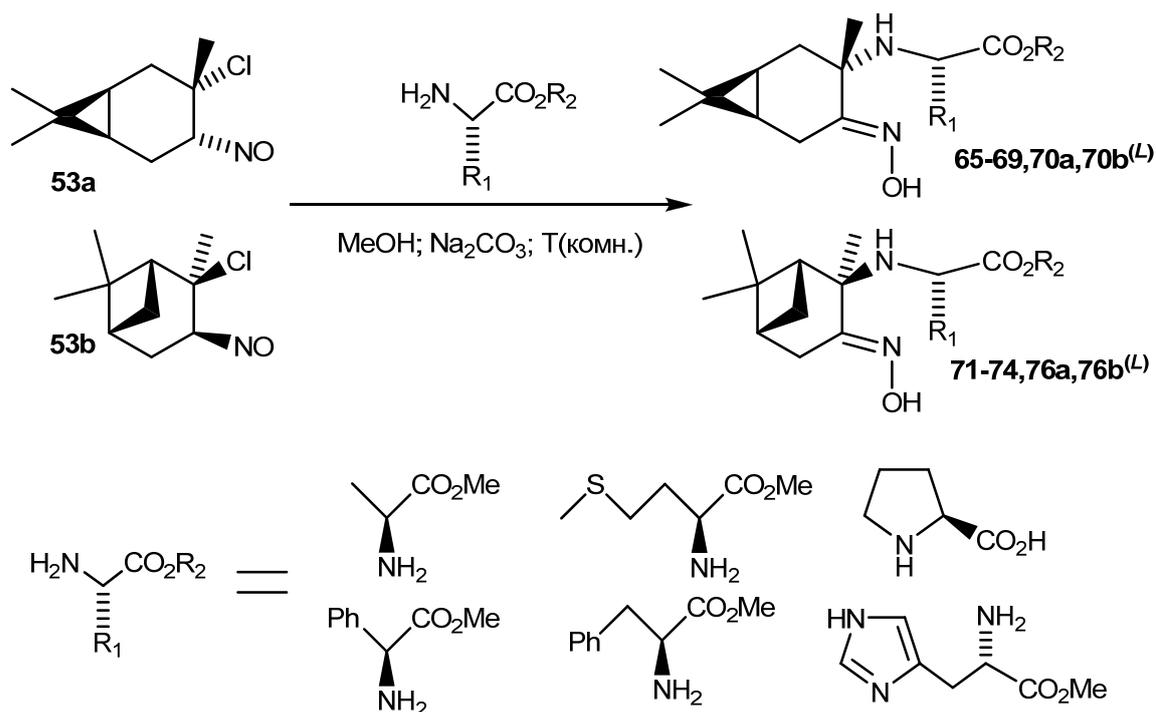
После выяснения принципиальной возможности и разработки методики синтеза терпеновых α -аминооксимов, содержащих фрагмент аминокислоты, мы исследовали взаимодействие хиральных аминокислот с нитрозохлоридами терпенов.

3.2.1. Синтез замещенных α -аминооксимов (+)-3-карена и (-)- α -пинена, содержащих фрагмент *L*-аминокислоты

Мы использовали *L*-энантиомеры хиральных α -аминокислот: аланина, пролина, метионина, фенилглицина, фенилаланина, гистидина. Пролин в силу хорошей растворимости в спирте использовался в свободном виде, остальные аминокислоты вводились в реакцию в виде гидрохлорида соответствующего метилового эфира.

Мы применяли разработанную ранее методику (см главу 3.1.1 стр. 32-33): нитрозохлориды **53a** и **53b**, синтезированные стандартным способом из NOCl и (+)-3-карена или (-)- α -пинена соответственно, вводили в реакцию с оптически активной α -аминокислотой или гидрохлоридом её метилового эфира в метаноле. Для разрушения гидрохлорида и отщепления хлористоводородной кислоты от нитрозохлорида использовали избыток карбоната натрия в количестве 1.1 эквивалент на 1 эквивалент нейтрализуемой HCl (схема 34).

Продукты реакции выделяли и очищали методом колоночной или флэш-хроматографии. Далее по тексту, соединения содержащие остаток *L*-энантиомера аминокислоты, будут помечаться дополнительным индексом «^L», а стереомерные им соединения с остатком *D*-энантиомера аминокислоты – индексом «^D». Были синтезированы и выделены соответствующие замещённые α -аминооксимы ряда (+)-3-карена (**65^L**-**69^L**, **70a^L**) и (-)- α -пинена (**71^L**-**75^L**, **76a^L**). В ходе реакций с гистидином помимо ожидаемого продукта (**70a^L**, **76a^L**) образовывались также продукты дальнейшего алкилирования имидазольного фрагмента нитрозохлоридом с образованием соединений **70b^L** и **76b^L**, которые также были выделены в чистом виде.



Все выделенные вещества охарактеризованы совокупностью методов физико-химического анализа (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией, удельным вращением). Сравнение величин химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия для атомов терпенового фрагмента в продуктах показывает их принадлежность к одному структурному ряду. Рентгеноструктурный анализ вещества **73^L** (Рисунок 2) дополнительно подтвердил пространственное строение синтезированного соединения, принадлежность его к ряду *E*-оксимов и стереоспецифичность присоединения нуклеофила со стороны, противоположной расположению гем-диметильного фрагмента.

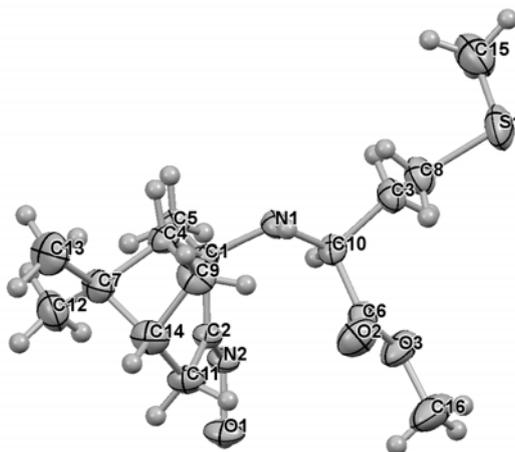
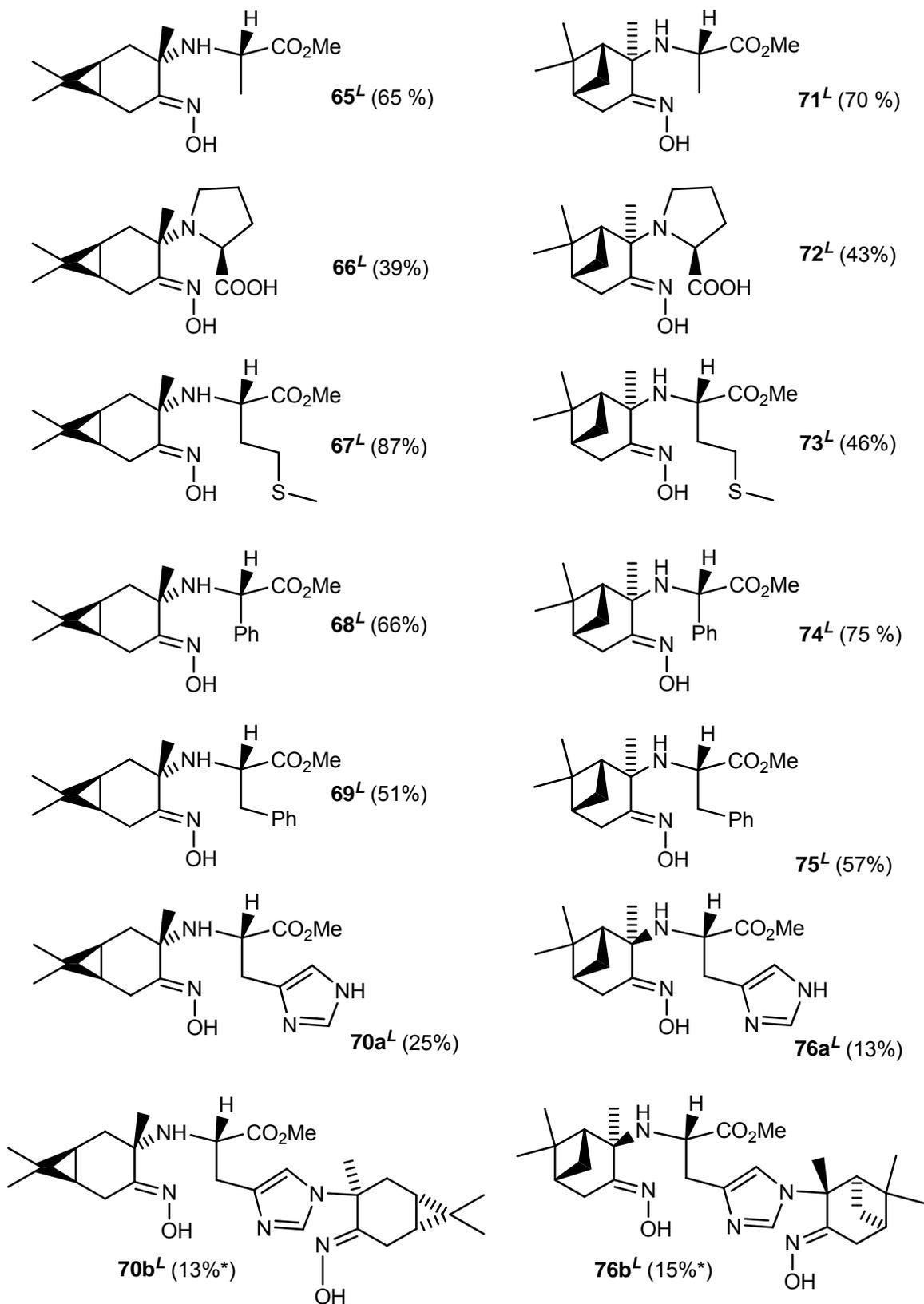


Рисунок 2. Строение терпен-аминокислотного производного **73^L** по данным РСА



* выходы указаны в расчёте на нитрозохлорид

Структуры приведённые для соединений **70b^L** и **76b^L** предположены нами на основании анализа спектров ЯМР и данных масс-спектрометрии высокого разрешения. Предпочтение было отдано 1,4- а не 1,5-замещённому имидазолу, так

как по литературным данным *N*-алкилирование имидазолов содержащих по положению 4- объёмный заместитель, а также *N*-алкилирование или *N*-арилирование 4-метилимидазолов объёмным электрофильным синтоном, приводит к образованию преимущественно или исключительно 1,4-замещённых имидазолов [114, 115, 116, 117].

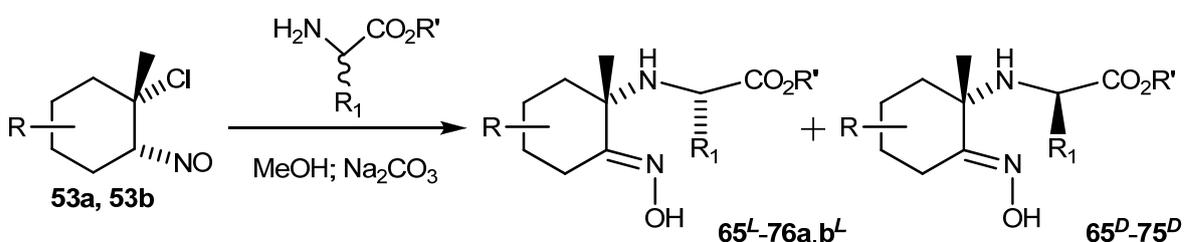
Полученные спектры продуктов взаимодействия нитрозохлоридов терпенов с *L*-аминокислотами в дальнейшем использовались как спектры сравнения для отнесения сигналов диастереомеров, содержащих фрагмент *D*-аминокислоты, и измерения относительного содержания двух диастереомерных форм.

Синтезированные производные терпенов и хиральных аминокислот проявили себя как интересные лиганды и использовались для синтеза комплексов Cu(II), Pd(II) и фотолуминисцентных комплексов Zn(II) [118].

3.2.2. Исследование стереоселективности реакции нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими α -аминокислотами

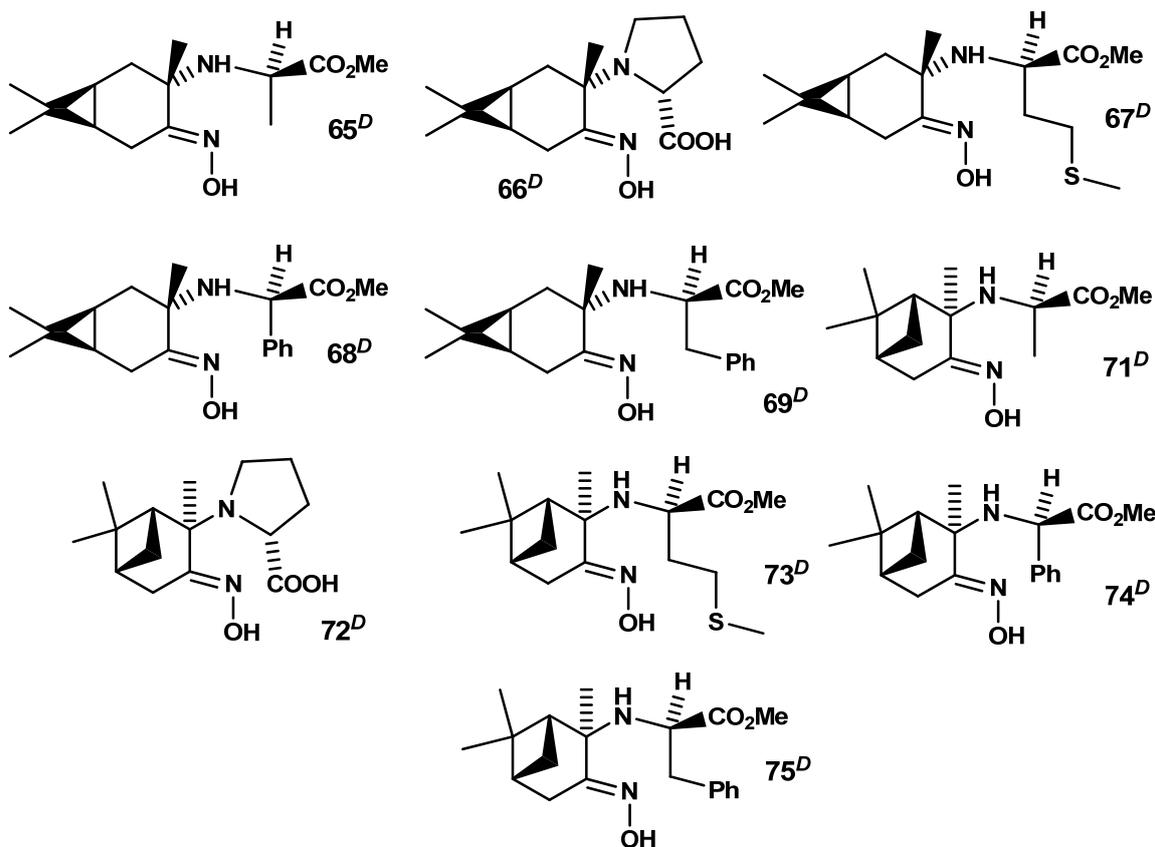
Учитывая возможный стереоориентирующий эффект остатка оптически активного терпена, предполагалось, что его нитрозоолефин будет проявлять различную реакционную способность по отношению к *L*- и *D*-энантиомерам аминокислот или их производным, с разной скоростью образуя диастереомерные продукты присоединения (схема 35). Таким образом, вводя в реакцию с нитрозохлоридом избыток рацемического реагента, по соотношению диастереомерных продуктов можно оценить отношение скоростей взаимодействия нитрозоолефина с энантиомерами аминокислот или их производными.

СХЕМА 35



В данной серии экспериментов нитрозохлориды **53a** и **53b** вводили в реакцию с пятикратным избытком рацемической формы использовавшихся ранее реагентов:

пролина и гидрохлоридов метилового эфира метионина, фенилглицина, фенилаланина, гистидина.



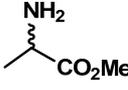
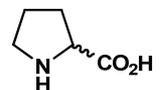
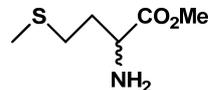
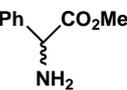
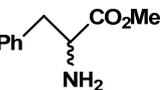
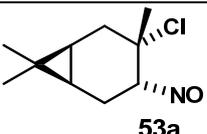
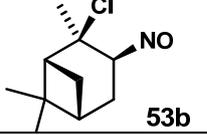
Оптически неактивные формы аминокислот пролина, метионина и фенилаланина получали методом рацемизации в кислой среде по литературной методике [119]. Степень рацемизации контролировали по величинам оптического вращения и добивались полного исчезновения оптической активности. Рацематы фенилглицина и гистидина имелись в готовом виде.

Продукты реакции в виде смеси диастереомеров выделялись путём экстракции, обычной колоночной или флэш-хроматографии. Диастереомеры не разделяли. Спектры смесей диастереомеров сравнивали со спектрами соответствующих производных, полученных с использованием *L*-изомеров аминокислот, для отнесения сигналов второго диастереомера, происходящего из *D*-аминокислоты. Соотношение диастереомеров устанавливали по относительной интенсивности соответствующих групп сигналов в спектрах ЯМР ^1H . Выход определялся в пересчёте на введённый в реакцию нитрозохлорид.

Взаимодействие нитрозохлоридов терпенов с эфиром рацемического гистидина давал исключительно продукты присоединения его *L*-энантиомера: производные карена **70a^L** (25%), **70b^L** (6.5%) и производные пинена **76a^L** (11%) **76b^L** (9%), а сигналы, соответствующие продуктам реакции с *D*-изомером, в спектрах ЯМР не

обнаруживаются. Результаты экспериментов с другими рацемическими производными приведены в таблице 2.

Таблица 2. Соотношение продуктов и суммарный выход реакции взаимодействия нитрозохлоридов терпенов с аминокислотами или их эфирами.

Исходные вещества					
	Соотношение продуктов и их суммарный выход				
 53a	65 ^L и 65 ^D 1 : 2 55%	66 ^L и 66 ^D 1.4 : 1 18%	67 ^L и 67 ^D 1 : 2.7 57%	68 ^L и 68 ^D 1 : 1.6 74%	69 ^L и 69 ^D 1 : 1 52%
 53b	71 ^L и 71 ^D 1.6 : 1 63%	72 ^L и 72 ^D 5 : 1 22%	73 ^L и 73 ^D 1.6 : 1 46%	74 ^L и 74 ^D 2.7 : 1 73%	75 ^L и 75 ^D 1 : 1 58%

Как видно из приведённых данных, стереоселективность в реакции зависит от химического строения реагентов и варьируется в широких пределах – от полного отсутствия селективности в случае фенилаланина до близкой к 100% селективности в случае рацемического гистидина, где среди продуктов выделены лишь продукты взаимодействия с *L*-энантиомером эфира гистидина. Суммарные выходы полученных диастереомеров в некоторых случаях отличаются от указанных в части 3.2.1 (см. стр. 41), что может быть объяснено меньшей растворимостью рацемической формы гидрохлоридов аминокислот и, возможно, меньшей её реакционной способностью. Помимо этого, большой избыток основания по отношению к нитрозохлориду мог приводить к более быстрой генерации нитрозоолефина и выводу его из реакции за счёт побочных превращений. Примечательно, что для взаимодействия нитрозохлорида терпена с рацематом метилового эфира фенилаланина наряду с отсутствием селективности отсутствуют и различия в суммарном выходе продуктов.

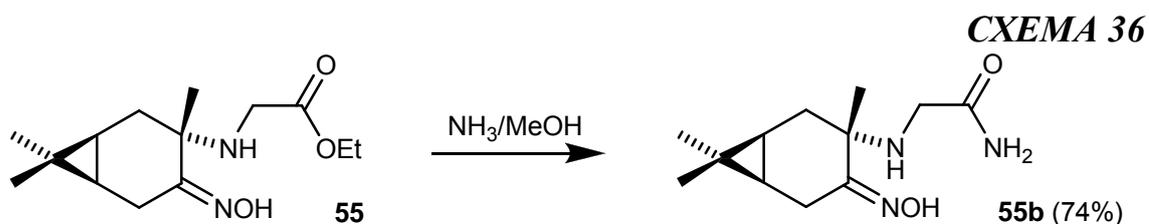
Результаты работ изложенных в данной главе представлены в следующих публикациях [120,121, 122, 123, 124, 125, 126].

3.3. Подходы к дальнейшей функционализации замещенных α -аминооксимов

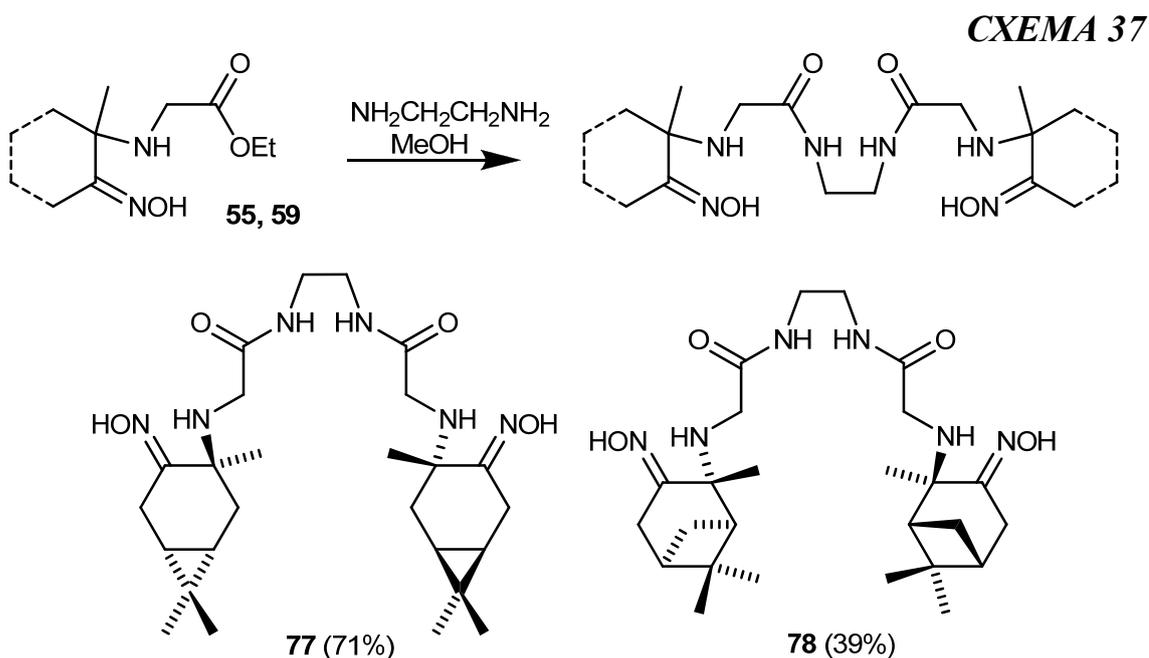
Для изучения возможностей дальнейшей функционализации полученного нами класса веществ и подходов к созданию новых полифункциональных лигандов на их основе мы исследовали возможность соединения – «сшивки» двух молекул полученных веществ путём модификации оксимной или сложноэфирной группы.

Модификация сложноэфирной группы аминокислотного фрагмента

Мы исследовали возможность превращения сложноэфирной группы в амидную в полученных соединениях на примере взаимодействия вещества **55** с аммиаком (схема 36). В результате реакции был выделен продукт **55b**, являющийся соответствующим амидом.



Успешность данной реакции позволила предположить возможность сшивки между собой двух фрагментов замещенных α -аминооксимов через карбоксамидную группу в аминокислотном остатке посредством диаминного линкера. С этой целью мы ввели соединения **55** и **59** в реакцию с этилендиамином (схема 37).



В результате были выделены соединения **77** и **78** – бис-амиды, содержащие два фрагмента замещённого α -аминооксима терпена.

Продукты были охарактеризованы методом ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК. К сожалению, для этих продуктов не удалось получить пик молекулярного иона в масс-спектрах электронного удара высокого разрешения. Анализ спектров ЯМР продуктов показывает следующее: в спектрах ЯМР наблюдается один набор сигналов, соответствующих терпеновому фрагменту; исчезли сигналы сложноэфирной группы и появились сигналы этилендиаминовой линкерной группы при сохранении всех прочих сигналов исходного вещества. Относительная интегральная интенсивность сигналов протонов этилендиаминовой группы соотносится с относительными интегральными интенсивностями сигналов, соответствующих одному протону терпенового фрагмента как 2:1, что свидетельствует о C_2 -симметрии полученных веществ.

Алкилирование оксимной группы

Ранее в Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН был получен ряд макроциклов с помощью реакции сшивки хлористым метиленом двух оксимных групп бис- α -аминооксимов в условиях межфазного катализа [127, 128]. С целью получить C_2 -симметричные производные мы применили этот метод к нашим соединениям.

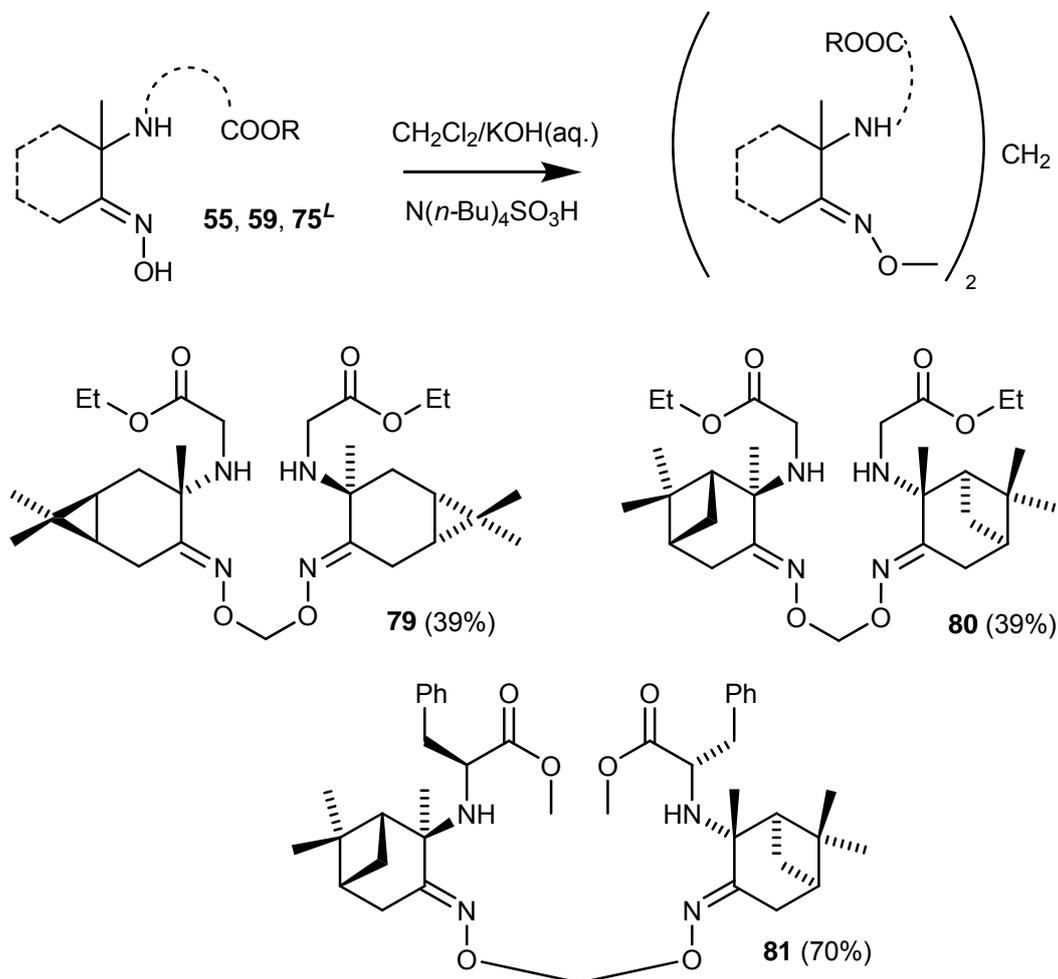
В реакцию вводились вещества **55**, **59** и **75^L**, и в результате были получены продукты сшивки через оксимную группу – соединения **79**, **80**, **81** (схема 38).

Для осуществления реакции наиболее эффективной оказалась двухфазная система из хлористого метилена и 40%-ного водного раствора едкого натра с тетрабутиламмоний гидросульфатом в качестве катализатора межфазного переноса. Реакция проводилась при интенсивном перемешивании при температуре кипения хлористого метилена (40 °C). Контроль методом ТСХ показал, что уже через 15 минут происходит полная конверсия исходного вещества. Очищенные продукты были охарактеризованы комплексом методов физико-химического анализа ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C . Методом масс-спектрометрии высокого разрешения для них установлена брутто-формула молекулярного иона, совпадающая с ожидаемой.

Анализ спектров ЯМР продуктов показывает исчезновение сигналов оксимных протонов и появление в спектрах сигналов, соответствующих ацетальной метиленовой группе с сохранением всех прочих сигналов исходных веществ. В спектре ЯМР ^1H относительная интегральная интенсивность сигналов протонов метиленовой группы соотносится с относительными интегральными

интенсивностями сигналов, соответствующих одному протону терпенового фрагмента как 1:1. Это, как и в случае продуктов **65** и **66**, позволяет утверждать, что синтезированные соединения обладают C_2 -симметрией.

СХЕМА 38

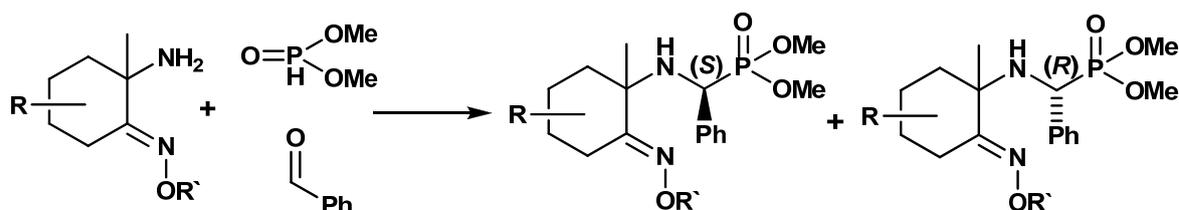


3.4. Исследование применимости реакции Кабачника-Филдса для синтеза фосфорных аналогов терпен-аминокислотных гибридов

Фосфоновые аналоги α -аминокислот и их производные, помимо комплексообразующих свойств, находят широкое применение в биохимии и фармакологии. В основе их биологической активности лежит способность ингибировать активные центры ферментов и клеточных рецепторов [129, 130]. Различные производные аминоросфоновых кислот показывают антибактериальную, противораковую, нейромодулирующую и антигипертоническую активность и используются в роли лекарственных средств [131, 132, 133]. Поэтому создание фосфоновых аналогов терпен-аминокислотных соединений также представляет большой интерес.

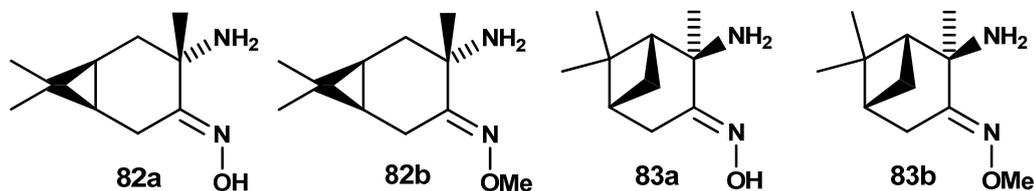
Реакция Кабачника-Филдса, несмотря на противоречивые данные о её механизме [134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142], является мощным инструментом для синтеза *N*-алкилированных α -аминофосфонатов и α -аминофосфоновых кислот [143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153]. В своём классическом варианте реакция Кабачника-Филдса – это трёхкомпонентная конденсация амина, карбонильной компоненты (альдегида или кетона) и диалкилфосфита в присутствии катализатора (обычно – кислоты Льюиса). В нашем случае в роли аминной компоненты могли бы выступать аминоксимы терпенов с первичной аминогруппой, получаемые взаимодействием соответствующего нитрозохлорида с аммиаком, а в качестве реакционноспособной карбонильной компоненты – бензальдегид (схема 39).

СХЕМА 39



Мы пробовали ввести в реакцию с бензальдегидом и диметилфосфитом аминоксимы **82a** и **83a**, полученные из нитрозохлоридов пинена и карена. Были опробованы различные катализаторы, обычно применяемые в реакции Кабачника-

Филдса: AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, Al_2O_3 (кисл.). Попытки ввести аминоксимы в реакцию при нормальных условиях результата не дали. Продукты реакции Кабачника-Филдса (**84**, **84'**, **85**, **85'**) удалось получить лишь для аминоксимов с *O*-алкилированной оксимной группой (**82b**, **83b**).



В ходе работы при проведении ТСХ-контроля реакционной смеси мы обнаружили, что при нанесении на готовую пластинку для аналитической тонкослойной хроматографии (Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, сорбент – SiO_2) всех исходных соединений в одну точку, после проведения ТСХ разрешается новое пятно, соответствующее продукту реакции Кабачника-Филдса. Поэтому сорбент, снятый с пластин Sorbfil, также использовали в качестве катализатора. Найдено, что при проведении реакции в обычных условиях каталитическую активность по отношению к используемым субстратам проявляет $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ и «силикагель пластин Sorbfil». Каталитическое действие и диастереоселективность реакции для субстратов отличались весьма значительно, скорость протекания реакции при комнатной температуре была невысока, повышение температуры не давало результата, приводя к понижению выхода целевого вещества.

К значительному успеху привело использование микроволновой активации с использованием «кислой окиси алюминия» в качестве катализатора. Этот метод позволил ускорить реакцию и исследовать возможность управления её диастереоселективностью за счёт изменения условий.

Мы провели серию опытов по микроволновой активации реакции с охлаждением реакционной смеси при температурах от 0°C до 70°C и обнаружили для некоторых реакций рост выходов и стереоселективности с понижением температуры. Мы попытались ввести в реакцию Кабачника-Филдса с *O*-метилированным α -аминоксимом на основе пинена ряд других карбонильных компонент. Эксперименты с формальдегидом, ацетоном и фурфуролом в качестве карбонильной компоненты результата не дали. Реакция с пропиональдегидом проходит успешно с образованием продукта в виде смеси эпимеров **86** и **86'**. Её особенностью является то, что соотношение эпимеров практически не зависит от температуры и составляет

13:10 и при 70°C, и при 0°C. Кроме того, эксперимент показал, что в условиях микроволновой активации удаётся ввести в реакцию Кабачника-Филдса также и аминоксим с незащищённой оксимной группой с образованием продуктов **87/87'** и **88/88'**. Образующиеся стереомеры можно разделить хроматографически, однако мы не смогли установить абсолютную конфигурацию образующегося в ходе реакции асимметрического центра в индивидуальных эписимерах, помимо соединений **88/88'**.

В ходе обработки реакционной смеси, содержащей смесь изомеров **88/88'**, были отделены кристаллы, представляющие собой индивидуальный стереомер **88**, а соотношение эписимеров в оставшейся смеси составило 1:1. Проведённый рентгеноструктурный анализ полученных кристаллов показал, что в выделенном соединении **88** новообразованный асимметрический атом углерода аминоксимоновой кислоты имеет *S*-конфигурацию. Структура соединения **88** по данным РСА приведена на рисунке 3.

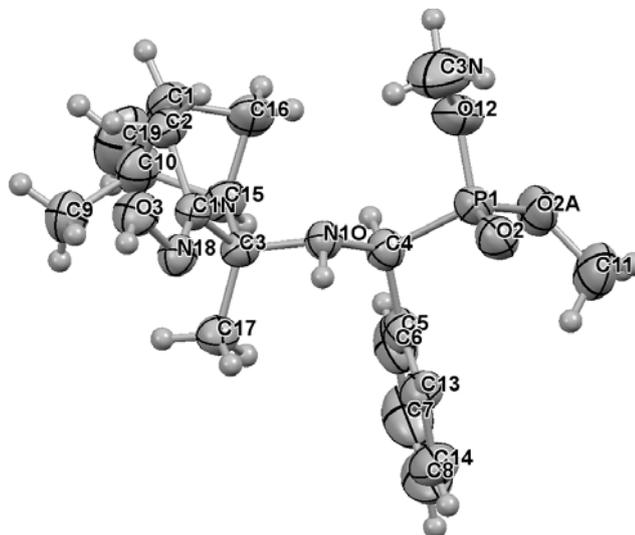
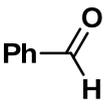
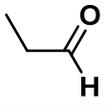
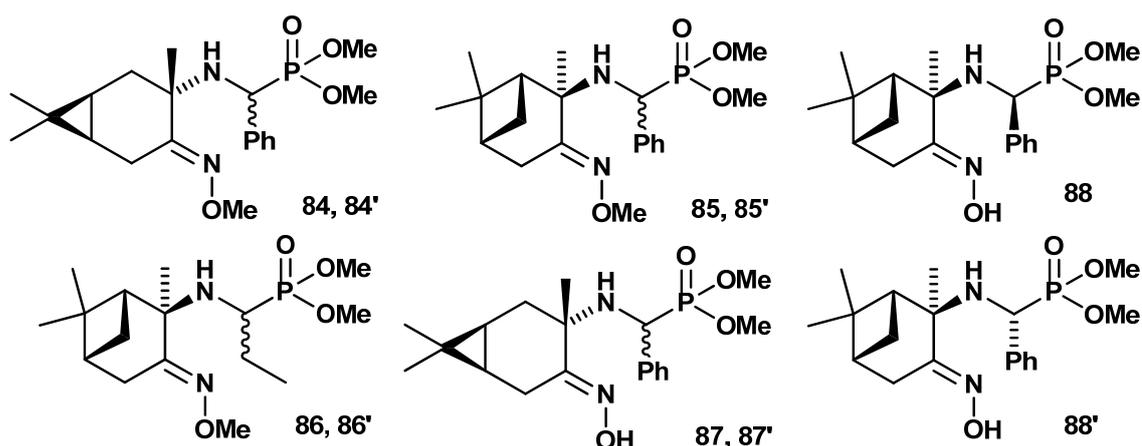


Рисунок 3. Строение терпен-аминофосфонового производного **88** по данным РСА.

Помимо соединения **88**, в свободном виде были выделены соединения **84**, **84'**, **87** и **87'**. Все иные терпенсодержащие продукты реакции Кабачника-Филдса после хроматографии выделялись в виде смеси двух стереомеров. Соединения охарактеризовывались при помощи спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные корреляционные спектры ^1H - ^1H и ^{13}C - ^1H .

Таблица 3. Зависимость соотношения и суммарного выхода выделенных продуктов от условий проведения реакции Кабачника-Филдса.

Реагенты		Условия			
Амин	Альдегид	Т _{комн} ; 7–14 сут.		MW; Al ₂ O ₃ (кисл.)	
		«Силикагель Sorbfil»	SnCl ₂ ×2H ₂ O	70°C 20-30 мин	0°C 3 часа
		Соотношение продуктов и их суммарный выход			
82a		-	-	Следы + Прод. разл.	87, 87' 4 : 1 28% + Исх.амин
83a	- // -	-	-	88, 88' 1.9 : 1 47%	Следы + Исх.амин
82b	- // -	84 8%	84, 84' 3 : 2 54%	84, 84' 2 : 1 45%	84, 84' 2 : 1 80%
83b	- // -	85, 85' 4 : 1 80%	85, 85' 2 : 3 14%	85, 85' 1 : 1 27%	85, 85' 2.5 : 1 85%
83b				86, 86' 1.3 : 1 40%	86, 86' 1.3 : 1 39%



При рассмотрении спектров ЯМР полученных аминоксифонатов мы обнаружили ряд закономерностей. Для всех пар образующихся стереомеров в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C наблюдаются характерные различия в относительном расположении сигналов диастереотопных метокси-групп при атоме фосфора и в величинах константы спин-спинового взаимодействия ¹J_{P-C}. По этим признакам все спектры разделяются на 2

типа, соответствующих двум эписмерам. Далее в тексте эписмеры обозначены следующим образом:

В ряду фосфоновых производных карена обозначение номером без дополнительных символов присваивалось соединению, имеющему разницу в величине химсдвигов протонных сигналов диастереотопных метокси-групп, равную ~ 0.5 м.д., и величину константы $^1J_{P-C} - 166$ Гц, а обозначение номером с дополнительным индексом «'» – соединению с разницей величины указанных химсдвигов, равной ~ 0.2 м.д., и величиной константы $^1J_{P-C} - 146 \div 148$ Гц.

В ряду фосфоновых производных пинена обозначение номером без дополнительных символов присваивалось соединению, имеющему разницу в величине химсдвигов протонных сигналов диастереотопных метокси-групп, равную $\sim 0.4 \div 0.3$ м.д., и величину константы $^1J_{P-C} - 159 \div 162$ Гц, а обозначение номером с дополнительным индексом «'» – соединению с разницей величины указанных химсдвигов, равной $\sim 0.2 \div 0.1$ м.д., и величиной константы $^1J_{P-C} - 147 \div 148$ Гц. При этом смена растворителя для записи ЯМР спектров $CDCl_3$ на смесь $CDCl_3$ - $DMCO-d_6$ (объёмное соотношение 4 : 1) лишь незначительно влияла на взаимное расположение сигналов метоксигрупп в протонном спектре и практически не влияла на величину константы $^1J_{P-C}$ ($\Delta J = 0.5 \div 1.0$ Гц).

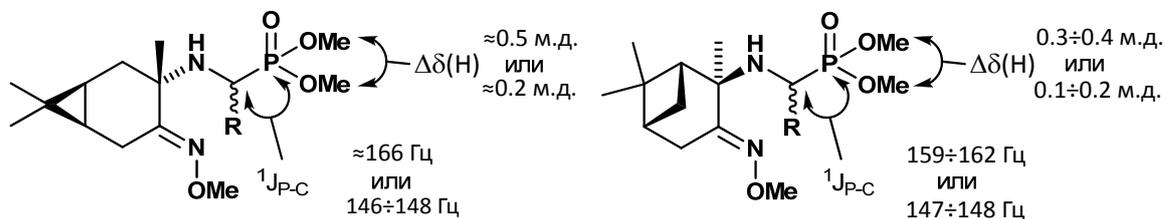


Рисунок 4. Характеристические параметры спектров ЯМР для пар диастереомеров аминокфосфоновых производных ряда (+)-3-карена (**84/84'** и **87/87'**) и (-)- α -пинена (**85/85'**, **86/86'** и **88/88'**).

Для соединения **88** с доказанной *S*-конфигурацией аминокфосфонатного фрагмента значение данной константы спин-спинового взаимодействия составляет 160 Гц, а для его *R*-эписмера **88'** – 148 Гц. Принимая во внимание отмеченную в литературе зависимость константы $^1J_{P-C}$ в фосфонатах от стереохимического окружения [154], можно предположить, что для полученных пинан-содержащих аминокфосфонатов величины константы спин-спинового взаимодействия $^1J_{P-C}$ 147–148 Гц и 159–162 Гц соответствуют *R*- и *S*-конфигурации образующегося асимметрического центра.

Часть результатов работы изложена в следующих публикациях [120, 124, 125, 126, 155].

4. Экспериментальная часть

4.1. Приборы, материалы и методы

4.1.1. Реактивы и материалы

Все растворители: хлороформ «х.ч.»; ацетонитрил «ч.д.а.»; хлористый метилен «х.ч.»; четырёххлористый углерод «ч.д.а.»; 95%-водный этанол; метанол «х.ч.»; этилацетат «х.ч.»; бензол «ч.д.а.»; диэтиловый эфир «х.ч.»; петролейный эфир т.кип. 40–70 °С (далее везде – «петролейный эфир») использовали свежеперегнанными.

Неорганические вещества (натрий, натрия карбонат, натрия сульфат безводный, натрия хлорид, калия гидроксид, калий йодид, тетрабутиламмония гидросульфат, железо трёххлористое шестиводное, олово двуххлористое двуводное, висмута (III) основной нитрат, алюминия окись, концентрированный 25%-ный раствор аммиака, концентрированную 35-38% соляную кислоту, хлористый тионил, фосфора (III) хлорангидрид квалификации «ч», «ч.д.а.», «х.ч.»), а также диметилсульфат квалификации «ч», нингидрин квалификации «х.ч.» и уксусную кислоту квалификации «х.ч.», использовали без дополнительной очистки. «Кислую окись алюминия» приготавливали по методике [156] подкислением окиси алюминия с последующей её промывкой, сушкой и прокаливанием при 300 °С в течение 8 часов. Хлористый нитрозил производился ОХП НИОХ СО РАН действием соляной кислоты на раствор нитрита натрия по методике, приведённой в работе [157].

Для синтеза использовались следующие исходные соединения:

1. (+)-3-карпен (выделен из живицы сосны обыкновенной *Pinus silvestris*, $[\alpha]_{578}^{20} +16.0$ (d_{20}^4 0.863) and >99% e.e.), свежеперегнанный.
2. (–)- α -пинен (Fluka AG, 99%, $[\alpha]_{546}^{20} -60$).
3. (+)-лимонен (Aldrich, 97%, ee: 98%).
4. Антраниловая кислота квалификации «ч» (РЕАХИМ).
5. Аминокислоты: ахиральные – глицин, β -аланин, ω -аминокапроновая кислота, и оптически активные – аланин, метионин, фенилглицин, фенилаланин, пролин и гистидин, чистоты 98-99% (поставки НТК Диаэм).
6. Пропиональдегид (Aldrich, 97%).
7. Бензальдегид квалификации «ч.д.а.» (РЕАХИМ), свежеперегнанный.

Рацемические формы аминокислот получали рацемизацией по литературной методике [119].

Гидрохлориды алкиловых эфиров аминокислот получали из соответствующих аминокислот взаимодействием с хлористым тиоилом [158], диметилфосфит получали взаимодействием трёххлористого фосфора с водным спиртом [159], нитрозохлориды (+)-3-карена и (-)- α -пинена получали пропусканием газообразного хлористого нитрозила над раствором терпена [110], *транс*-нитрозохлорид (+)-лимонена получали действием изоамилнитрита и соляной кислоты на раствор терпена [110].

α -Аминооксиды **82a** и **83a** получали взаимодействием соответствующих нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с водно-спиртовым раствором аммиака [80]. *O*-метилированные аминооксиды **82b** и **83b** получали взаимодействием аминооксидов **82a** и **83a** с диметилсульфатом [160].

Для адсорбционной колоночной и флэш-хроматографии использовали силикагель с размером зерен 0.100–0.140 мм (ОХП НИОХ СО РАН), 0.050–0.160 мм (ООО «Имид»), 0.063–0.100 мм (Merck).

Колоночную хроматографию осуществляли при комнатной температуре и атмосферном давлении в стеклянной колонке при соотношении масс сорбента и разделяемой смеси – около 25:1 и соотношении высоты столба сорбента к диаметру – в пределах 10~20:1. Элюирующая система – градиентная: петролейный эфир – этилацетат в соотношении от 10:1 до 1:1. Для очистки соединений, неотделимых в данных условиях от сопряженного оксида, применялась флэш-хроматография.

Флэш-хроматография осуществлялась следующим образом: при комнатной температуре в стеклянной колонке при соотношении масс сорбента и разделяемой смеси около 30-40:1 и соотношении высоты столба сорбента к диаметру около 5:1. Элюирующая система – градиентная: петролейный эфир – этилацетат в соотношении от 20:1 до 10:1. Вещество наносилось на сорбент в растворе хлористого метилена, после чего проводилось порционное элюирование. После внесения каждой порции элюента раствор полностью отделялся от сорбента в вакууме водоструйного насоса.

Для аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали готовые пластинки “Sorbfil” марки ПТСХ-АФ-А-УФ с закреплённым слоем сорбента (SiO_2) и УФ индикатором. Для визуализации компонентов анализируемых смесей использовали облучение пластинок УФ лампой, выдерживание пластинок в парах йода, а также применяли следующие растворы:

а) реагент Драгендорфа (в 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0.85 г основного нитрата висмута и прибавляют 40 мл воды, к этой жидкости прибавляют раствор 8 г иодида калия в 20 мл воды), смачивание пластины в небольшой порции раствора;

б) раствор хлорного железа (10 г $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + 100 мл 95%-ного EtOH), опрыскивание пластины с последующим нагревом до 100–150 °С;

в) раствор нингидрина (0.5 г нингидрина + 3 мл ледяной AcOH + 100 мл 95%-ного EtOH), опрыскивание пластины с последующим нагревом до 100–150 °С.

4.1.2. Спектрально-аналитические методы исследования

Температуры плавления определены на столике Кофлера самостоятельно или методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе NETZSCH STA 409 сотрудниками Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН.

Спектры ЯМР записаны на спектрометрах «Bruker DRX-500» (^1H – 500.13 МГц, ^{13}C – 125.77 МГц), «Bruker AV-400» (^1H – 400.13 МГц, ^{13}C – 100.62 МГц) и «Bruker AV-300» (^1H – 300.13 МГц, ^{13}C – 75.47 МГц) при температуре +25 +30° С для растворов концентрацией 20-40 мг/мл в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$ (ОАО «СПб «Изотоп») с атомной долей дейтерия не менее 99.8%. В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя: CDCl_3 (δ_{C} = 76.90 м.д., δ_{H} = 7.24 м.д.), $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{C} = 39.50 м.д., δ_{H} = 2.50 м.д.). Знак констант спин-спинового взаимодействия не определяли. Отнесение сигналов выполнено с использованием спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме J -модуляции (шумовая развязка от протонов, противоположная фаза для сигналов атомов с четным и нечетным числом присоединенных протонов с настройкой на константу $J = 135$ Гц) и по данным двумерных спектров гомоядерной $^1\text{H}-^1\text{H}$ корреляции, гетероядерной корреляции $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ на прямых константах спин-спинового взаимодействия (настройка на константу $J = 135$ Гц), гетероядерной корреляции $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ на дальних константах спин-спинового взаимодействия (настройка на константу $J = 10$ Гц). Величины констант спин-спинового взаимодействия $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ получены из спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме монорезонанса.

ИК спектры записаны на приборе «Bruker Vector-22» «Brucker TENSOR 27». УФ-спектры записаны на спектрометре Agilent 8453.

Масс-спектры регистрировались на спектрометре «Thermoelectron DFS» (ионизация электронным ударом, 70 eV) и «Bruker micrOTOF-Q» (ионизация

электроспреем, 4000 или 4500 В).

Величины оптического вращения измерены на поляриметре «PolAArg 3005», концентрация растворов при указании $[\alpha]_{\lambda}^t$ дана в г/100 мл раствора.

Запись ИК-, масс-, и одномерных ЯМР-спектров, а также измерения величин оптического вращения проводилась сотрудниками Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. Запись двумерных ЯМР-спектров проводилась зав. Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН, проф. Ткачевым А.В.

СВЧ эксперименты проводились самостоятельно с использованием СВЧ-реактора «Discover™ System S-Class (CEM corp., USA)» сопряженного с охлаждающей системой «Discover Coolmate (CEM corp., USA)», в ампуле объёмом 7 мл.

4.2. Синтез терпенсодержащих производных аминокислот

Метод А. Гидрохлорид эфира аминокислоты (10.0 ммоль) растворяли при комнатной температуре в соответствующем спирте (50 мл), метиловые эфиры – в метаноле, этиловые эфиры – в этаноле. К полученному раствору добавляли порошкообразный Na_2CO_3 (1.06 г, 10.0 ммоль), смесь перемешивали 10 мин и прибавляли димерный кристаллический нитрозохлорид терпена **53a**, **53b** или **53c** (2.01 г, 5.00 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре ($+18 \div 23^\circ\text{C}$) до полного растворения взвеси нитрозохлорида (1–3 суток). Растворитель удаляли на ротационном испарителе в вакууме водоструйного насоса, остаток размешивали с 1М водным раствором HCl (25 мл) и EtOAc (50 мл). Водную фазу отделяли, органическую фазу экстрагировали 1М водным раствором HCl (2×25 мл). Объединённый водный экстракт обрабатывали концентрированным водным раствором аммиака до pH 10–11 и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединённый органический экстракт высушивали безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии или флэш-хроматографии на силикагеле.

Метод Б. Антраниловую кислоту (2.74 г, 20.0 ммоль) растворяли в ацетонитриле при комнатной температуре, к раствору прибавляли порошкообразный Na_2CO_3 (1.06 г, 10.0 ммоль). К смеси при интенсивном перемешивании прибавляли димерный кристаллический нитрозохлорид терпена **53a**, **53b** или **53c** (4.03 г, 10 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре ($+18 \sim$

+23°C) в течении 7-и суток. После этого растворитель отгоняли в вакууме, остаток растворяли в системе этилацетат – насыщенный раствор хлорида натрия (25 мл : 25 мл). Органическую фазу отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×25мл). Объединенный органический экстракт сушили безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Полученный продукт перекристаллизовывали из ацетонитрила.

Метод В. К раствору пролина (2.30 г, 20.0 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли при комнатной температуре карбонат натрия (1.17 г, 11.0 ммоль) и нитрозохлорид терпена **53a** или **53b** (4.03 г, 20.0 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение трёх суток, затем растворитель удаляли в вакууме водоструйного насоса после чего продукт выделяли из остатка колоночной хроматографией на силикагеле.

Метод Г (гидролиз эфира). Рассчитанное количество металлического натрия растворяли в метаноле (25 мл). К полученному раствору добавляли 5 мл дистиллированной воды и гидролизуемый эфир терпенсодержащей аминокислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения эфира (контроль – ТСХ). После завершения гидролиза органический растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, а остатки воды отгоняли с бензолом.

Этиловый эфир N-[(1S,3S,4E,6R)-4-гидроксиимино-каран-3-ил]-аминоуксусной кислоты (55).

Выход 71% (по методу А). Желтоватый порошок, т.пл. 68-71 °С (из EtOAc); $[\alpha]_{589}^{26} +207$ (с 1.18, MeOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3305 (ср., N–H), 2979 (с), 2938 (с.), 1740 (оч.с., C=O), 1445 (ср.), 1372 (ср.), 1217 (оч.с., C–O), 1079 (ср.), 997 (ср.), 939 (с.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70

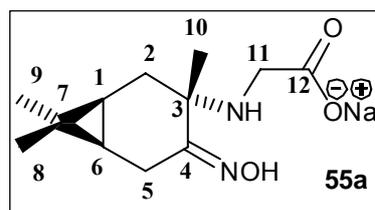
эВ): найдено $m/z = 268.1789$; для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено $[\text{M}]^+ = 268.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 268 $[\text{M}]^+$ (12), 251 (32), 210 (12), 195 (22), 186 (100), 170 (36), 167 (12), 166 (23), 165 (117), 113 (28), 106 (14), 97 (20), 42 (15), 41 (20). Спектр ЯМР ^1H (500.13 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CCl}_4=1:1 \nu/\nu$, δ , м.д., J/Гц): 9.90 (уш.с., 1 H, (=NOH)); 4.16-4.00 (м., 2 H, C(13)H₂); 3.25 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.2$); 3.10 (д., 1 H,



C(11)H, $J = 17.2$); 2.73 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.4$); 2.39 (уш.с., 1 H, NH); 2.19 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.4, 8.9$); 2.09 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 14.7, 9.4$); 1.27 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 14.7, 5.5$); 1.89 (м., 3 H, C(14)H₃); 1.02 (с., 3 H, C(9)H₃); 0.98 (с., 3 H, C(10)H₃); 0.91 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.5, 8.9$); 0.82-0.74 (м., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 5.4$); 0.745 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 171.65 (C(12)); 157.88 (C(4)); 59.82, 13.84 (C(OEt)); 53.53 (C(3)); 44.11 (C(11)); 34.21 (C(2)); 27.67 (C(9)); 22.18 (C(6)); 18.44 (C(1)); 18.06 (C(7)); 17.05 (C(5)); 15.94 (C(8)); 14.18 (C(10)).

Натриевая соль N-[(1S,3S,4E,6R)-4-гидроксиимино-каран-3-ил]-аминоуксусной кислоты (55a).

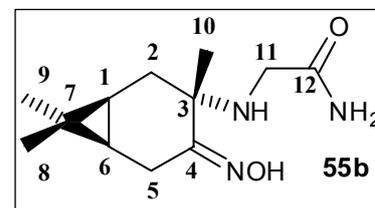
Выход количественный (по методу Г). Белый гигроскопичный порошок, т.пл. 65 °С с разл. (из MeOH); $[\alpha]_{589}^{26} +151$ (с 0.606, H₂O). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2935 (с.), 1589 (оч.с.), 1405 (оч.с.), 1377 (ср.), 930 (ср.), 920



(ср.). Спектр ЯМР ¹H (D₂O–DMCO-*d*₆ = 10:1, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 3.08 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.5$), 2.84 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.2$), 2.79 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.5$), 2.26 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.2, 8.9$), 2.11 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.2, 9.5$), 1.43 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.5, 5.5$), 1.07 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.03 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.05-1.00 (м., 1 H, C(6)H), 0.89 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 9.5, 5.4$), 0.78 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O–DMCO-*d*₆ = 10:1, δ, м.д.): 175.86 (C(12)), 159.60 (C(4)), 54.08 (C(3)), 47.23 (C(11)), 34.95 (C(2)), 28.23 (C(9)), 22.93 (C(6)), 19.50 (C(1)), 18.30 (C(7)), 17.57 (C(5)), 16.56 (C(8)), 14.65 (C(10)).

Амид N-[(1S,3S,4E,6R)-4-гидроксиимино-каран-3-ил]-аминоуксусной кислоты (55b).

К раствору соединения **55** (200 мг, 0.746 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили 1 мл 30% водного аммиака и выдерживали при комнатной температуре до



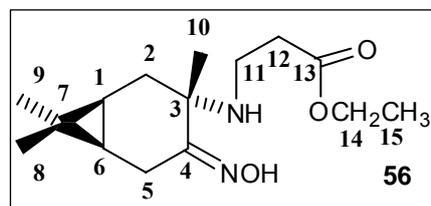
исчезновения исходного вещества (около трёх недель). Контроль – ТСХ. После завершения реакции растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, целевой продукт получали кристаллизацией остатка. Выход 74% (после перекристаллизации из метанола). Белый порошок, т.пл. 126-127 °С (из MeOH); $[\alpha]_{589}^{26} +145$ (с 0.908, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3427 (с.), 3317 (с.), 2933 (с.), 1670 (оч.с. C=O), 1448 (ср.), 1375 (с.), 939 (ср.), 921 (ср.), 788 (ср.). Масс-спектр

высокого разрешения, найдено: m/z 239.1633 $[M]^+$. $C_{12}H_{21}N_3O_2$. Вычислено $M=239.1628$. Масс-спектр m/z ($I_{отн}(\%)$): 239 $[M]^+$ (10), 223 (4), 222 (25), 195 (24), 181 (21), 177 (13), 170 (34), 167 (11), 166 (31), 165 (16), 157 (100), 150 (15), 148 (12), 141 (25), 113 (32), 106 (25), 99 (17), 97 (39), 95 (16), 94 (12), 91 (14), 85 (11), 82 (14), 79 (16), 77 (15), 71 (12), 70 (10), 67 (13), 58 (10), 42 (11), 41 (18). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 10.53 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.33 (с., 1 H, NH(α)), 7.04 (с., 1 H, NH(β)), 2.88 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.7$), 2.76 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.9$), 2.75 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.7$), 2.08 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 18.5, 8.6$), 2.05 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 14.7, 9.8$), 1.25 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 14.7, 4.9$), 0.99 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.97 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.92-0.84 (м., 1 H, C(6)H, $J = 8,6$), 0.76-0.68 (м., 1 H, C(1)H), 0.72 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 173.86 (C(12)), 159.26 (C(4)), 54.08 (C(3)), 45.29 (C(11)), 34.53 (C(2)), 27.91 (C(9)), 22.70 (C(6)), 19.02 (C(1)), 18.20 (C(7)), 17.37 (C(5)), 16.19 (C(8)), 14.41 (C(10)).

Этиловый эфир 3-[(1*S*,3*S*,4*E*,6*R*)-(4-гидроксиимино-каран-3-ил)-аминопропионовой кислоты (**56**)

Выход 59% (по методу А). Светло-желтая стеклообразная масса; $[\alpha]_{589}^{27} +121$ (с 0.555, MeOH).

ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3427 (ср., N-H), 2937 (с.), 2864 (с.), 1737 (оч.с., C=O), 1450 (ср.), 1375 (ср.),

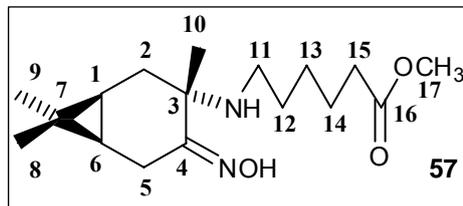


1257 (ср.), 1205 (с., C-O), 943 (ср.), 922 (ср.), 823 (ср.), 787 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 282.1937$; для $C_{15}H_{26}N_2O_3$ вычислено $[M]^+ = 282.1938$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{отн.}(\%)$): 282 $[M]^+$ (5), 265 (28), 251 (47), 224 (66), 219 (29), 210 (93), 200 (63), 196 (29), 186 (100), 177 (34), 169 (31), 148 (25), 136 (25), 128 (36), 109 (32), 101 (57), 94 (28), 87 (98), 84 (26), 83 (26), 73 (30), 42 (35). Спектр ЯМР 1H (300.13 MHz, ДМСО- d_6 -CDCl₃=1:2 ν/v , δ , м.д., J/Гц): 10.29 (с., 1 H, (=NOH)); 4.04 (к., 2 H, C(14)H₂, $J = 7.0$); 2.83 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.5$); 2.60-2.33 (м., 4 H, C(11)H₂, C(12)H₂); 2.15 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 18.5, 8.7$); 1.96 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 14.8, 9.6$); 1.23 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 14.8, 5.0$); 1.18 (д., 3 H, C(15)H₃, $J = 7.1$); 1.01 (с., 3 H, C(10)H₃); 0.96 (с., 3 H, C(9)H₃); 0.83 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.3, 8.7$); 0.70 (с., 3 H, C(8)H₃); 0.63 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.4, 9.4, 5.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (75.47 MHz, ДМСО- d_6 -CDCl₃=1:2 ν/v , δ , м.д.): 172.1 (C(13)); 159.5 (C(4)); 59.6 (C(3)); 53.8 (C(14)); 37.9 (C(2)); 34.7 (C(11)); 34.6 (C(12)); 27.7 (C(9)); 21.9 (C(6)); 18.9

(C(1)); 18.2 (C(7)); 17.2 (C(5)); 15.9 (C(8)); 14.1 (C(10)); 13.9 (C(15)).

Метилловый эфир 6-[(1*S*,3*S*,4*E*,6*R*)-4-гидроксиимино-каран-3-ил]-аминогексановой кислоты (57).

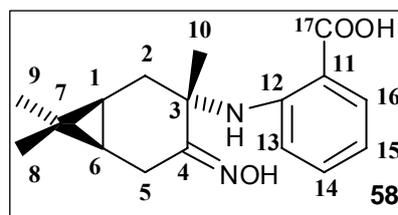
Выход 21% (по методу А). Белый кристаллический порошок, т.пл. 70–73 °С (из CHCl₃); $[\alpha]_{589}^{20} +121$ (с 0.744, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3440 (ср.), 3302 (ср., N–H), 2935 (с.),



2849 (с.), 1730 (оч.с., C=O), 1450 (с.), 1376 (ср.), 1355 (ср.), 1270 (ср.), 1202 (с., C–O), 1181 (ср.), 942 (с.), 921 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 310.2249$; для C₁₇H₃₀N₂O₃ вычислено $[M]^+ = 310.2251$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 310 $[M]^+$ (12), 293 (56), 253 (18), 252 (100), 228 (89), 211 (37), 170 (26), 167 (24), 149 (69), 129 (47), 97 (56), 85 (20), 83 (30), 69 (66), 55 (27), 41 (41). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆-CCl₄=1:4 ν/ν , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.02 (уш.с., 1 H, (=NOH)); 3.60 (с., 3 H, C(17)H₃); 2.87 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.7$); 2.40 (д.т., 1 H, C(11)H, $J = 11.0, 6.6$); 2.25 (т., 2 H, C(15)H₂, $J = 7.4$); 2.19 (д.т., 1 H, C(11)H, $J = 11.0, 7.0$); 2.08 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 18.7, 8.6$); 2.08-2.00 (м., 1 H, *pro-S*-C(2)H); 1.58 (т.т., 2 H, C(14)H₂, $J = 7.5, 7.4$); 1.43 (м., 2 H, C(12)H₂); 1.35 (м., 2 H, C(13)H₂); 1.27 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 14.6, 5.1$); 1.06 (с., 3 H, C(10)H₃); 1.03 (с., 3 H, C(9)H₃); 0.86 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.2, 8.7$); 0.78 (с., 3 H, C(8)H₃); 0.68 (д.д.д., 1 H, C(1)H₃, $J = 10.4, 9.3, 5.1$). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆-CCl₄=1:4 ν/ν , δ , м.д.): 172.2 (C(16)); 158.5 (C(4)); 53.9 (C(3)); 50.5 (C(17)); 41.8 (C(11)); 34.3 (C(2)); 33.2 (C(15)); 29.8 (C(12)); 27.8 (C(9)); 26.4 (C(13)); 24.3 (C(14)); 21.9 (C(6)); 19.0 (C(1)); 18.2 (C(7)); 17.0 (C(5)); 16.1 (C(8)); 14.1 (C(10))

o-[(1*S*,3*S*,4*E*,6*R*)-4-гидроксиимино-каран-3-ил]-аминобензойная кислота (58).

Выход 73% (по методу Б). Желтовато-белый кристаллический порошок, т.пл. 161–163 °С (из MeCN); $[\alpha]_{589}^{23} +285$ (с 0.665, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3393 (с.), 3353 (с.), 2867 (с.), 1685 (с., C=O),

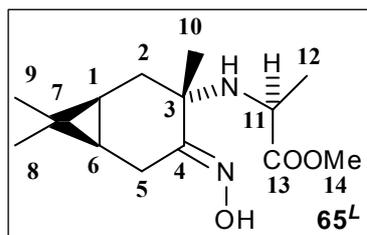


1589 (с.), 1524 (с.), 1456 (ср.), 1221 (с.), 1140 (с.), 942 (ср.), 752 (с.). УФ-спектр (этанол, $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$): 221 (26050), 260 (11100), 349 (6150). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 302.1643$; для C₁₇H₂₂N₂O₃ вычислено $[M]^+ = 302.1625$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 302 $[M]^+$ (12), 220 (19), 219 (17),

175 (33), 165 (27), 162 (60), 150 (19), 137 (70), 120 (22), 119 (100), 92 (43), 91 (24), 79 (18), 77 (24), 65 (25). Спектр ЯМР ^1H (400.13 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3\text{-DMCO-}d_6 = 3:3:2 \text{ v/v}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.10 (с., 1 H, H(COOH)); 8.47 (с., 1 H, (=NOH)); 7.80 (д.д., 1 H, C(16)H, $J = 8.0, 1.7$); 7.06 (д.д.д., 1 H, C(14)H, $J = 8.6, 7.0, 1.7$); 6.74 (д.д., 1 H, C(13)H, $J = 8.6, 0.5$); 6.40 (д.д.д., 1 H, C(15)H, $J = 8.0, 7.0, 0.5$); 3.05 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 17$); 2.29 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.0$); 1.74 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 17.0, 8.0$); 1.46 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)C, $J = 15.0, 4.3$); 1.36 (с., 3 H, C(9)H₃); 0.92 (с., 3 H, C(10)H₃); 0.85-0.79 (м., 1 H, C(1)H); 0.79-0.65 (м., 1 H, C(6)H); 0.74 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100.62 MHz, $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3\text{-DMCO-}d_6 = 3:3:2 \text{ v/v}$, δ , м.д.): 170.5 (C(17)); 162.4 (C(4)); 150.4 (C(12)); 133.5 (C(14)); 131.9 (C(16)); 113.8 (C(15)); 111.6 (C(13)); 110.4 (C(11)); 54.0 (C(3)); 37.9 (C(2)); 27.9 (C(9)); 22.0 (C(6)); 21.6 (C(1)); 19.1 (C(7)); 17.9 (C(5)); 16.6 (C(8)); 14.0 (C(10)).

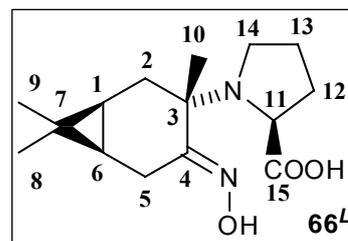
Метилловый эфир (2*S*)-2-((1*S*,3*S*,6*R*,*E*)-4-гидроксиимино-каран-3-ил)-аминопропановой кислоты (**65^L**).

Выход 65% (по методу А). Порошок желтовато-белого цвета, т.пл. 86-87 °С (из EtOAc); $[\alpha]_{589}^{27} +98$ (с 0.95, MeOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3462 (сл.), 3279 (ср., N-H), 2945 (с.), 2930 (с.), 1740 (оч.с., C=O), 1458 (ср.), 1448 (ср.), 1202 (с., C-O), 1173 (с.), 941 (с.), 758 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 268.1778[M]⁺. C₁₄H₂₄N₂O₃. Вычислено M=268.1781. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}(%)): 268 [M]⁺ (18), 251 (32), 210 (22), 209 (33), 191 (24), 186 (100), 170 (20), 169 (33), 166 (30), 128 (12), 127 (47), 109 (11), 108 (11), 107 (11), 106 (16), 100 (26), 85 (31), 84 (24). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.51 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 3.68 (с., 3 H, C(14)H₃); 3.23 (к., 1 H, C(11)H, $J = 7.1$), 2.90 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.9, 1.1$), 2.27 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.0, 8.7$), 2.13 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.5$), 1.30 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0, 5.3$), 1.24 (д., 3 H, C(12)H₃, $J = 7.05$), 1.02 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.00 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.87 (д.д.д., 1 H, C(6)H, $J = 8.8, 8.8, 1.5$), 0.76 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 9.5, 5.2$), 0.76 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ , м.д.): 177.12 (C(13)), 161.62 (C(4)), 54.89 (C(3)), 51.88 (C(14)), 50.98 (C(11)), 34.84 (C(2)), 27.79 (C(9)), 22.21 (C(6)), 20.57 (C(12)), 18.79 (C(7)), 18.63 (C(1)), 17.73 (C(5)), 16.40 (C(8)), 14.38 (C(10)).



(2S)-N-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-ил)пирролидин-2-карбоновая кислота (66^L).

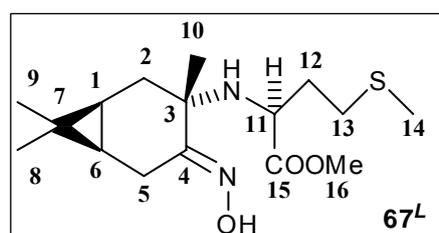
Выход 39% (по методу В). Порошок белого цвета, т.пл. 158–159 °С (с разл.); $[\alpha]_{589}^{27} +40$ (с 0.76, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3590 (сл.), 1639 (оч.с., C=O), 1373 (с.), 1315 (с.), 981 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 280.1779[M]⁺. C₁₅H₂₄N₂O₃. Вычислено M=280.1781.



Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 280 [M]⁺ (0.4), 263 (4), 235 (2), 219 (5), 181 (13), 178 (8), 165 (11), 150 (25), 149 (24), 123 (24), 107 (18), 106 (35), 105 (25), 91 (43), 85 (42), 83 (65), 77 (38), 70 (100). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ , м.д., J/Гц): 11.19 (с., 1 H, (COOH)), 4.07-3.98 (м., 1 H, C(11)H), 3.19-3.11 (м., 1 H, C(14)H), 2.93 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.8$), 2.79 (д.д.д., 1 H, C(14)H, $J = 10.6, 10.6, 6.2$), 2.44 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 18.8, 8.9$), 2.37 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 16.2, 9.5$), 2.13-2.02 (м., 1 H, C(12)H), 1.95-1.75 (м., 2 H, C(13)H₂), 1.71-1.51 (м., 1 H, C(12)H), 1.32 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 16.1, 5.2$), 1.15 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.98 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.95 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.3, 8.9$), 0.70 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.68 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 9.3, 5.2$). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ , м.д.): 171.96 (C(15)), 156.96 (C(4)), 62.34 (C(11)), 61.25 (C(3)), 48.97 (C(14)), 31.84 (C(2)), 30.08 (C(12)), 27.75 (C(9)), 24.15 (C(13)), 19.13 (C(6)), 18.72 (C(7)), 17.51 (C(5)), 16.60 (C(1)), 16.26 (C(8)), 14.37 (C(10)).

Метилвый эфир (2S)-2-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино)-4-метилтиобутановой кислоты (67^L).

Выход 87% (по методу А, после флэш-хроматографии). Вязкое масло янтарного цвета; $[\alpha]_{589}^{26} +58$ (с 0.56, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3323 (ср., N-H), 2920 (с.), 1738 (оч.с., C=O), 1435



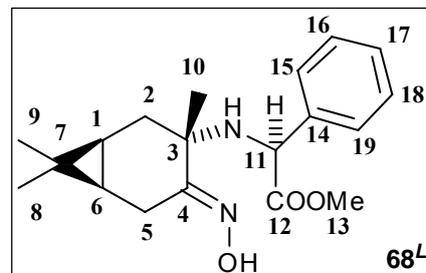
(с.), 1375 (ср.), 1273 (ср.), 1198 (с., C-O), 1171 (с.), 939 (с.), 920 (с.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4500 В, положительные ионы): найдено $m/z = 329.189$; для C₁₆H₂₈N₂O₃S вычислено $[M+H]^+ = 329.1893$. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 8.43 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 3.69 (с., 3 H, C(16)H₃), 3.24 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 7.7, 5.8$), 2.78 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.3$), 2.60-2.42 (м., 2 H, C(13)H), 2.35 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.2, 8.8$), 2.06 (с., 3 H, C(14)H₃), 2.05 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.3$), 1.94-1.65 (м. 2 H, C(12)H₂), 1.29 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.1, 5.5$), 1.013 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.001 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.84 (д.д.д., 1 H, C(6)H, $J = 10.6, 8.9, 5.5$),

0.753 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.75 (м., 1 H, C(1)H, $J = 9.2$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 176.57 (C(13)), 161.32 (C(4)), 54.50 (C(3)), 54.32 (C(11)), 51.63 (C(15)), 34.78 (C(2)), 33.84 (C(12)), 30.01 (C(13)) 27.47 (C(9)), 22.47 (C(6)), 18.39 (C(7)), 18.35 (C(1)), 17.54 (C(5)), 16.42 (C(8)), 14.95 (C(16)), 14.15 (C(10)).

Метилловый эфир (2S)-2-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино)-2-фенилуксусной кислоты (**68^L**).

Выход 66% (по методу А). Порошок белого цвета, т.пл. 129 °С (с разл.); $[\alpha]_{589}^{27} +165$ (с 0.555, MeOH).

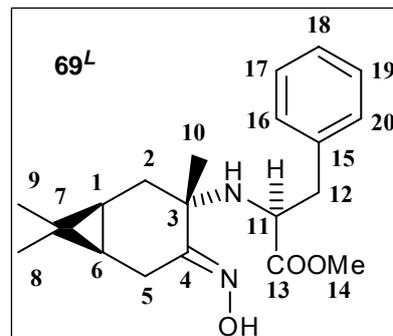
ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3313 (ср., N–H), 2957 (ср.) 2922 (ср.), 1722 (оч.с., C=O), 1443 (с.), 1211 (с., C–O), 1169 (с.), 932 (с.), 700 (с.). Масс-спектр высокого



разрешения, найдено: m/z 330.1937 $[M]^+$. C₁₉H₂₆N₂O₃. Вычислено M=330.1938. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 330 $[M]^+$ (4), 313 (7), 272 (10), 271 (16), 253 (7), 248 (22), 232 (3), 231 (7), 189 (10), 181 (8), 149 (18), 121 (19), 106 (100), 105 (6), 104 (10), 91 (9), 79 (23), 77 (18). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 8.19 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.40-7.23 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18,19)H), 4.27 (с., 1 H, C(11)H), 3.66 (с., 3 H, C(13)H₃), 2.65 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.3$), 2.21 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.1$, 9.6), 1.84 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.2$, 8.9), 1.33 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.1$, 5.6), 1.14 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.96 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.78-0.72 (м., 1 H, C(1)H), 0.74 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.61 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 10.5$, 8.9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 174.65 (C(12)), 161.89 (C(4)), 139.46 (C(14)), 128.65 (C(15, 19)), 127.82 (C(16,18)), 127.32 (C(17)), 60.00 (C(13)), 55.09 (C(3)), 52.19 (C(11)), 34.80 (C(2)), 27.72 (C(9)), 22.50 (C(6)), 18.68 (C(7)), 18.29 (C(1)), 17.70 (C(5)), 16.47 (C(8)), 14.47 (C(10)).

Метилловый эфир (2S)-2-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино)-3-фенилпропановой кислоты (**69^L**).

Выход 51% (по методу А). Твёрдая масса белого цвета, т.пл. 104 °С; $[\alpha]_{589}^{26} +78$ (с 0.74, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3296 (ср., N–H), 2930 (с.), 1734 (оч.с., C=O), 1454 (с.), 1279 (с.), 1173 (с., C–O), 949 (ср.), 920 (с.), 787 (ср.), 700 (ср.). Масс-спектр высокого



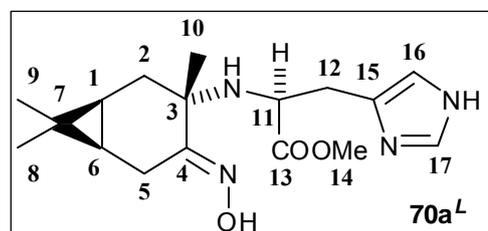
разрешения, найдено: m/z 344.2089 $[M]^+$. C₂₀H₂₈N₂O₃. Вычислено M=344.2094. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 344 $[M]^+$ (28), 327 (24), 286 (74), 285 (24), 267 (29), 262 (77), 253 (100), 235 (30), 171 (30), 166 (91), 163

(25), 162 (22), 121 (40), 120 (61), 107 (23), 106 (21), 103 (19), 91 (57), 88 (20), 77 (17). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 8.23 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.38-7.22 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 3.74 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.36 (д.д., 1 H, C(11)H, $J=10.6, 3.9$), 3.06 (д.д., 1 H, C(12)H, $J=13.3, 3.9$), 2.71 (д.д., 1 H, C(12)H, $J=13.3, 10.7$), 2.32 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.5$), 2.13 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.5$), 1.21 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.5, 9.2$), 1.15 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0, 5.9$), 0.99 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.89 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.64 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.59 (д., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 9.3, 5.8$), -0.045 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.5, 9.0$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 176.36 (C(13)), 160.62 (C(4)), 136.98 (C(15)), 129.41 (C(17, 19)), 128.69 (C(16,20)), 127.18 (C(18)), 57.78 (C(14)), 54.79 (C(3)), 52.00 (C(11)), 39.74 (C(12)) 34.69 (C(2)), 27.71 (C(9)), 22.19 (C(6)), 18.64 (C(7)), 17.76 (C(1)), 17.14 (C(5)), 16.03 (C(8)), 14.31 (C(10)).

Метилловый эфир (2S)-2-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановой кислоты (70a^L) и Метилловый эфир (2S)-3-(1-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((1S,3S,6R,E)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино)пропановой кислоты (70b^L).

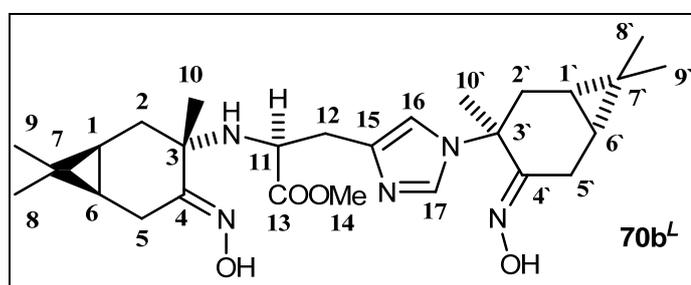
После выполнения синтеза по методу А из нитрозохлорида карена и гидрохлорида метилового эфира гистидина реакционную смесь упарили, остаток дважды промыли хлористым метиленом, затем – этанолом. Фракции хлористого метилена объединили и упарили, остаток разделяли флэш-хроматографией на силикагеле на сухой колонке (элюент петролейный эфир – этилацетат). Был выделен продукт **70b^L** с выходом 6.5%. Последующие фракции флэш-хроматографии были объединены с этанольной фракцией, упарены, и из остатка посредством флэш-хроматографии (элюент петролейный эфир–этилацетат–хлороформ–этанол) был выделен продукт **70a^L** с выходом 25%.

70a^L. $[\alpha]_{589}^{22} +88$ (с 0.90, EtOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3287 (сл., N–H), 2934 (с.), 1744 (оч.с., C=O), 1634 (ср.), 1452 (с.), 1437 (с.), 1204 (с., C–O), 1175 (с., C–O), 941 (с.), 922 (ср.), 756



(ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 334.1999 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено $M=334.1999$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 334 $[\text{M}]^+$ (5), 317 (9), 304 (9), 276 (64), 253 (45), 235 (24), 194 (20), 175 (16), 166 (50), 165 (26), 155 (14), 153 (16), 134 (12), 121 (12), 110 (45), 106 (21), 91 (17), 82 (100), 81 (40), 79 (15), 77 (13), 67 (10), 54 (10), 41(18). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , $\text{DMCO-d}_6=3:1$ v/v, δ , м.д., J/Гц): 10.11 (с.,

1 H, (=NOH), широкий), 7.47 (д., 1 H, C(17)H, $J = 0.8$), 6.77 (д., 1 H, C(16)H, $J = 0.8$), 3.61 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.24 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 10.5, 3.8$), 2.83 (д.д., 1 H, C(12)H, $J = 14.2, 3.8$), 2.65 (д.д., 1 H, C(12)H, $J = 14.2, 10.5$), 2.42 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.2, 1.0$), 2.04 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 14.9, 9.6$), 1.31 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.1, 9.0$), 1.10 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 14.9, 5.5$), 0.89 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.86 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.59 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.575 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.5, 9.0, 5.5$), 0.23 (д.д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.0, 9.0, 1.0$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ ДМСО-*d*₆ = 3:1 v/v, δ, м.д.): 176.20 (C(13)), 158.71 (C(4)), 135.16 (C(17)), 132.68 (C(15)), 118.59 (C(16)), 56.14 (C(14)), 54.47 (C(3)), 51.44 (C(11)), 34.52 (C(2)) 30.77 (C(12)), 27.48 (C(9)), 22.36 (C(6)), 18.08 (C(7)), 17.86 (C(1)), 16.62 (C(5)), 15.67 (C(8)), 14.09 (C(10)).

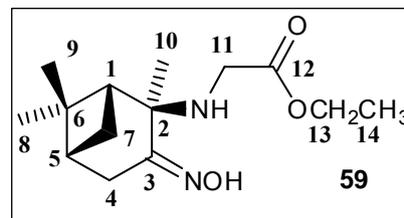


70b^L. [α]_D²¹₅₈₉ +125 (с 0.402, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2937 (с.), 1740 (с., C=O), 1636 (сл.), 1485 (ср.), 1443 (с.), 1201 (ср., C–O), 1171 (с., C–O), 964 (с.), 949 (с.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 499.3148 [M]⁺. C₂₇H₄₁N₅O₄. Вычислено M=499.3153. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 499 [M]⁺ (4), 482 (10), 481 (9), 441 (36), 430 (8), 334 (14), 317 (32), 276 (50), 275 (19), 247 (70), 246 (14), 235 (10), 194 (12), 170 (37), 166 (61), 110 (52), 106 (34), 93 (16), 91 (25), 82 (100), 81 (32), 79 (22), 77 (19), 67(12) 41(19). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 10.73 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 9.30 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.54 (д., 1 H, C(17)H, $J = 1.4$), 6.75 (д., 1 H, C(16)H, $J = 1.4$), 3.63 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.23 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 11.2, 3.0$), 2.87 (д.д., 1 H, C(12)H, $J = 14.2, 3.0$), 2.84 (д., 1 H, *pro-S*-C(5')H, $J = 19.0$), 2.73 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2')H, $J = 16.1, 9.1$), 2.63 (д.д., 1 H, C(12)H, $J = 14.2, 12.1$), 2.26 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.4$), 2.06 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 14.6, 9.8$), 2.05 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5')H, $J = 19.1, 8.7$), 1.59 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2')H, $J = 16.2, 5.4$), 1.41 (с., 3 H, C(10')H₃), 1.10 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 12.0, 5.5$), 0.94 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.5, 8.9$), 0.875 (с., 6 H, C(9, 9')H₃), 0.868 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.73 (с., 3 H, C(8')H₃), 0.77 – 0.56 (м., 2 H, C(1, 1')H), 0.58 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.54 (д.д., 1 H, C(6')H, $J = 9.1, 9.1$), 0.46 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.0, 9.0$). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 176.52 (C(13)), 160.63 (C(4')), 158.52 (C(4)), 139.04 (C(17)), 133.95 (C(15)), 115.38 (C(16)),

58.82 (C(3')), 58.48 (C(14)), 54.49 (C(3)), 51.98 (C(11)), 34.55 (C(2)), 32.40 (C(2')), 32.16 (C(12)), 27.62 (C(9')), 27.48 (C(9)), 21.76, 19.30 (C(7')), 18.75, 18.55 (C(7)), 18.29, 18.08, 17.89 (C(5')), 17.54, 17.18 (C(5)), 16.07, 14.63 (C(10')), 14.58 (C(10)).

Этиловый эфир 2-[(1R,2R,3E,5R)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил]-аминоуксусной кислоты (59).

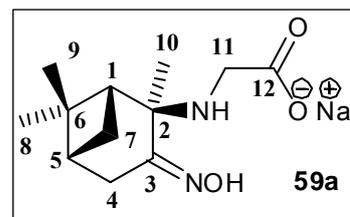
Выход 84% (по методу А). Белый аморфный порошок, т.пл. 76 °С (с разл.); $[\alpha]_{589}^{23} -70$ (с 0.73, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3322 (с., N–H), 2901 (с.), 1732 (оч.с., C=O), 1342 (ср.), 1220 (оч.с., C–O),



1122 (с., C–O), 1109 (с.), 943 (с.), 809 (с.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 268.1788$; для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ вычислено $[\text{M}]^+ = 268.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{\text{отн.}}$ (%)): 268 $[\text{M}]^+$ (1), 253 (23), 251 (64), 237 (45), 167 (81), 166 (100), 156 (89), 150 (22), 142 (66), 110 (52), 106 (30), 82 (52), 79 (20), 55 (22), 53 (20), 41 (42). Спектр ЯМР ^1H (500.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.42 (уш.с., 1 H, (=NOH)); 4.18-4.06 (м., 2 H, C(13) H_2); 3.54 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.5$); 3.27 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.5$); 2.79 (д.д.д., 1 H, pro-R-C(4)H, $J = 18.48, 2.0, 2.0$); 2.43 (д.д., 1 H, pro-S-C(4)H, $J = 18.4, 1.5$); 2.27 (м., 1 H, pro-S-C(7)H, $J = 10.8$); 2.09 (уш.с., 1 H, (NH)); 1.57 (д., 1 H, pro-R-C(7)H, $J = 10.8$); 1.30 (с., 3 H, C(10) H_3); 1.27 (с., 3 H, C(9) H_3); 1.22 (т., 3 H, C(14) H_3 , $J = 7.2$); 1.93 (м., 1 H, C(5)H); 1.92 (м., 1 H, C(1)H); 0.87 (с., 3 H, C(8) H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (125.76 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 173.13 (C(12)); 159.95 (C(3)); 60.54 (C(2)); 59.33 (C(13)); 51.66 (C(1)); 44.09 (C(11)); 39.36 (C(6)); 38.09 (C(5)); 29.73 (C(4)); 28.18 (C(7)); 27.64 (C(9)); 24.07 (C(10)); 22.66 (C(8)); 14.20 (C(14)).

Натриевая соль N-[(1R,2R,5R)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил]-аминоуксусной кислоты (59a).

Выход количественный (по методу Г из 59). Белый мелкодисперсный гигроскопичный порошок; $[\alpha]_{589}^{23} -58$ (с 0.74, H_2O). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3296 (сл., N–H), 2920 (с.), 1589 (оч.с., C=O), 1407 (с.), 974 (сл.) 940 (с.). Спектр

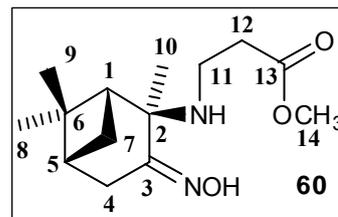


ЯМР ^1H (D_2O – DMCO - $d_6=3:1$ v/v , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.15 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.4$), 2.83 (д., 1 H, C(11)H, $J = 16.4$), 2.66 (д., 1 H, pro-R-C(4)H, $J = 18.8$), 2.33 (д., 1 H, pro-S-C(4)H, $J = 18.5$), 2.19 (м., 1 H, pro-S-C(7)H, $J = 10.8$), 1.83 (м., 2 H, C(1)H, C(5)H), 1.26 (д., 1

H, pro-R-C(7)H, $J = 10.9$), 1.15 (с., 6 H, C(9)H₃, C(10)H₃), 0.72 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O – ДМСО-*d*₆=3:1 v/v, δ, м.д.): 180.10 (C(12)), 164.05 (C(3)), 60.62 (C(2)), 52.51 (C(1)), 46.84 (C(11)), 40.36 (C(6)), 38.98 (C(5)), 31.32 (C(4)), 28.88 (C(7)), 28.42 (C(10)), 24.63 (C(9)), 23.47 (C(8)).

Метилловый эфир 3-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил]-аминопропановой кислоты (**60**).

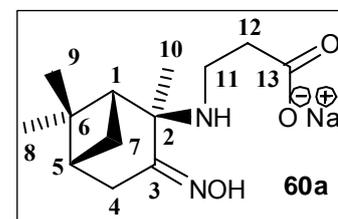
Выход 79% (по методу А). Густое масло светло-янтарного цвета; $[\alpha]_{589}^{23} -26$ (с 0.87, EtOH). ИК-спектр (neat), v/cm⁻¹: 3326 (сл., N–H), 2919 (с.), 1739 (оч.с., C=O), 1437 (с.), 1369 (с.), 1208 (с., C–O), 1165 (с., C–O), 936 (с.).



Спектр ЯМР ¹H (300.13 MHz, CDCl₃ – CCl₄=1:1 v/v, δ, м.д., J/Гц): 8.92 (уш.с., 1 H, (=NOH)); 3.63 (с., 3 H, C(14)H₃); 2.94 – 2.84 (м., 1 H, C(11)H); 2.79 (д.м., 1 H, pro-R-C(4)H, $J = 18.5$); 2.63 – 2.52 (м., 1 H, C(11)H); 2.57 (д., 1 H, pro-S-C(4)H, $J = 18.5$); 2.49 – 2.38 (м., 2 H, C(12)H₂); 2.25 – 2.15 (м., 1 H, pro-S-C(7)H); 1.94 (м., 1 H, C(5)H); 1.92 (м., 1 H, C(1)H); 1.53 (д., 1 H, pro-R-C(7)H, $J = 10.2$); 1.37 (с., 3 H, C(10)H₃); 1.28 (с., 3 H, C(9)H₃); 0.88 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 MHz, CDCl₃ – CCl₄=1:1 v/v, δ, м.д.): 172.6 (C(13)); 160.1 (C(3)); 69.4 (C(2)); 50.9 (C(OMe)); 49.7 (C(1)); 38.6 (C(6)); 37.4 (C(5)); 36.9 (C(11)); 34.2 (C(12)); 29.3 (C(4)); 27.5 (C(7)); 27.4 (C(9)); 23.3 (C(10)); 22.3 (C(8)).

Натриевая соль 3-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил]-аминопропановой кислоты (**60a**).

Выход количественный (по методу Г из **60**). Белый мелкодисперсный порошок, т.пл. 99-100 °С (из водного метанола); $[\alpha]_{589}^{23} -48$ (с 0.75, H₂O). Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4000 В, отрицательные ионы): найдено



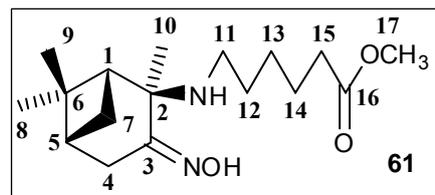
$m/z = 253.1562$; для C₁₃H₂₁N₂O₃ вычислено $[M]^- = 253.1558$. ИК-спектр (KBr), v/cm⁻¹: 2919 (с.), 1574 (оч.с., C=O), 1470 (ср.), 1415 (с.), 1313 (ср.), 982 (ср.), 941 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (500.13 MHz, D₂O–ДМСО-*d*₆=1:3 v/v, δ, м.д., J/Гц): 2.65 (д.д.д., 1 H, pro-R-C(4)H, $J = 18.7, 2.8, 2.8$); 2.64 (м., 1 H, C(11)H); 2.32 (д.д., 1 H, pro-S-C(4)H); $J = 18.2, 2.5$); 2.29 (д., 1 H, C(11)H); 2.10 (м., 1 H, pro-S-C(7)H), $J = 10.4$); 2.08-1.94 (м., 2 H, C(12)H₂); 1.84 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.8, 5.8$); 1.81 (м., 1 H, C(5)H); 1.40 (д., 1 H, pro-R-

C(7)H), $J = 10.4$); 1.23 (с., 3 H, C(9)H₃); 1.20 (с., 3 H, C(10)H₃); 0.76 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, D₂O–ДМСО-*d*₆=1:3 v/v, δ, м.д.): 178.7 (C(13)); 161.0 (C(3)); 60.0 (C(2)); 50.9 (C(1)); 39.4 (C(11)); 39.2 (C(12)); 38.7 (C(6)); 38.1 (C(5)); 30.3 (C(4)); 28.1 (C(7)); 28.2 (C(9)); 24.1 (C(10)); 23.0 (C(8)).

Метилловый эфир 6-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил]-6-аминогексановой кислоты (**61**).

Выход 63% (по методу А). Желтоватая стеклообразная масса; $[\alpha]_{589}^{23} -44$ (с 0.73, EtOH).

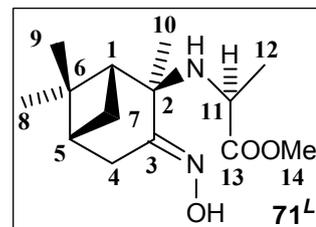
Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4500 В, положительные ионы): найдено $m/z = 311.231$; для



C₁₇H₃₀N₂O₃ вычислено $[M+H]^+ = 311.2329$. ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3321 (сл., N–H), 2934 (с.), 1735 (с., C=O), 1437 (ср.), 1372 (ср.), 1193 (ср., C–O), 1162 (ср., C–O), 942 (ср.). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆ – CCl₄=1:5 v/v, δ, м.д., J/Гц): 3.59 (с., 3 H, C(OMe)H₃); 2.73 (д.д.д., 1 H, pro-*R*-C(4)H, $J = 18.5, 2.6, 2.6$); 2.64 (д.т., 1 H, C(11)H, $J = 10.7, 6.8$); 2.44 (д.д., 1 H, pro-*S*-C(4)H, $J = 18.5, 1.8$); 2.33-2.26 (м., 1 H, H(11)); 2.24 (т., 2 H, C(15)H₂, $J = 7.53$); 2.14 (д.д.д., 1 H, pro-*S*-C(7)H, $J = 10.0, 3.5, 2.5$); 1.95-1.88 (м., 2 H, C(5)H, C(1)H); 1.68 (д., 1 H, pro-*R*-C(7)H, $J = 10.2$); 1.56 (т.т., 2 H, C(14)H₂, $J = 7.7, 7.5$); 1.49-1.40 (м., 2 H, C(12)H₂); 1.38 (с., 3 H, C(10)H₃); 1.35-1.30 (м., 2 H, C(13)H₂); 1.29 (с., 3 H, C(9)H); 0.87 (с., 3 H, C(8)H). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆–CCl₄=1:5 v/v, δ, м.д.): 172.2 (C(16)); 158.1 (C(3)); 60.0 (C(2)); 50.5 (C(OMe)); 48.9 (C(1)); 41.6 (C(11)); 40.8 (C(6)); 38.4 (C(12)); 37.3 (C(5)); 33.2 (C(15)); 29.2 (C(4)); 27.4 (C(9)); 27.1 (C(7)); 26.3 (C(13)); 24.2 (C(14)); 23.1 (C(10)); 22.1 (C(8)).

Метилловый эфир (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-иламино]-пропановой кислоты (**71^L**).

Выход 70% (по методу А). Твёрдая масса желтовато-белого цвета; т.пл. 139-141 °С (из метанола); $[\alpha]_{589}^{26} -70$ (с 0.87, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3329 (ср., N–H), 2979 (с.), 2916 (с.), 1734 (оч.с., C=O), 1472 (ср.), 1454 (ср.), 1215



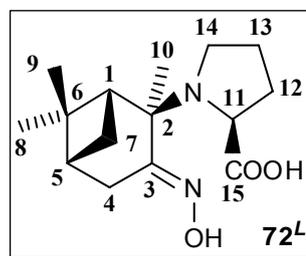
(с., C–O), 1198 (ср., C–O), 1142 (ср.), 1122 (ср.), 957 (ср.), 802 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 268.1783 $[M]^+$. C₁₄H₂₄N₂O₃. Вычислено $M=268.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 268 $[M]^+$ (2), 253 (13), 251 (53), 209 (59), 167 (26), 166 (100), 156 (69), 124 (14), 110 (35), 106 (17), 96 (23), 79 (13), 55

(13), 53 (11), 44 (50). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.36 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 3.66 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.62 (к., 1 H, C(11)H, $J = 18.3$), 2.80 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.3$, 3.1, 3.1), 2.35 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.4$, 2.4), 2.30 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.7$, 6.0, 6.0, 2.8), 1.99 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 6.0$, 5.6), 1.94 (д.д.д.д., 1 H, C(5)H, $J = 6.0$, 5.6, 3.1, 2.4), 1.62 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.8$), 1.30 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.27 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.21 (д., 3 H, C(12)H₂, $J = 7.2$), 0.85 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 178.14 (C(13)), 161.3 (C(3)), 59.86 (C(2)), 52.03 (C(14)), 51.87 (C(1)), 50.07 (C(11)), 39.22 (C(6)), 38.07 (C(5)), 29.77 (C(4)), 28.21 (C(7)), 27.53 (C(9)), 24.95 (C(10)), 22.49 (C(8)), 20.94 (C(12)).

(2*S*)-*N*-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил] пирролидин-2-карбоновая кислота. (**72^L**).

Выход 44% (по методу В). Мельчайшие чешуйки белого цвета, т.пл. 175 °С (с разл.); $[\alpha]_{589}^{26} -78$ (с 0.47, 0.5M HCl_{aq}).

ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3551 (сл.), 2931 (с.), 2814 (с.), 1634 (оч.с., C=O), 1499 (ср.), 1369 (с.), 1331 (с.), 986 (ср.) Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 280.1779 $[\text{M}]^+$.

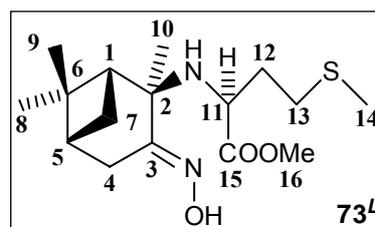


$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено $M=280.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 280 $[\text{M}]^+$ (0.3), 265 (2), 235 (6), 165 (22), 150 (15), 148 (10), 132 (6), 123 (9), 122 (27), 110 (7), 106 (17), 105 (10), 104 (9), 94 (12), 93 (12), 91 (27), 79 (16), 77 (23), 70 (100). Спектр ЯМР ^1H ($\text{Py}-d_5\text{-D}_2\text{O} = 2:1 \nu/\nu$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 4.88 (д., 1 H, C(11)H, $J = 9.5$), 3.36 (д.д., 1 H, C(14)H, $J = 11.0$, 7.0), 3.17 (д.д.д., 1 H, C(14)H, $J = 11.5$, 11.5, 6.2), 2.87 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.5$, 2.5, 2.5), 2.63 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.5$, 2.0), 2.47 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 11.5$, 5.7, 5.7, 2.4), 2.40 (д.д., 1 H, C(12)H, $J = 13.3$, 6.2), 2.25 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.7$, 5.7), 2.22-2.12 (м., 1 H, C(12)H), 2.02 (д.д.д., 1 H, C(13)H, $J = 12.0$, 6.0, 6.0), 1.86-1.71 (м., 2 H, C(13, 5)H), 1.54 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 11.7$), 1.47 (д., 3 H, C(10)H₃, $J = 0.9$), 1.16 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.61 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{Py}-d_5\text{-D}_2\text{O} = 2:1 \nu/\nu$, δ , м.д.): 173.4 (C(15)), 154.48 (C(3)), 68.10 (C(2)), 64.44 (C(11)), 49.08 (C(14)), 48.69 (C(1)), 38.68 (C(6)), 37.13 (C(5)), 29.29 (C(12)), 29.45 (C(4)), 27.32 (C(7)), 26.52 (C(9)), 24.10 (C(13)), 21.17 (C(8)), 17.89 (C(10)).

Метилловый эфир (2*S*)-2-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-иламино]-4-метилтиобутановой кислоты (**73^L**).

После выполнения синтеза (из нитрозохлорида пинена **53b** и гидрохлорида

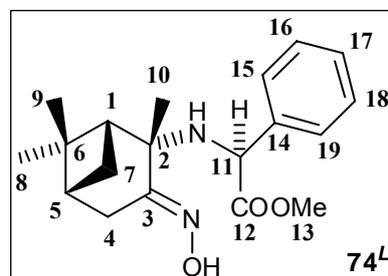
метилового эфира метионина) и выделения продукта по методу А, полученную массу повторно растворили в 15 мл 2М водного р-ра HCl и промыли EtOAc (3×10 мл). Водную фазу нейтрализовывали водным раствором аммиака до pH 10-11 и экстрагировали



диэтиловым эфиром (3×10 мл), эфирные экстракты объединили. После самопроизвольного испарения эфира образовались крупные прозрачные кристаллы вещества **73^L**, т.пл. 98 °С (с разл.). Выход 46%. $[\alpha]_{589}^{21} -78$ (с 1.2, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3331 (ср., N–H), 2957 (с.), 2868 (с.), 1732 (оч.с., C=O), 1457 (ср.), 1433 (ср.), 1202 (с., C–O), 1175 (с., C–O), 951 (с.), 799 (с.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 328.1816 $[M]^+$. C₁₆H₂₈N₂O₃S. Вычислено M=328.1815. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 328 $[M]^+$ (5), 313 (14), 313 (14), 311 (50), 269 (57), 216 (57), 167 (64), 166 (100), 162 (49), 147 (27), 141 (50), 110 (49), 104 (70), 88 (26), 82 (34), 61 (43). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.53 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 3.69 (д., 1 H, C(11)H, $J = 7.0$), 3.68 (с., 3 H, C(16)H₃), 2.79 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.4, 3.0, 3.0$), 2.64-2.52 (м., 2 H, C(13)H₂), 2.37 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.4, 2.3$), 2.31 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.4, 6.2, 6.2, 2.7$), 2.06 (с., 3 H, C(14)H₃), 2.01-1.96 (м., 1 H, C(1)H), 1.97-1.92 (м., 1 H, C(5)H), 1.90-1.81 (м., 1 H, C(12)H), 1.70-1.62 (м., 1 H, C(12)H), 1.60 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.7$), 1.30 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.28 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.86 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 177.34 (C(15)), 161.87 (C(3)), 59.71 (C(2)), 53.63 (C(11)), 52.08 (C(16)), 51.80 (C(1)), 39.19 (C(6)), 38.01 (C(5)), 33.74 (C(12)), 30.68 (C(13)), 29.71 (C(4)), 28.30 (C(7)), 27.53 (C(9)), 25.08 (C(10)), 25.56 (C(8)), 15.07 (C(14)).

Метилловый эфир (2S)-2-[(1R,2R,3E,5R)-3-гидроксиимино-пипан-2-иламино]-2-фенилуксусной кислоты (74^L).

Выход 75% (по методу А). Твёрдая масса белого цвета, т.пл. 137–141 °С (с разл.); $[\alpha]_{589}^{28} -29$ (с 0.77, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3341 (сл., N–H), 2934

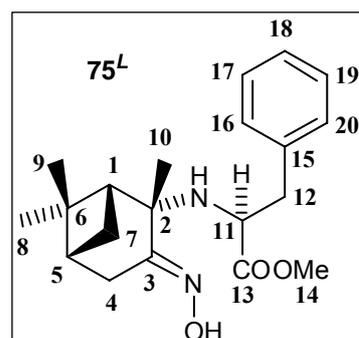


(с.), 2870 (с.), 1730 (оч.с., C=O), 1474 (ср.), 1454 (ср.), 1211 (с., C–O), 1167 (с., C–O), 1105 (ср.), 976 (ср.), 962 (с.), 922 (сл.), 766 (с.), 698 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4500В, положительные ионы): найдено $m/z = 331.202$, для C₁₉H₂₄N₂O₃ вычислено $[M+H]^+ = 331.20217$; найдено m/z 353.184, вычислено $[M+Na]^+$

= 353.18411. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 313 (4), 272 (36), 271 (24), 253 (14), 219 (7), 218 (53), 158 (30), 149 (27), 121 (30), 106 (100), 104 (42), 91 (25), 83 (17), 79 (27), 77 (32). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.41 (с., 1 H, (=NOH)), 7.35-7.20 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18, 19)H), 4.70 (с., 1 H, C(11)H), 3.66 (с., 3 H, C(13)H₃), 2.85 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.5, 2.9, 2.9$), 2.44 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.5, 2.1$), 2.28 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.7, 6.0, 6.0, 2.7$), 2.01-1.93 (м., 2 H, C(1, 5)H), 1.68 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.8$), 1.38 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.28 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.89 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 177.75 (C(12)), 162.27 (C(3)), 139.81 (C(14)), 128.50 (C(15), C(19)), 127.40 (C(17)), 127.09 (C(16), C(18)), 58.73 (C(14)), 52.36 (C(11)), 52.10 (C(1)), 39.25 (C(6)), 38.00 (C(5)), 29.76 (C(4)), 28.35 (C(7)), 27.54 (C(9)), 25.28 (C(10)), 22.58 (C(8)).

Метилловый эфир (2S)-2-[(1R,2R,3E,5R)-3-гидроксилимино-пипан-2-иламино]-3-фенилпропановой кислоты (75^L).

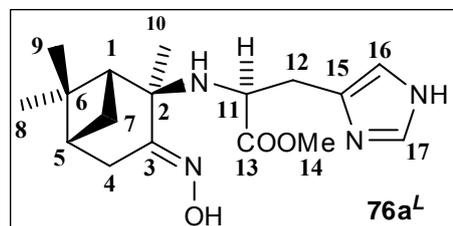
Выход 57% (по методу А). Твёрдая масса белого цвета; $[\alpha]_{589}^{26} -36$ (с 0.773, EtOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3323 (ср., N-H), 2984 (с.), 2936 (с.), 1736 (с., C=O), 1456 (ср.), 1433 (ср.), 1212 (с., C-O), 1175 (с., C-O), 1103 (с.), 955 (с.), 698 (с.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 344.2090 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено $M=344.2094$.



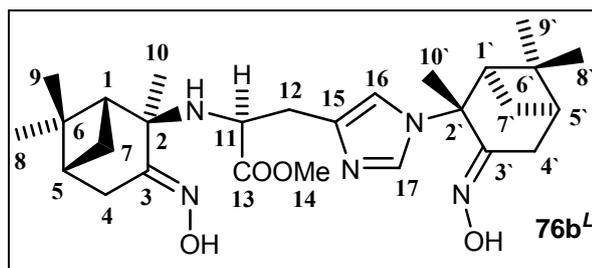
Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 344 $[\text{M}]^+$ (0.1), 327 (4), 286 (7), 285 (6), 253 (35), 232 (16), 166 (100), 148 (4), 124 (8), 120 (24), 110 (36), 106 (9), 91 (17), 88 (8), 79 (5). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3\text{-DMCO-}d_6 = 1:1:1 \text{ v/v}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.89 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.18-7.02 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 3.63-3.55 (м., 1 H, C(11)H), 3.52 (с., 3 H, C(14)H₃), 2.79-2.56 (м., 2 H, C(12)H₂), 2.56 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.3, 3.0, 2.9$), 2.11 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.3, 2.3$), 2.09 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.5, 5.9, 5.9, 2.5$), 1.87-1.71 (м., 2 H, C(1, 5)H), 1.45 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.5$), 1.21 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.04 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.86 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 177.1 (C(13)), 161.4 (C(3)), 137.7 (C(15)), 129.3 (C(17), C(19)), 127.9 (C(16), C(20)), 126.3 (C(18)), 56.66 (C(14)), 51.83 (C(1)), 51.52 (C(11)), 39.12 (C(6)), 37.92 (C(5)), 29.66 (C(4)), 28.12 (C(7)), 27.52 (C(9)), 24.88 (C(10)), 22.54 (C(8)).

Метилловый эфир (2S)-2-((1R,2R,3E,5R)-3-гидроксиимино-пинан-2-иламино)-3-(1H-имидазол-4-ил)пропановой кислоты (**76a^L**) и метилловый эфир (2S)-3-(1-((1R,2R,3E,5R)-3-гидроксиимино-пинан-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((1R,2R,3E,5R)-3-гидроксиимино-пинан-2-иламино)пропановой кислоты (**76b^L**).

После выполнения синтеза по методу А из нитрозохлорида пинена и гидрохлорида метилового эфира гистидина, реакционную смесь упаривали и разделяли остаток посредством колоночной хроматографии на силикагеле. Были выделены продукты **76a^L** (выход 13%) и **76b^L** (выход 8%).



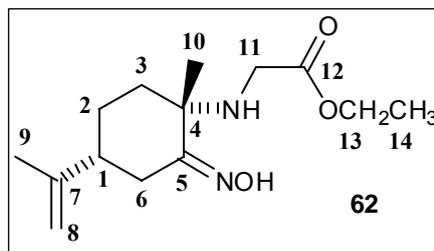
76a^L. $[\alpha]_{589}^{29} -34$ (с 0.46, EtOH). Т.пл. 106 °С (из CDCl_3). ИК-спектр (KBr), v/cm^{-1} : 3360 (сл., N–H), 2931 (с.), 1726 (оч.с., C=O), 1622 (ср.), 1453 (с.), 1331 (с.), 1200 (с., C–O), 1175 (ср., C–O), 1163 (ср.), 952 (ср.), 930 (ср.), 755 (с.), 630 (ср.). Найдено (%): С, 61.1; Н, 7.7; N, 16.6. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено (%): С, 61.08; Н, 7.78; N, 16.77. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 334.2008 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено $\text{M}=334.1999$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 334 $[\text{M}]^+$ (9), 247 (15), 166 (28), 148 (12), 122 (13), 110 (41), 106 (13), 82 (100), 81 (27), 46 (12), 41(17). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 – $\text{DMCO-}d_6 = 3:1 \text{ v/v}$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.36 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.46 (с., 1 H, C(17)H), 6.67 (с., 1 H, C(16)H), 3.64 (д.д., 1 H, C(11)H, $J=7.8, 5.5$), 3.52 (с., 3 H, C(14)H₃), 2.78-2.54 (м., 2 H, C(12)H₂), 2.64 (д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J=18.0$), 2.20 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J=18.1, 1.5$), 2.10 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J=10.0, 6.2, 6.2, 2.5$), 1.835 (с., 1 H, C(1)H), 1.815 (с., 1 H, C(5)H), 1.48 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J=10.3$), 1.22 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.105 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.77 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – $\text{DMCO-}d_6 = 3:1 \text{ v/v}$, δ , м.д.): 176.23 (C(13)), 159.00 (C(3)), 134.00 (C(17)), 132.37 (C(15)), 117.98 (C(16)), 59.05 (C(2)), 54.69 (C(14)), 51.24 (C(11)), 50.87 (C(1)), 38.49 (C(6)), 37.52 (C(5)), 32.02 (C(12)), 29.43 (C(4)), 27.65 (C(7)), 27.35 (C(9)), 25.00 (C(8)), 22.18 (C(10)).



76b^L. Бурая стеклообразная масса $[\alpha]_{589}^{33} -82$ (с 0.37, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2926 (с.), 1734 (с., C=O), 1639 (сл.), 1477 (с.), 1433 (ср.), 1212 (ср., C–O), 1165 (с., C–O), 978 (ср.), 943 (ср.), 731 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4000 В, отрицательные ионы): найдено $m/z = 498.310$; для $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$ вычислено $[\text{M}-\text{H}]^- = 498.3089$. Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ), найдено: $m/z 499.3147$ $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено $M=499.3153$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 499 $[\text{M}]^+$ (0.2), 334 (6), 275 (12), 247 (22), 170 (14), 166 (63), 150 (13), 124 (13), 122 (26), 110 (73), 106 (21), 94 (11), 91 (13), 82 (100), 81 (28), 79 (16), 69 (17), 53 (14), 41 (30). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 11.60 (с., 1 H, (=NOH) , широкий), 9.35 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.80 (с., 1 H, C(17)H), 6.81 (с., 1 H, C(16)H), 3.83 (д.д., 1 H, C(11)H, $J=8.6, 4.4$), 3.58 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.04 (д., 1 H, *pro-R*-C(4')H, $J=18.8$), 2.92 (д.д., 1 H, C(12)H, $J=13.8, 4.2$), 2.75 (д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J=18.3$), 2.68 (д.д., 1 H, C(12)H, $J=14.4, 8.8$), 2.51 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4')H, $J=18.6, 2.2$), 2.40 (д.д., 1 H, C(1')H, $J=5.6, 5.6$), 2.35 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J=18.4, 1.6$), 2.31-2.18 (м., 2 H, *pro-S*-C(7, 7')H), 2.06-1.98 (м., 1 H, C(5)H), 1.93 (д.д., 1 H, C(1)H, $J=5.6, 5.6$), 1.95-.86 (м., 1 H, C(5)H), 1.695 (с., 3 H, C(10')H₃), 1.53 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J=10.6$), 1.34 (с., 3 H, C(9')H₃), 1.25 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.14 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.97 (с., 3 H, C(8')H₃), 0.82 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 176.81 (C(13)), 160.45 (C(3)), 155.39 (C(3')), 137.76 (C(17)), 136.76 (C(15)), 114.67 (C(16)), 65.49 (C(2')), 59.88 (C(2)), 55.07 (C(14)), 52.0 (C(11)), 51.58 (C(1')), 51.35 (C(1)), 39.11 (C(6')), 38.71 (C(6)), 37.95 (C(5)), 37.24 (C(5')), 32.64 (C(12)), 30.06 (C(4')), 29.73 (C(4)), 29.24 (C(7')), 29.15 (C(9')), 28.16 (C(7)), 27.55 (C(8')), 27.45 (C(9)), 25.14 (C(8)), 22.54 (C(10')), 22.06 (C(10)).

Этиловый эфир 2-[(1*S*,2*E*,4*R*)-2-гидроксиимино-пара-мент-8-ен-1-ил]-аминоуксусной кислоты (**62**).

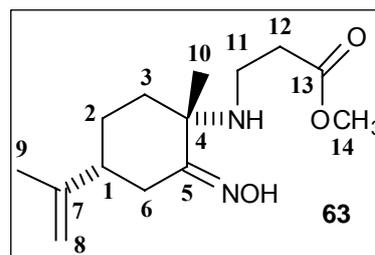
Выход 63% (по методу А). Белый аморфный порошок; $[\alpha]_{589}^{23} +90$ (с 0.68, EtOH). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 268.1780$; для $C_{14}H_{24}N_2O_3$ вычислено $[M]^+ = 268.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{отн.}$ (%)):



268(5), 253(21), 252(17), 251(96), 237(26), 195(46), 167(72) 166(100), 156(39), 110(25), 107(30), 82(28), 70(34), 55(35), 42(30), 41(44), 30(37), 29(28). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3321 (сл., N–H), 2945 (ср.), 2858 (ср.), 1732 (оч.с., C=O), 1647 (сл., C=C), 1443 (ср.), 1371 (ср.), 1333 (ср.), 1217 (с., C–O), 1124 (ср., C–O), 947 (ср.). Спектр ЯМР 1H (400.13 MHz, $CDCl_3-CCl_4=1:1$ v/v , δ , м.д., $J/Гц$): 8.83 (с., 1 H, (=NOH)); 4.82-4.75 (м., 2 H, C(8)H₂); 4.25-4.14 (м., 2 H, C(13)H₂); 3.36 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.0$); 3.28 (д.д.д., 1 H, pro-S-C(3)H, $J = 13.6, 3.6, 1.7$); 3.18 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.0$); 2.07 (д.д.д.д., 1 H, C(4)H, $J = 12.5, 12.5, 3.2, 3.2$); 2.24-1.56 (м., 5 H, pro-R-C(3)H, C(5)H₂, C(6)H₂); 1.77 (с., 3 H, C(9)H); 1.28 (м., 3 H, C(14)H₃, $J = 7.0$); 1.22 (с., 3 H, C(10)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (75.47 MHz, $CDCl_3-CCl_4=1:1$ v/v , δ , м.д.): 172.0 (C(12)); 160.8 (C(2)); 147.5 (C(7)); 109.3 (C(8)); 60.3 (C(13)); 55.6 (C(1)); 44.2 (C(4)); 43.8 (C(11)); 39.8 (C(5)); 25.5 (C(6)); 24.8 (C(3)); 22.4 (C(9)); 20.2 (C(10)); 13.7 (C(14)).

3-[(1*S*,2*E*,4*R*)-2-гидроксиимино-мент-8-ен-1-ил]-3-аминопропановой кислоты метиловый эфир (**63**).

Выход 80% (по методу А). Белый аморфный порошок; $[\alpha]_{589}^{26} +64.0$ (с 0.859, EtOH). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено $m/z = 268.1792$; для $C_{14}H_{24}N_2O_3$ вычислено $[M]^+ = 268.1781$. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); m/z ($I_{отн.}$ (%)):

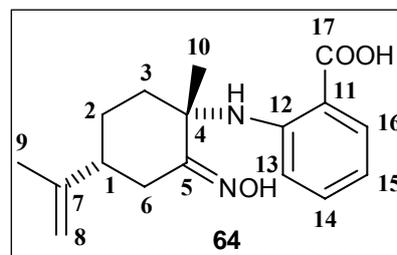


268 (3), 253 (18), 252 (13), 251 (100), 237 (18), 167 (21), 166 (14), 156 (19), 143 (18), 87 (26), 84 (13), 42 (13), 41 (12). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 3313 (сл., N–H), 2945 (ср.), 2853 (ср.), 1734 (оч.с., C=O), 1647 (ср., C=C), 1480 (с.), 1443 (с.), 1431 (с.), 1265 (с., C–O), 1213 (с., C–O), 929 (с.), 890 (ср.). Спектр ЯМР 1H (300.13 MHz, $CDCl_3-CCl_4=1:1$ v/v , δ , м.д., $J/Гц$): 8.79 (с., 1 H, (=NOH)); 4.83-4.76 (м., 2 H, C(8)H₂); 3.69 (с., 3 H, C(14)H₃); 3.30 (д.д.д., 1 H, pro-S-C(3)H, $J = 12.8, 3.1, 1.8$); 2.85-2.45 (м., 4 H, C(11)H₂, C(12)H₂); 2.12-1.51 (м., 6 H, pro-R-C(3)H, C(6)H₂, C(5)H₂, C(4)H); 1.78 (с., 3 H, C(9)H₃); 1.25 (с., 3 H,

C(10)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (75.47 МГц, CDCl₃-CCl₄=1:1 v/v, δ, м.д.): 173.1 (C(13)); 161.8 (C(2)); 148.3 (C(7)); 109.6 (C(8)); 56.2 (C(1)); 51.4 (C(14)); 44.7 (C(4)); 40.3 (C(11)); 37.6 (C(5)); 34.5 (C(12)); 25.9 (C(6)); 25.2 (C(3)); 22.7 (C(10)); 20.6 (C(9)).

o-[(1*S*,2*E*,4*R*)-2-гидроксиимино-пара-мент-8-ен-1-ил]аминобензойная кислота (64).

Выход 73% смеси эпимеров по атому С-1 в соотношении 10:1 (по методу Б). После двух перекристаллизаций из ацетонитрила выделен чистый эпимер 64 с выходом 18% в виде желтовато-коричневых кристаллов, т.пл. 108-112 °С (из MeCN);



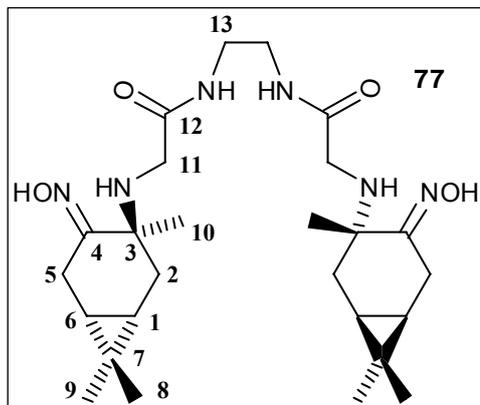
[α]₅₈₉²³ +306 (с 1.11, MeOH). Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, 70 эВ): найдено *m/z* = 302.1632; для C₁₇H₂₂N₂O₃ вычислено [M]⁺ = 302.1625. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ); *m/z* (*I*_{отн.} (%)): 302 [M]⁺ (6), 287 (6), 285 (14), 271 (13), 267 (7), 162 (24), 148 (13), 137 (78), 119 (100), 92 (40). ИК-спектр (KBr), ν/cm⁻¹: 2938 (с.), 2490 (сл.), 1671 (с., C=O), 1649 (с., C=C), 1588 (с.), 1522 (с.), 1440 (с.), 1248 (с.), 956 (с.), 748 (с.). УФ-спектр (этанол, λ_{max}(ε)): 221 (25350), 258 (10220), 350 (6010). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, CCl₄-CDCl₃-ДМСО-d₆=1:1:1 v/v, δ, м.д., J/Гц): 10.41 (с., 1 H, H(COOH)); 8.21 (с., 1 H, (=NOH)); 7.78 (д.д., 1 H, C(16)H, *J* = 8.0, 1.2); 7.10 (д.д.д., 1 H, C(14)H, *J* = 8.8, 8.0, 1.3); 6.85 (д.д., 1 H, C(13)H, *J* = 8.8, 0.7); 6.44 (д.д.д., 1 H, C(15)H, *J* = 8.8, 8.0, 0.7); 4.65-4.62 (м., 2 H, C(8)H₂); 3.14 (д.м., 1 H, pro-S-C(3)H, *J* = 12.2); 2.01 (д.д.д.д., 1 H, C(4)H, *J* = 12.5, 12.5, 3.1, 3.1); 2.10-1.82, 1.65-1.51 (м., 6 H, pro-R-C(3)H, C(5)H₂, C(6)H₂); 1.65 (с., 3 H, C(9)H₃); 1.44 (с., 3 H, C(10)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, CCl₄-CDCl₃-ДМСО-d₆=1:1:1 v/v, δ, м.д.): 170.3 (C(17)); 160.5 (C(2)); 149.9 (C(7)); 147.6 (C(12)); 133.2 (C(14)); 131.6 (C(16)); 113.9 (C(15)); 112.2 (C(13)); 110.5 (C(8)); 109.0 (C(11)); 55.7 (C(1)); 44.7 (C(4)); 42.4 (C(5)); 25.8(C(6)); 24.8 (C(3)); 22.5 (C(10)); 20.1 (C(9)).

4.3. Получение C_2 -симметричных терпен-аминокислотных производных

Получение соединений 77, 78. К раствору этилендиамина (5 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли замещённый α -аминоксим терпена (10 ммоль), реакционную смесь интенсивно перемешивали в течении 30-и минут при комнатной температуре (18-22 °С), до полного растворения аминоксима, затем раствор выдерживали при комнатной температуре без перемешивания в течении четырех недель. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ по исчезновению пятна исходного аминоксима. После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир – этилацетат), выделенный продукт перекристаллизовывали из метанола.

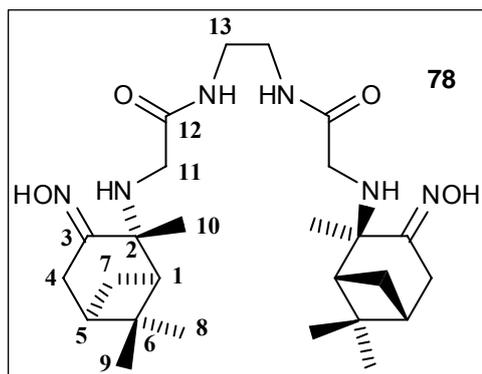
N,N'-этиленбис{2-[(1*S*,3*S*,4*E*,6*R*)-4-гидроксиимино-каран-3-иламино]}ацетамид (77).

Выход 71%; $[\alpha]_{589}^{26} +130$ (*c* 0.610, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3322 (с., N–H), 2931 (с.), 1658 (оч.с., C=O), 1534 (с.), 1447 (с.), 940 (ср.), 921 (ср.). Найдено (%): C, 61.5; H, 8.6; N, 16.5. $C_{26}H_{44}N_6O_4$. Вычислено (%): C, 61.90; H, 8.73; N, 16.67. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.5-9.0 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 7.61 (с., 1 H, NH), 3.38 (м., 2 H, C(13)H₂), 3.14-2.99 (м., 2 H, C(11)H₂), 2.77 (д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 18.9$), 2.30 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 18.9, 9.0$), 2.09 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.6$), 1.33 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0, 5.0$), 1.03 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.00 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.88 (м., 1 H, C(6)H, $J = 8,8$), 0.79-0.68 (м., 1 H, C(1)H), 0.76 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 173.39 (C(12)), 156.40 (C(4)), 54.62 (C(3)), 45.66 (C(11)), 39.03 (C(12)), 34.20 (C(2)), 27.79 (C(9)), 22.10 (C(6)), 18.91 (C(7)), 18.38 (C(1)), 17.66 (C(5)), 16.26 (C(8)), 14.41 (C(10)).



N,N'-этиленбис{2-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-гидроксиимино-пинан-2-иламино]}ацетамид (78).

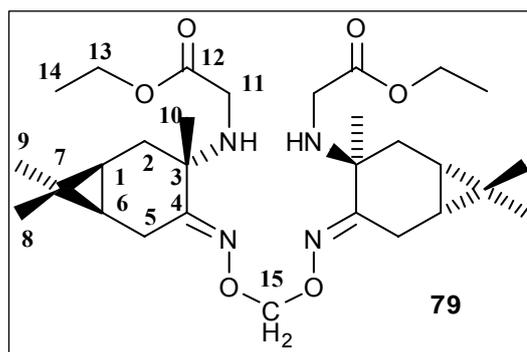
Выход: 39%; $[\alpha]_{589}^{27} -43$ (с 0.42, MeOH). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2932 (с.) 1653 (оч.с., C=O), 1455 (ср.), 939 (с.). Найдено (%): C, 61.1; H, 8.6; N, 16.4. $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено (%): C, 61.90; H, 8.73; N, 16.67. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 469 (1), 430 (1), 429 (5), 428 (18), 281 (31), 235 (18), 227 (42), 177 (33), 150 (44), 148 (26), 145 (19), 132 (22), 123 (17), 122 (100), 116 (29), 110 (20), 106 (30), 104 (21), 94 (26), 91 (29), 88 (16), 87 (22), 82 (64), 80 (17), 79 (30), 77 (32), 69 (34), 67 (20), 55 (21), 53 (26), 41 (51). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 - $\text{DMCO-}d_6$ =1:1 v/v, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.59 (с., 1 H, (=NOH), широкий), 3.22-3.18 (м., 2 H, C(13) H_2), 3.24-3.17 (1 H, C(11)H), 3.08-3.03 (1 H, C(11)H, 2.73 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.3, 3.0, 3.0$), 2.38 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.4, 2.4$), 2.155 (м., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.4, 6.0, 6.0, 2.7$), 1.97 (с., 1 H, (NH), широкий), 1.884 (м., 1 H, C(5)H, $J = 2.7$), 1.845 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.8, 5.8$), 1.555 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.4$), 1.258 (с., 3 H, C(10) H_3), 1.245 (с., 3 H, C(9) H_3), 0.822 (с., 3 H, C(8) H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 - $\text{DMCO-}d_6$ =1:1, δ , м.д.): 172.24 (C(12)), 158.67 (C(3)), 58.93 (C(2)), 50.47 (C(1)), 44.90 (C(11)), 38.55 (C(13)), 38.26 (C(6)), 37.52 (C(5)), 29.24 (C(4)), 27.67 (C(7)), 27.23 (C(9)), 23.83 (C(10)), 22.04 (C(8)).



Получение соединений 79, 68, 81. К кипящей смеси хлористого метилена (100 мл), водной щелочи (9 г KOH в 10 мл дистиллированной воды) и катализатора межфазного переноса (тетрабутиламмоний гидросульфат, 30 мг) при интенсивном перемешивании прибавляли раствор замещённого α -аминооксима (55, 59, 80^L) (5 ммоль) в хлористом метилена (15 мл). Через 5 минут нагрев и перемешивание останавливали и отбирали пробу органической фазы для анализа методом ТСХ. При наличии на хроматограмме пятна исходного соединения нагрев и перемешивание возобновляли. После окончания реакции (исчезновения пятна исходного соединения по ТСХ) нагрев и перемешивание прекращали и приливали в реакционную смесь 100 мл дистиллированной воды. Органическую фазу отделяли, водную фазу однократно экстрагировали хлористым метиленом (50 мл). Объединённый органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией.

Бис{[(1*S*,3*S*,4*E*,6*R*)-3-этоксикарбониламино-каран-4-илиден]аминоокси} метан (79).

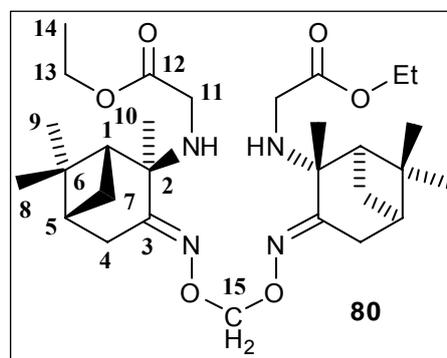
Выход 39%. Белый аморфный порошок, $[\alpha]_{589}^{27} +152$ (*c* 0.658, MeOH). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2930 (с.), 1739 (оч.с., C=O), 1212 (с., C–O), 1013 (с.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 548.3563 $[\text{M}^+]$. $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено $M=548.3568$.



Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 548 (1), 447 (2), 344 (2), 268 (4), 252 (17), 251 (100), 210 (82), 196 (15), 186 (31), 182 (21), 177 (29), 170 (19), 148 (14), 136 (15), 128 (39), 108 (13), 107 (22), 106 (14), 100 (38), 95 (15), 94 (21), 91 (15), 82 (28), 79 (17), 72 (14), 70 (38), 67 (17), 56 (24), 55 (14), 42 (23), 41 (28). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.51 (с., 1 H, C(15) H_2), 4.24-4.06 (м., 2 H, C(13) H_2), 3.31 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.4$), 3.05 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.4$), 2.74 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.2, 1.4$), 2.22 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.2, 8.5$), 2.11 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.2$), 1.29 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0, 5.5$), 1.24 (м., 3 H, C(14) H_3 , $J = 7.1$), 1.10 (с., 3 H, C(10) H_3), 1.00 (с., 3 H, C(9) H_3), 0.87 (д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.5, 8.5$), 0.82-0.71 (м., 1 H, C(1)H), 0.73 (с., 3 H, C(8) H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 172.44 (C(12)), 161.71 (C(4)), 98.21 (C(15)), 60.83 (C(13)), 54.16 (C(3)), 44.64 (C(11)), 34.38 (C(2)), 27.74 (C(9)), 21.93 (C(6)), 18.83 (C(7)), 18.62 (C(5)), 18.35 (C(1)), 16.17 (C(8)), 14.38 (C(10)), 14.05 (C(14)).

Бис{[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-2-этоксикарбонилметиламино-пинан-3-илиден]аминоокси}метан (80).

Выход 39%. Твёрдая масса белого цвета, $[\alpha]_{589}^{23} -87$ (*c* 0.70, CHCl_3). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2931 (с.), 1735 (с., C=O), 1201 (с., C–O), 988 (с.). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 548.3563 $[\text{M}^+]$. $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено $M=548.3568$. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 344 (3), 343 (3), 253 (4), 252 (3), 251 (21), 210 (21), 177 (11), 167 (6), 166 (16), 165 (9),

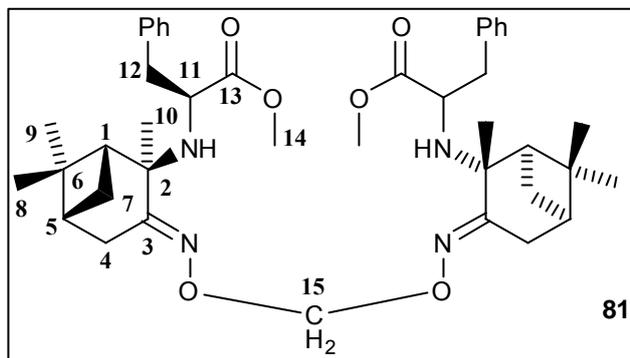


157 (10), 156 (100), 150 (8), 148 (10), 128 (12), 110 (6), 107 (7), 106 (6), 82 (52), 96 (6), 94 (7), 82 (52), 79 (6), 69 (5), 56 (5), 55 (12), 53 (7), 42 (8), 41 (13). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.53 (с., 1 H, C(15)H), 4.24-4.01 (м., 2 H, C(13) H_2), 3.61 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.5$), 3.30 (д., 1 H, C(11)H, $J = 17.5$), 2.74 (д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.6$),

2.45 (д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.6$), 2.31-2.18 (м., 1 H, *pro-S*-C(7)H), 2.09 (с., 1 H, (NH), широкий), 2.05-1.84 (м. 2 H, C(1, 5)H), 1.57 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.2$), 1.31 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.25 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.22 (т., 3 H, C(14)H₃, $J = 7.1$), 0.80 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 173.39 (C(12)), 161.77 (C(3)), 98.36 (C(15)), 60.54 (C(2)), 59.27 (C(13)), 51.56 (C(1)), 44.28 (C(11)), 39.19 (C(6)), 37.97 (C(5)), 30.59 (C(4)), 28.01 (C(7)), 27.42 (C(9)), 24.01 (C(10)), 22.52 (C(8)), 14.07 (C(14)).

Бис{[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-2-((1*S*)-2-фенил-1-метоксикарбонилэтиламино)-пинан-3-илиден]аминоокси}метан (**81**).

Выход 70%. Белый мелкокристаллический порошок, т.пл. 141-145 °С (из метанола), $[\alpha]_{589}^{29} -80$ (с 0.95, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 2949 (с.), 2914 (с.), 1724 (оч.с., C=O), 1431 (ср.), 1273 (с.), 1196 (с., C–O), 1176 (с., C–O), 993 (с.), 756 (ср.), 700 (ср.).



Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4500В, положительные ионы): найдено $m/z = 701.427$, для C₄₁H₅₆N₄O₆ вычислено $[M+H]^+ = 701.42781$; найдено $m/z 723.409$, вычислено $[M+Na]^+ = 723.40976$. Спектр ЯМР ¹H (500.13 MHz, CDCl₃, δ, м.д., $J/\text{Гц}$): 7.36 – 7.13 (м., 5 H, (Ar)); 5.45 (с., 1 H, C(15)H₂); 3.76 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 8.3, 5.7$); 3.57 (с., 3 H, C(14)H₃); 2.82 (д.д., 1 H, C(12)H₂, $J = 13.3, 5.7$); 2.68 (д.д., 1 H, C(12)H₂, $J = 13.3, 8.4$); 2.64 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.1, 2.8, 2.8$); 2.33 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.4, 2.5$); 2.17 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.7, 6.0, 6.0, 2.8$); 1.84 (с., 1 H, C(1)H); 1.83 (с., 1 H, C(5)H); 1.48 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.6$); 1.21 (с., 3 H, C(9)H₃); 1.08 (с., 3 H, C(10)H₃); 0.71 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (125.75 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 177.25 (C(13)); 162.70 (C(3)); 138.18, 129.37, 127.81, 126.14 (C(Ar)); 98.02 (C(15)); 59.43 (C(2)); 56.50 (C(11)); 51.66 (C(1)); 51.44 (C(14)); 41.33 (C(12)); 39.00 (C(6)); 38.03 (C(5)); 30.73 (C(4)); 28.08 (C(7)); 27.46 (C(9)); 25.03 (C(10)); 22.52 (C(8)).

4.4. Синтез терпенсодержащих производных α -аминофосфоновых кислот.

Метод Д. В колбу объемом 10-15 мл вносили α -аминооксим ряда карена (**82a/b**) или пинена (**83a/b**) (98 мг, 0.50 ммоль), бензальдегид (106 мг, 1.00 ммоль), диметилфосфит (110 мг, 1.00 ммоль) и катализатор: двухлористое олово двуводное (11.3 мг, 50.0 мкмоль) либо сорбент, снятый с пластин для аналитической ТСХ Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (далее «SiO₂», 40 мг). Смесь выдерживали при комнатной температуре и интенсивном перемешивании в течении 14 суток, затем к реакционной смеси прибавляли дистиллированную воду (3 мл) и экстрагировали продукты реакции хлороформом (4×3 мл). Объединённый органический экстракт сушили безводным сульфатом натрия, отгоняли растворитель в вакууме, из остатка выделяли целевой продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле.

Метод Е-1. В ампулу микроволнового прибора CEM Discover вносили α -аминооксим ряда карена (**82a/b**) или пинена (**83a/b**) (196 мг, 1.00 ммоль), альдегид (бензальдегид или пропиональдегид, 3.00 ммоль), диметилфосфит (330 мг, 3.00 ммоль), окись алюминия кислую (50 мг) и проводили реакцию в течении 45-и минут при следующих условиях: микроволновое облучение ампулы в динамическом режиме с охлаждением ампулы током воздуха и выдерживанием температуры по ИК-датчику прибора около 75 °С, интенсивное перемешивание. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом (2 мл) и экстрагировали дистиллированной водой (2 мл). Органическую фракцию отделяли, отгоняли растворитель в вакууме, из остатка выделяли целевой продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле.

Метод Е-2. В ампулу микроволнового прибора CEM Discover вносили α -аминооксим ряда карена (**82a/b**) или пинена (**83a/b**) (196 мг, 1.00 ммоль), альдегид (бензальдегид или пропиональдегид, 3.00 ммоль), диметилфосфит (330 мг, 3.00 ммоль), окись алюминия кислую (50 мг) и проводили реакцию в течении 3-х часов при следующих условиях: микроволновое облучение ампулы в динамическом режиме и охлаждение ампулы током хладагента с выдерживанием температуры реакционной смеси около 0 °С, интенсивное перемешивание. Затем реакционную смесь разбавляли хлороформом (2 мл) и экстрагировали дистиллированной водой

(2 мл). Органическую фракцию отделяли, отгоняли растворитель в вакууме, из остатка выделяли целевой продукт посредством колоночной хроматографии на силикагеле.

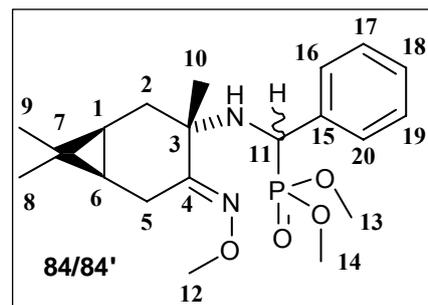
Диметилловый эфир ((1*S*,3*S*,6*R*,*E*)-4-(метоксиимино)-каран-3-иламино)(фенил)метилфосфоновой кислоты (**84** и **84'**).

Метод	Катализатор	Выход	Соотношение 84:84' (по данным ЯМР)
Д	SnCl ₂ ×2H ₂ O	54%	3:2
Д	силикагель	8%	100:0
Е-1	Al ₂ O ₃ (к)	45%	2:1
Е-2	Al ₂ O ₃ (к)	80%	2:1

Полученные диастереомеры как в смеси, так и в чистом виде представляют собой вязкое масло янтарного цвета.

Спектры ЯМР продукта **84**:

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.24-7.10 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 3.92 (д., 1 H, C(11)H, J = 23.1), 3.80 (д., 3 H, C(13)H₃, J = 10.4), 3.65 (с., 3 H, C(12)H₃), 3.31 (д. 3 H, C(14)H₃, J = 10.4), 2.02 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, J = 14.9, 9.4), 1.86 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, J = 20.5, 2.1), 1.12 (д.д., 1 H, *pro-R*-



C(2)H, J = 15.0, 6.2), 1.11 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.89 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.84 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, J = 20.3, 9.3), 0.69 (д.д.д., 1 H, C(1)H, J = 9.1, 9.1, 6.3), 0.60 (с., 3 H, C(8)H₃), 0.32 (д.д.д., 1 H, C(6)H, J = 9.1, 9.1, 2.0). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., J_{31P,13C}/Гц): 159.51 (C(4)), 138.15 (C(15) J = 1.6), 128.66 (C(17, 19) J = 7.5), 127.98 (C(16,20) J = 1.2), 127.31 (C(18) J = 2.4), 60.93 (C(12)), 54.66 (C(11) J = 146.0), 54.42 (C(13) J = 7.2), 54.38 (C(3) J = 16.3), 52.57 (C(14) J = 7.3), 33.98 (C(2)), 27.71 (C(9)), 22.98 (C(6)), 18.61 (C(7)), 18.09 (C(5)), 17.10 (C(1)), 16.13 (C(8)), 14.73 (C(10)).

Спектры ЯМР продукта **84'**:

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 7.45-7.12 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 3.87 (д., 1 H, C(11)H, J = 23.9), 3.79 (с., 3 H, C(12)H₃), 3.60 (д., 3 H, C(13)H₃, J = 10.6), 3.42 (д. 3 H, C(14)H₃, J = 10.4), 2.65 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, J = 19.2, 2.0), 2.48 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, J = 19.2, 8.5), 2.06 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, J = 14.9, 9.4), 1.26-1.15 (м., 1 H, *pro-R*-C(5)H), 1.015 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.87 (д.д.д., 1 H, C(6)H, J = 9.0, 8.5, 2.0),

0.765 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.3, 9.0, 5.6$), 0.76 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.64 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., $J_{31P,13C}$ /Гц): 159.37 (C(4)), 139.26 (C(15) $J = 4.6$), 128.50 (C(17, 19) $J = 5.7$), 127.92 (C(16,20) $J = 3.0$), 127.26 (C(18) $J = 3.3$), 61.46 (C(12)), 55.92 (C(3) $J = 12.5$), 55.88 (C(11) $J = 146.0$), 53.23 (C(13) $J = 6.9$), 53.01 (C(14) $J = 7.3$), 35.03 (C(2)), 27.96 (C(9)), 23.78 (C(6)), 18.73 (C(7)), 18.41 (C(1)), 18.13 (C(5)), 16.40 (C(8)), 14.71 (C(10)).

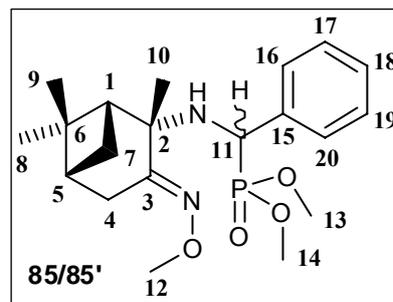
Смесь эпимеров диметилового эфира-[(1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-(метоксиимино)-пинан-2-иламино]-(фенил)метилфосфоновой кислоты (**85** и **85'**).

Метод	Катализатор	Выход	Соотношение 85:85' (по данным ЯМР)
Д	SnCl ₂ ×2H ₂ O	14%	2:3
Д	силикагель	80%	4:1
Е-1	Al ₂ O ₃ (к)	27%	1:1
Е-2	Al ₂ O ₃ (к)	85%	2.5:1

Смеси диастереомеров представляют собой вязкое масло янтарного цвета. Эпимеры не разделялись, спектральные данные получены из анализа спектров смесей.

Спектры ЯМР продукта **85**:

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J /Гц): 7.45-7.18 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 4.31 (д., 1 H, C(11)H, $J = 24.9$), 3.76 (д., 3 H, C(13)H₃, $J = 10.5$), 3.73 (с., 3 H, C(12)H₃), 3.37 (д. 3 H, C(14)H₃, $J = 10.4$), 2.59 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.5, 3.0, 3.0$), 2.245 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.5, 6.1, 6.0, 2.8$), 1.99 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.3, 2.5$), 1.95 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.8, 5.8$), 1.82 (д.д.д.д., 1 H, C(5)H, $J = 5.5, 5.5, 2.8, 2.8$), 1.58 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.5$), 1.26 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.20 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.79 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., $J_{31P,13C}$ /Гц): 159.64 (C(3)), 139.12 (C(15)), 128.34 (C(17, 19) $J = 6.3$), 120.07 (C(16,20) $J = 2.3$), 127.15 (C(18) $J = 3.2$), 61.28 (C(12)), 60.95 (C(2) $J = 15.8$), 54.3 (C(11) $J = 159.0$), 53.98 (C(13) $J = 7.2$), 53.08 (C(14) $J = 7.0$), 50.84 (C(1)), 38.87 (C(6)), 37.99 (C(5)), 29.93 (C(4)), 28.69 (C(7)), 27.69 (C(9)), 26.51 (C(10)), 22.44 (C(8)).



Спектры ЯМР продукта **85'**:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.45-7.18 (м. 5 H, C(16, 17, 18, 19, 20)H), 4.73 (д., 1 H, C(11)H, $J = 25.5$), 3.89 (с., 3 H, C(12)H₃), 3.66 (д., 3 H, C(13)H₃, $J = 10.5$), 3.44 (д. 3 H, C(14)H₃, $J = 10.5$), 2.75 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.5$, 3.1, 3.0), 2.42 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(4)H, $J = 18.5$, 2.4), 2.05 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.8$, 6.0, 6.0, 2.8), 1.85 (д.д.д.д., 1 H, C(5)H, $J = 6.0$, 6.0, 3.0, 3.0), 1.75 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.8$, 5.8), 1.50 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.8$), 1.18 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.09 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.82 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{31P},^{13}\text{C}}/\text{Гц}$): 159.86 (C(3)), 139.39 (C(15)), 128.40 (C(17, 19) $J = 6.0$), 127.95 (C(16,20) $J = 2.6$), 127.08 (C(18) $J = 3.4$), 61.64 (C(12)), 61.20 (C(2) $J = 12.1$), 53.48 (C(11) $J = 148.0$), 53.46 (C(13) $J = 7.2$), 53.03 (C(14) $J = 6.7$), 52.20 (C(1)), 39.15 (C(6)), 37.91 (C(5)), 30.27 (C(4)), 28.75 (C(7)), 27.48 (C(9)), 25.40 (C(10)), 22.57 (C(8)).

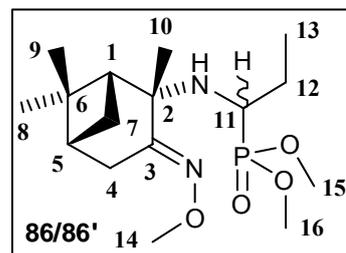
Смесь эпимеров диметилового эфира 1-((1*R*,2*R*,3*E*,5*R*)-3-(метоксиимино)-пинан-2-иламино)пропилфосфоновой кислоты (**86** и **86'**).

Метод	Катализатор	Выход	Соотношение 86:86' (по данным ЯМР)
Е-1	Al ₂ O ₃ (к)	40%	1.3:1
Е-2	Al ₂ O ₃ (к)	39%	1.3:1

Смеси диастереомеров представляют собой вязкое масло янтарного цвета. Эпимеры не разделялись, спектральные данные получены из спектров смесей.

Спектры ЯМР продукта **86**:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.812 (с., 3 H, C(14)H₃), 3.76 (д., 3 H, C(15)H₃, $J = 10.1$), 3.70 (д. 3 H, C(16)H₃, $J = 10.3$), 3.44 (д.д.д., 1 H, C(11)H, $J = 17.2$, 7.4, 4.8), 2.79-2.72 (м., 1 H, *pro-R*-C(4)H), 2.40-2.30 (м., 1 H, *pro-S*-C(4)H), 2.24 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.8$, 6.0, 6.0, 2.8), 1.885 (с., 1 H, C(5)H), 1.82 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.8$, 5.7), 1.79-1.65 (м., 1 H, C(12 α)H), 1.54-1.42 (м., 1 H, C(12 β)H), 1.36 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.8$), 1.34 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.24 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.94 (д.д., 3 H, C(13)H₃, $J = 7.6$, 7.6), 0.86 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{31P},^{13}\text{C}}/\text{Гц}$): 159.93 (C(3)), 61.48 (C(14)), 59.95 (C(2) $J = 11.5$), 53.68 (C(15) $J = 7.6$), 52.21 (C(1)), 52.16 (C(16) $J = 7.7$), 49.4 (C(11) $J = 162.5$), 39.21 (C(6)), 38.14 (C(5)), 30.47 (C(4)), 29.05 (C(7)), 27.55 (C(9)),



26.82 (C(12) $J = 3.9$), 25.63 (C(10)), 22.66 (C(8)), 10.21 (C(13) $J = 5.4$).

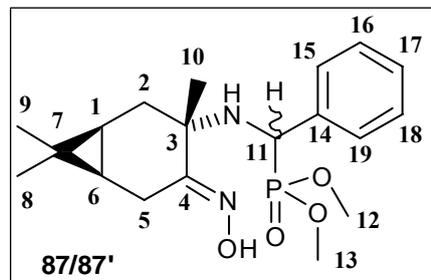
Спектры ЯМР продукта **86'**:

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.815 (с., 3 H, C(14) H_3), 3.70 (д., 3 H, C(15) H_3 , $J = 10.4$), 3.67 (д. 3 H, C(16) H_3 , $J = 10.4$), 3.50 (д.д.д., 1 H, C(11)H, $J = 20.2$, 7.0, 5.0), 2.79-2.72 (м., 1 H, *pro-R*-C(4)H), 2.40-2.30 (м., 1 H, *pro-S*-C(4)H), 2.20 (д.д.д.д., 1 H, *pro-S*-C(7)H, $J = 10.5$, 6.1, 6.1, 2.8), 1.873 (с., 1 H, C(5)H), 1.90-1.86 (м., 1 H, C(1)H), 1.79-1.65 (м., 1 H, C(12 α)H), 1.64-1.52 (м., 1 H, C(12 β)H), 1.53 (д., 1 H, *pro-R*-C(7)H, $J = 10.5$), 1.30 (с., 3 H, C(10) H_3), 1.24 (с., 3 H, C(9) H_3), 0.99 (д.д., 3 H, C(13) H_3 , $J = 7.5$, 7.5), 0.86 (с., 3 H, C(8) H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{сп},^{13}\text{C}}/\text{Гц}$): 159.99 (C(3)), 61.41 (C(14)), 61.22 (C(2) $J = 6.8$), 52.52 (C(15) $J = 7.4$), 52.34 (C(1)), 52.26 (C(16) $J = 6.8$), 48.7 (C(11) $J = 147.0$), 39.27 (C(6)), 38.20 (C(5)), 30.31 (C(4)), 28.65 (C(7)), 27.57 (C(9)), 26.17 (C(12) $J = 3.9$), 25.85 (C(10)), 22.59 (C(8)), 10.43 (C(13) $J = 6.1$).

Диметилловый эфир ((1*S*,3*S*,6*R*,*E*)-4-(гидроксиимино)-каран-3-иламино)(фенил)метилфосфоновой кислоты (**87** и **87'**).

Синтез и обработка проводились по методу Е-2, была получена смесь **87** и **87'** в соотношении 4:1 с общим выходом 28%. После хроматографии выделены в свободном виде соединения **87** (81 мг) и **87'** (20 мг).

Продукт **87**: Вязкое масло янтарного цвета, $[\alpha]_{589}^{25}$ +82 (с 1.8, CHCl_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: m/z 380.1861 $[\text{M}^+]$. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$. Вычислено $M = 380.1861$. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 380 (9), 447 (2), 298 (16), 288 (23), 273 (19), 271 (60), 263 (16), 192 (19), 189 (18), 127 (17),



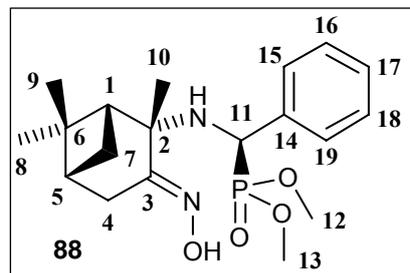
106 (100), 85 (28), 84 (26), 83 (46), 42 (16), 41 (17). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.04 (с. 1 H, NOH), 7.40-7.22 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18, 19)H), 4.02 (д., 1 H, C(11)H, $J = 22.8$), 3.87 (д., 3 H, C(12) H_3 , $J = 10.4$), 3.41 (д. 3 H, C(13) H_3 , $J = 10.4$), 2.12 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0$, 9.5), 2.09 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 20.2$, 1.8), 1.21 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0$, 6.3), 1.19 (с., 3 H, C(9) H_3), 0.99 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 20.2$, 9.3), 0.94 (с., 3 H, C(10) H_3), 0.76 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.1$, 9.1, 6.1), 0.65 (с., 3 H, C(8) H_3), 0.41 (д.д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.1$, 9.1, 1.9). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{сп},^{13}\text{C}}/\text{Гц}$): 161.39 (C(4)), 137.85 (C(14) $J = 1.4$), 128.47 (C(16, 18) $J = 7.2$), 128.31 (C(15,19)), 127.65 (C(17) $J = 2.0$), 54.90 (C(11) $J = 166.0$), 54.82 (C(3) $J =$

16.0), 54.58 (C(12) $J = 7.1$), 52.98 (C(13) $J = 7.1$), 33.77 (C(2)), 27.59 (C(9)), 22.96 (C(6)), 18.73 (C(7)), 17.81 (C(5)), 17.04 (C(1)), 16.09 (C(8)), 14.61 (C(10)).

Продукт **87'**: Твёрдая масса белого цвета, $[\alpha]_{589}^{25} +32$ (c 0.052, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 8.29 (с. 1 H, NOH), 7.37-7.19 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18, 19)H), 3.95 (д., 1 H, C(11)H, $J = 24.5$), 3.64 (д., 3 H, C(12)H₃, $J = 10.6$), 3.48 (д. 3 H, C(13)H₃, $J = 10.5$), 2.81 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(5)H, $J = 19.2, 1.0$), 2.59 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(5)H, $J = 19.2, 8.8$), 2.11 (д.д., 1 H, *pro-S*-C(2)H, $J = 15.0, 9.6$), 1.26 (д.д., 1 H, *pro-R*-C(2)H, $J = 15.0, 5.6$), 1.02 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.93 (д.д.д., 1 H, C(6)H, $J = 9.0, 8.8, 1.5$), 0.81 (д.д.д., 1 H, C(1)H, $J = 9.3, 9.0, 5.6$), 0.77 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.69 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., $J_{\text{зп.}^{13}\text{C}}/\text{Гц}$): 161.31 (C(4)), 138.88 (C(15) $J = 4.6$), 128.45 (C(16, 18) $J = 5.8$), 128.03 (C(15,19) $J = 2.9$), 127.39 (C(17) $J = 3.5$), 56.20 (C(3) $J = 13.1$), 55.10 (C(11) $J = 145.7$), 53.46 (C(12) $J = 8.0$), 53.38 (C(13) $J = 7.8$), 34.91 (C(2)), 27.76 (C(9)), 23.60 (C(6)), 18.76 (C(7)), 18.27 (C(1)), 17.65 (C(5)), 16.29 (C(8)), 14.52 (C(10)).

Диметилловый эфир (S)-((1R,2R,3E,5R)-3-(гидроксиимино)-пинан-2-иламино)(фенил)метилфосфоновой кислоты (88).

Синтез проводился по методу Е-1. После промывания реакционной смеси дистиллированной водой из органической фазы выпали кристаллы вещества **88** (78 мг, 22%), т.пл. 164 °С. После дальнейшей обработки реакционной смеси по методу Е-1 выделена смесь диастереомеров **88** и **88'** в соотношении 1 к 1.7 (91 мг, 25%). Суммарный выход составил 47%, суммарное соотношение диастереомеров **88** и **88'** составило 1.4 к 1. Эпимер **88'** в свободном виде не выделялся, спектральные данные получены из анализа спектров смеси изомеров.



Соединение **88**: прозрачные бесцветные кристаллы, т.пл. 144 °С; $[\alpha]_{589}^{25} -75$ (c 0.73, MeOH). ИК-спектр (КВг), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3307 (с., N-H), 2924 (ср.), 2904 (ср.), 1452 (ср.), 1232 (с., P=O); 1064 (с.), 1028 (оч.с., O-C), 935 (ср.), 779 (ср.), 706 (ср.), 553 (ср.). Масс-спектр высокого разрешения (ЭС, 4500В, положительные ионы): найдено $m/z = 381.194$; для $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{P}$ вычислено $[\text{M}+\text{H}]^+ = 381.1938$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 ДМСО- d_6 =3:1 v/v , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 10.52 (с. 1 H, NOH), 7.38-7.19 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18, 19)H), 4.13 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 24.5, 6.8$), 3.66 (д., 3 H, C(12)H₃, $J = 10.5$), 3.31 (д. 3 H, C(13)H₃, $J = 10.4$), 2.59 (д.д.д., 1 H, *pro-R*-C(4)H, $J = 18.2, 2.8, 2.8$), 2.22

(д.д.д.д., 1 H, *pro-S-C(7)H*, $J = 10.2, 6.0, 6.0, 2.5$), 2.10 (д.д., 1 H, *pro-S-C(4)H*, $J = 18.3, 2.4$), 2.00 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.7, 5.7$), 1.84 (д.д.д.д., 1 H, C(5)H, $J = 6.0, 6.0, 2.8, 2.8$), 1.58 (д., 1 H, *pro-R-C(7)H*, $J = 10.2$), 1.27 (с., 3 H, C(9)H₃), 1.01 (с., 3 H, C(10)H₃), 0.74 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ ДМСО-*d*₆ =3:1 v/v, δ, м.д., $J_{31\text{P},13\text{C}}$ /Гц): 159.18 (C(3)), 139.53 (C(14)), 128.14 (C(16, 18) $J = 6.6$), 127.96 (C(15, 19) $J = 2.1$), 127.04 (C(17) $J = 2.9$), 61.05 (C(2) $J = 16.1$), 53.35 (C(12) $J = 7.3$), 53.25 (C(11) $J = 159.5$), 52.60 (C(13) $J = 7.2$), 49.05 (C(1)), 38.17 (C(6)), 37.30 (C(5)), 29.40 (C(4)), 28.12 (C(7)), 27.61 (C(9)), 26.84 (C(10)), 22.28 (C(8)).

Спектры ЯМР продукта **88'**: Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J /Гц): 8.27 (с. 1 H, NOH), 7.50-7.18 (м. 5 H, C(15, 16, 17, 18, 19)H), 4.72 (д.д., 1 H, C(11)H, $J = 25.7$), 3.65 (д., 3 H, C(12)H₃, $J = 10.5$), 3.50 (д. 3 H, C(13)H₃, $J = 10.4$), 2.88 (д.д.д., 1 H, *pro-R-C(4)H*, $J = 18.5, 3.2, 3.0$), 2.49 (д.д., 1 H, *pro-S-C(4)H*, $J = 18.5, 2.5$), 2.34-2.21 (м., 1 H, *pro-S-C(7)H*), 1.95-1.86 (м., 1 H, C(5)H), 1.79 (д.д., 1 H, C(1)H, $J = 5.7, 5.7$), 1.51 (д., 1 H, *pro-R-C(7)H*, $J = 10.8$), 1.29 (с., 3 H, C(10)H₃), 1.14 (с., 3 H, C(9)H₃), 0.84 (с., 3 H, C(8)H₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д., $J_{31\text{P},13\text{C}}$ /Гц): 160.86 (C(3)), 138.78 (C(14) $J = 1.5$), 128.05 (C(16, 18) $J = 5.5$), 127.64 (C(15, 19) $J = 2.6$), 127.80 (C(17) $J = 3.1$), 60.99 (C(2) $J = 11.6$), 53.93 (C(12) $J = 9.0$), 53.10 (C(11) $J = 148.0$), 52.89 (C(13) $J = 7.2$), 51.91 (C(1)), 38.86 (C(6)), 37.51 (C(5)), 29.03 (C(4)), 28.50 (C(7)), 27.17 (C(9)), 24.91 (C(10)), 22.13 (C(8)).

5. Выводы

1. Исследованы новые реакции нитрозохлоридов монотерпенов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с аминокислотами и их производными. Показано, что в реакциях аминокислот или их эфиров с нитрозохлоридами терпенов образуются соответствующие замещённые α -аминооксимы, содержащие фрагмент аминокислоты, с сохранением конфигурации асимметрических центров терпенового фрагмента. Получены, выделены и охарактеризованы первые представители ряда терпен-аминокислотных гибридов.
2. Исследована диастероселективность взаимодействия нитрозохлоридов (+)-3-карена и (-)- α -пинена с рацемическими аминокислотами и их производными. Показано, что в зависимости от природы реагентов в реакцию может вступать преимущественно *L*- или *D*-энантиомер аминокислоты или её производного.
3. Изучена применимость реакции Кабачника-Филдса для синтеза терпенсодержащих фосфоновых аналогов α -аминокислот. Показано, что *O*-метилированные α -аминооксимы каренового и пиненового ряда можно ввести в реакцию Кабачника-Филдса в нормальных условиях в присутствии катализаторов SiO_2 либо SnCl_2 с образованием производных соответствующих *N*-замещённых α -аминофосфоновых кислот, в то время как те же α -аминооксимы со свободной оксимной группой в реакцию в этих условиях не вступают.
4. Показано, что при проведении реакции Кабачника-Филдса с *O*-метилированными α -аминооксимами монотерпенов в условиях СВЧ облучения с катализатором – кислой окисью алюминия значительным образом возрастает скорость реакции. Обнаружено, что α -аминооксимы монотерпенов со свободной оксимной группой также способны в этих условиях давать продукты реакции Кабачника-Филдса с высоким выходом. Получены, выделены и охарактеризованы первые представители замещённых α -аминооксимов терпеновой природы содержащих фрагмент α -аминофосфоновой кислоты.

6. Список литературы

- 1 Wallach, O. Terpene und Campher – Leipzig.: Veit and Co., 1914.
- 2 Dornow A., Jordan H.D. Die Verwendung von α -chlor-oximen zur Darstellung hoherer Oxime // *Chem. Ber.* – 1961. – В. 94. – S. 76-83.
- 3 Ткачев А.В., Рукавишников А.В., Коробейничева Т.О., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю. Превращения нитрозохлоридов 3-карена и α -пинена в растворе // *ЖОрХ.* – 1990. – Т. 26. – №. 9. – С. 1939-1947.
- 4 Lesiv A.V., Ioffe S.L., Strelenko Yu.A., Tartakovsky V.A. Chemistry of N,N-Bis(silyloxy)enamines Part 5 // *Helv. Chim. Acta.* – 2002. – V. 85. – P. 3489-3507.
- 5 Пуцыкин Ю.Г., Тащи В.П., Рукасов А.Ф., Баскаков Ю.А., Негребецкий В.В., Богельфер Л.Я. Синтез син-(анти)-s-цис- α,β -ненасыщенных оксимов из димерных нитрозохлоридов олефинов алициклического ряда // *ЖВХО* – 1979, – Т. 24. – №. 6. – С. 652-654.
- 6 Тащи В.П., Рукасов А.Ф., Баскаков Ю.А., Пуцыкин Ю.Г., Негребецкий В.В., Богельфер Л.Я. Синтез син- α,β -ненасыщенных оксимов из димерных нитрозохлоридов олефинов алифатического ряда // *ЖВХО* – 1979, – Т. 24. – №. 6. – С. 654-656.
- 7 Tkachev A.V., Rukavishnikov A.V., Chibiryaev A.M., Denisov A.Yu., Gatilov Yu.V., Bagryanskaya I.Yu. Stereochemistry of α -Amino Oximes from the Monoterpene Hydrocarbons 3-Carene, Limonene and α -Pinene // *Aust. J. Chem.* – 1992. – V. 45. – P. 1077-1086.
- 8 Pritzkow W., Schaefer H., Pabst P., Ebenroth A., Beger J. Über den Mechanismus der nucleophilen Substitutionen an Bischlornitrosoverbindungen und α -Chloroximen // *J. Pract. Chem.* – 1965. – В. 29. – S. 123-141.
- 9 Beger J., Holm R., Pritzkow W., Über Bis(-nitrosostyrole) und Azoxystyrole // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – P. 2617-2622.
- 10 Pritzkow W., Prietz U. Über die Eliminierung von NOCl aus den Chlornitrosoverbindungen tetrasubstituierter Athylene // *J. Pract. Chem.* – 1965. – В. 33. – S. 235-239.
- 11 Ткачев А.В., Рукавишников А.В., Гатилов Ю.В., Багрянская И.Ю. Конфигурация 3-аминозамещенных оксимов каран-4-она // *ЖОрХ.* – 1990, – Т. 26. – №. 8. – С. 1693-1698.

- 12 Ляпкало И.М., Иоффе С.Л. Сопряженные нитрозоалкены // *Успехи Химии*. – 1998. – Т. 67. – №. 6. – С. 523-541.
- 13 Veronese A.C., Vecchiati G., Sferra S., One-Pot Synthesis of 2-Vinylimidazole Derivatives by reaction of α -Hydroxyimino- β -dicarbonyl Compounds with Allylamine // *Synthesis*. – 1985. – P. 300-302.
- 14 Zimmer R., Reissig H.-U. Efficient Synthesis of Trifluoromethyl-Substituted 5,6-Dihydro-4H-1,2-Oxazines by the Hetero-Diels-Alder Reactions of 1,1,1-Triflyoro-2-nitroso-2-propene and Electron-Rich Olefins // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 339-347.
- 15 Ohno M., Torimitsu S., Naruse N., Okamoto M., Sakai I. Reactions of 2-chlorocycloalkanone Oximes. III Displacement Reactions with Various Nucleophilic Reagents // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1966. – V. 39. – P. 1129-1134.
- 16 Mathaopoulos G. Umsetzung Zur Kenntniss des Monochloracetoxims // *Chem. Ber.* – 1898. – B. 31. – S. 2396.
- 17 Lerche H., Treiber J., Severin T. Umsetzung CH-acidier Verbindungen mit Dichloracetaldehyd-oxim zu (Hydroxyimino) ethyilden-Derivaten // *Chem. Ber.* – 1980. – B. 113. – S. 2796-2801.
- 18 Ohno M., Naruse N., Torimitsu S., Okamoto M. Reactions of 2-Chlorocycloalkanone Oximes. I. Their Preparations and Conversion to 2-Alkoxy-, 2-Acyloxy- and 2-Alkylthiocycloalcanone Oximes// *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1966. – V. 39. – P. 1119-1124.
- 19 Kisan W., Pritzkow W. Uber die Addition von Nitrosylhydrogensulfat an Olefine // *J. Pract. Chem.* – 1978. – B. 320. – S. 59-70.
- 20 Bakunov S.A., Denisov A.Yu., Tkachev A.V. Isoquinuclidine derivatives from limonene // *Tetrahedron* – 1995. – V. 51. – N. 31. – P. 8565-8572.
- 21 Semakin A.N., Sukhorukov A.Yu., Lesiv A.V., Khomutova Yu.A., Ioffe S.L., Lyssenko K.A. A Convenient Method for the Synthesis of Poly(b-hydroxyiminoalkyl)amines from Aliphatic Nitro Compounds. // *Synthesis* – 2007. – V. 18. – P. 2862-2867.
- 22 Semakin A.N., Sukhorukov A.Yu., Lesiv A.V., Ioffe S.L., Lyssenko K.A., Nelyubina Yu.V., Tartakovsky V.A. Unusual Intramolecular Cyclization of Tris(b-oximinoalkyl)amines. The First Synthesis of 1,4,6,10-Tetraazaadamantanes // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – N. 18. – P. 4072-4075.

- 23 Santos J.M, Ignacio R., Aparicio D., Palacios F. Michael Addition of Amine Derivatives to Conjugate Phosphinyl and Phosphonyl Nitrosoalkenes. Preparation of α -Amino Phospine Oxide and Phosphonate Derivatives // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 5202-5206.
- 24 Masaki M., Ohta M. Synthese von 3,6-Disubstituierten 2-Oxopiperazinen // *Bull. of Chem. Soc. Jpn.* – 1963. – V. 36. – P. 922-925.
- 25 Masaki M., Ohta M. Synthese von 3,6-Disubstituierten 2-Hydroxypyrazinen // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1963. – V. 36. – P. 1177-1179.
- 26 Chigura Y., Masaki M., Ohta M. The synthesis of deoxyaspergillilic acid and tetrahydrodeoxyaspergillilic acid // *Bull. of Chem. Soc. Jpn.* – 1965. – V. 39. – P. 1014-1016.
- 27 Petukhov P.A., Tkachev A.V. Synthesis of chiral hexahydrophenazines by treatment of dimeric nitrosochlorides with 1,2-diaminoarenes // *Tetrahedron* – 1997. – V. 53. – N. 28. – P. 9761-9768.
- 28 Gilchrist T.L., Lingham D.A., Roberts T.G. Ethyl 3-Bromo-2-hydroxyiminopropanoate, a reagent for the preparation of Ethyl Esters of α -Amino Acids // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1979. – P. 1089-1090.
- 29 Hatcher J.M., Kohler M.C., Coltart D.M. Catalytic Asymmetric Addition of Thiols to Nitrosoalkenes Leading to Chiral Non-Racemic α -Sulfonyl Ketones // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N. 15. – P. 3810–3813.
- 30 Masaki M., Sugiyama M., Tayama S., Ohta M. The Reactions of 1-Chloro-2-oximino-3-butanone // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1966. – V. 39. – P. 2745-2749.
- 31 Dornow A., Marquardt H.-H. Paucksch H. Uber Umsetzungen von α -Chlor-oximen, II // *Chem. Ber.* – 1964. – B. 97. – S. 2165-2169.
- 32 Petukhov P. A., Tkachev A. V. Sodium Borohydride in an Acetonitrile Medium: an Efficient Reagent for Reductive Beckmann Type Fragmentation of α -Amino Oximes. // *Tetrahedron* – 1997. – Vol. 53. No. 7 – P. 2535-2550.
- 33 Горшков Н. Б., Агафонцев А. М., Ткачев А. В. Синтез бис- α -сульфанилоксимов терпенового ряда и макроциклов на их основе. // *Известия Академии наук. Серия химическая* – 2010. – № 7 – С. 1434–1439.
- 34 Davies D.E., Gilchrist T.L. Investigation of the Retro-Diels-Alder Reactions as a Method for the Generation of Nitroso-Olefins // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1983. – P. 1479-1481.

- 35 Witek J.A., Weinreb S.M. Investigation of the Stereochemistry of Intermolecular Conjugate Additions of Nucleophiles to Acyclic Nitrosoalkenes // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – No. 5. – P. 1258–1260.
- 36 Bizjaev S.N., Rybalova T.V., Gatilov Yu.V., Tkachev A.V. C-Alkylation of nitroso chlorides with diethyl malonate: the X-ray structure of diethyl (\pm)-(1R*,2S*,5R*)-2-3(E)-hydroxyimino-2,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-ylmalonate. // *Mendeleev Commun.* – 2004. – V. 14. – No. 1. – P. 18-20.
- 37 Davies D.E., Gilchrist T.L., Roberts T.G. The Cycloaddition of α -nitrostyrenes to Olefins. Investigations of the Scope and Mechanism of the Reaction // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* – 1983. – P. 1275-1281.
- 38 Ohno M., Naruse N., Reactions of 2-Chlorocycloalkanone Oximes. II. Syntheses of 3-Aminocycloalka[C]isoxazoles // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1966. – V. 39. – P. 1125-1128.
- 39 Bizyaev S.N., Gatilov Yu.V., Tkachev A.V. Syntheses of α -cyano substituted oximes from terpenic hydrocarbons via nitroso chlorides: X-ray structures of 3-cyanocaran-4-one oxime, 2-cyanopinane-3-one oxime and 1-cyano-*p*-menth-8-en-2-one oxime // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – P. 93-95.
- 40 Colvin E.W., Robertson A.D., Seebach D., Beck A.K. The Reactions of Silyl Nitronates with Organolithium Reagents // *J. Chem. Soc., Chem Commun.* – 1981. – P. 952-953.
- 41 Corey E.J., Petrzilka M., Ueda Y. A new synthetic route to (+)-Perhydrohistrionicotoxin. // *Helv. Chim. Acta.* – 1977. – V. 60. – P. 2294-2302.
- 42 Oppolzer W., Petrzilka M., Battig K. A Highly Stereoselective Synthesis of C(11)-Functionalized Aromatic Steroids by an Intramolecular Benzocyclobutene-Olefin - Cycloaddition. Preliminary Communication. // *Helv. Chim. Acta.* – 1977. – V. 60. – P. 2964-2967
- 43 Oppolzer W., Battig K., Hudlicky T. A Total Synthesis of (\pm)-isocomene and (\pm)- β -isocomene by an Intramolecular ene Reaction // *Tetrahedron* – 1981. – V. 37. – P. 4359-4364.
- 44 Feng Y., Majireck M.M., Weinreb S.M. Total Synthesis of the Unusual Monoterpenoid Indole Alkaloid (+/-)-Alstilobanine A // *Angew. Chem.* – 2012. – V. 124. – P. 13018 –13021.
- 45 Korboukh I., Kumar P., Weinreb S.M. Construction of Bridged and Fused Ring Systems via Intramolecular Michael Reactions of Vinylnitroso Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – P. 10342-10343.

- 46 Kumar P., Li P., Korboukh I., Wang T.L., Yennawar H., Weinreb S.M. Further Studies of Intramolecular Michael Reactions of Nitrosoalkenes for Construction of Functionalized Bridged Ring Systems // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 2094–2101.
- 47 Gilchrist T.L., Roberts T.G. Addition and Cycloaddition Reaction of the Electrophilic Vinyl Nitroso compounds 3-Nitrosobut-3-en-2-one, 2-Nitrosopropenal, and Ethyl 2-Nitrosopropenoate. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1983. – P. 1283-1292.
- 48 Faragher R., Gilchrist T.L. Cycloaddition reaction of Nitrosoalkenes and Azoalkenes with cyclopentadiene and other Dienes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1979. – P. 249-257.
- 49 Francotte E., Merenyi R., Vandenbulcke-Coyette B., Viehe H.G. Nitrosoalkenes: Synthesis and Reactivity // *Helv. Chem. Acta.* – 1981. – V. 64. – P. 1208-1212.
- 50 Sukhorukov A.Yu., Ioffe S.L. Chemistry of Six-Membered Cyclic Oxime Ethers. Application in the Synthesis of Bioactive Compounds // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – P. 5004-5041.
- 51 Hippeli C., Reissig H.-U., Synthesis of Trialkylsiloxy-Substituted and other 5,6-Dihydro-4H-Zoxazines by Hetero Diels-Alder Reactions of Nitroso Alkenes - Preparative Scope and Diastereoselectivity // *Liebigs Ann. Chem.* – 1990 – P. 217-226.
- 52 Iskander G.M., Gulta V.S. Preparation and Reactions of 3-Phenyl-4a,5,6,8a-tetrahydro-4H-1,2-benz-[e]oxazines // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1982. – P. 1891-1895.
- 53 Faragher R., Gilchrist T.L. Cycloaddition of Diens to Nitroso- and Azo-alkenes // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1976. – P. 581-582.
- 54 Gilchrist T.L. Roberts T.G. Decarboxylation and Fragmentation of 5,6-Dihydro-4H-1,2-oxazine-3-carboxylic Acids // *J. of Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1979. – P. 1090-1091.
- 55 Just G., Zehetner W. Reaction of Nitrosocyclohexene with Maleic Anhydride // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1971. – P. 81-82.
- 56 Ascherl B., Kresze G., Vaerman J.L., Vandenbulcke-Coyette B., Viehe H.G., Le 1,2,2-Trichloronitrosoéthylène Comme Dienophile ou Hétérodiène en Cycloaddition de Diels-Alder // *Bull. Soc. Chim. Belg.* – 1987. – V. 96. – P. 51-55.

- 57 Gilchrist T.L., Iskander G.M., Yagoub A.K. Acid-catalysed Rearrangement of 3-Acyl-6-Alkoxy-5,6-dihydro-4H-1,2-oxazines: a route to 3-Alkoxy-pyridine 1-Oxides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1985. – P. 2769-2773.
- 58 Henning R., Lerch U., Urbach H. Synthesis of Esters of Lipophilic Proline Analogs by Reduction of Ethyl 5,6-Dihydro-4H-1,2-Oxazine-3-carboxylates // *Synthesis* – 1989. – P. 265-268.
- 59 Paulini K., Reissig H.-U., Rademacher P. On the reactivity of N,N-bis(trimethyl)silylated enamines: Model studies on hetero Diels-Alder reactions and other cycloadditions // *J. Prakt. Chem.* – 1995. – V. 337. – P. 209–215.
- 60 Gallos J.K., Sarli V.C., Varvogli A.C, Papadoyanni C.Z., Papaspyrou S.D., Argyropoulos, N.G. The hetero-Diels–Alder addition of ethyl 2-nitrosoacrylate to electron-rich alkenes as a route to unnatural α -amino acids // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 3905–3909.
- 61 Gallos J.K., Sarli V.C., Massen Z.S., Varvogli A.C., Papadoyanni C.Z, Papaspyrou S.D., Argyropoulos N.G. A new strategy for the stereoselective synthesis of unnatural α -amino acids // *Tetrahedron* – 2005. – V. 61. – P. 565–574.
- 62 Zimmer R., Buchholz M., Collas M., Angermann J., Homann K., Reissig H.-U. 1,2-Oxazines as Building Blocks for Stereoselective Synthesis: Preparation of Oxygen-Substituted 1,2-Oxazines, either by Alcohol Addition or by Epoxidation, and Subsequent Hydrogenation Leading to 1,2-Amino Alcohols and Pyrrolidines // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P. 4111–4121.
- 63 De los Santos J.M., Ignacio R., Aparicio D., Palacios F., Ezpeleta J.M. Reactions of conjugate phosphinyl- and phosphonyl-nitroso alkenes with enamines. Preparation of N-hydroxypyrrole derivatives // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 3444–3448.
- 64 Reissig H.-U., Hippeli C., Arnold T. On the Mechanism of Diels-Alder Reactions of Nitroso Alkenes: exo/endo Selectivity, Stereospecificity, E/Z Selectivity, and Relative Reactivity of Various Olefins // *Chem. Ber.* – 1990. – V. 123. – P. 2403-2411.
- 65 Hippeli C., Basso N., Dammst F., Reissig H.-U. A Practical Method for the Separation of E/Z-Isomeric Silyl Enol Esters by Kinetic Resolution // *Synthesis* – 1990. – P. 26-27.
- 66 Lopes S.M.M., Palacios F., Lemos A., Pinho e Melo T.M.V.D. Diels-Alder reactions of 3-(1H-tetrazol-5-yl)-nitrosoalkenes: synthesis of functionalized 5-(substituted)-1H-tetrazoles // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. – P. 8902-8909.

- 67 Carisi P., Mazzanti G., Zani P., Barbaro G., Battaglia A., Giorgianni P. Chemistry of silyl thioketones. Part 3. Cycloaddition reactions with heterodienes (α -nitrostyrene and ketene imines) // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1987. – P. 2647-2651.
- 68 Bonini B.F., Foresti E., Maccagnani G., Mazzanti G., Sabatino P., Zani P. [4+2]-Cycloaddition of Thiones with Nitrosoalkenes: Synthesis of Derivatives of 4H-1,5,2-Oxathiazine, a New Heterocyclic System // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – P. 2131-2134.
- 69 Buron C., Kaim L.E., Uslu A. A New Straightforward Formation of Aminoisoxazoles from Isocyanides // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 38. – P. 8027-8030.
- 70 Guo J., Gaudette J., Cheng J.-F. Unprecedented formation of Δ^2 -isoxazoline and/or 1-nitroso-pyrazoline from α -bromoketone oximes and diazo compounds // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 933–935.
- 71 Viehe H.G., Merenyi R., Francotte E., Van Meerssche M., Germain G., Declercq T.P., Bodart-Gilmont J. Aza Analogy to Singlet Oxygen. The Simultaneous Stereospecific Functionalization of the Four Cyclopentadiene sp^2 Carbon Atoms by Reaction with Nitroschloroethylenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – P. 2340-2342.
- 72 Tishkov A.A., Lyapkalo I.M., Ioffe S.L., Strelenko Yu.A., Tartakovsky V.A. Chemistry of β -Functionalized α -Nitroso Ethylenes. Methyl β -Nitroso Acrylate as Heterodienophile in [4+2]-Cycloaddition to Cyclic Dienes // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – N. 9. – P. 1323-1324.
- 73 Monbaliu J.-C., Marchand-Brynaert J. [4+2] Cycloaddition of 1-phosphono-1,3-butadiene with azo- and nitroso-heterodienophiles // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 1839–1842.
- 74 Monbaliu J.-C. M.R., Cukalovic A., Marchand-Brynaert J., Stevens C.V. Straightforward hetero Diels–Alder reactions of nitroso dienophiles by microreactor technology // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 5830–5833.
- 75 Zhao D., Johansson M., Backvall J.-E. In Situ Generation of Nitroso Compounds from Catalytic Hydrogen Peroxide Oxidation of Primary Aromatic Amines and Their One-Pot Use in Hetero-Diels–Alder Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2007. – P. 4431–4436.
- 76 Gilchrist T.L., Lemos A. Reaction of Pyrroles with ethyl 2-Nitroso- and 2-Azo-propenoates, and with Ethyl Cyanformate N-Oxide: A Comparison of the Reaction Pathways // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. – 1993. – P. 1391-1395.
- 77 Gilchrist T.L., Lemos A. Synthesis of 2-Acylamino-1,2-Dihydropyrrolizin-3-ones from Pyrrole // *Tetrahedron* – 1992. – V. 48. – P. 7655-7662.

- 78 Zhang Yu., Stephens D., Hernandez G., Mendoza R., Larionov O.V. Catalytic Diastereo- and Enantioselective Annulations between Transient Nitrosoalkenes and Indoles // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V. 18. – P. 16612 – 16615.
- 79 Gilchrist T.L., Hughes D., Stretch W. Formation of 2-Acetylpyridines by the Base-Catalysed Ring Opening of Dihydro-4H-furo[2,3-e]oxazines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1987. – P. 2505-2509.
- 80 Петухов П.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез α -аминооксимов и бис- α -аминооксимов из монотерпеновых углеводородов 3-карена и α -пинена и α,ω -диаминов. // *Изв. АН, Сер. Хим.* – 2001. – №. 11. – С. 2013-2018.
- 81 Горшков Н.Б., Агафонцев А.М., Ткачев А. В. Синтез бис- α -сульфанилоксимов терпенового ряда и макроциклов на их основе. // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 2010. – № 7. – С. 1434-1439.
- 82 Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Реакция нитрозохлоридов 3-карена, лимонена и α -пинена с имидазолом, бензотриазолом и индолом. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2012. – №. 3. – С. 587-593.
- 83 Tkachev A.V., Petukhov P.A., Konchenko S.N., Korenev S.V., Fedotov, M.A., Gatilov Yu.V., Rybalova T.V., Kholdeeva O.A. Optically Active Zn(II) and Pt(II) Complexes of the 3-Carene Type α -Amino Oxime. // *Tetrahedron: Asymmetry* – 1995. – V. 6. – N. 1. – P. 115–122.
- 84 Глинская Л.А., Савельева З.А., Бизяев С.Н. Ткачев А.В., Ларионов С.В. Кристаллическая и молекулярная структура соединения $[Zn(HL)Cl] \times EtOH$, (H₂L= хиральный бис(ментановый) пропилендиаминодиоксим). // *Журнал структурной химии* – 2012. – Т. 53. – №. 6. – С. 1136–1141.
- 85 Ларионов С.В., Кокина Т.Е., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Рахманова М.И., Наумов Д.Ю., Ткачев А.В., Агафонцев А.М. Комплексы хлоридов Pd(II) и Zn(II) с α -аминооксимом – производным природного монотерпеноида (+)-3-карена, содержащим фрагмент антрацена. // *Коорд. хим.* – 2015. – Т. 41. – №. 3. – С. 144–150.
- 86 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Романенко Г.В., Ткачев А.В., Шелудякова Л.А., Икорский В.Н., Богуславский Е.Г. Получение, кристаллическая и молекулярная структура и свойства оптически активных координационных соединений меди(II) с оксимом 3-N,N'-диметиламинокаран-4-она. // *Коорд. хим.* – 2001. – Т. 27. – №. 6. – С. 455-464.
- 87 Ларионов С.В., Савельева З.А., Романенко Г.В., Ткачев А.В., Икорский В.Н., Богуславский Е.Г. Синтез, структура и магнитные свойства двухъядерных

координационных соединений меди(II) с *E*-оксимом (1*R**,4*S**)-1-*N*-морфолино-*n*-мент-8-ен-2-она. // *Коорд. хим.* – 2002. – Т. 28. – №. 11. – С. 832-840.

- 88 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез и структура комплексов меди(II) с хиральными этилендиаминодиоксимом пропилендиаминодиоксимом – производными монотерпена α -пинена. // *Коорд. хим.* – 2006. – Т. 32. – №. 5. – С. 37-45.
- 89 Савельева З.А., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Икорский В.Н., Бизяев С.Н., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и строение $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})](\text{NO}_3)_2$ и $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]_2[\text{CuCl}_2]\text{Cl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, где H_2L – хиральный бис(ментановый) пропилендиаминодиоксим. // *Коорд. хим.* – 2006. – Т. 32. – №. 11. – С. 816-822.
- 90 Larionov S.V., Myachina L. I., Sheludyakova L.A., Boguslavskii E.G., Tkachev A.V., Bizyaev S.N. Synthesis and structure of copper(II) complexes with diaminodioxime (H_2L), a derivative of the monoterpene (+)-3-carene. // *Russian Journal of Coordination Chemistry* – 2004. – V. 30. – N. 12. – P. 846-849.
- 91 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Икорский В.Н., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура комплекса $[\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}]_2[\text{CuCl}_4]$, где HL – оптически активный терпеновый (*E*)-оксим (1*S*,3*S*,6*R*)-3-[*N*-(3-аминопропил)амино]-4-каранона. // *Журн. Неорг. Хим.* – 2005. – Т. 50. – №. 5. – С. 786-789.
- 92 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Шелудякова Л.А., Богуславский Е.Г., Бизяев С.Н., Ткачев А. В. Синтез и свойства координационных соединений меди(II) с хиральным диоксатетраазамакроциклическим лигандом на основе природного монотерпена (+)-3-карена. // *Журн. Неорг. Хим.* – 2007. – Т. 52. – №. 1. – С. 47–50.
- 93 Кокина Т.Е., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Агафонцев А.М., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и строение координационных соединений Cu(II) и Pd(II) с хиральным α -тиооксимом – производным природного терпеноида (-)- α -пинена. // *Журн. Неорг. Хим.* – 2008. – Т. 53. – №. 5. – С. 758-765.
- 94 Кокина Т.Е., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Богуславский Е.Г., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и свойства комплексов Cu(II) с хиральным бис-(*E*)-[(1*S*,4*R*)- Δ 7,8-1-амино-2-параменталиден]аминогидроксиметаном (L) – производным природного терпеноида (R)-(+)-лимонена. Кристаллическая структура сольвата $[\text{Cu}(\text{L})(\mu\text{-Cl})\text{CuCl}_3] \times \text{изо-PrOH}$. // *Коорд. Хим.* – 2009. – Т. 35. – №. 3. – С. 202–211.
- 95 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Богуславский Е.Г., Агафонцев А.М., Ткачев А.В. Ситез сольватов комплекса меди(II) с хиральным

морфолинооксимом кариофилланового типа (HL). Структура соединения $\text{Cu}(\text{HL})\text{Cl}_2 \times \text{CHCl}_3$. // *Коорд. Хим.* – 2010. – Т. 36. – №. 8. – С. 583-588.

- 96 Кокина Т.Е., Ткачев А.В., Мячина Л.И., Бизяев С.Н., Шелудякова Л.А., Глинская Л.А., Корольков И.В., Богуславский Е.Г., Ларионов С.В. Синтез и строение комплексов Pd(II) и Cu(II) с хиральными бис- α -аминооксимами, содержащими фрагменты терпеновых молекул (+)-3-карена или (+)-лимонена и 4,4'-метилendiанилиновую линкерную группу. кристаллическая структура соединения $[\text{Cu}(i\text{-PrOH})\text{Cl}_2(\mu\text{-H}_2\text{L}_3)\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$. // *ЖОХ* – 2013. – Т. 83. – №. 2. – С. 282–293.
- 97 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Ткачев А.В., Шелудякова Л.А., Богуславский Е.Г. Соединения никеля(II) с оптически активным *E*-оксимом (3*S*)-3-гидроксиаминокаран-4-она и его окисление в комплекс с нитроксильными радикалами. // *Коорд. хим.* – 2002. – Т. 28. – №. 12. – С. 909-914.
- 98 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Ткачев А.В., Бизяев С.Н. Синтез, строение и свойства координационных соединений никеля(II) и кобальта(II) с оптически активным диаминодиоксимом (H_2L) – производным 3-карена. Молекулярные и кристаллические структуры комплексов $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L})(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$ $[\text{Ni}(\text{HL})]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. // *Коорд. хим.* – 2003. – Т. 29. – №. 11. – С. 857-866.
- 99 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Шелудякова Л.А., Ткачев А.В., Бизяев С.Н. Синтез и структура оптически активных соединений $[\text{Ni}(\text{HL}^1)]\text{NO}_3$ и $[\text{Ni}(\text{HL}^2)]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, содержащих лиганды-анионы диаминодиоксимов H_2L^1 , H_2L^2 – производных α -пинена и (+)-3-карена. // *Коорд. хим.* – 2004. – Т. 30. – №. 12. – С. 888-896.
- 100 Савельева З.А., Бизяев С.Н., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез, структура и свойства комплексов никеля(II) с оптически активными бис(ментановым), пинано-*пара*-ментановым этилендиаминодиоксимами и пинано-*пара*-ментановым, бис(пинановым) пропилендиаминодиоксимами. // *Коорд. хим.* – 2006. – Т. 32. – №. 10. – С. 754-763.
- 101 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез и свойства комплексов никеля(II) и кобальта(II) с хиральным диоксатетраазомакроциклическим лигандом (L) на основе природного монотерпена (+)-3-карена. Кристаллическая структура комплекса $[\text{NiL}](\text{NO}_3)_2$. // *Журн. Неорг. Хим.* – 2005. – Т. 50. – №. 4. – С. 582-588.

- 102 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез и структура комплекса $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{L})\text{Cl}]\text{Cl}$ с хиральным пентадентатным азотсодержащим H_2L – производным природного терпеноида (+)-3-карена. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2007. – №. 9. – С. 1708-1711.
- 103 Ларионов С.В., Ткачев А.В., Савельева З.А., Мячина Л.И., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Бизяев С.Н. Синтез, строение и свойства координационных соединений кобальта(III) с оптически активными бис(ментановым), пинано-пара-ментановым, карано-пара-ментановым и бис(карановым) пропилендиаминооксимами. // *Коорд. хим.* – 2006. – Т. 32. – №. 4. – С. 261-272.
- 104 Ларионов С.В., Мячина Л.И., Клевцова Р.Ф., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез, структура и свойства координационного соединения $[\text{CoLCl}]_3[\text{CoCl}_4]\text{Cl}$, L- первый хиральный диоксотетраазамакроциклический лиганд на основе природного монотерпена (+)-3-карена. // *Доклады Академии Наук* – 2004. – Т. 397. – №. 2. – С. 214-218.
- 105 Ларионов С.В., Ткачев А.В., Мячина Л.И., Бизяев С.Н., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф. Хиральный пентадентатный макроциклический лиганд (L) на основе природного монотерпена (–)- α -пинена и семикоординационное соединение $[\text{CoL}(\text{NO}_3)]\text{NO}_3$. // *Доклады Академии Наук.* – 2006. – Т. 411. – №. 2. – С. 198.
- 106 Ларионов С.В., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Бизяев С.Н., Ткачев А.В. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура комплекса $[\text{Co}(\text{HL})\text{Cl}_2]$ (HL – оптически активный терпеновый бис-пинановый пропилендиаминодиоксим). // *Журнал структурной химии* – 2005. – Т. 46. – №. 3. – С. 558-563.
- 107 Савельева З.А., Ткачев А.В., Глинская Л.А., Бизяев С.Н., Клевцова Р.Ф., Ларионов С.В. Синтез двухъядерных комплексов PdCl_2 с хиральным этилендиаминодиоксимом (H_2L^1), пиперазинодиоксимом (H_2L^2) и пропилендиаминодиоксимом (H_2L^3), производными природного монотерпеноида (R)-(+)-лимонена. Кристаллические структуры $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}^1)\text{Cl}_4]$ и $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}^2)\text{Cl}_4]$. // *Коорд. Хим.* – 2009. – Т. 35. – №. 2. – С. 130-137.
- 108 Ларионов С.В., Ткачев А.В., Мячина Л.И., Савельева З.А., Глинская Л.А., Клевцова Р.Ф., Агафонцев А.М., Бизяев С.Н. Синтез двухъядерных комплексов PdCl_2 с хиральным мета- α, α' -диаминоксиллоксидами H_2L^1 , H_2L^2 , H_2L^3 – производными терпенов (+)-3-карена, (R)-(+)-лимонена и (S)-(-)- α -пинена. Кристаллическая структура $[\text{Pd}_2(\text{H}_2\text{L}^1)\text{Cl}_4]$. // *Коорд. Хим.* – 2009. – Т. 35. – №. 4. С. 291-300.

- 109 Кокина Т.Е., Глинская Л.А., Агафонцев А.М., Артимонова Е.В., Шелудякова Л.А., Корольков И.В., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и кристаллические структуры комплексов PdCl₂ с хиральными оксимами α-(*o*-анизидино)каранона и α-(*o*-анизидино)пинанона. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2013. – №. 12. – С. 2595–2602.
- 110 Ткачев А.В. Нитрозохлорирование терпеновых соединений. // *Российский химический журнал.* – 1998. – Т. 42. – №. 1-2. – С. 42-66.
- 111 Ларионов С.В., Кокина Т.Е., Агафонцев А.М., Маренин К.С., Глинская Л.А., Корольков И.В., Рахманова М.И., Усков Е.М., Плюснин П.Е., Ткачев А.В. Синтез и свойства комплексов Zn(II) и Cd(II) с хиральными N-производными аминокислоты на основе природных монотерпенов (+)-3-карена и (-)-α-пинена. Кристаллическая структура координационного полимера [Zn(HL)Cl × 2H₂O]_n. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2011. – №. 12. – С. 2506-2513.
- 112 Кокина Т.Е., Агафонцев А.М., Маренин К.С., Глинская Л.А., Шелудякова Л.А., Куратьева Н.В., Плюснин П.Е., Рахманова М.И., Ткачев А.В., Ларионов С.В. Синтез и строение комплексов Cu(II) и Ag(I) с хиральными N-производными аминокислоты на основе природных монотерпенов (+)-3-карена и (-)-α-пинена // *Коорд. Хим.* – 2015. – Т. 41. – № 10. – С. 604-609.
- 113 Маренин К.С., Агафонцев А.М., Ткачев А.В. Синтез хиральных полифункциональных N-терпенсодержащих производных аминокислот на основе простейших ахиральных аминокислот и природных монотерпенов. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2014. – № 3 – С. 759–764.
- 114 Kumar S., Jaller D., Patel B., LaLonde J.M., DuHadaway J.B., Malachowski W.P., Prendergast G.C. and Muller A.J. Structure Based Development of Phenylimidazole-Derived Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 4968-4977.
- 115 Gogoia A., Sarmaha G., Dewana A., Bora U. Unique copper–salen complex: an efficient catalyst for N-arylations of anilines and imidazoles at room temperature // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 31-35.
- 116 Singh G., Girdhar S., Khullar S. and Mandal S.K Imidazolyl-substituted silatranes derived from triethanolamine and tris(isopropanol)amine: syntheses and structural characterization // *J. of Coord. Chem.* – 2015. – V. 68. – P. 875-894.
- 117 Kiyomori A., Marcoux J.-F., Buchwald S.L. An Efficient Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Imidazoles // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40. – P. 2657-2660.

- 118 Ю.А. Брылева, К.С. Маренин Синтез, строение и люминесцентные свойства комплексов цинка(II), меди(II), палладия(II) на основе хиральных терпенсодержащих α -аминокислот. // *Кластер конференций по органической химии "ОргХим-2016", XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии. Тезисы докладов.* – 2016. – С. 64.
- 119 Shigeki Y., Chikara H., Ryuzo Y., Ichiro C. Method for the Racemisation of Optically Active Amino Acids. // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 843-846.
- 120 Marenin K.S., Gatilov Yu.V., Agafontsev A.M., Tkachev A.V. Stereoselectivity of formation of monoterpene – Amino acids hybrid molecules in the reaction of monoterpene nitroso chlorides with α -amino acid derivatives // *Steroids* – 2016. (In Press. Available online. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.016>)
- 121 Shumilova, T.; Marenin, K.; Agafontsev, A.; Tkachev, A. New Approaches to Chiral Heteroatomic Auxiliaries from monoterpenes. // *Chemische Listy* – 2014. – V. 108. – P. s141.
- 122 Маренин К.С., Агафонцев А.М. Взаимодействие нитрозохлоридов монотерпенов с хиральными аминокислотами // *Тезисы докладов XV молодежной школы-конференции по органической химии.* – 2012. – С. 185.
- 123 Маренин К.С., Агафонцев А.М. Изучение взаимодействия нитрозохлоридов терпенов с хиральными аминокислотами // *Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии». Сборник тезисов.* – 2012. – С. 79.
- 124 Marenin K.S., Agafoncev A.M. Synthesis of Terpene-substituted α -Amino Acids and Their Phosphate Analogues. Reaction Stereoselectivity Investigation // *4th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology". Book of abstracts.* – 2012. – P. 124.
- 125 Маренин К.С., Агафонцев А.М. Синтез терпензамещённых α -аминокислот и их фосфорных аналогов. Изучение стереоселективности реакции. // *IV Всероссийская конференция по органической химии. XVII Молодёжная школа-конференция по органической химии. Сборник тезисов.* – 2015. – С. 87.
- 126 Marenin K.S., Bryleva J.A., Agafontcev A.M. Synthesis of Terpene-substituted α -Amino Acids and Their Phosphate Analogues. Stereoselectivity Investigation // *Proceedings of the national Academy of sciences of Belarus. Chemical series. 23th Conference on Isoprenoids.* – 2016. – №. 3 – P. 94-95.
- 127 Petukhov P.A., Bagryanskaya I.Yu., Gatilov Yu.V., Tkachev A.V. Novel terpen-based chiral bis- α -amino oximes and the corresponding macrocycles: X-ray structure of a

ring- fused 5,7-dioxa-1,4,8,11-tetraazacyclotrideca-3,8-diene derivative // *Mend. Commun.* – 2000. – V. 10. – N. 6. – P. 209-210.

- 128 Бизяев С.Н. Разработка методов синтеза новых хиральных полигетероатомных производных α -замещенных оксимов терпенового ряда: Дис. На соискание ученой степени кандидата химических наук. – Новосибирск., 2012. – 143с.
- 129 Kafarski P., Lejczak B., Biological Activity Of Aminophosphonic Acids. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* – 1991. – V. 63. – P. 193-215.
- 130 Bigge C.F., Drummond J.T., Johnson G., Malone T., Probert A.W. Jr., Marcoux F.W., Coughenour L.L. and Brahce L.J. Exploration of phenyl-spaced 2-amino-(5–9)-phosphonoalkanoic acids as competitive N-methyl-D-aspartic acid antagonists. // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. – P. 1580-1590.
- 131 Gasparini F., Bruno V., Battaglia G., Lukic S., Leonhardt T., et. al. (R,S)-4-Phosphonophenylglycine, a Potent and Selective Group III Metabotropic Glutamate Receptor Agonist, Is Anticonvulsive and Neuroprotective In Vivo. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – V. 290. – N. 1. – P. 1678-1687.
- 132 Huang J. and Chen R. An Overview of Recent Advances on the Synthesis and Biological Activity of α -Aminophosphonic Acid Derivatives // *Heteroatom Chem.* – 2000. – V. 11. – N. 7. – P. 480-492.
- 133 Grembecka J., Mucha A., Cierpicki T. and Kafarski P. The Most Potent Organophosphorus Inhibitors of Leucine Aminopeptidase. Structure-Based Design, Chemistry, and Activity // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – N. 13. – P. 2641-2655.
- 134 Fields E.K. The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1952. – V. 74. – N. 6. – P. 1528-1531.
- 135 Галкин В.И., Зверева Э.Р., Собанов А.А. и Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса в системе диалкилфосфит-бензальдегид-анилин // *ЖОХ* – 1993. – Т. 36. – №. 10. – С. 2224-2227.
- 136 Галкина И.В., Зверева Э.Р., Галкин В.И., Собанов А.А., Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса. 2. Реакция Кабачника-Филдса в системе диалкилфосфит-бензальдегид-циклогексиламин // *ЖОХ* – 1998. – Т. 68. – N. 9. – С. 1453-1456.
- 137 Галкина И.В., Зверева Э.Р., Галкин В.И., Собанов А.А., Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса. 3. Влияние природы карбонильного соединения на кинетические закономерности и механизм реакции Кабачника-Филдса. Объединенный механизм реакции // *ЖОХ* – 1998. – Т. 68. – N. 9. – С. 1457-1464.

- 138 Галкина И.В., Зверева Э.Р., Галкин В.И., Собанов А.А., Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса. 4. Салициловый альдегид в реакции Кабачника-Филдса // *ЖОХ* – 1998. – Т. 68. – N. 9. – С. 1465-1468.
- 139 Галкина И.В., Зверева Э.Р., Галкин В.И., Собанов А.А., Черкасов Р.А. Кинетика и механизм реакции Кабачника-Филдса. 5. Влияние природы гидрофосфорильного соединения на механизм реакции Кабачника-Филдса // *ЖОХ* – 1998. – Т. 68. – N. 9. – С. 1469-1475 .
- 140 Черкасов Р.А. и Галкин В.И. Реакция Кабачника-Филдса: синтетический потенциал и проблема механизма // *Успехи химии* – 1998. – Т. 67. – №. 10. – С. 940-968.
- 141 Матвеева Е.Д., Зефилов Н.С. К вопросу о механизме реакции Кабачника-Филдса: Существует ли механизм «нуклеофильного аминирования» α -гидроксифосфонатов // *Доклады АН* – 2008. – Т. 420. – №. 4. – С. 492-495.
- 142 Keglevich G., Fehervari A. and Csontos I. A study on the Kabachnik-Fields Reaction of Benzaldehyde, Propylamine, and Diethyl Phosphite by In Situ Fourier Transform IR Spectroscopy // *Heteroatom Chem.* – 2011. – V. 22. – N. 5. – P. 599-604.
- 143 Yashin N.V., Villemson E.V., Chemagin A.V., Averina E.B., Kabachnic M.M. and Kuznetsova T.S. Synthesis of Novel α -Aminophosphonates Containing Small Rings // *Synthesis* – 2008. – N. 3. – P. 464-468.
- 144 Kaboudin B. and Nazari R. Microwave-assisted synthesis of 1-aminoalkyl phosphonates under solvent-free conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – P. 8211-8213.
- 145 Yang R., Zhao R., Zhao L., Yun L. and Wang H. An Auto-catalyzed Mannich-Type Reaction for Synthesis of Highly Substituted α -Aminomethylphosphonates // *Synthesis* – 2003., – N. 6. P. 887-893.
- 146 Mu X.-J., Lei M.-Y., Zou J.-P. and Zhang W. Microwave-assisted solvent-free and catalyst-free Kabachnik-Fields reactions for α -amino phosphonates // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – P. 1125-1127.
- 147 Xu F., Luo Y., Wu J., Shen Q. and Chen H. Facile One-Pot Synthesis of α -Amino Phosphonates Using Lanthanide Chloride as Catalyst // *Heteroatom Chem.* – 2006. – V. 17. – N. 5. – P. 389-392.

- 148 Wu J., Sun W., Xia H.-G. and Sun X. A facile and highly efficient route to α -amino phosphonates via three-component reactions catalyzed by $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ or molecular iodine // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – N. 4. – P. 1663-1666.
- 149 Gallardo-Macias R. and Nakayama K. Tin(II) Compounds as Catalysts for the Kabachnik-Fields Reaction under Solvent-Free Conditions: Facile Synthesis of α -Aminophosphonates // *Synthesis* – 2010. – N. 1. – P. 57-62.
- 150 Karimi-Jaberi Z. and Amiri M. One-Pot Synthesis of α -Aminophosphonates Catalysed by Boric Acid at Room Temperature // *Heteroatom Chem.* – 2010. – V. 21. – N. 6. – P. 96-98.
- 151 Jafari A.A., Nazarpour M. and Abdollahi-Alibeik M. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -Catalysed One-Pot Kabachnik-Fields Reaction: A Green Protocol for Three-Component Synthesis of α -Aminophosphonates // *Heteroatom Chem.* – 2010. – V. 21. – N. 6. – P. 397-403.
- 152 Ordonez M., Sayago F.J. and Cativiela C. Synthesis of quaternary α -aminophosphonic acids // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – P. 6369-6412.
- 153 Tibhe G.D., Bedolla-Medrano M., Cativiela C. and Ordonez M. Phenylboronic Acid as Efficient and Eco-Friendly Catalyst for the One-Pot, Three Component Synthesis of α -Aminophosphonates under Solvent-Free Conditions // *Synlett.* – 2012. – N. 23. – P. 1931-1936.
- 154 Thiem J., Meyer B. Untersuchungen zur bestimmung der stereochemie mit hilfe der ^{13}C -H und ^{13}C -P kopplungskonstanten. // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – N. 40. – P. 3573-3576.
- 155 Маренин К.С., Агафонцев А.М. Изучение диастереоселективности реакции Кабачника-Филдса с хиральными терпеноидами в роли аминокомпоненты // *Всероссийская молодежная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии». Сборник тезисов.* – 2012. – С. 80.
- 156 Лазурьевский Г.В., Терентьева И.В., Шамшуринов А.А. Практические работы по химии природных соединений. – М.: Высшая школа, 1961. С. 17.
- 157 Ткачев А.В., Рукавишников А.В. Лабораторная методика получения оксалата амидоксима Δ^3 -карена – Новосибирск: СО АН СССР, Новосибирский институт органической химии, 07.04.1986.
- 158 Тице Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. Пер. с нем. – М.: Мир, 1999. С. 156.

- 159 Кабачник М.И., Мастрюкова Т.А. Межфазный катализ в фосфорорганической химии. – М.: «Эдиториал УРСС», 2002. С. 235.
- 160 Hudlicky M., Hokr J. Alkyl ethers of cyclohexanone oxime // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1949. – N. 40. – P. 561-563.