

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Тульский государственный педагогический университет  
имени Л. Н. Толстого»

*На правах рукописи*



**ЛАРИН**

**Евгений Анатольевич**

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНОСПИРТЫ В РЕГИО-  
И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ МИМЕТИКОВ  
АМИНОГЛИКОЗИДОВ И КАРБОНУКЛЕОЗИДОВ**

Специальность 02.00.03 – *Органическая химия*

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Научный руководитель: доктор химических наук,  
профессор Атрощенко Ю. М.

Тула – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....                                        | 6  |
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                        | 9  |
| ГЛАВА 1. Литературный обзор. Характеристика аминогликозидов и методы их синтеза..... | 14 |
| 1.1. Механизм действия аминогликозидов и бактериальная устойчивость.....             | 16 |
| 1.2. Синтез миметиков аминогликозидов.....                                           | 18 |
| 1.2.1. Аналоги неамина.....                                                          | 18 |
| 1.2.2. Синтез бифункциональных производных аминогликозидов.....                      | 22 |
| 1.2.3. Аналоги паромомицина.....                                                     | 24 |
| 1.2.4. Синтез аминогликозидных конъюгатов.....                                       | 26 |
| 1.2.5. Использование аминокислот в синтезе аналогов аминогликозидов.....             | 27 |
| 1.2.6. Конформационно затрудненные миметики.....                                     | 28 |
| 1.2.7. Принцип саморегенерируемости при модификации аминогликозидов.....             | 30 |
| 1.2.8. Синтез аминогликозидов нового поколения на основе сизомицина.....             | 31 |
| 1.3. Миметики 2-деоксистрептамина.....                                               | 31 |
| 1.3.1. Роль 2-деоксистрептамина в структуре аминогликозидов.....                     | 31 |
| 1.3.2. Синтез изомерных деоксистрептаминов.....                                      | 33 |
| 1.3.3. Миметики 2-деоксистрептамина, содержащие карбоксильные и амидные группы.....  | 35 |
| 1.3.4. Использование спиросоединений в качестве аналогов 2-деоксистрептамина.....    | 36 |
| 1.3.5. Ациклические миметики 2-деоксистрептамина.....                                | 37 |
| 1.3.6. 3,5-диаминопиперидинилтриазины.....                                           | 38 |
| 1.3.7. Аналоги 2-DOS на основе насыщенных гетероциклов.....                          | 38 |
| 1.3.7.1. Производные пиперидина.....                                                 | 38 |
| 1.3.7.2. Производные азепана.....                                                    | 40 |
| 1.3.8. Аминоциклитолы.....                                                           | 41 |
| 1.4. Карбоциклические нуклеозиды.....                                                | 45 |

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.4.1. Природные карбонуклеозиды.....                                                                    | 45 |
| 1.4.2. Синтетические карбонуклеозиды.....                                                                | 46 |
| 1.4.3. Методы синтеза карбонуклеозидов.....                                                              | 47 |
| 1.4.3.1. Методы, основанные на реакциях нуклеофильного замещения и присоединения.....                    | 47 |
| 1.4.3.2. Синтезы гетероциклических оснований из аминоциклоалканов.....                                   | 49 |
| 1.4.3.3. Методы синтеза пятичленных карбоциклов.....                                                     | 50 |
| 1.5. Эпоксидирование аллильных и гомоаллильных производных.....                                          | 51 |
| 1.5.1. Стереоспецифичность реакций эпоксидирования.....                                                  | 51 |
| 1.5.2. Окисление циклических аллиловых спиртов и эфиров.....                                             | 52 |
| 1.5.3. Окисление циклических алкенов, содержащих амидные, уретановые и <i>N</i> -оксидные фрагменты..... | 55 |
| 1.5.4. Каталитическое эпоксидирование аллиловых спиртов.....                                             | 56 |
| 1.5.5. Эпоксидирование циклических гомоаллиловых производных.....                                        | 58 |
| 1.5.6. Эпоксидирование циклических аллиламинов.....                                                      | 60 |
| 1.6. Реакции раскрытия эпоксидов.....                                                                    | 63 |
| 1.6.1. Получение вицинальных аминоспиртов.....                                                           | 63 |
| 1.6.2. Раскрытие эпоксидов спиртами.....                                                                 | 68 |
| 1.6.3. Взаимодействие эпоксидов с уксусным ангидридом, фенолами и пиразолами.....                        | 69 |
| ГЛАВА 2. Получение исходных 3-замещенных циклических алкенов.....                                        | 72 |
| 2.1. Синтез пяти-, шести- и семичленных карбоциклических аллиламинов.....                                | 72 |
| 2.2. Синтез циклоалкенов, содержащих амидную группу.....                                                 | 75 |
| 2.3. Синтез аллиламинов на основе 2,3,4,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -азепина.....                            | 76 |
| 2.4. Использование хиральных природных соединений в синтезе циклических аллиловых спиртов.....           | 79 |
| ГЛАВА 3. Реакции эпоксидирования 3-замещенных циклических алкенов.....                                   | 80 |
| 3.1. Получение эпоксидов из <i>N</i> -замещенных карбоциклических аллиламинов.....                       | 80 |
| 3.2. Получение диастереомерных эпоксидов методом инверсии.....                                           | 86 |

|                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.3. Синтез эпоксидов, содержащих амидные группы.....                                                                                         | 88  |
| 3.4. Синтез (3 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i> )-4,5-окси-3-( <i>N</i> -бензил- <i>N</i> -метиламино)-азепана.....                        | 89  |
| 3.5. Синтез энантиомерных эпоксидов на основе<br>(3 <i>S</i> )-3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ола.....                                       | 94  |
| ГЛАВА 4. Реакции раскрытия карбоциклических эпоксидов.....                                                                                    | 96  |
| 4.1. Синтез аминоклопентанолов на основе <i>N</i> -замещенных (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>SR</i> )-1,2-<br>эпокси-3-аминоклопентанов..... | 96  |
| 4.2. Синтез тризамещенных циклопентанов, содержащих карбоксильную и<br>амидную группы.....                                                    | 112 |
| 4.3. Раскрытие <i>N,N</i> -дизамещенных (1 <i>RS</i> ,2 <i>SR</i> ,3 <i>RS</i> )-1,2-эпокси-3-амино-<br>циклопентанов.....                    | 116 |
| 4.4. Синтез аминоклогексанолов на основе <i>N</i> -замещенных 1,2-эпокси-3-<br>аминоклогексанов.....                                          | 123 |
| 4.5. Реакции раскрытия <i>N</i> -замещенных 1,2-эпокси-3-аминоклогептанов.....                                                                | 129 |
| 4.6. Синтез аминоспиртов на основе азепана.....                                                                                               | 145 |
| ГЛАВА 5. Синтез хиральных аминоспиртов.....                                                                                                   | 148 |
| 5.1. Кинетическое расщепление энантиомеров (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> )-3-(бензиламино)-<br>циклопентан-1,2-диола.....            | 148 |
| 5.2. Синтез хиральных 3,4,5-тризамещенных тетрагидро-2 <i>H</i> -пиранов.....                                                                 | 153 |
| ГЛАВА 6. Оценка биологической активности соединений, полученных на основе<br>синтезированных аминоспиртов.....                                | 158 |
| 6.1. Изучение антибактериальной активности замещенных аминоспиртов.....                                                                       | 158 |
| 6.2. Исследование ингибирования активации STAT3 HepG2.....                                                                                    | 159 |
| 6.3. Исследование ингибирования киназ FLT3, KIT и PDGFR.....                                                                                  | 159 |
| 6.4. Исследование ингибирования сигнального пути Wnt.....                                                                                     | 160 |
| ГЛАВА 7. Экспериментальная часть.....                                                                                                         | 161 |
| 7.1. Реагенты и оборудование.....                                                                                                             | 161 |
| 7.2. Синтез исходных алкенов.....                                                                                                             | 162 |
| 7.3. Реакции эпексидирования.....                                                                                                             | 173 |
| 7.3.1. Синтез 3-замещенных 1,2-эпоксициклоалканов.....                                                                                        | 173 |



|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.3.2. Инверсия эпоксидов.....                                                                                                      | 180 |
| 7.3.3. Синтез эпоксидов, содержащих амидную группу.....                                                                             | 182 |
| 7.3.4. Эпоксидирование 4-замещенных 2,3,4,7-тетрагидро-1 <i>H</i> -азепинов....                                                     | 184 |
| 7.3.5. Эпоксидирование 3-замещенных 3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиранов.....                                                            | 185 |
| 7.4. Реакции раскрытия эпоксидов в условиях кислотного катализа.....                                                                | 186 |
| 7.5. Реакции раскрытия эпоксидов <i>N</i> -нуклеофилами в присутствии<br>Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ×6H <sub>2</sub> O..... | 191 |
| 7.6. Реакции раскрытия эпоксидов <i>N</i> - и <i>O</i> -нуклеофилами в присутствии<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....         | 203 |
| 7.7. Синтез карбонитрилов и их дальнейшая модификация.....                                                                          | 219 |
| 7.8. Разделение энантиомеров (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> )-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-<br>диола.....                 | 228 |
| 7.9. Получение аминспиртов для параллельного синтеза.....                                                                           | 230 |
| 7.10. Общие методики синтеза комбинаторных библиотек<br>соединений.....                                                             | 244 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                                                     | 247 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                                                              | 248 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....                                                                                                                     | 272 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|       |                                                                  |
|-------|------------------------------------------------------------------|
| 2-DOS | 2-деоксистрептамин                                               |
| HIV   | вирус иммунодефицита человека                                    |
| RRE   | элемент, отвечающий на связывающий рибонуклеиновую кислоту белок |
| APH   | аминогликозидфосфотрансфераза                                    |
| MIC   | минимальная ингибирующая концентрация                            |
| ANT   | аминогликозиднуклеотидилтрансфераза                              |
| AAC   | аминогликозидацетилтрансфераза                                   |
| Ns    | нитробензолсульфонил                                             |
| Ts    | тозил                                                            |
| Ac    | ацетил                                                           |
| Boc   | <i>трет</i> -бутоксикарбонил                                     |
| PMB   | <i>n</i> -метоксибензил                                          |
| Ms    | метансульфонил                                                   |
| Hal   | галоген                                                          |
| LG    | уходящая группа                                                  |
| DMSO  | диметилсульфоксид                                                |
| mCPBA | <i>m</i> -хлорпербензойная кислота                               |
| TBS   | <i>трет</i> -бутилдиметилсилил                                   |
| acac  | ацетилацетонат                                                   |
| TBHP  | <i>трет</i> -бутилгидропероксид                                  |
| DMDO  | диметилдиоксиран                                                 |
| TMS   | триметилсилил                                                    |
| CSA   | камфорсульфоновая кислота                                        |
| Kt    | катализатор                                                      |
| TEA   | триэтиламин                                                      |
| DCM   | дихлорметан                                                      |
| DDQ   | 1,3-дихлоро-5,6-дициано- <i>n</i> -бензохинон                    |

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| salen     | <i>N,N'</i> -бис(салицилиден)этилендиамин                                           |
| MTBE      | метилтретбутиловый эфир                                                             |
| dppf      | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен                                                    |
| NBS       | <i>N</i> -бромосукцинимид                                                           |
| COSY      | корреляционная спектроскопия                                                        |
| NOESY     | спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера                                          |
| HSQC      | гетероядерная одноквантовая корреляция                                              |
| HMBC      | гетероядерная многосвязная корреляция                                               |
| DEPT      | неискаженное усиление переноса поляризации                                          |
| DBU       | 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен                                                   |
| TFA       | трифторуксусная кислота                                                             |
| LCMS      | жидкостная хромато-масс-спектрометрия                                               |
| TBTU      | <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)уроний<br>тетрафторборат |
| CDI       | 1,1'-карбонилдиимидазол                                                             |
| EDC       | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид                                          |
| DCC       | <i>N,N'</i> -дициклогексилкарбодиимид                                               |
| Bz        | бензоил                                                                             |
| Py        | пиридин                                                                             |
| STAB      | триацетоксиборогидрид натрия                                                        |
| THF       | тетрагидрофуран                                                                     |
| HPLC      | высокоэффективная жидкостная хроматография                                          |
| <i>ee</i> | энантиомерный избыток                                                               |
| STAT      | сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции                                     |
| FLT3      | рецепторная тирозинкиназа, регулирующая сохранение<br>стволовых клеток              |
| c-KIT     | ген, кодирующий рецептор фактора роста тучных/стволовых<br>клеток                   |
| PDGFR     | рецептор тромбоцитарного фактора роста                                              |

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| APCI | химическая ионизация при атмосферном давлении |
| HRMS | масс-спектрометрия высокого разрешения        |
| ESI  | ионизация электрораспылением                  |
| DMAP | <i>N,N</i> -диметиламинопиридин               |
| тРНК | транспортная рибонуклеиновая кислота          |
| ДНК  | дезоксирибонуклеиновая кислота                |
| КП   | корреляционный пик                            |
| КССВ | константа спин-спинового взаимодействия       |
| ТГФ  | тетрагидрофуран                               |
| ДМСО | диметилсульфоксид                             |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** С момента открытия первого аминогликозида - стрептомицина (З. А. Ваксман, 1943 г.) и до настоящего времени антибиотики данного типа сохраняют свое значение как наиболее эффективные средства лечения инфекций. Популярность аминогликозидов и их практическая значимость в медицине обусловлены широким спектром антимикробного действия на большинство грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Наиболее распространенным механизмом резистентности к аминогликозидам является продукция устойчивыми бактериями ферментов, дезактивирующих эти антибиотики. В настоящее время известно более 50 энзимов, вызывающих бактериальную дезактивацию аминогликозидов. Более того, прямое использование некоторых аминогликозидов как лекарств может быть сопряжено с трудностями, связанными с их токсичностью и нестабильностью. Эти факторы способствуют развитию области органического синтеза, посвященного разработке новых аналогов аминогликозидов с более простой структурой, но в то же время не уступающих природным (неомицин В) и полусинтетическим (амикацин) аминогликозидам по биологической активности.

Природные аминогликозиды имеют в своем составе 2-деоксистрептамин (2-DOS), присутствие которого играет ключевую роль в характере взаимодействия молекулы с рибосомой. С химической точки зрения синтез 2-DOS миметиков с учетом стереохимии и их дальнейшая модификация представляют собой привлекательную стратегию, направленную на получение биологически активных молекул, в меньшей степени подверженных действию резистентных энзимов. В течение последних нескольких десятилетий усилия ученых были направлены на синтез новых карбо- и гетероциклических аминоспиртов с целью усовершенствования биологических функций и клинической эффективности аминогликозидов.

Большое количество биологически активных соединений содержит фрагмент аминоспирта, что обуславливает высокую значимость данного класса

органических веществ в разработке новых лекарственных препаратов. Так, аминоспирты и циклитолы используются в синтезе карбонуклеозидов, не подверженных действию фосфорилаз и гидролаз. Кроме того, синтетически измененные нуклеозиды могут ингибировать синтез нуклеиновых кислот в клетке, а также блокировать биологические процессы с участием нуклеозидов и нуклеотидов. Разработка новых карбонуклеозидов, а также модифицированных нуклеозидов, в которых фуранозный фрагмент замещен различными алифатическими гетероциклами и ациклическими фрагментами, нацелена на поиск антивирусных (HIV, H1N1) и противораковых препаратов.

**Цель и задачи исследования.** Целью работы является разработка путей стерео- и региоселективного синтеза новых 2-DOS миметиков и карбонуклеозидов на основе циклопентана, циклогексана, циклогептана, азепаана и тетрагидропирана.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

- синтез исходных эпоксидов с заданным стереохимическим строением из соответствующих циклических аллиламинов;
- подбор оптимальных условий раскрытия полученных эпоксидов различными нуклеофилами;
- исследование зависимости региоспецифичности реакций раскрытия эпоксидов от размера карбоцикла, типа катализатора и нуклеофила, ориентации оксиранового цикла и природы азотсодержащего заместителя в исходных эпоксидах;
- применение реакции метатезиса для синтеза циклического аминоспирта на основе азепаана;
- разработка синтеза аминоциклопентанолов, содержащих карбоксильный и амидные фрагменты;
- исследование реакции кинетического расщепления рацематов аминоциклопентанолов через промежуточные оксазолидиноны;
- синтез карбонуклеозидов с заданным пространственным расположением заместителей в карбоцикле;

- синтез хиральных аминоспиртов на основе тетрагидропирана из природного соединения – D-арабинозы.

**Научная новизна.** Изучены особенности раскрытия оксиранового цикла в *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксциклоалканах различными нуклеофилами. Выявлены факторы, влияющие на региоспецифичность данных реакций. Впервые показана возможность протекания перегруппировок с участием азиридиновых интермедиатов в реакциях раскрытия оксиранового цикла замещенных циклопентан- и циклогептаноксидов. Разработаны синтетические методы по разделению полученных смесей региоизомеров.

Показана эффективность применения реакции метатезиса для синтеза аминоспиртов на основе азепана, имеющих две точки варьирования. Исследована реакция эпоксидирования *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата. Установлено, что данная реакция сопровождается перегруппировкой, приводящей к миграции замещенной аминогруппы в положение 6.

Исследованы реакции внедрения карбоксильной функции в циклопентановый остов, в результате чего показана возможность синтеза замещенных циклопентанов, имеющих три заместителя различной природы (аминогруппа, гидроксильная и карбоксильная группы).

Впервые проведено изучение реакций раскрытия хирального (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола, синтезированного из D-арабинозы. Также показано, что существует возможность эффективного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола.

**Практическая значимость работы.** Разработаны удобные методики регио- и стереоселективного синтеза различных диастереомерных и хиральных циклических аминоспиртов, позволяющие масштабировать процесс их получения. Биологические тесты показали, что ряд синтезированных соединений обладает определенным потенциалом активности по отношению к грамположительным (*S. aureus*) и грамотрицательным бактериям (*A. baumannii*, *E. coli* и *P. aeruginosa*),

ингибирующего действия на активацию фосфопротеина STAT3 в ядре HepG2 (рак печени), ингибирования киназ FLT3, KIT и PDGFR (лейкемия и различные опухоли) и сигнального пути Wnt (опухолевый рост). Метод синтеза хиральных аминспиртов с применением реакций эпоксициклирования и природных моносахаридов является перспективным направлением в получении новых аминспиртов и соединений на их основе.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В работе применялись общепринятые методы синтеза. Для установления структуры синтезированных соединений использовались методы ЯМР спектроскопии, ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии и рентгеноструктурный анализ.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- стереоселективные методы синтеза *N*-замещенных 3-амино-1,2-эпоксициклоалканов и инверсии полученных эпоксидов;
- факторы, влияющие на региоспецифичность реакций раскрытия исследуемых эпоксидов *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, а также исследование перегруппировок при раскрытии оксиранового цикла;
- синтез *N*-замещенного 2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-4-амин и исследование реакции эпоксициклирования данного субстрата;
- особенности получения тризамещенных аминоциклопентанов, содержащих карбоксильную и амидную группы;
- результаты кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)цикло-пентан-1,2-диола;
- использование D-арабинозы в синтезе хиральных аминспиртов на основе тетрагидропирана;
- анализ особенностей строения синтезированных соединений методами ЯМР спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и рентгеноструктурного анализа.

**Степень достоверности результатов.** Структуры всех полученных соединений подтверждены совокупностью данных ЯМР спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Структура и конфигурация ряда аминспиртов



установлена с помощью двумерной ЯМР спектроскопии (COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC-DEPT  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  и HMBC  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ ). Структуры двух соединений доказаны методом рентгеноструктурного анализа

**Апробация работы.** Результаты работы были доложены на XIII Всероссийской молодежной научной конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), XIV Научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов, студентов (Новомосковск, 2012), XV Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), III Международной научно-практической конференции «Теория и практика актуальных исследований» (Краснодар, 2013), VI International scientific-practical conference «The strategies of modern science development» (North Charleston, 2014), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 работ: 4 статьи в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 6 тезисов докладов на конференциях.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа представлена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 224 наименования. Первая глава посвящена различным подходам к синтезу миметиков аминогликозидов и карбонуклеозидов. В последующих главах изложены результаты экспериментальных исследований и их обсуждение.

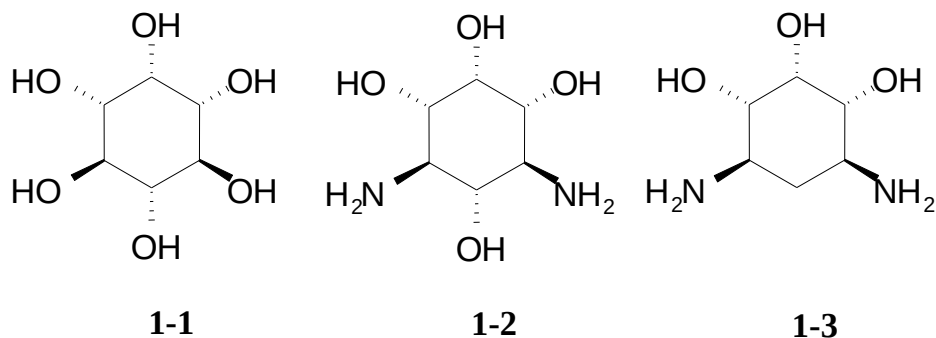
Диссертационное исследование выполнено в ООО «Новые научные технологии» и на кафедре химии ТГПУ им. Л. Н. Толстого.

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### ХАРАКТЕРИСТИКА АМИНОГЛИКОЗИДОВ И МЕТОДЫ ИХ СИНТЕЗА

Аминогликозиды являются гидрофильными молекулами, состоящими из центрального фрагмента – аминоциклитола, соединенного с одной или несколькими молекулами аминосахарида псевдогликозидными связями [1]. Природные соединения данного типа и их некоторые полусинтетические аналоги являются клинически важными антибиотиками.

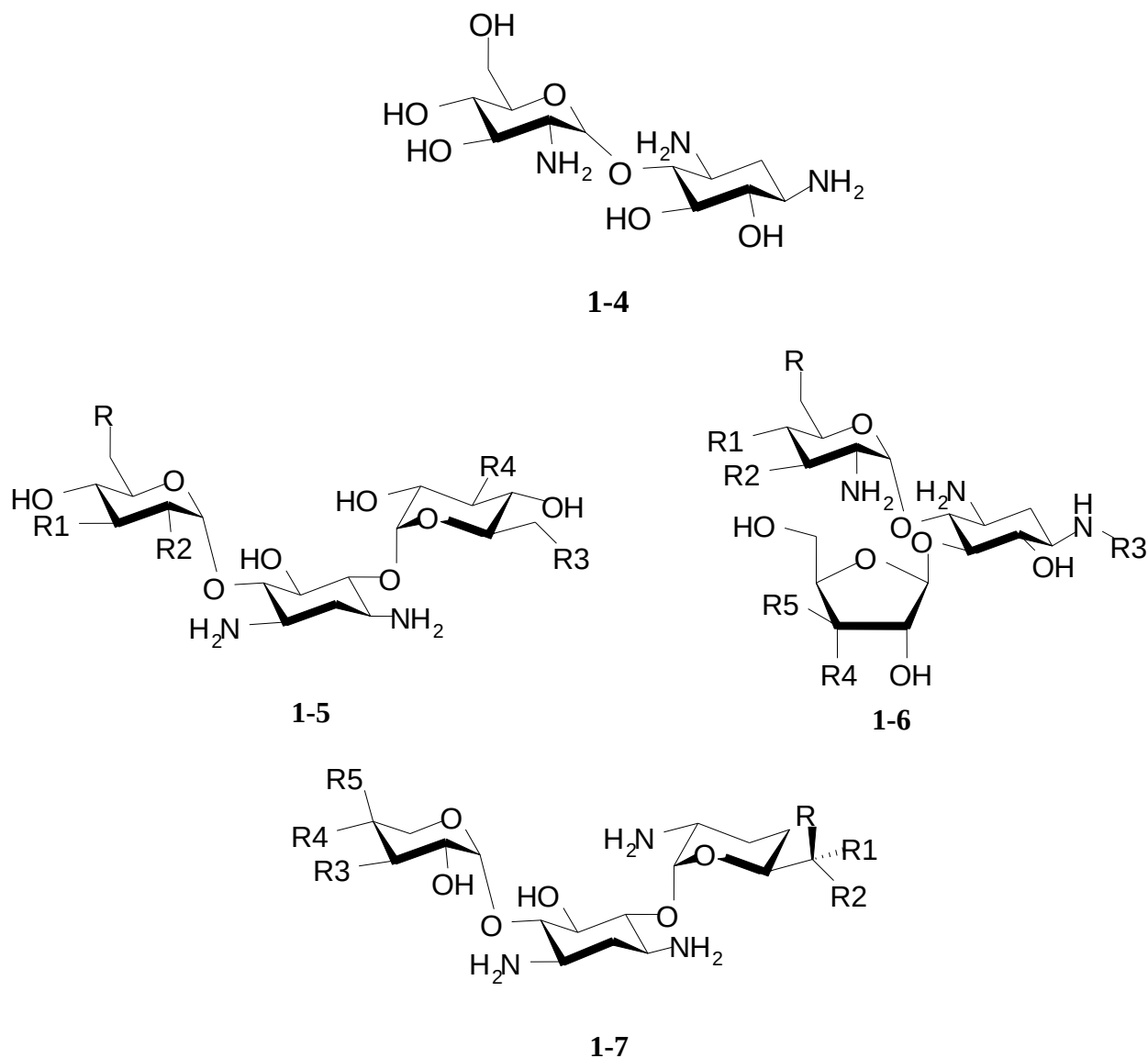
Аминогликозиды могут быть поделены на группы в зависимости от структуры и типа замещения аминоциклитольного ядра, являющегося производным инозитола **1-1** (рис. 1.1). Исторически первым антибиотиком аминогликозидного типа является стрептомицин, который имеет в своем составе замещенный стрептамин **1-2**, однако, количество аминогликозидов, содержащих этот фрагмент, невелико.



**Рис. 1.1.** Аминоциклитольные ядра аминогликозидов

Большинство аминогликозидов содержит 2-деоксистрептамин (2-DOS) **1-3** в качестве центрального фрагмента. Антибиотики данного типа были получены биосинтетически из паромамина **1-4** (рис. 1.2). В свою очередь, эти соединения подразделяются на канамицины **1-5**, неомицины **1-6** и гентамицины **1-7**, отличающиеся характером замещения 2-DOS. Представители подгруппы канамицинов состоят из 4,6-дизамещенных производных 2-DOS, 3-аминоглюкозы и 2-аминоглюкозы. Неомицины содержат одну или две молекулы гексозы и одну

молекулу фуранозы, связанных с 2-DOS в положениях 4 и 5, причем терминальные аминогруппы связаны исключительно с молекулами гексоз.



**Рис. 1.2.** Антибиотики на основе 2-деоксистрептамина

Гентамицины состоят из 4,6-дизамещенных молекул 2-DOS и двух молекул гексозы, которые могут содержать алифатические заместители. Большинство аминогликозидов, которые используются на практике в качестве антибиотиков, принадлежат к группе веществ, полученных на основе паромамина **1-4**. Остальные полусинтетические аминогликозиды объединяют в третью группу, которая представлена гигромицинами **1-8**, апрамицинами **1-9** и различными псевдодисахаридами, в частности, спектиномицинами **1-10** (рис. 1.3). Гигромицины и апрамицины также содержат фрагмент 2-DOS в качестве ядра,

замещенного в положении 5 и 4 соответственно. Псевдодисахариды (спектиномицины, фортимицины, истамицины, спорамицины) содержат различные замещенные инозитолы и фрагменты гексоз [2]. Данные аминогликозиды не обладают важным фармацевтическим значением за исключением спектиномицина, содержащего актинамин в качестве инозитольного ядра [3].

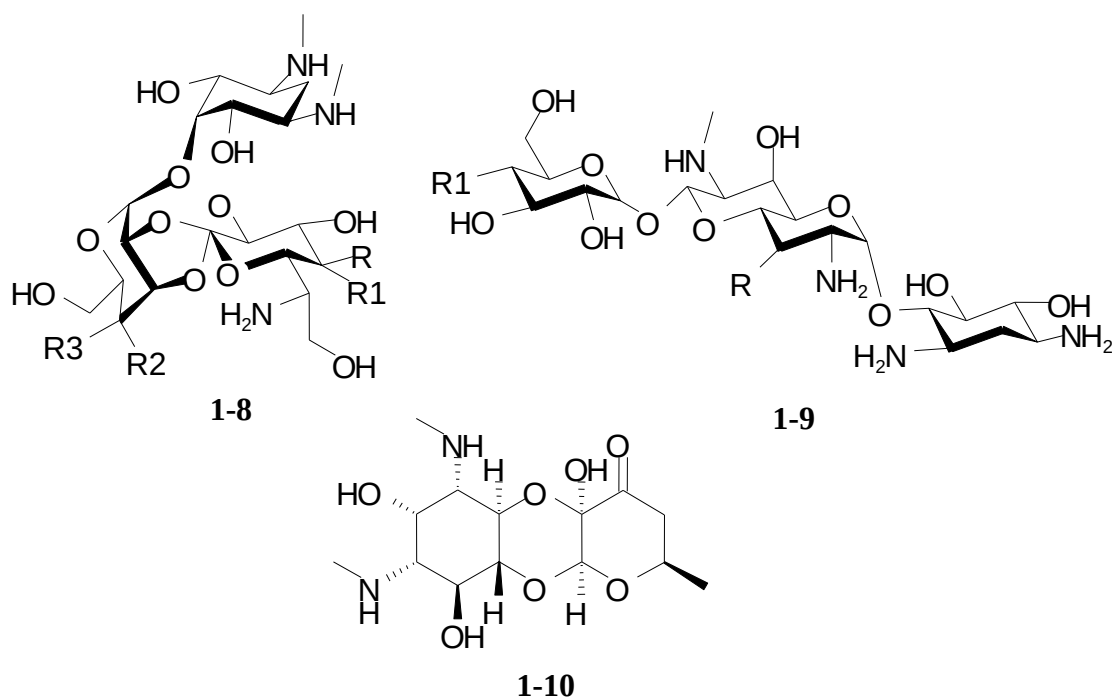


Рис. 1.3. Структура псевдодисахаридов

### **1.1. Механизм действия аминогликозидов и бактериальная устойчивость**

Среди всех мишеней РНК рибосома является самой распространенной, и подавляющее большинство антибактериальных препаратов проявляет активность в модулировании функций рибосомы, включая ее способность распознавать транспортную РНК. Рибосома является идеальной мишенью для антибиотиков по причине ее исключительной роли в синтезе белков и высокой численности рибосомных РНК в клетке [4]. Прокариотная рибосома состоит из двух субъединиц, 30S и 50S, которые составляют до 65% от всех РНК клетки. В 30S

субъединице 16S рибосомная РНК формирует А-сайт, в котором связываются транспортные РНК. 30S субъединица контролирует поступление нужной тРНК в А-сайт рибосомы в процессе синтеза полипептида, а 50S субъединица катализирует образование полипептидных связей [5]. Если присутствует нужная тРНК, то два адениновых остатка (A1492 и A1493) выступают из спирали (открытая форма), в результате чего нужная нуклеиновая кислота встраивается в полипептид [6; 7]. В настоящее время А-сайт является наиболее изученной мишенью для биологически активных веществ, взаимодействующих с РНК. Это обусловлено важной ролью А-сайта в безукоризненной проверке точности трансляции генетического кода.

После проникновения аминогликозида в клетку он связывается с рецепторами на 30S субъединице бактериальной рибосомы, вызывая неправильное чтение кода информационной РНК [8]. Аминогликозиды взаимодействуют с А-сайтом и вынуждают его перейти в открытую форму, что приводит к распознаванию несоответствующих тРНК и включению не тех аминокислот в белок.

В виду того, что молекулы РНК отрицательно заряжены, наличие электростатических взаимодействий является необходимым условием для связывания гибких и поликатионных молекул аминогликозидов с нуклеиновыми кислотами. Недавно было показано, что неомицин и некоторые другие аминогликозиды могут взаимодействовать с другими нуклеиновыми кислотами, включая ДНК и РНК триплексы, некоторые рибозимы и гибридные нуклеиновые кислоты [9]. Таким образом, способность аминогликозидов значительно усиливать степень связывания с РНК за счет электростатического взаимодействия влечет за собой снижение эффективности селективного распознавания клеток и появление нежелательных побочных эффектов.

Наряду с электростатическими взаимодействиями между отрицательно заряженными остовами РНК и положительно заряженными аминогруппами, аминогликозиды связываются с РНК посредством водородных связей, возникающих между амино- и гидроксогруппами молекул аминогликозидов и

основаниями в составе РНК [10]. Характер взаимодействия аминогликозидов с РНК также зависит от конформационной адаптации молекулы аминогликозида [11], что подтверждает влияние пространственного строения молекулы на степень связывания. Присутствие гликозидных связей подразумевает наличие множества конформаций, позволяющих аминогликозидам пространственно приспособляться к различным мишеням РНК. Таким образом, разработка малых молекул, специфически взаимодействующих с РНК, сопряжена с большим объемом экспериментальных исследований.

Основным механизмом устойчивости к антибиотикам аминогликозидного ряда является их структурная модификация внутриклеточными энзимами [12]. Существует три класса энзимов, разрушающих аминогликозиды: ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы и аденилилтрансферазы. Ацетилтрансферазы модифицируют аминогликозиды путем ацилирования аминогрупп, а фосфотрансферазы и аденилилтрансферазы действуют на гидроксильные группы молекулы аминогликозида. При этом меняется структура молекулы антибиотика, что не позволяет ему связываться с бактериальной рибосомой. Как следствие, аминогликозид не ингибирует синтез белка, и клетка сохраняет жизнеспособность [13].

Инактивирующие энзимы кодируются плазмидными генами, поэтому широкое распространение устойчивости, переносимой плазмидами, существенно ограничивает использование аминогликозидов [14]. Благодаря наличию боковых заместителей, амикацин является наиболее устойчивым к действию бактериальных энзимов [15].

## ***1.2. Синтез миметиков аминогликозидов***

### *1.2.1. Аналоги неамина*

Неамин **1-11** (4-*O*-(2,6-диамино)-2,6-дидеокси- $\alpha$ -D-глюкопиразонил)-2-деоксистрептамин) является общим псевдодисахаридным ядром для некоторых

аминогликозидов (неомицин, рибостамицин, канамицин В и др.), поэтому неамин был выбран в качестве субстрата для введения различных заместителей при поиске новых потенциальных антибиотиков (рис. 1.4).

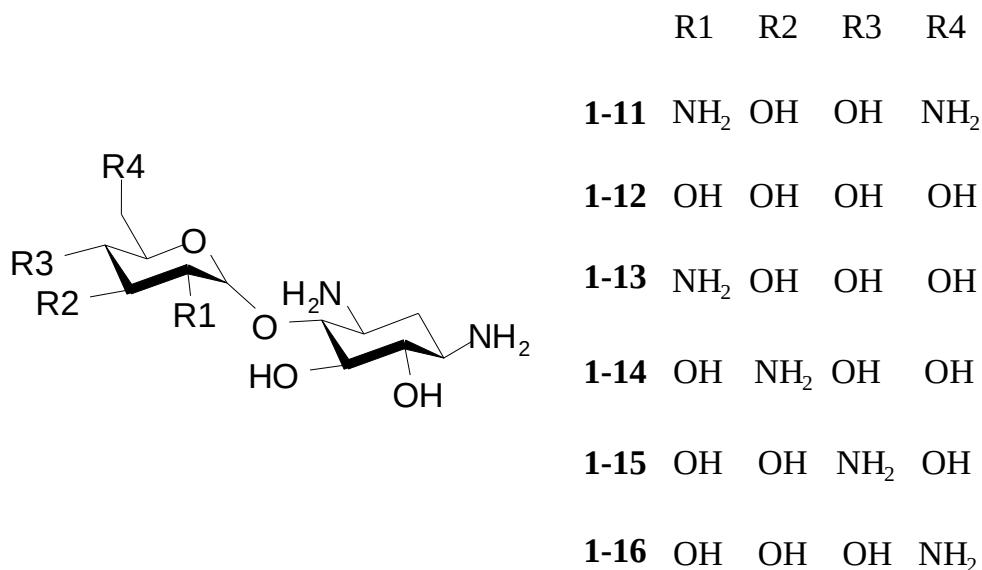
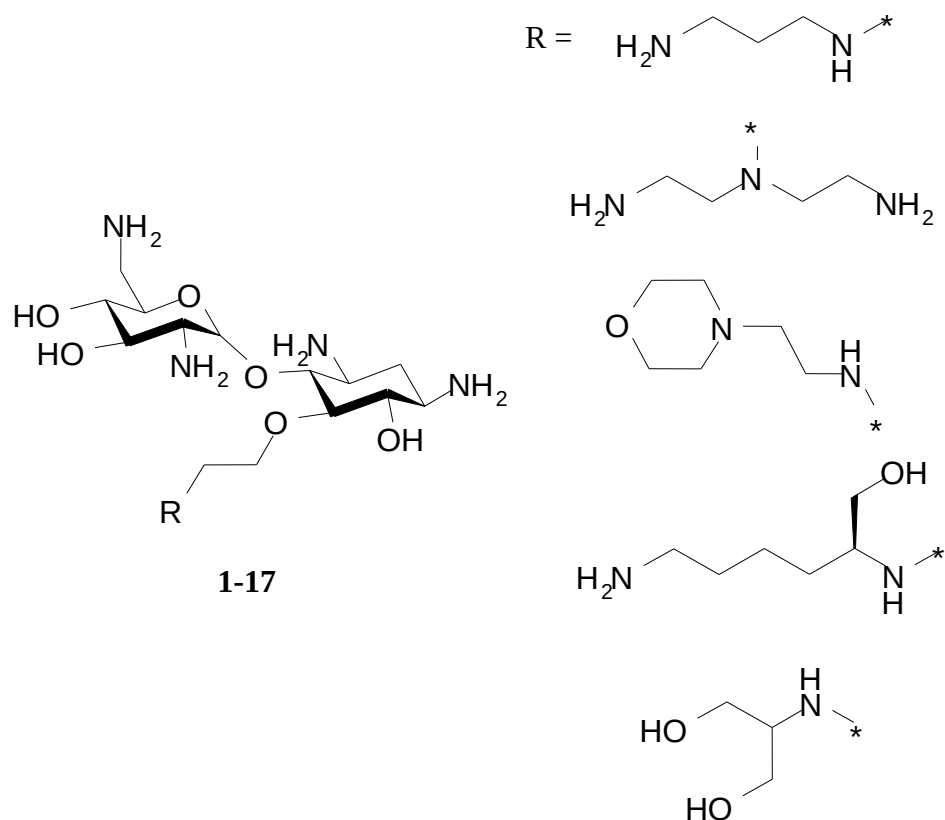


Рис. 1.4. Миметики неамина

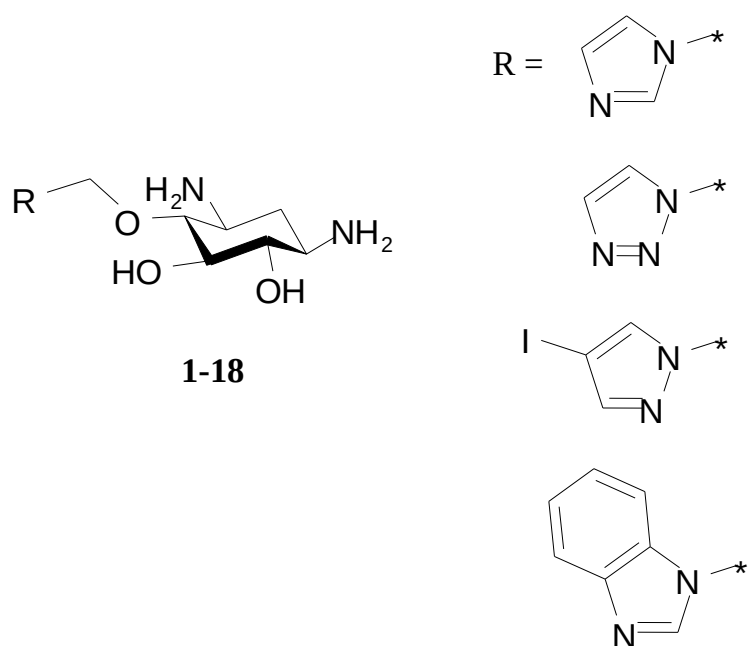
Для изучения этого фрагмента был синтезирован ряд псевдодисахаридов **1-11-16**, различающихся расположением аминогрупп. Наиболее активным соединением оказался неамин **1-11**. Биологические тесты показали, что производные **1-17** (рис. 1.5), содержащие амины в боковой цепи, в 10-20 раз эффективнее связываются с РНК по сравнению с неамином **1-11** [16].

Однако, несмотря на усиление связывания с РНК, некоторые аналоги проявили меньшую антибактериальную активность. С другой стороны, в случае диаминоалкильных заместителей, содержащих гидроксильные группы, активность возрастала, возможно, за счет улучшения проницаемости клетки.

Динг и коллеги показали, что замена аминосахаридной части молекулы неамина **1-11** на различные ароматические гетероциклические фрагменты позволила получить производные **1-18** (рис. 1.6), в некоторых случаях проявившие более эффективное связывание с РНК [17].



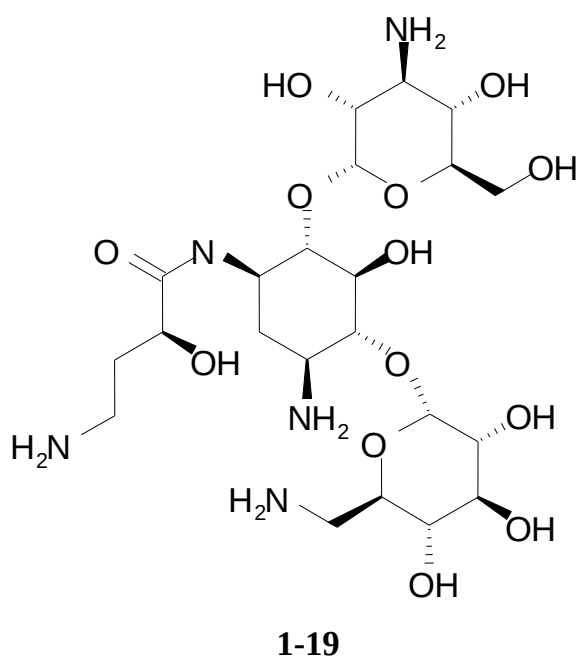
**Рис. 1.5.** Производные неамина, содержащие боковую цепь



**Рис. 1.6.** Производные неамина с гетероциклическими фрагментами

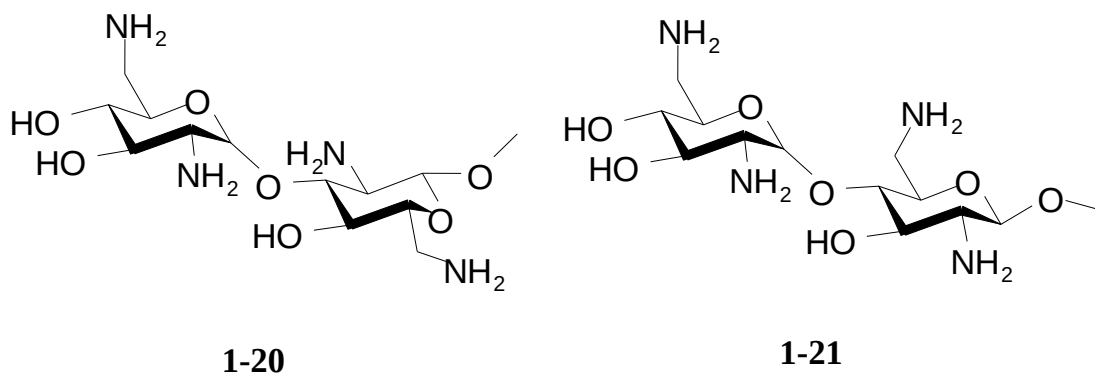


Наиболее результативной модификацией неамина был синтез амикацина **1-19**, последнего из антибиотиков аминогликозидного типа, введенных в клиническую практику в 1990 г (рис. 1.7). До настоящего времени этот антибиотик является аминогликозидом, наиболее устойчивым к модифицирующим энзимам. Предполагается, что его аминогидроксibuтирильный заместитель создает стерические затруднения при взаимодействии с резистентными энзимами [18].



**Рис. 1.7.** Структура амикацина

Некоторые группы исследователей предприняли попытки синтезировать дисахариды в качестве миметиков неамина **1-11**, содержащие различное количество аминогрупп, с целью нивелирования подверженности этих соединений ферментативной модификации [19; 20]. Дисахариды **1-20** и **1-21**, имеющие в своем составе по 4 аминогруппы, проявили характер связывания с РНК, сходный с неамином **1-11** (рис. 1.8).



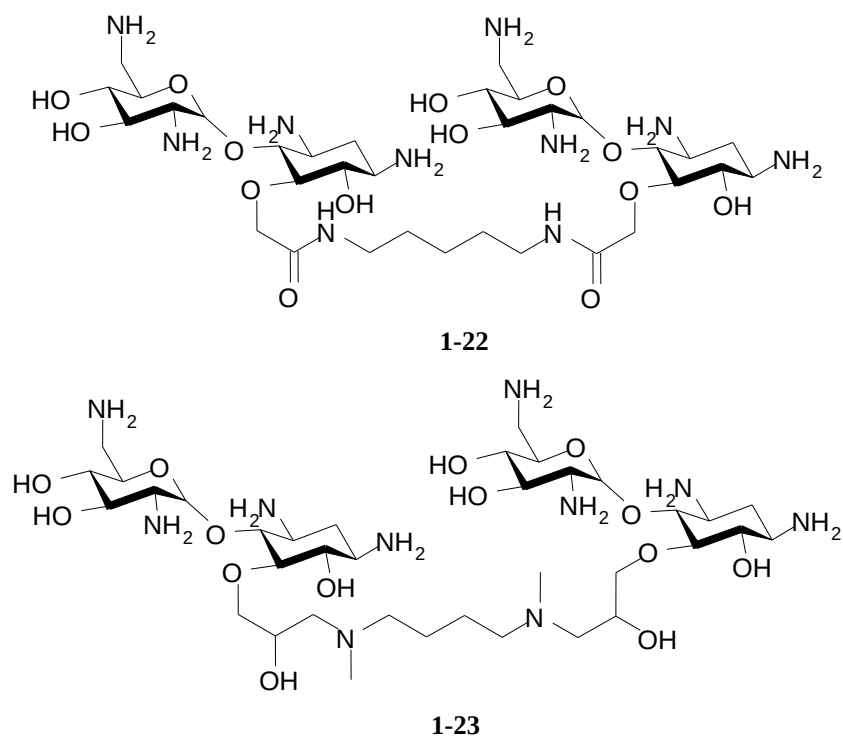
**Рис. 1.8.** Миметики неамина на основе дисахаридов

Эти эксперименты позволили рассматривать данный тип соединений в качестве эффективных аналогов аминогликозидов. Авторами также было установлено, что увеличение числа фрагментов сахара в молекулах олигоаминосахаридов не привело к улучшению результатов [19].

### *1.2.2. Синтез бифункциональных производных аминогликозидов*

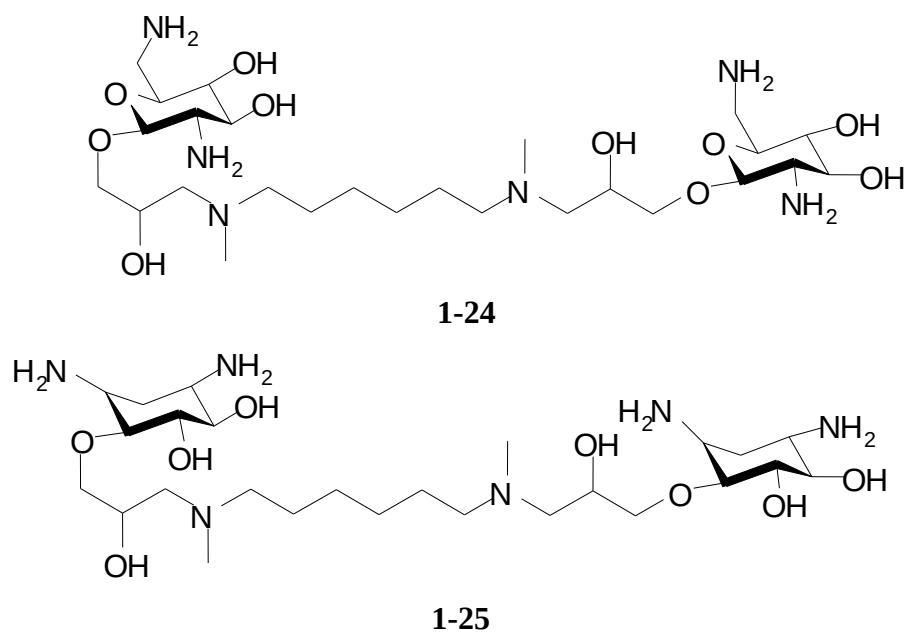
Разработка синтетических и полусинтетических миметиков аминогликозидов, не теряющих биологические свойства, но позволяющих избежать модификации существующими энзимами, является важным этапом в борьбе с бактериями, выработавшими лекарственную устойчивость. Пытаясь решить эту проблему, Вонг и его коллеги синтезировали набор бифункциональных аминогликозидов путем димеризации неамина **1-11** [21]. Выбор неамина в качестве субстрата был обусловлен тем, что он является минимальным фрагментом молекулы аминогликозида, сохраняющим активность по отношению к бактериям. Было показано, что димеры **1-22** и **1-23** сильнее связываются с А-сайтом РНК по сравнению с неамином, причем этому способствовало наличие линкера между двумя фрагментами неамина (рис. 1.9).

Эта гипотеза была подтверждена при исследовании соединений, содержащих более гибкие и гидрофильные аминспиртовые линкеры. Хи и коллеги предприняли попытку использовать похожий ациклический линкер для соединения двух фрагментов аминоглюкоз или 2-DOS [22].



**Рис. 1.9.** Представители бифункциональных аминогликозидов

Соединения **1-24** и **1-25** продемонстрировали лучшее связывание с РНК по сравнению с неамином **1-11**, однако уступали по этой характеристике димерам. Эти опыты показали, что димеризация веществ с низкой степенью связывания с РНК позволяет получить вещества с более высоким потенциалом связывания (рис. 1.10).



**Рис. 1.10.** Бифункциональные производные неамина, содержащие гибкие линкеры

### 1.2.3. Аналоги паромомицина

Изучая производные паромомицина **1-26** (рис. 1.11), Вестхот и коллеги установили, что гидроксильная группа при C2'' атоме углерода является наиболее подходящей для функционализации [23].

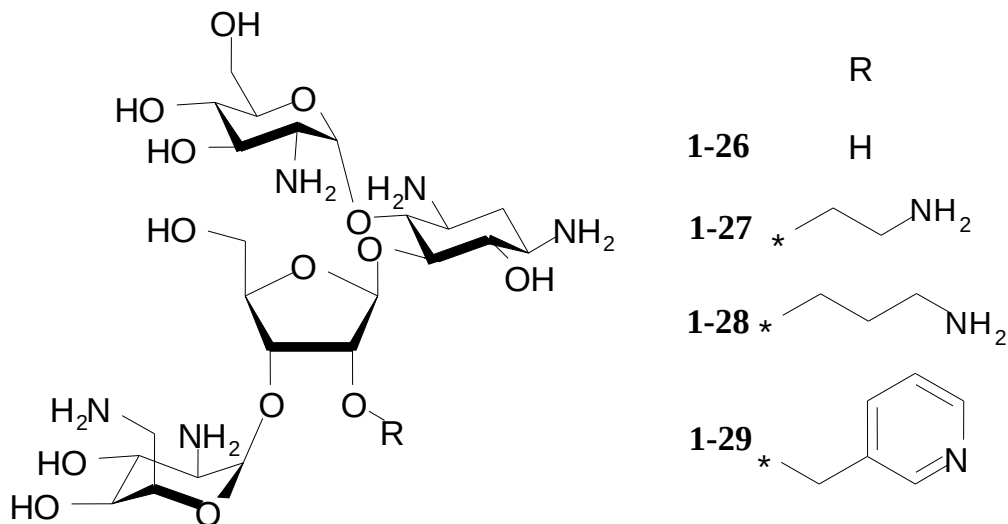
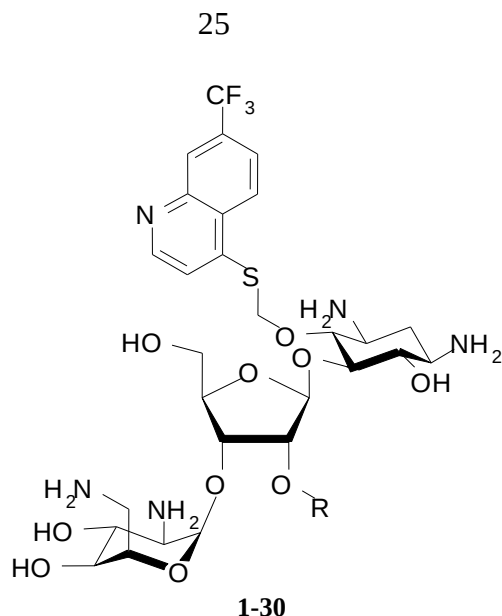


Рис. 1.11. Производные паромомицина

Соединения **1-27-29** проявили биологическую активность, сходную с паромомицином **1-26**, однако, показали другой характер связывания с РНК за счет изменения конформации молекулы и угла вращения β-D-рибофуранозных фрагментов.

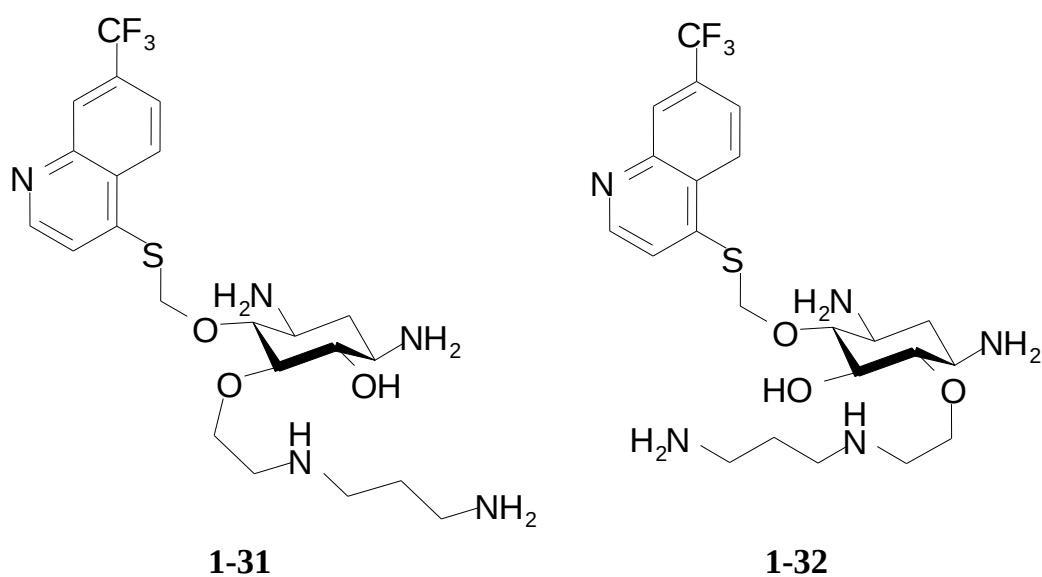
Также были предприняты попытки заменить фуранозные остатки паромомицина на гетероциклические фрагменты [24]. Синтез соединения **1-30** был осуществлен по менее трудоемкой схеме по сравнению с синтезами производных паромомицина, содержащих два фуранозных фрагмента (рис. 1.12). Производное **1-30** проявило более эффективное связывание с РНК по сравнению с такими аминогликозидными антибиотиками, как апрамицин и тобрамицин.

Несмотря на то, что эта работа продемонстрировала эффективность замены фуранозного фрагмента на гетероциклы в плане упрощения синтеза, возникла необходимость функционализации второй карбогидратной системы.



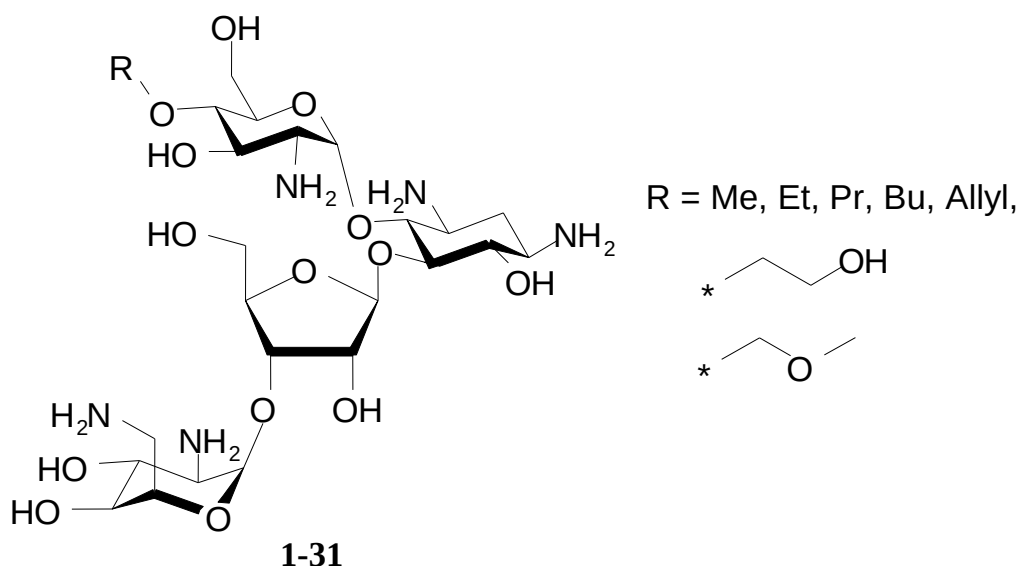
**Рис. 1.12.** Производное паромомицина, содержащее гетероциклический фрагмент

Так, Митава показал, что для модифицированных соединений **1-31** и **1-32** (рис. 1.13), содержащих простые алкиламины в положениях 5 или 6 2-DOS цикла, происходит 30-кратное увеличение степени связывания с РНК по отношению к соединению **1-30** [25].



**Рис. 1.13.** Функционализация паромамина путем введения алкиламинов

Дасча утверждает, что его группа исследователей синтезировала аминогликозиды **1-31** нового поколения путем 4'-алкилирования паромомицина **1-26** (рис. 1.14) [26].

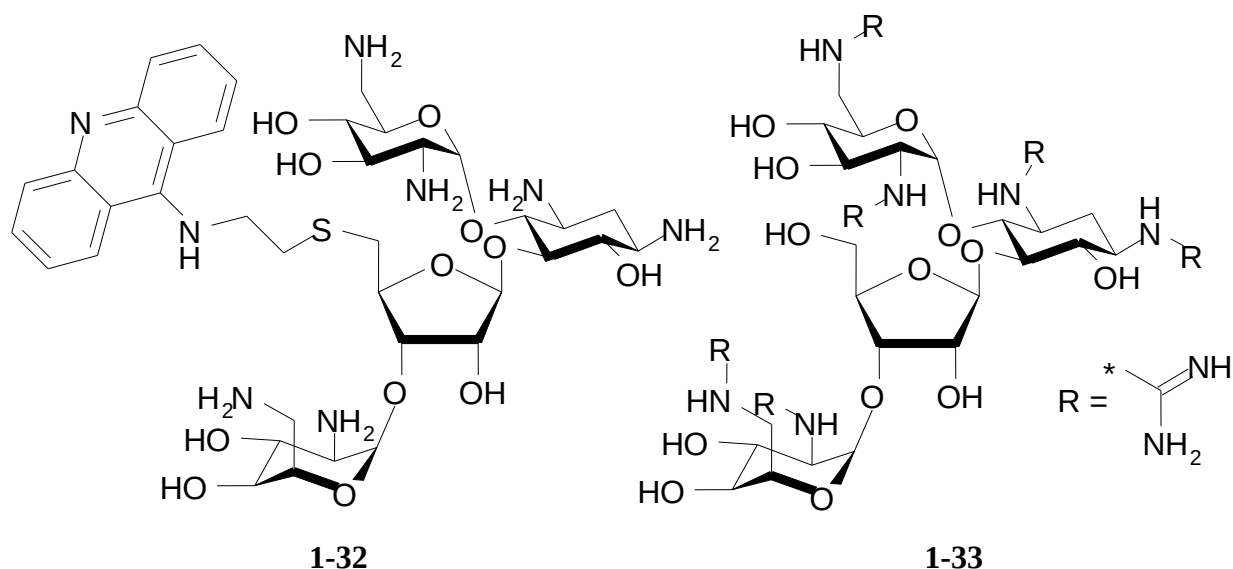


**Рис. 1.14.** Новое поколение производных паромомицина

Авторы провели исследования, направленные на нивелирование одного из самых сильных побочных эффектов при продолжительной терапии антибиотиками аминогликозидного типа – безвозвратной потери слуха.

#### 1.2.4. Синтез аминогликозидных конъюгатов

Большинство миметиков аминогликозидов было получено путем введения дополнительной функциональности в исходные структуры с сохранением аминосахаридных заместителей. Различные ароматические соединения были использованы в этих целях для повышения эффективности аминогликозидов за счет специфического взаимодействия ароматических систем с РНК. Например, было установлено, что конъюгаты неамина **1-11** с акридином, антраценом и пиреном проявляют более сильную (в несколько десятков раз) степень связывания с HIV и РНК по сравнению с неамином [27]. Также были предприняты попытки синтезировать конъюгат **1-32** неомицина В с акридином, который оказался одним из самых эффективных ингибиторов HIVRRE взаимодействия [28], наряду с конъюгатом **1-33** неомицина В и гуанидина (рис. 1.15) [29].



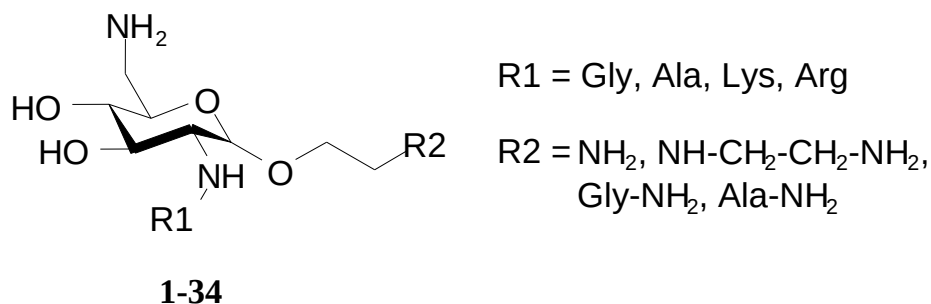
**Рис. 1.15.** Конъюгаты неомицина В

Подавляющее большинство конъюгатов было получено путем модификации только одной функциональной группы в молекулах аминогликозидов, однако, Хьюстон предложил метод так называемой мультимодификации неомицина В [30]. Три цикла в молекуле неомицина В были одновременно функционализированы с использованием реакций Мицунобу и клик-химии.

Известны попытки синтеза конъюгатов аминогликозидов с нуклеотидами с образованием амидных или фосфатных мостиков [31], а также конъюгатов аминогликозидов с другими антибиотиками, такими как хлорамфеникол и линезолид [32].

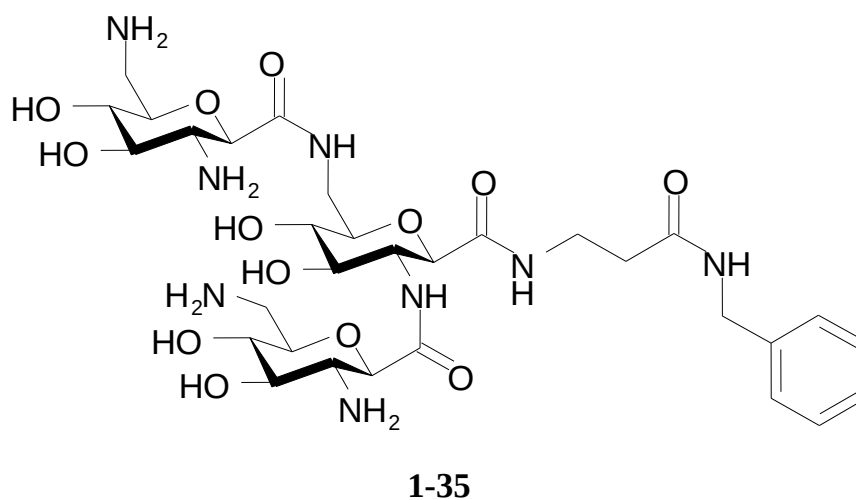
#### 1.2.5. Использование аминокислот в синтезе аналогов аминогликозидов

Некоторые миметики аминогликозидов не содержат 2-DOS цикл в модифицированных структурах. Ряд соединений **1-34** был синтезирован с использованием 1,3-гидроксиаминового фрагмента [33; 34]. Вещества **1-34**, замещенные в R1 и R2 положениях сильноосновными аминокислотами и алкиламинами, оказались активными по отношению к 16S субъединице рибосомной РНК (рис. 1.16).



**Рис. 1.16.** Миметики аминогликозидов на основе аминокислот

Сахаридные аминокислоты с незащищенными аминогруппами представляют новый класс потенциальных аналогов аминогликозидов. Синтез первых олигосахаридных миметиков, таких как **1-35** (рис. 1.17), позволил достигнуть высокую вариативность за счет соединения небольшого числа разных сахаридных аминокислот через амидные связи [35].



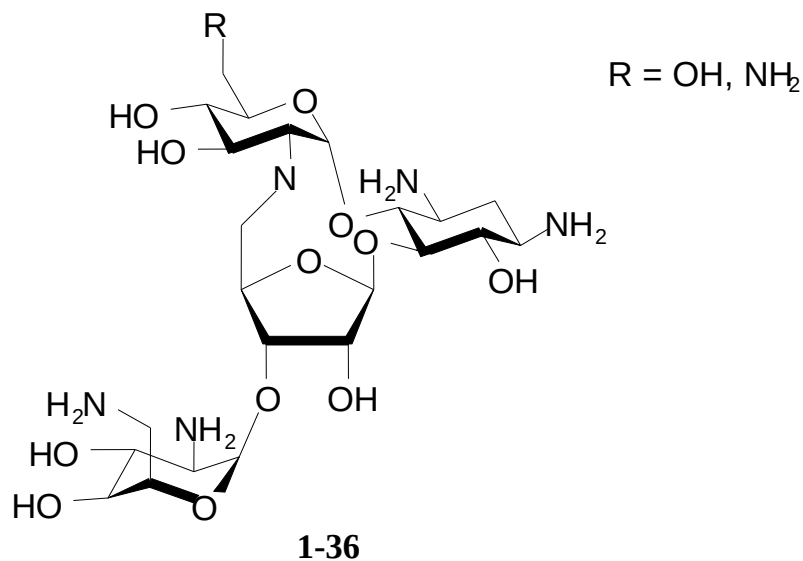
**Рис. 1.17.** Пример олигосахаридного аналога аминогликозидов

### 1.2.6. Конформационно затрудненные миметики

Существует предположение, что отсутствие селективности аминогликозидов к РНК объясняется их конформационной подвижностью, которая позволяет молекуле приспосабливаться к разным сайтам РНК. Тор и коллеги синтезировали конформационно затрудненные производные **1-36**

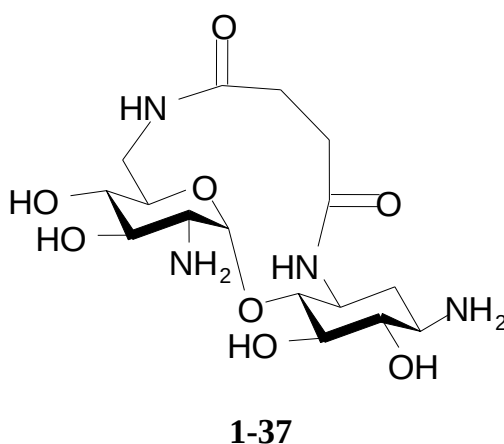


неомицина и паромомицина путем соединения двух циклов аминосахаридов ковалентными связями (рис. 1.18) [36].



**Рис. 1.18.** Конформационно затрудненные производные аминогликозидов

Однако, это не повлияло на способность данных веществ различать РНК мишени, что говорит о важной роли гибкости молекул аминогликозидов в процессе взаимодействия с РНК. Другая попытка получить конформационно затрудненный аминогликозид **1-37** на основе неамина **1-11** [37] также не увенчалась успехом (рис. 1.19). Тем не менее, соединения такого типа проявили более высокую устойчивость к энзимам, модифицирующим аминогликозиды.

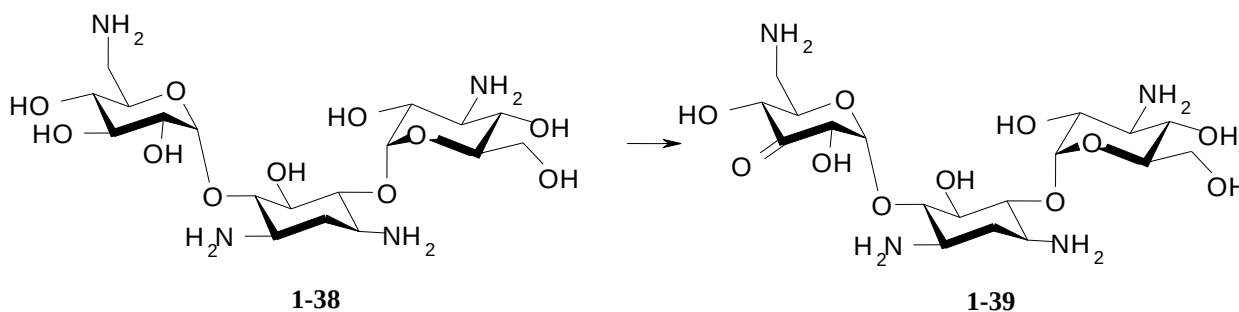


**Рис. 1.19.** Конформационно затрудненный неамин

### 1.2.7. Принцип саморегенерируемости при модификации аминогликозидов

Для создания антибиотиков, резистентных к бактериальным энзимам был предложен новый подход, отличный от простой модификации аминогликозидов. Мобашери и коллеги разработали аминогликозид, который связывается с резистентным энзимом – фосфотрансферазой APH(3'), но не подвергается его ферментативному действию [38]. Использование универсального антибиотика канамицина А **1-38** в клинической практике ограничилось вследствие широкого распространения APH(3') в патогенных бактериях (схема 1.1).

Схема 1.1

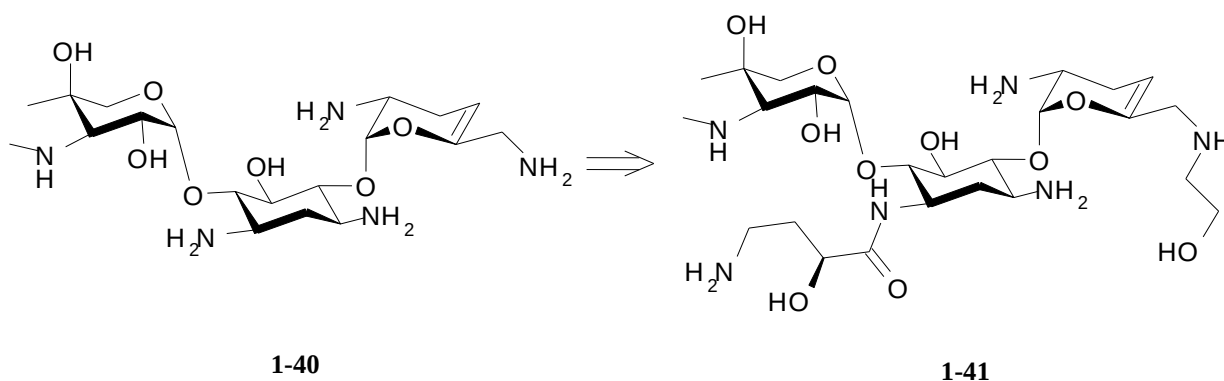


Эти энзимы фосфорилируют 3'-ОН группу в аминогликозидах. Для нивелирования этого процесса деактивации 3'-ОН группа была окислена до кетона **1-39**, который затем последовательно подвергается гидролизу с образованием геминального диола, фосфорилированию гидроксильной группы энзимом APH(3') и регенерации исходного кетона путем дефосфорилирования. В то время как минимальная концентрация ингибирования (МИС) канамицина А **1-38** возрастала в 500-1000 раз при взаимодействии с резистентными *E. coli*, самогенерирующийся аналог **1-39** показал только 4-кратное увеличение МИС по отношению к *E. coli*. Этот результат показал, что стратегия использования самогенерирующихся антибиотиков является довольно перспективным направлением.

### 1.2.8. Синтез аминогликозидов нового поколения на основе сизомицина

Необходимость борьбы с постоянно развивающимися резистентными энзимами привела к созданию первого представителя аминогликозидов нового поколения (неогликозидов) – плазомицина **1-41** или ACHN-490 (схема 1.2) [39; 40]. Плазомицин **1-41** является полусинтетическим аминогликозидом, полученным из сизомицина **1-40**, в молекуле которого изначально отсутствуют 3'- и 4'-ОН группы, что делает его устойчивым к действию фосфотрансфераз APH(3') и аденилилтрансфераз ANT(4'), составляющих основу резистенции к амикацину.

Схема 1.2



Структура **1-41** включает в себя фрагменты разных аминогликозидов. Присутствие деоксисахаридов, наряду с замещением некоторых аминогрупп, уменьшает число функциональных групп, подверженных ферментативной деактивации. Фрагмент гидроксиаминобутановой кислоты в положении 1 2-деоксистрептамина придает структуре **1-41** свойства амикацина, арбекацина и изепамицина с улучшенной сопротивляемостью энзимам, а гидроксиэтильный фрагмент в положении 6' ведет к повышению активности антибиотика. Плазомицин успешно прошел клинические испытания III стадии в конце 2016 года. В настоящее время известен только один энзим (AAC(2')-I), который увеличивает MIC для плазомицина.

### 1.3. Миметики 2-деоксистрептамина

#### 1.3.1. Роль 2-деоксистрептамина в структуре аминогликозидов

Наличие 2-DOS цикла в составе большинства клинически важных аминогликозидов подтверждает важную роль этого фрагмента в распознавании РНК и биологической активности. Таким образом, синтез аналогов 2-DOS представляет большой интерес в разработке новых антибиотиков. Некоторые ученые провели опыты по изучению взаимодействия 2-DOS с А-сайтом РНК [41; 42]. В отсутствие аминсахаридных фрагментов в аминогликозидных структурах, 2-DOS цикл проявил довольно сильное сродство к А-сайту РНК, приводящее к ингибированию бактериальной трансляции. Эти примеры показывают, что генерирование малых молекул, обладающих конформацией и функциями аминогликозидов, возможно и без использования аминсахаридных остатков.

Существует несколько синтетических подходов к получению 2-DOS (рис. 1.20).

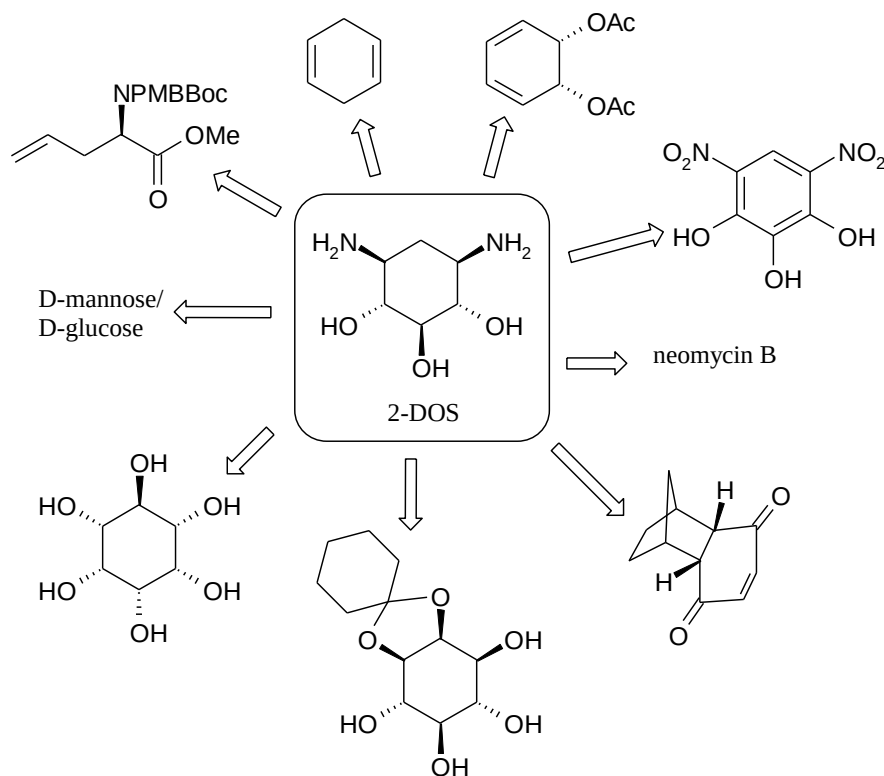
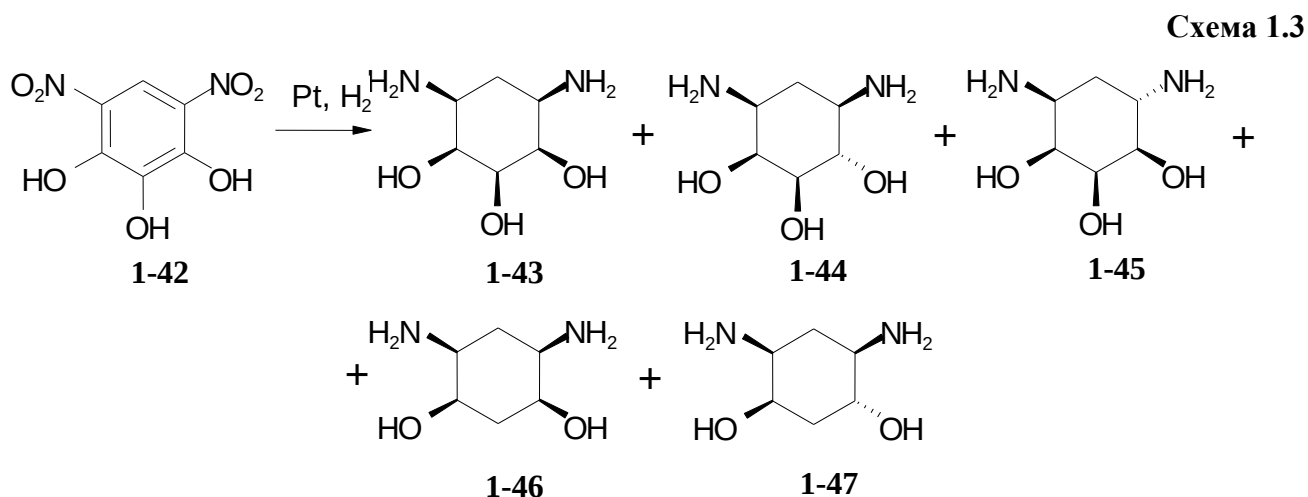


Рис. 1.20. Основные подходы к синтезу 2-DOS

Исходные материалы могут быть разнообразными, начиная от простых циклоалкенов и заканчивая многоатомными спиртами, в частности, инозитолами и карбогидратами, причем в большинстве случаев исходные вещества уже содержат стереоцентры [43]. Наиболее практичным способом синтеза 2-DOS является реакция разложения неомицина В в кислой среде, однако главным недостатком этого метода является необходимость проводить сложные операции по избирательной защите функциональных групп для дальнейшей модификации.

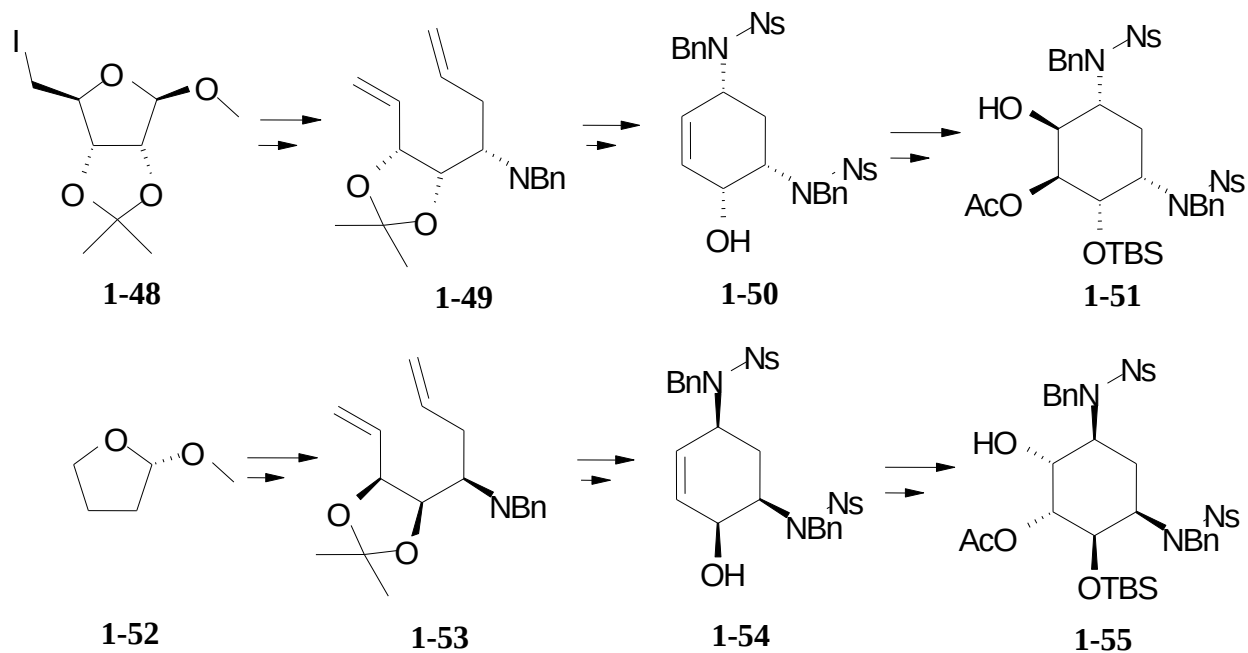
### 1.3.2. Синтез изомерных деоксистрептаминов

Баэр и коллеги, пытаясь синтезировать 2-DOS путем гидрирования 4,6-динитропирогаллола **1-42** над платиновым катализатором, обнаружили, что наряду с основным продуктом 2-деокси-1,3-*цис*-инозадиамином **1-43** образуются два стереоизомера 2-DOS **1-44** и **1-45** и два дидеоксистрептамина **1-46** и **1-47** (схема 1.3) [44].



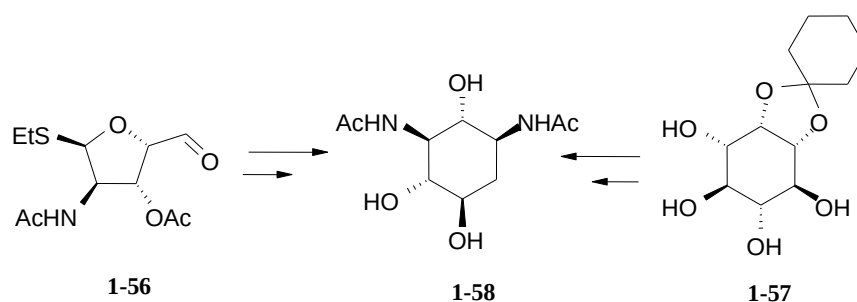
Верхельст предложил метод девятистадийного синтеза энантиомерно чистых 4,6-диаминоциклогексанолов **1-51** и **1-55** (схема 1.4) с использованием 1,7-диенов **1-49** и **1-53**, полученных из соответствующих карбогидратов **1-48** и **1-52** [45].

Схема 1.4



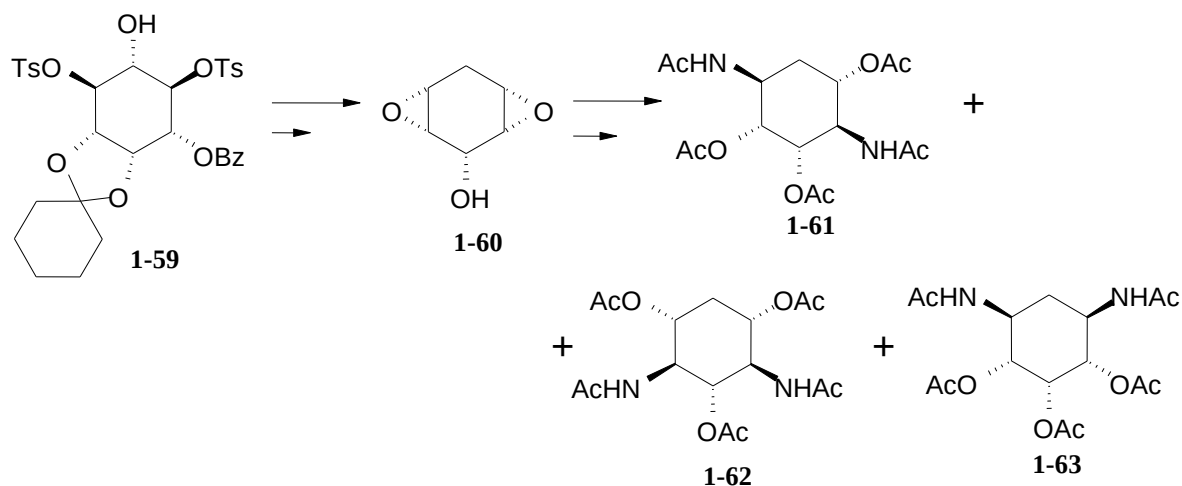
Производное 4-деоксистрептамина **1-58** (схема 1.5) было получено из альдегида **1-56** и 1,2-*O*-циклогексалиден-*мио*-инозитола **1-57** (8-9 стадий) [46; 47].

Схема 1.5



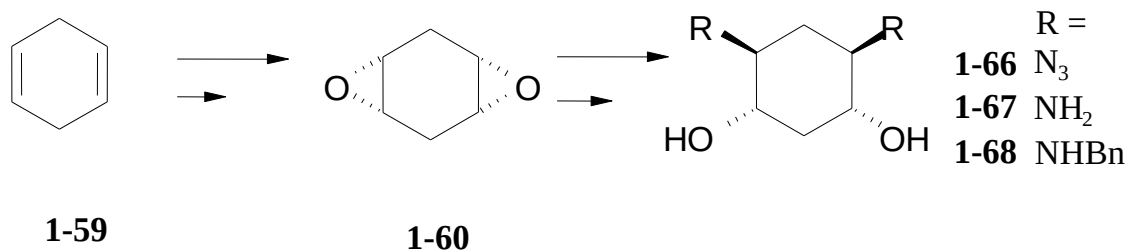
Также была предложена стратегия синтеза изомеров **1-61-63** в соотношении 70:1:13 из *мио*-инозитола **1-59** через интермедиат **1-60** (схема 1.6) [48].

Схема 1.6



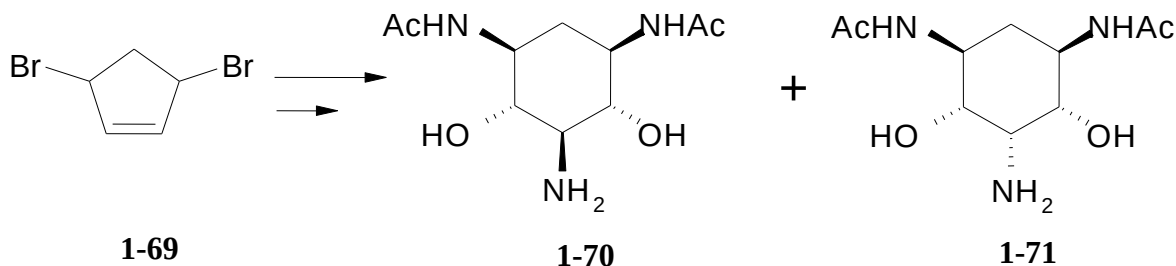
Стратегия использования бисэпоксидов также была применена при синтезе дидеоксистрептаминов **1-66-68** (схема 1.7) из 1,4-циклогеасадиена **1-64** [49-51].

Схема 1.7



Хасегава и коллеги предложили девятистадийный метод синтеза триаминоциклогександиолов **1-70** и **1-71** из *цис*-дибромо-1-циклопентена **1-69** [52]. Примечательно, что изомер **1-70** имеет идентичную по сравнению с 2-DOS симметрию и стереохимическое строение (схема 1.8).

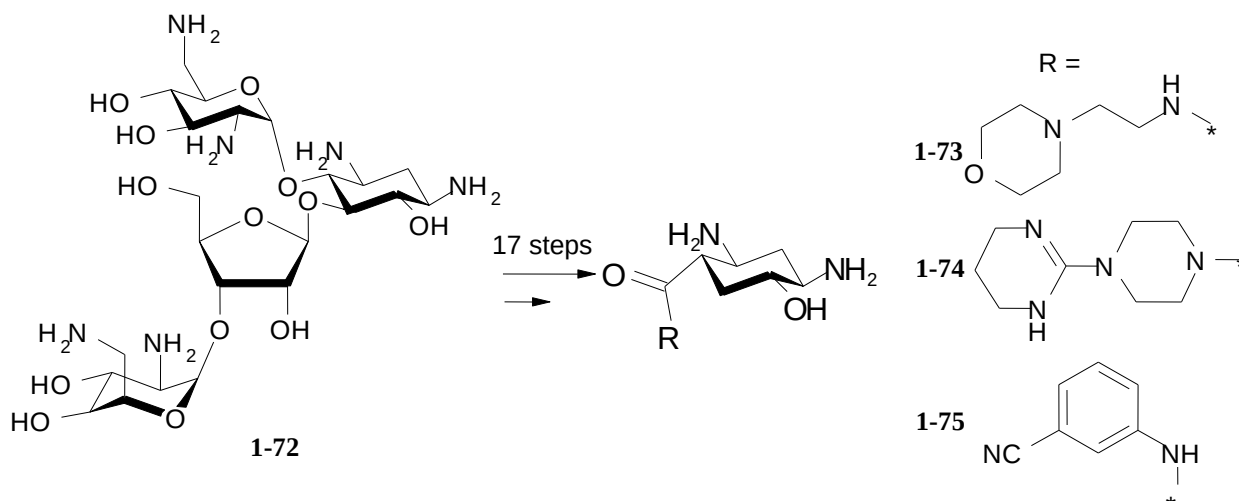
Схема 1.8



### 1.3.3. Миметики 2-деоксистрептамина, содержащие карбоксильные и амидные группы

Герман и коллеги описали метод синтеза производных 2-DOS **1-73-75**, содержащих амидный заместитель в положении 4, из неомицина В **1-72** (схема 1.9). Предполагалось, что наличие заместителя, связанного с карбоциклом через амидный линкер положительно скажется на взаимодействии с РНК за счет дополнительных водородных связей [53].

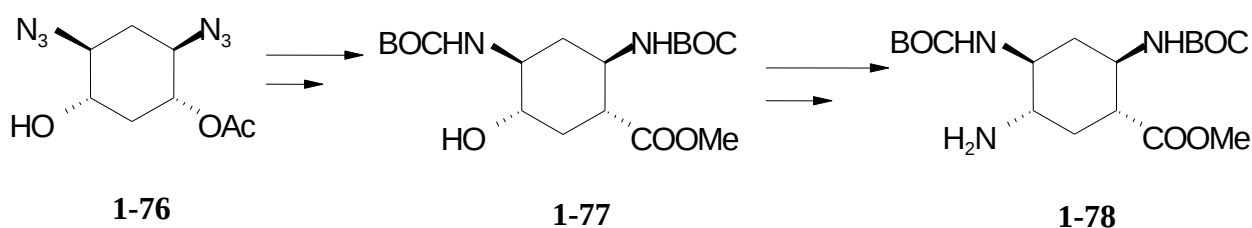
Схема 1.9



Однако амидные линкеры придали определенную жесткость синтезированным молекулам, что не привело к значительному усилению степени связывания с РНК.

Группа исследователей во главе с Хамом синтезировала метиловый эфир 2,4,5-триаминоциклогексанкарбоновой кислоты **1-78** в качестве нового 2-DOS миметика, который был получен из ассиметрично защищенного производного дидеоксистрептамина **1-76** в 11 стадий (схема 1.10) [54].

Схема 1.10

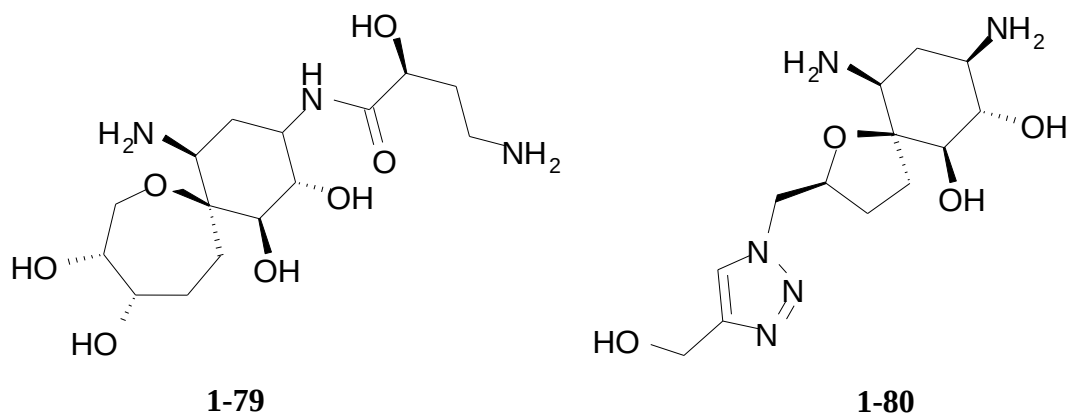


Дальнейшая дериватизация соединений **1-77** и **1-78** по карбоксильной группе позволяет получать различные амиды, способные эффективнее связываться с РНК за счет дополнительных водородных связей.

#### 1.3.4. Использование спиросоединений в качестве аналогов 2-деоксистрептамина

Воурлоумис показал, что спиросоединения могут успешно использоваться для создания новых миметиков 2-DOS (рис. 1.21) [55].



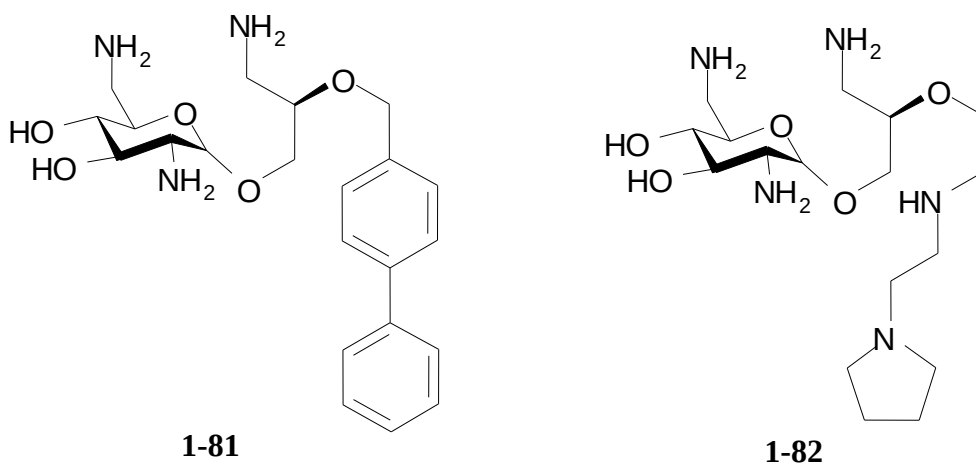


**Рис. 1.21.** Миметики 2-DOS на основе спиросоединений

Введение гидрофильной боковой цепи (соединение **1-79**) позволило значительно усилить степень связывания молекулы с А-сайтом РНК. Кроме того, было предположено, что в случае соединения **1-80**, наличие триазольного цикла увеличивает степень связывания с РНК за счет водородной связи и взаимодействия с фосфатным остовом определенных участков РНК.

### 1.3.5. Ациклические миметики 2-деоксистрептамина

С целью открытия новых аналогов аминогликозидов Герман и коллеги разработали альтернативные библиотеки веществ, содержащих ациклические фрагменты вместо 2-DOS [56]. На основе проведенных биологических исследований были выбраны наиболее эффективные соединения **1-81** и **1-82** (рис. 1.22).

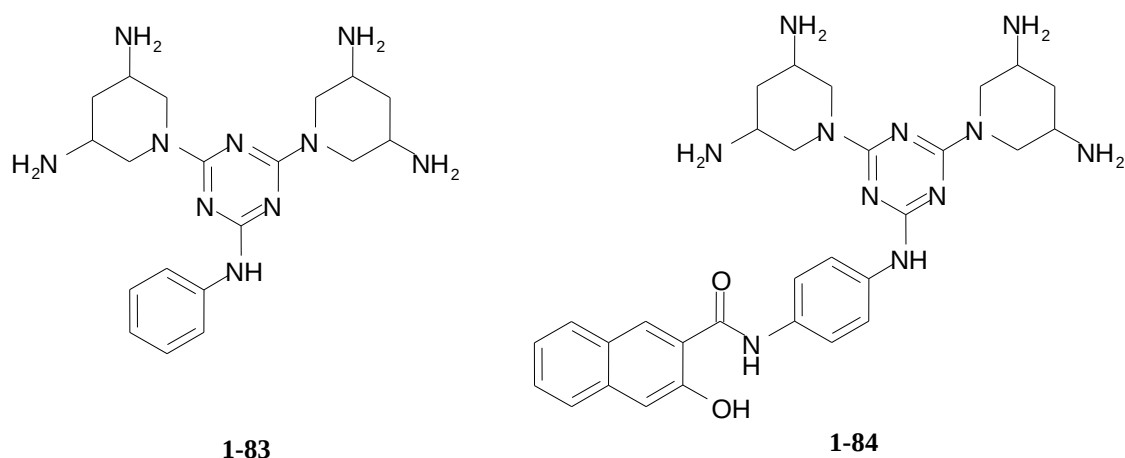


**Рис. 1.22.** Замена 2-DOS на ациклические фрагменты

Было предположено, что повышенная гибкость полученных соединений является причиной значительного усиления связывания с А-сайтом РНК.

### 1.3.6. 3,5-диаминопиперидинилтриазины

Аналоги 2-DOS на основе *цис*-3,5-диаминопиперидина были синтезированы, исходя из предположения, что это соединение является наиболее идеальной структурой для замены 2-DOS, так как оно содержит *цис*-3,5-диаминовый фрагмент и имеет более простую структуру с точки зрения стереохимии [57]. Серия соединений, содержащих 3,5-диаминопиперидинилтриазиновый фрагмент, была получена для биологических тестов, которые оправдали использование веществ данного типа в качестве миметиков 2-DOS. Наиболее эффективными при взаимодействии с РНК оказались соединения **1-83** и **1-84** (рис. 1.23).



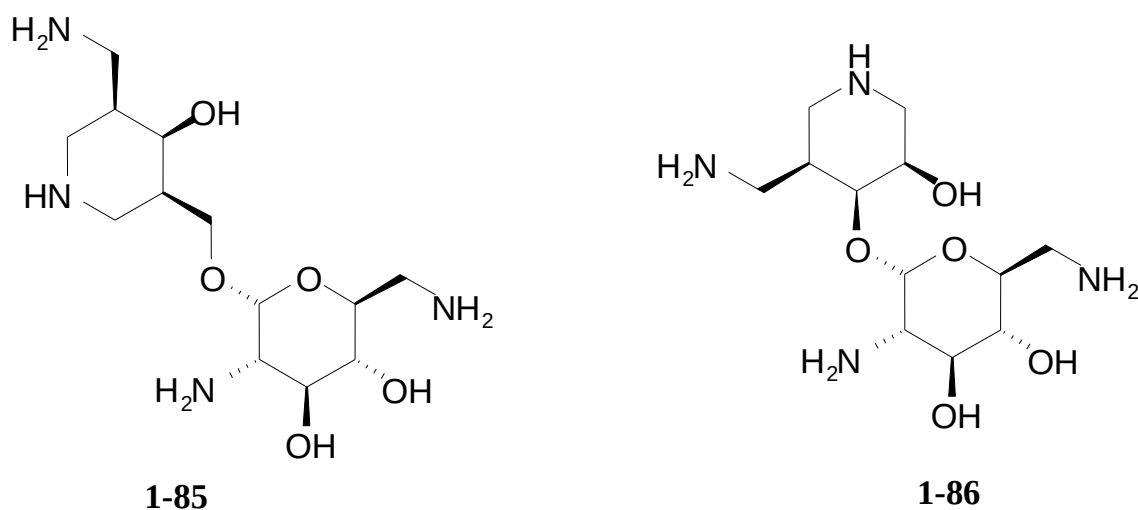
**Рис. 1.23.** Аналоги 2-DOS на основе 3,5-диаминопиперидинилтриазина

### 1.3.7. Аналоги 2-DOS на основе насыщенных гетероциклов

#### 1.3.7.1. Производные пиперидина

Соединения **1-85** и **1-86**, содержащие пиперидиновый фрагмент, проявили умеренную антибактериальную активность (рис. 1.24) [58; 59]. Эти опыты

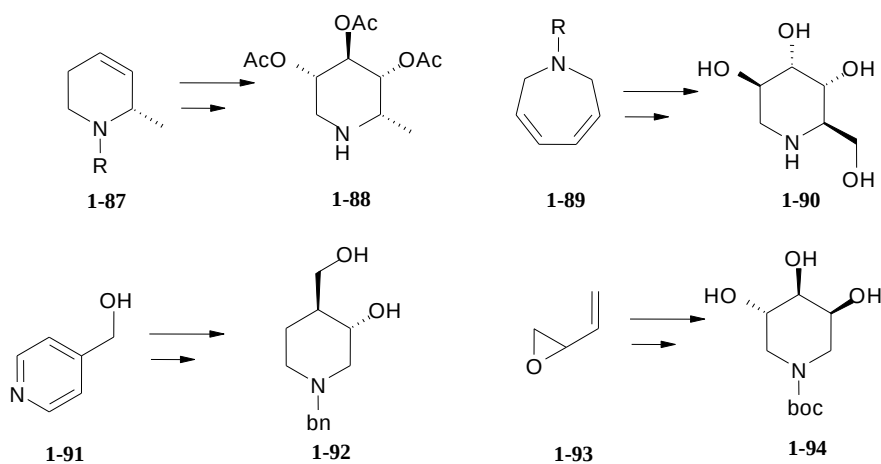
показали, что атом азота в карбоцикле может выступать в качестве аналога одной из аминогрупп 2-DOS, что приводит к проявлению схожих свойств по отношению к РНК.



**Рис. 1.24.** Аналоги 2-DOS, содержащие пиперидиновый фрагмент

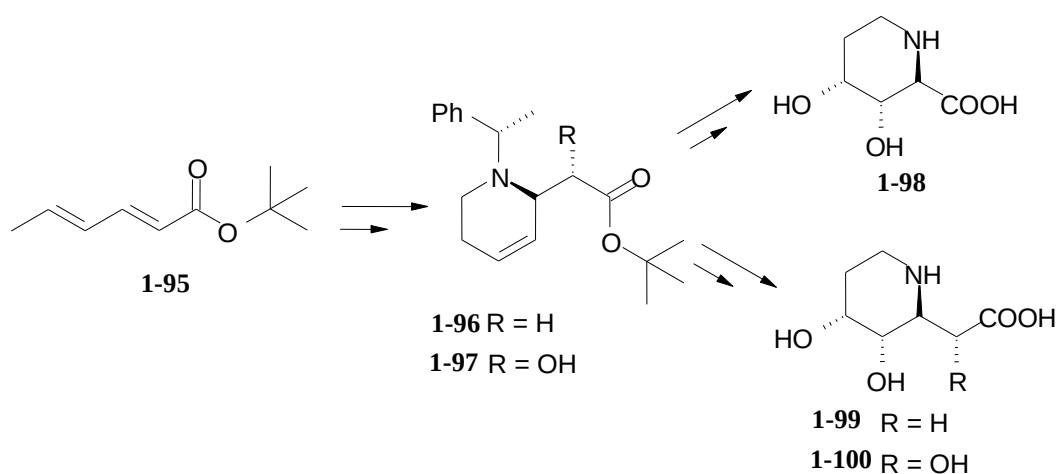
Более того, полигидроксилированные пиперидины (азасахариды) выступают в качестве потенциальных ингибиторов гликозидаз, так как они являются аналогами сахаридов, подвергаемых ферментативной модификации [60]. Азасахариды **1-88**, **1-90**, **1-92** и **1-94** могут быть синтезированы различными способами (схема 1.11). Например, в качестве исходных материалов могут служить тетрагидропиридины **1-87** [61], дигидроазепины **1-89** [62; 63], 4-гидроксипиридин **1-91** [64] и монооксид бутадиена **1-93** [65].

**Схема 1.11**



Дэвиес и коллеги предложили стратегию синтеза полигидроксилированных пиперидинов, содержащих карбоксильные группы **1-98-100** (схема 1.12) [66]. Энантиомерно чистые тетрагидропиперидины **1-96**, **1-97** были получены из диенового эфира **1-95** с использованием диастереоселективного гидроаминирования и реакции метатезиса. Последующее диастереоселективное окисление интермедиатов **1-96**, **1-97** позволило получить соответствующие пиперидины **1-98-100**.

Схема 1.12



### 1.3.7.2. Производные азепана

Гликозиды **1-101** и **1-102**, имеющие в своем составе полизамещенный азепан, проявили биологическую активность по отношению к некоторым грамм-положительным бактериям и устойчивость к модифицирующим энзимам (рис. 1.25) [67].

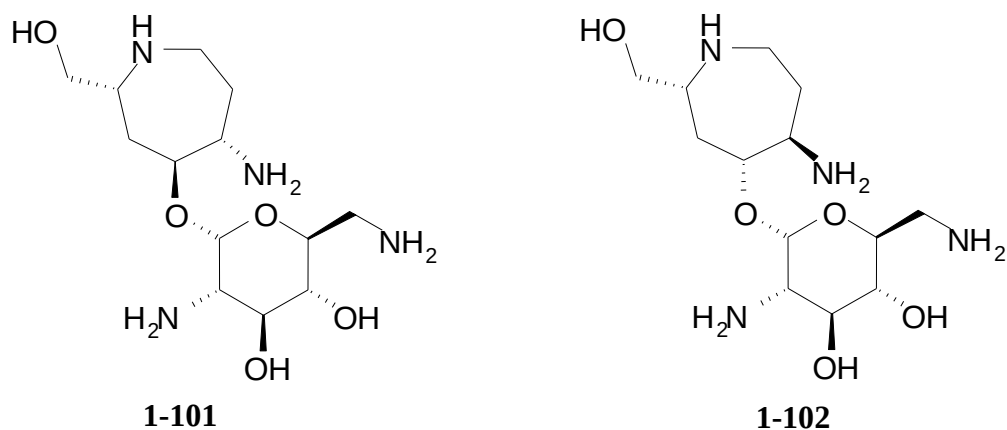


Рис. 1.25. Аналоги 2-DOS, содержащие пиперидиновый фрагмент

Эти соединения были получены путем замещения 2-DOS цикла в неамине **1-11** на азепановый фрагмент, что привело к изменению биологических свойств данных миметиков.

### 1.3.8. Аминоциклитолы

2-DOS является циклическим аминспиртом, поэтому большое внимание уделяется синтезу аминоциклитолов, которые могут выступать в качестве аналогов 2-DOS. Аминоциклитолы составляют важный класс веществ, обладающих разнообразными биологическими свойствами, поэтому существует множество подходов к разработке и развитию синтеза этих соединений.

Первый синтетический аминоциклитол **1-103** был получен Фарром в 1990 году, который является аналогом  $\alpha$ -D-маннозы **1-104** (рис. 1.26) [68].

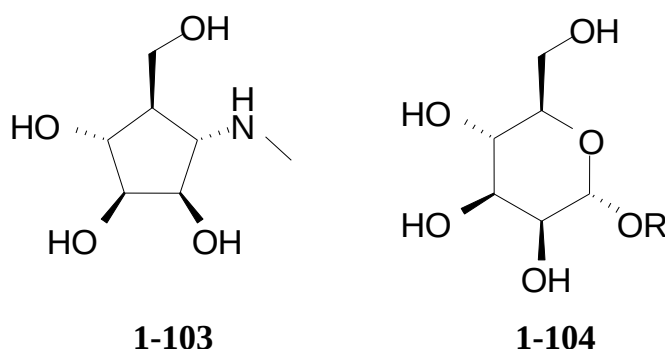


Рис. 1.26. Синтетический аналог  $\alpha$ -D-маннозы

Одна из стратегий синтеза аминоциклитолов заключается в использовании карбогидратов в качестве исходного материала. Так, циклический лактон **1-105**, полученный из соответствующего  $\omega$ -бромдеокси- $\alpha,\beta$ -ненасыщенного гептололактона, служит интермедиатом для получения аминоциклопентанолов **1-106-109** различного строения [69; 70]. Количество стадий при этом варьируется от 8 до 12 (рис. 1.27).

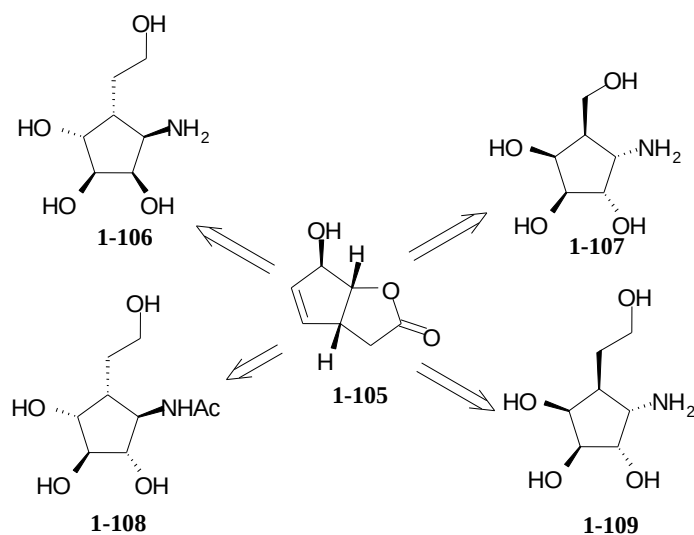
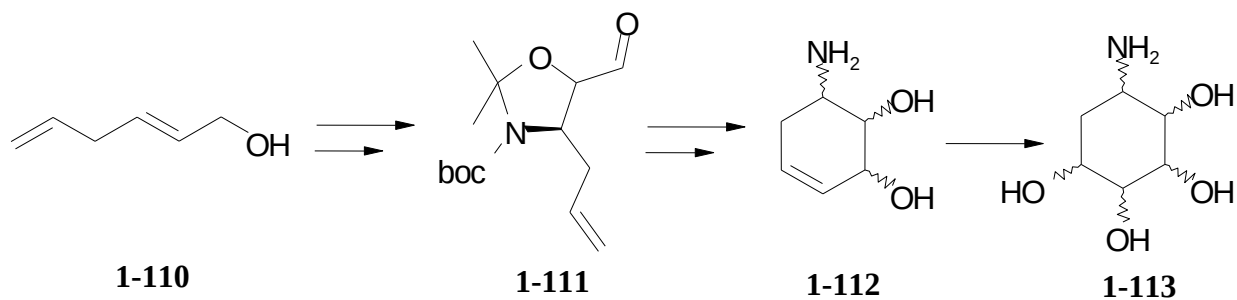


Рис. 1.27. Стратегия синтеза аминоклиитолов из лактонов

Риера и коллеги предложили метод синтеза диастереомеров 6-аминоциклогекс-3-ен-1,2-диолов **1-112**, являющихся ключевыми интермедиатами для получения нового класса аминоклиитолов – деоксиинозаминов **1-113** (схема 1.13) [71]. В качестве исходного материала использовался 2,5-гексадиен-1-ол **1-110**, который может быть получен в мультиграммовых количествах из пропаргилового спирта и аллилбромида.

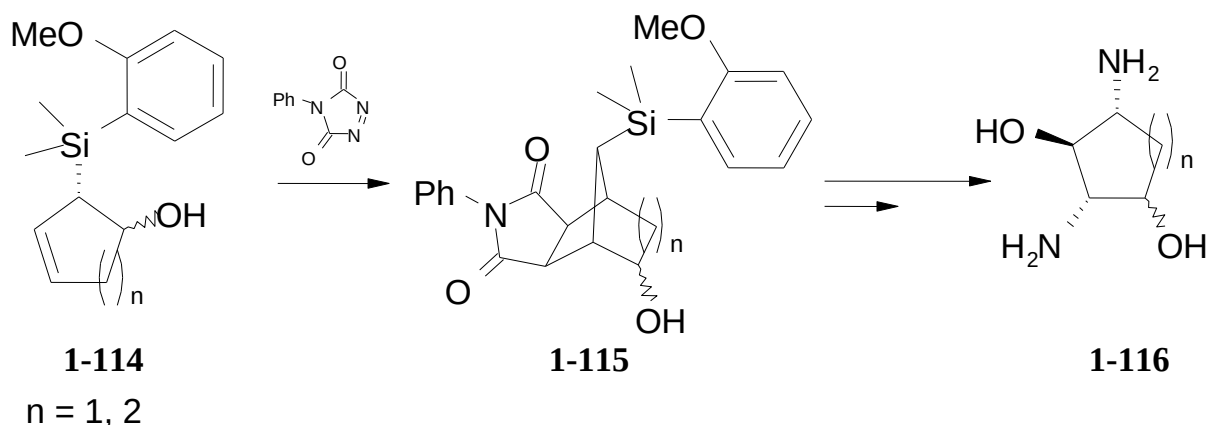
Схема 1.13



Данный метод позволил получить соединения **1-133** различного стереохимического строения.

Саркар разработал метод синтеза диаминоциклогекситолов и диаминоциклопентитолов (схема 1.14), позволяющий контролировать энантиомерную чистоту соединений и стереохимическое строение [72].

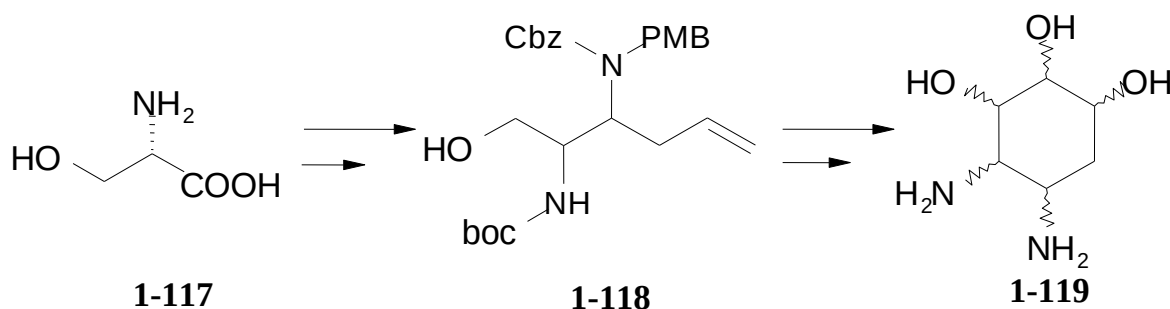
Схема 1.14



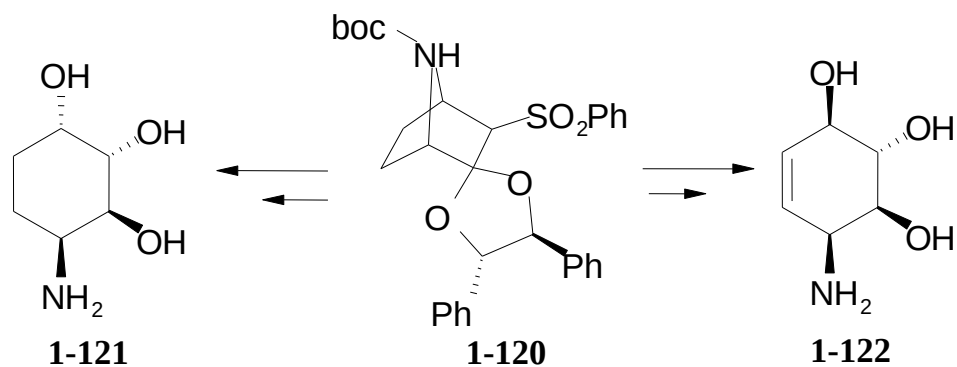
Его стратегия основана на [3+2]-циклизации энантиомерно чистых циклических аллилсиланов **1-114** и *N*-фенилтриазолиндиона, приводящей к образованию циклоаддуктов **1-115**. Последние могут быть превращены в соответствующие диаминоциклитолы **1-116**.

Ассиметрический синтез диаминоциклитолов **1-119** (схема 1.15) может быть осуществлен с использованием L-серина **1-117** (16 стадий) и реакции метатезиса как ключевой стадии [73].

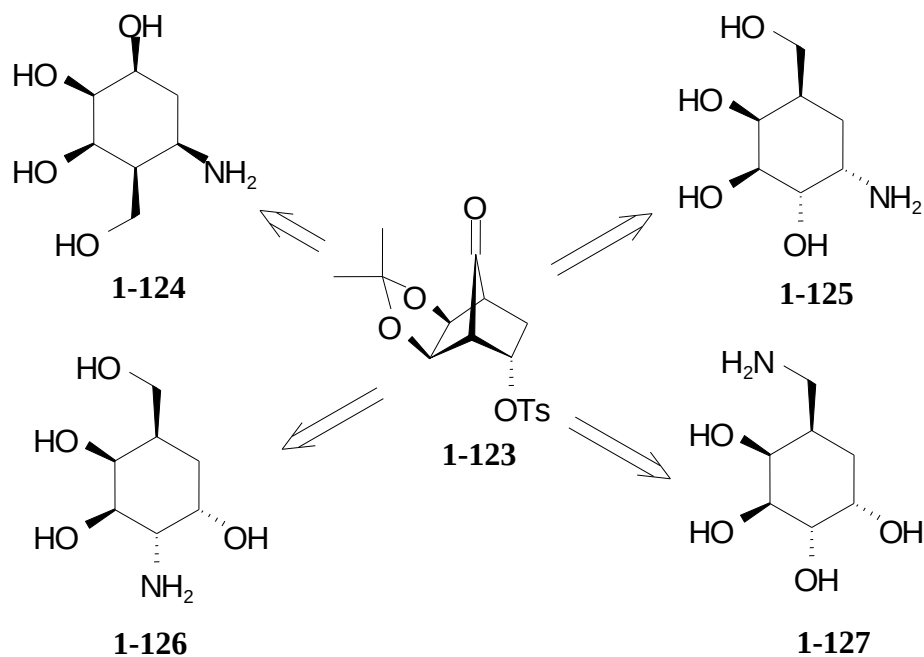
Схема 1.15



Пандей и коллеги использовали хиральный темплат **1-120** для синтеза аминокциклитолов **1-121** и **1-122** (схема 1.16) [74].



Синтез на основе производного 7-норборнанона **1-123** позволяет получить структурно и стереохимически разнообразные аминокциклогекситолы **1-124-127** (рис. 1.28) [75].

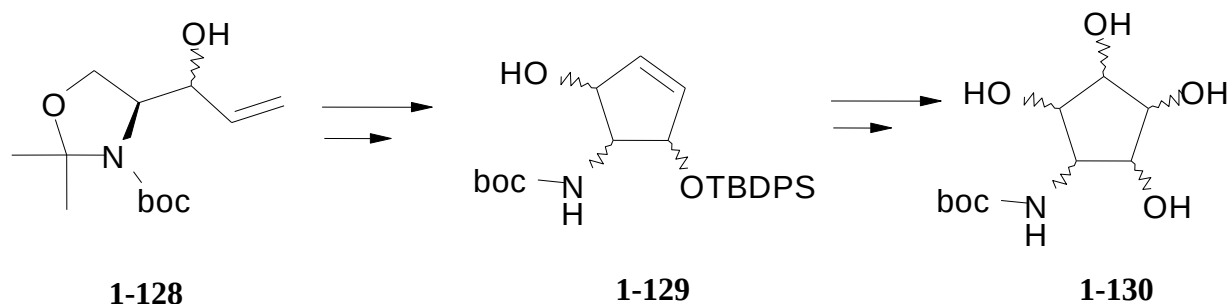


**Рис. 1.28.** Стратегия синтеза аминокциклогекситолов из 7-норборнанонов

Аминокциклитолы **1-130** могут быть получены из аллиловых спиртов **1-128** с использованием реакции метатезиса и диастереоселективного дигидроксилирования в качестве ключевых стадий (схема 1.17) [76].



Схема 1.17



## 1.4. Карбоциклические нуклеозиды

### 1.4.1. Природные карбонуклеозиды

Карбонуклеозиды являются аналогами нуклеозидов, в молекулах которых атом кислорода фуранозного фрагмента замещен на метиленовую группу. Эти аналоги проявляют схожие биологические свойства по сравнению с нуклеозидами, но имеют важное преимущество, которое заключается в том, что карбонуклеозиды не подвержены действию фосфорилаз и гидролаз, разрушающих гликозидные связи. Стереохимическое строение и конформация карбоциклического фрагмента играют важную роль в определении биологической активности данных соединений [77]. Было установлено, что природные карбонуклеозиды аристеромицин **1-131** и непланоцин А **1-132** (рис. 1.29) проявляют противовирусную противораковую активность [78; 79].

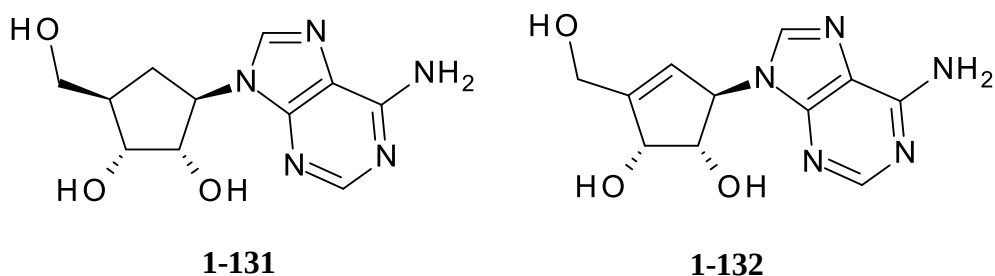


Рис. 1.29. Представители природных карбонуклеозидов

Это привело к интенсивному поиску новых биологически активных карбонуклеозидов.

#### 1.4.2. Синтетические карбонуклеозиды

Существует более 45 лекарственных средств на основе аналогов нуклеозидов, которые используются в клинической практике. Так, карбовир **1-133**, ВСА **1-134** и ставудин **1-135** (рис. 1.30) являются ингибиторами HIV [80].

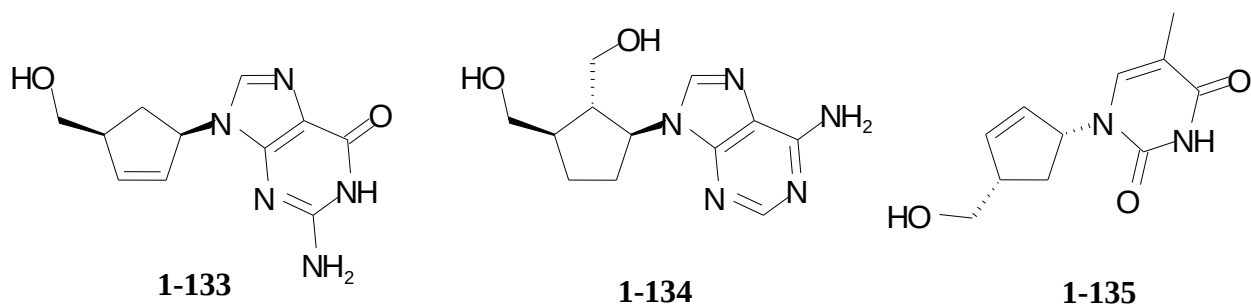


Рис. 1.30. Синтетические карбонуклеозиды

Тем не менее, до сих пор существует необходимость поиска менее токсичных противовирусных препаратов, а также препаратов, обладающих активностью по отношению к новым резистентным штаммам вирусов. Известно, что для большинства лекарств на основе нуклеозидов основной проблемой является фосфорилирование гидроксильной группы. Например, модификация карбоциклического фрагмента позволяет получать аналог **1-136**, более устойчивый к резистентным энзимам [81]. Еще одним примером служит синтез соединений **1-137** и **1-138**, содержащих изоксалидиновый цикл (рис. 1.30) [82].

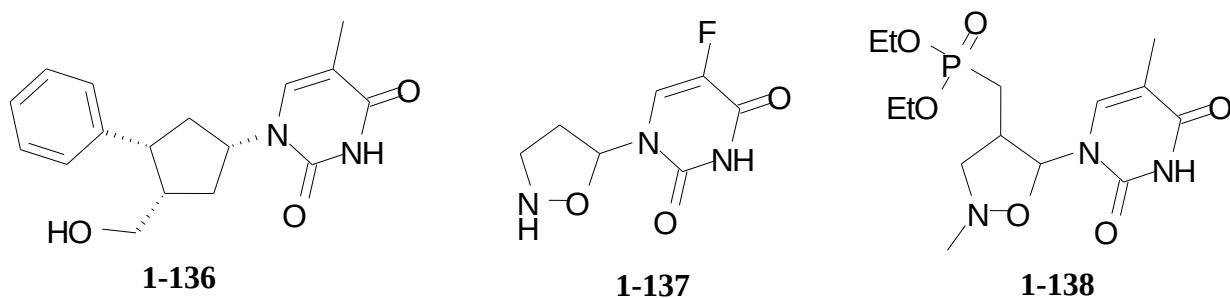


Рис. 1.30. Карбонуклеозиды, обладающие повышенной устойчивостью к резистентным энзимам

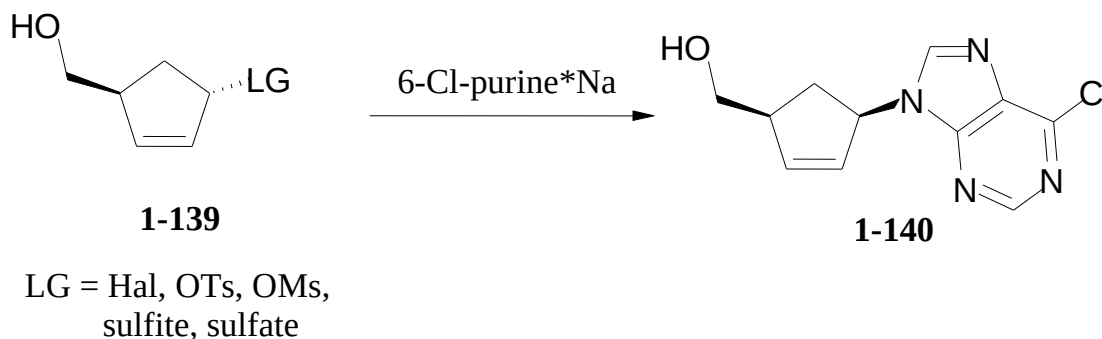
Другими направлениями модификации карбонуклеозидов являются замена азотистого основания на триазол [83] или замещенный бензольный фрагмент [84], синтез нуклеозидов, содержащих ациклический фрагмент [85] или тиюфен [86] вместо карбоцикла, и синтез замещенных бицикло[3.1.0]гексенилнуклеозидов [87; 88].

### 1.4.3. Методы синтеза карбонуклеозидов

#### 1.4.3.1. Методы, основанные на реакциях нуклеофильного замещения и присоединения

Существуют четыре подхода к синтезу карбонуклеозидов с использованием реакций нуклеофильного замещения и присоединения: прямая  $S_N2$  реакция, реакция аллильного замещения, катализируемая палладиевыми соединениями, реакция раскрытия эпоксидов и реакция присоединения конъюгатов [89]. Прямое нуклеофильное замещение ограничено использованием солей пуриновых оснований (схема 1.18) и сопровождается инверсией конфигурации при атоме углерода, связанного с уходящей группой (соединения **1-139**).

Схема 1.18

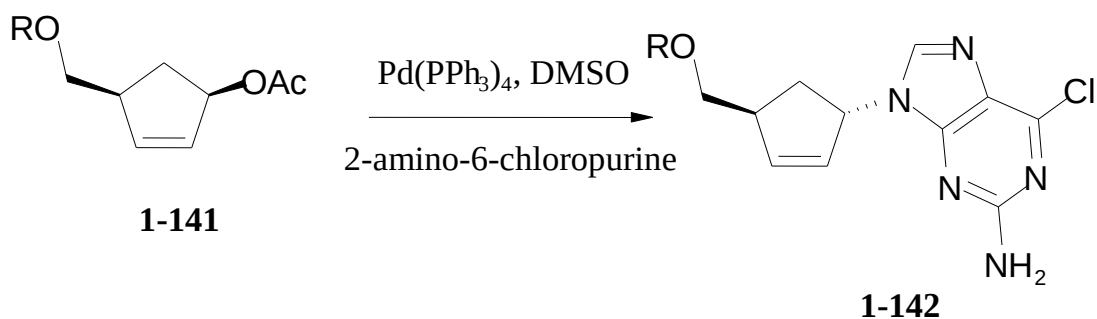


Реакция Мицунобу также широко используется в синтезе карбонуклеозидов, так как кислотность протонов, связанных с атомами азота в

азотистых основаниях, позволяет проводить эти реакции, которые протекают с изменением конфигурации.

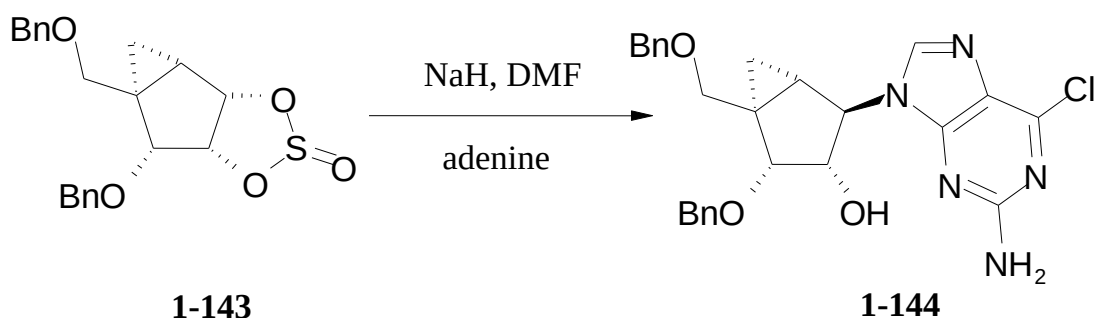
Реакции аллильного замещения в присутствии палладиевых катализаторов позволяет вводить азотистые основания в молекулы аллильных эфиров или карбонатов (схема 1.19) [90]. Реакция сопровождается обращением конфигурации, а также возможна аллильная перегруппировка в результате атаки гетероциклического аниона по стерически более доступному сайту аллильного комплекса с металлом.

Схема 1.19

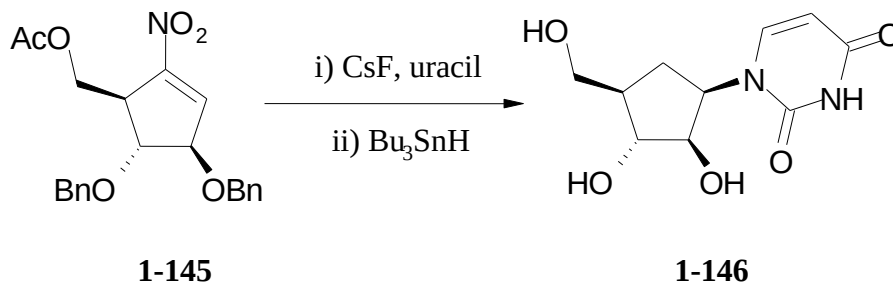


Эпоксиды, циклические сульфаты и сульфиты являются важными электрофилами в процессах сочетания ключевых фрагментов в карбонуклеозидах (схема 1.20) [91].

Схема 1.20



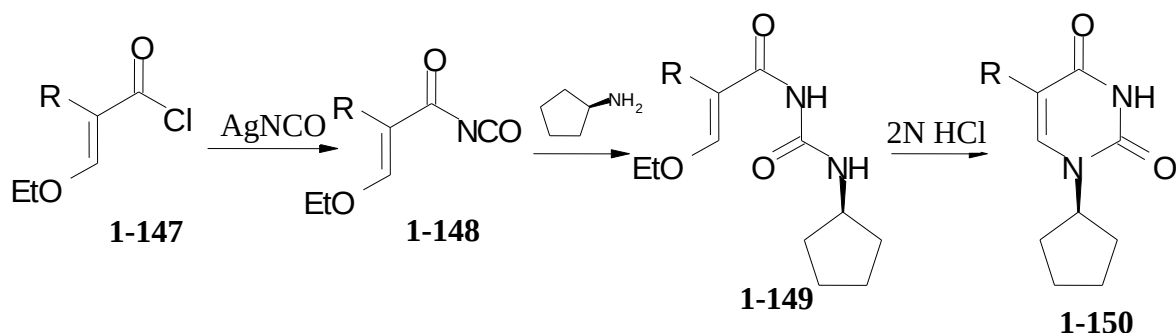
Реакция Михаэля для получения конъюгатов гетероцикла и карбоцикла используется довольно редко, однако, нитроолефины **1-145** в данном случае являются полезными исходными веществами (схема 1.21) [92].



#### 1.4.3.2. Синтезы гетероциклических оснований из аминокислот

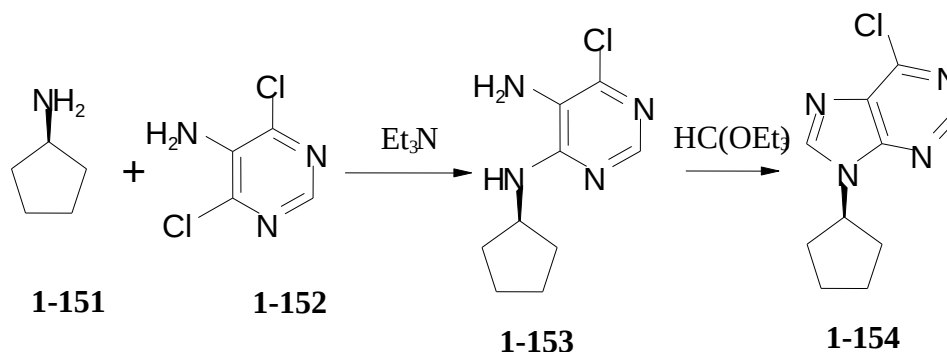
Существуют различные стратегии синтеза урацила и тимина из аминов, основанные на реакции ацилизоцианата **1-148**, полученного из (*E*)-3-этоксиметилакрилоилхлорида **1-147**, с циклоалкиламином с образованием мочевины **1-149** в качестве интермедиата (схема 1.22) [93].

Схема 1.22



Производные аденина **1-154** могут быть получены реакцией амина **1-151** с 5-амино-4,6-дихлорпиримидином **1-152** с последующей конденсацией в присутствии триэтилортоформата (схема 1.23) [94].

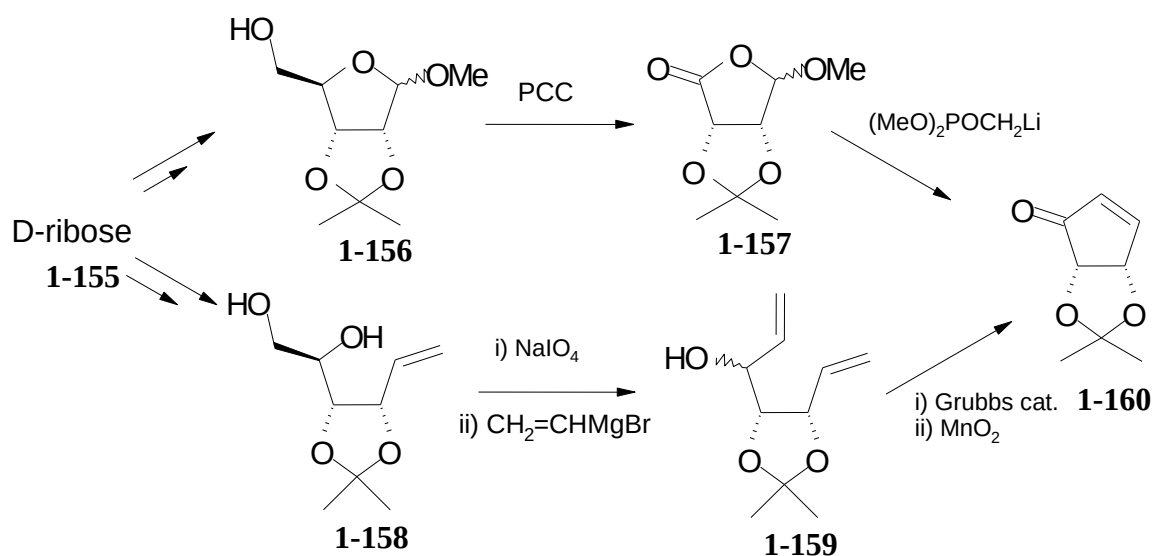
Схема 1.23



### 1.4.3.3. Методы синтеза пятичленных карбоциклов

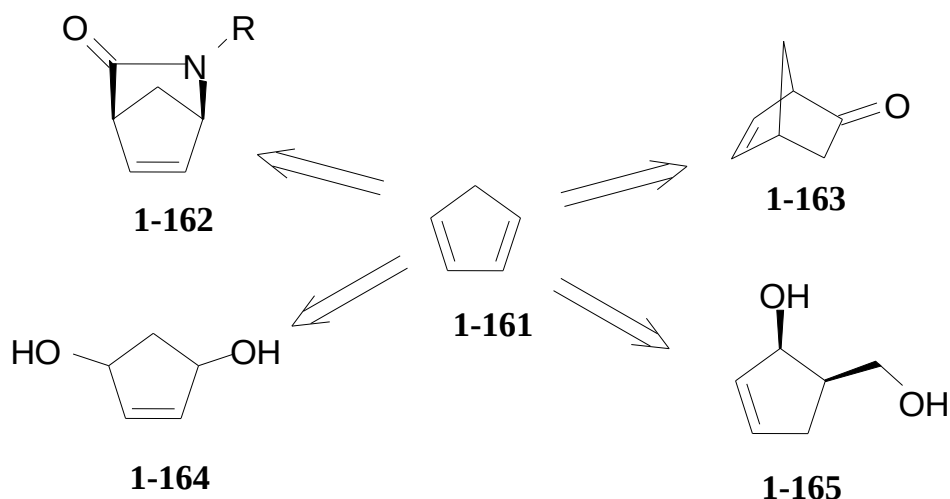
Карбонуклеозиды на основе цикlopентана являются наиболее изученными соединениями с точки зрения синтеза и биологии. Наиболее эффективным методом синтеза цикlopентенового цикла являются реакции метатезиса и Виттига с использованием хиральных моносахаридов, в частности, D-рибозы **1-155** [95; 96]. Цикlopентенон **1-160** является интермедиатом для синтеза разнообразных карбануклеозидов (схема 1.24).

Схема 1.24



Доступность цикlopентадиена **1-161** и его специфические свойства, позволяющие функционализировать практически все положения в цикле, дают возможность широко использовать этот исходный материал в синтезе карбонуклеозидов, применяя реакции циклоприсоединения (рис. 1.31).

Примерами некоторых важных интермедиатов, синтезируемых из цикlopентадиена могут служить 2-азабицикло[2.2.1]-гепт-5-ен-3-он **1-162**, норборн-5-ен-2-он **1-163**, цикlopент-4-ен-1,3-диол **1-164** и оптически активный диол **1-165** [97].



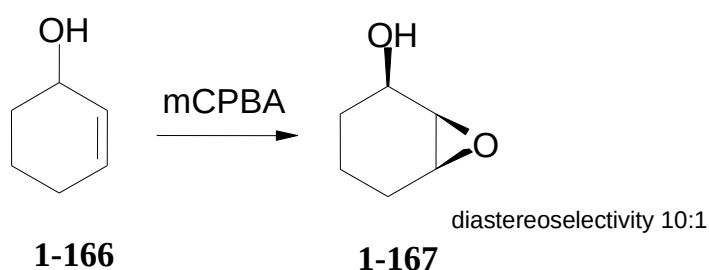
**Рис. 1.31.** Применение цикlopенyадиена в синтезе карбонуклеозидов

## 1.5. Эпoксидирование аллильных и гомоаллильных производных

### 1.5.1. Стереоспецифичность реакций эпoксидирования

Первым примером стереоселективного эпoксидирования является реакция Генбеста — эпoксидирование 2-циклогексен-1-ола **1-166** *m*-хлорпербензойной кислотой *m*CPBA (схема 1.25) [98].

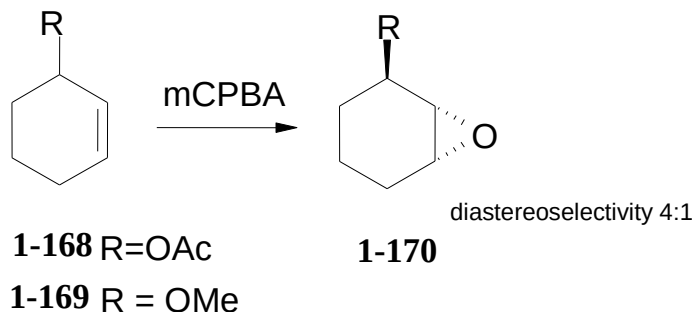
**Схема 1.25**



Данная стереоселективная реакция заключается в подходе молекулы окислителя к стерически более затрудненной стороне олефина, на которой расположен аллильный гетероатом. Такие реакции позволяют преодолеть стерические факторы при стереоселективном образовании новых связей. С другой стороны, окисление соответствующего ацетата **1-168** или метилового эфира **1-169**

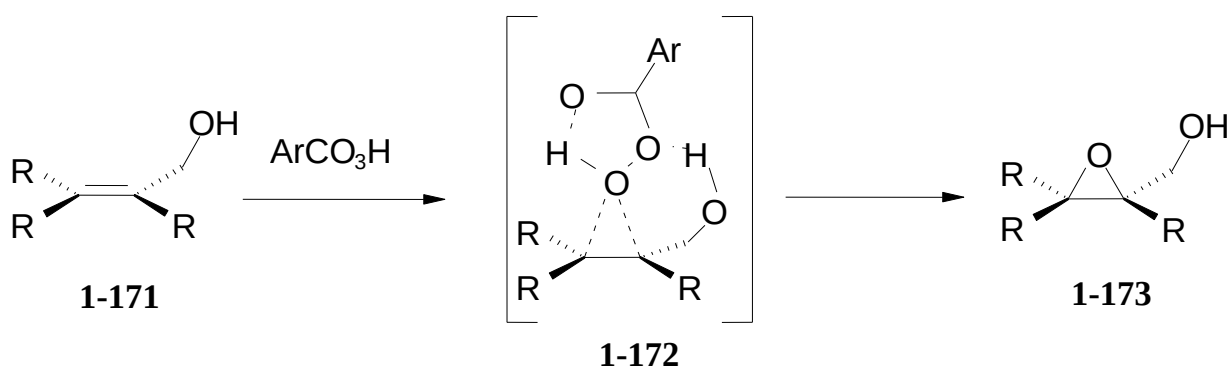
приводит к образованию изомеров **1-170**, в которых заместитель находится в положении *транс* по отношению к оксирановому циклу (схема 1.26).

Схема 1.26



Этот факт объясняется с позиции механизма, предложенного Бартлетом, который включает взаимодействие нуклеофильного алкена **1-171** с электрофильной надкислотой (схема 1.27). Была выдвинута гипотеза, согласно которой водородная связь, образуемая между гидроксильной группой и одним из атомов кислорода надкислоты, приводит к расположению реагента с определенной стороны олефина [99].

Схема 1.27



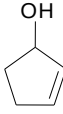
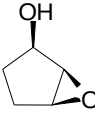
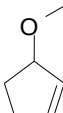
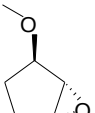
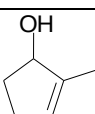
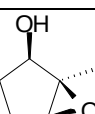
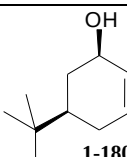
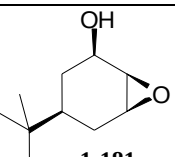
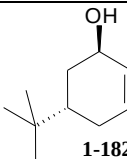
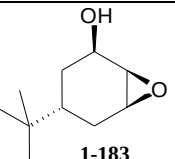
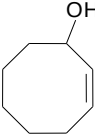
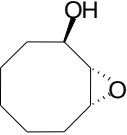
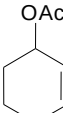
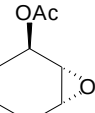
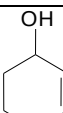
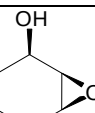
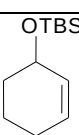
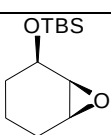
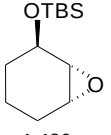
### 1.5.2. Окисление циклических аллиловых спиртов и эфиров

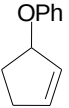
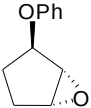
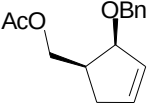
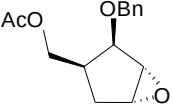
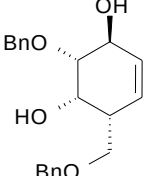
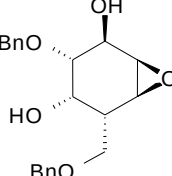
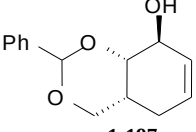
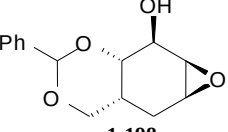
В таблице 1.1 приведены результаты эпоксидирования циклических аллиловых спиртов и эфиров с помощью mCPBA и трифторперуксусной кислоты.



Таблица 1.1

## Окисление алиловых спиртов и эфиров

| Субстрат                                                                                     | Основной продукт                                                                             | Селективность (син:анти)                                | Источник  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|
| <br>1-174   | <br>1-175   | 99:1 (mCPBA)                                            | [100]     |
| <br>1-176   | <br>1-177   | 1:12 (mCPBA)                                            | [100]     |
| <br>1-178   | <br>1-179   | 20:1 (mCPBA)                                            | [100]     |
| <br>1-180   | <br>1-181   | 24:1 (mCPBA)                                            | [101]     |
| <br>1-182 | <br>1-183 | 5:1 (mCPBA)                                             | [101]     |
| <br>1-184 | <br>1-185 | 1:99 (mCPBA)                                            | [101]     |
| <br>1-186 | <br>1-187 | 1:24 (mCPBA)                                            | [101]     |
| <br>1-166 | <br>1-167 | 24:1 (mCPBA)<br>50:1(CF <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H) | [98; 105] |
| <br>1-188 | <br>1-189 | 5:1(CF <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H)                  | [102]     |
|                                                                                              | <br>1-190 | 1:7 (mCPBA)                                             | [102]     |

|                                                                                                |                                                                                                |              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------|
|  <p>1-191</p> |  <p>1-192</p> | 1:3 (mCPBA)  | [103] |
|  <p>1-193</p> |  <p>1-194</p> | 1:99 (mCPBA) | [104] |
|  <p>1-195</p> |  <p>1-196</p> | 99:1 (mCPBA) | [106] |
|  <p>1-197</p> |  <p>1-198</p> | 10:1 (mCPBA) | [107] |

Окисление 2-циклопентен-1-ола **1-174** приводит к образованию только эпоксида **1-175**, однако, использование соответствующего эфира **1-176** в идентичных условиях приводит к преобладанию другого изомера **1-177** [100]. Это объясняется тем, что гидроксильная группа способна образовывать более сильную водородную связь.

Сравнение реакций с участием соединений **1-180** и **1-182** показывает, что гидроксильная группа более эффективна в том случае, когда она расположена в псевдоэкваториальном положении. Эпоксидирование 2-циклооктен-1-ола **1-184** и аллилацетата **1-186** приводит к образованию эпоксидов **1-185** и **1-187** [101].

Эпоксидирование аллилового спирта **1-166** трифторнадуксусной кислотой повышает стереоселективность процесса по сравнению с mCPBA. В случае ненасыщенного циклического эфира **1-188**, гетероатом не способствует селективности реакции окисления с участием mCPBA, однако, применение трифторнадуксусной кислоты позволяет селективно получить эпоксид **1-189** [102]. Окисление эфиров **1-191** и **1-193** в присутствии mCPBA приводит к преобладанию в реакционных смесях изомеров **1-192** и **1-194** [103; 104]. При использовании диметилдиоксирана в качестве окисляющего агента для

соединения **1-166** стереоспецифичность реакции сильно зависит от типа растворителя [105].

Наличие других заместителей в цикле также позволяет использовать гидроксильную группу для избирательного эпоксидирования таких соединений как **1-195** и **1-197** [106; 107].

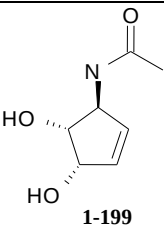
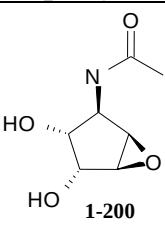
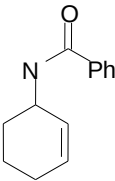
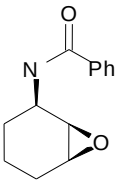
### 1.5.3. Окисление циклических алкенов, содержащих амидные, уретановые и N-оксидные фрагменты

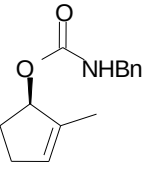
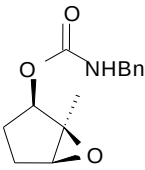
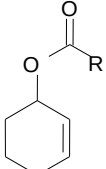
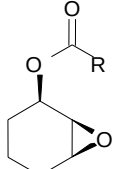
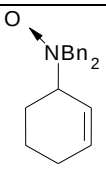
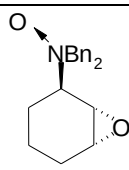
Из данных, представленных в таблице 1.2, следует, что функциональные группы уретанов, амидов и N-оксидов также влияют на стереохимическое направление реакций эпоксидирования mCPBA с образованием, преимущественно, продуктов *син*-окисления как в случае соединений **1-199** и **1-201** [108].

Для соединений **1-203**, **1-205-207** было предположено, что карбонильная группа, являясь основанием Льюиса, взаимодействует с протоном надкислоты, таким образом, эта группа выступает в качестве акцептора протонов и определяет относительно высокую селективность к эпоксидам **1-204**, **1-208-210** соответственно [109].

Таблица 1.2

Окисление алиловых амидов, уретанов и N-оксидов

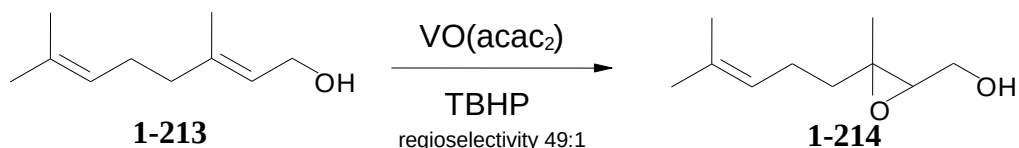
| Субстрат                                                                                            | Основной продукт                                                                                    | Селективность (син:анти) | Источник |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| <br><b>1-199</b> | <br><b>1-200</b> | 99:1                     | [108]    |
| <br><b>1-201</b> | <br><b>1-202</b> | 99:1                     | [108]    |

|                                                                                                       |                                                                                                       |                                                                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <br><b>1-203</b>     | <br><b>1-204</b>     | 20:1                                                                                                              | [109] |
| <br><b>1-205-207</b> | <br><b>1-208-210</b> | 3:1, <b>1-208</b> , R=NH <sub>2</sub><br>5:1, <b>1-209</b> , R=NHBn<br>10:1, <b>1-210</b> ,<br>R=NMe <sub>2</sub> | [109] |
| <br><b>1-211</b>     | <br><b>1-212</b>     | 1:2                                                                                                               | [110] |

При стереоселективном *анти*-эпоксицировании *N*-оксида **1-211** в присутствии mCPBA протонированная *N,N*-дибензил-*N*-оксидная группа не принимает участия в ориентации молекулы окислителя к *син*-стороне алкена посредством образования водородной связи. Таким образом, стереохимический состав продуктов в данном случае определяется стерическими факторами и минимизацией диполей протонированного *N*-оксида и перкислоты [110].

#### 1.5.4. Каталитическое эпоксицирование аллиловых спиртов

Олефиновые спирты эпоксицируются регио- и стереоселективно с использованием катализаторов Mo(CO)<sub>6</sub>, VO(acac)<sub>2</sub> и окислителя *трет*-бутилгидропероксида (ТВНР) [111]. Было показано, что гидроксильная группа гераниола **1-213** способна селективно доставлять молекулу окислителя к двойной связи с наименьшей электронной плотностью (схема 1.28). При этом, скорость реакции резко возрастает по сравнению с процессами, в которых используются надкислоты, так как в последнем случае гидроксильная группа оказывает деактивирующий эффект на реакционную способность алкена [112].

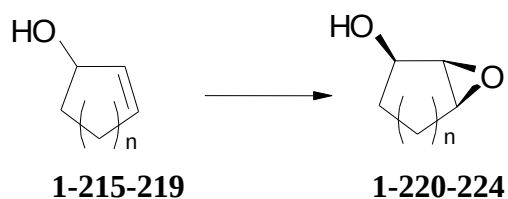


Шарплес предложил механизм, согласно которому низковалентный комплекс  $\text{VO}(\text{acac})_2$  окисляется ТВНР до каталитически активного эфира  $\text{VO}(\text{OR})_3$ , который в свою очередь координируется на гидроксильную группу и подвергается нуклеофильной атаке алкеном, что и определяет скорость и стереоспецифичность процесса образования эпоксида [113].

Эпоксидование циклических аллиловых спиртов **1-215-219** с использованием системы  $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$  приводит к образованию эпоксидов **1-220-222**, независимо от размера цикла (табл. 1.3), в то время как при использовании mCPBA для 8- и 9-членных циклов образуются преимущественно эпокиспирты, имеющие заместитель в положении *транс* к оксирановому циклу [114]. Высокий уровень организации переходных состояний в реакциях с использованием  $\text{VO}(\text{acac})_2$  позволяет улучшить стереоселективность процесса и для ациклических спиртов [115; 116].

Таблица 1.3

Эпоксидование циклических аллиловых спиртов ( $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$  и mCPBA)



| Субстрат     | n | Селективность <sup>a</sup><br>( <i>син</i> -эпоксидование, %) |       |
|--------------|---|---------------------------------------------------------------|-------|
|              |   | $\text{VO}(\text{acac})_2$                                    | mCPBA |
| <b>1-215</b> | 1 | 99.2                                                          | 84.0  |
| <b>1-216</b> | 2 | 99.7                                                          | 95.0  |
| <b>1-217</b> | 3 | 99.6                                                          | 61.0  |
| <b>1-218</b> | 4 | 97.0                                                          | 0.2   |
| <b>1-219</b> | 5 | 91.0                                                          | 0.2   |

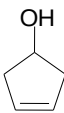
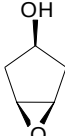
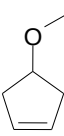
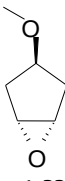
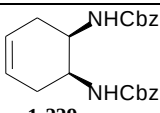
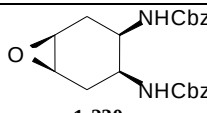
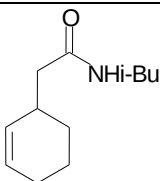
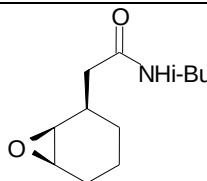
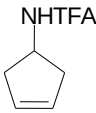
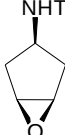
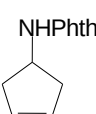
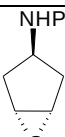
<sup>a</sup>Источник – [114-116].

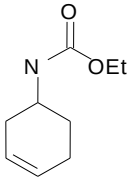
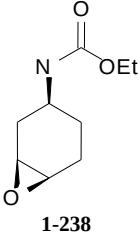
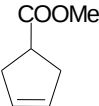
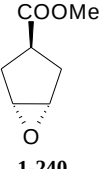
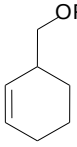
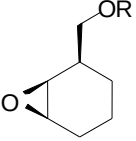
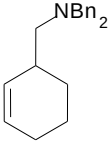
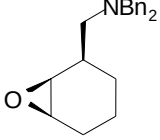
### 1.5.5. Эпоксидирование циклических гомоаллиловых производных

3-Циклопентен-1-ол **1-225** эпоксидируется стереоселективно в циклопентане (табл. 1.4), однако, при замене растворителя на метанол стереоселективность процесса уменьшается. В случае соответствующего эфира **1-227**, независимо от растворителя образуется эпоксид **1-228** в качестве основного продукта [100].

Таблица 1.4

#### Окисление гомоаллиловых производных

| Субстрат                                                                                     | Основной продукт                                                                             | Селективность (син:анти) | Источник |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|
| <br>1-225   | <br>1-226   | 9:1                      | [100]    |
| <br>1-227 | <br>1-228 | 1:4                      | [100]    |
| <br>1-229 | <br>1-230 | 99:1                     | [117]    |
| <br>1-231 | <br>1-232 | 95:5                     | [119]    |
| <br>1-233 | <br>1-234 | 98:2                     | [120]    |
| <br>1-235 | <br>1-236 | 2:98                     | [120]    |

|                                                                                            |                                                                                            |                         |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|
| <br>1-237 | <br>1-238 | 4:1                     | [118] |
| <br>1-239 | <br>1-240 | 1:7                     | [121] |
| <br>1-241 | <br>1-242 | 3:1 (R=H)<br>1:1 (R=Me) | [122] |
| <br>1-243 | <br>1-244 | 5:1                     | [122] |

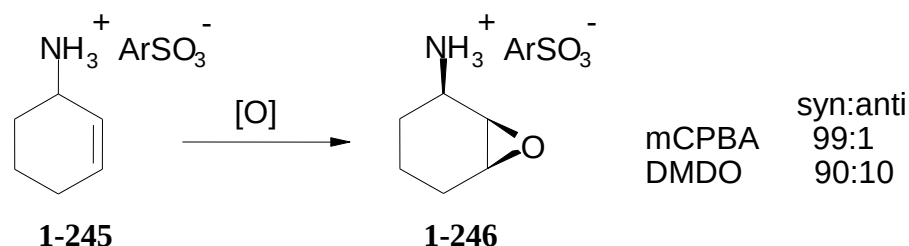
Функциональные группы гомоаллиловых карбаматов **1-229**, **1-237** и амида **1-231** также могут влиять на стереоселективность реакций эпоксидирования [117-119]. Использование различных защитных групп для 4-миноциклопентена позволяет получить различные эпоксиды с высоким уровнем стереоселективности [120]. Например, в случае использования трифторацетатной защиты образуется преимущественно эпоксид **1-234**, а при использовании фталимидной защиты - эпоксид **1-236**.

Карбоксильная группа также может влиять на стереоселективность процесса. Окисление соединения **1-239** mCPBA в циклогексане позволяет получить эпоксид **1-240** в качестве основного продукта [121]. Эпоксидирование спирта **1-241** и амина **1-243** позволяет получить эпоксиды **1-242** и **1-244**, однако, при окислении соответствующего метилового эфира соединения **1-241** в идентичных условиях образуется смесь продуктов (*син:анти* = 1:1). Это подтверждает важную роль водородных связей между субстратом и окислителем в определении стереоселективности процесса [122].

### 1.5.6. Эпоксидирование циклических аллиламинов

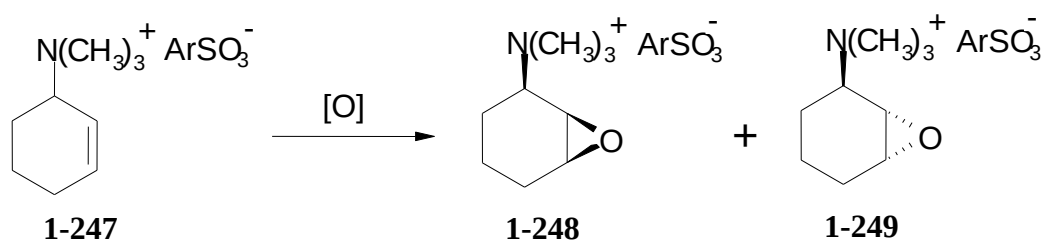
Реакция стереоселективного эпоксидирования циклических аллиламинов mCPBA в кислой среде используется для получения аминодиолов [123; 124]. Эпоксидирование таких соединений осложнено протеканием конкурирующей реакции образования *N*-оксидов при обработке надкислотами [125]. Для того, чтобы избежать окисления атома азота, амины предварительно превращают в соответствующие аммонийные соли. Асенцио показал, что аммонийная соль 3-аминоциклогекс-1-ена **1-245** может быть окислена mCPBA или DMDO до эпоксида **1-246** (схема 1.29) [126].

Схема 1.29



Было установлено, что аммонийная группа, являясь акцептором электронов, деактивирует олефин в реакциях эпоксидирования, следовательно, эпоксидирование аммонийных солей требует большего времени по сравнению с незамещенными олефинами. Более того, в случае четвертичных солей **1-247** время реакции значительно увеличивается, а при использовании mCPBA также понижается стереоселективность, что говорит о влиянии водородных связей на селективность окисления надкислотами (схема 1.30).

Схема 1.30

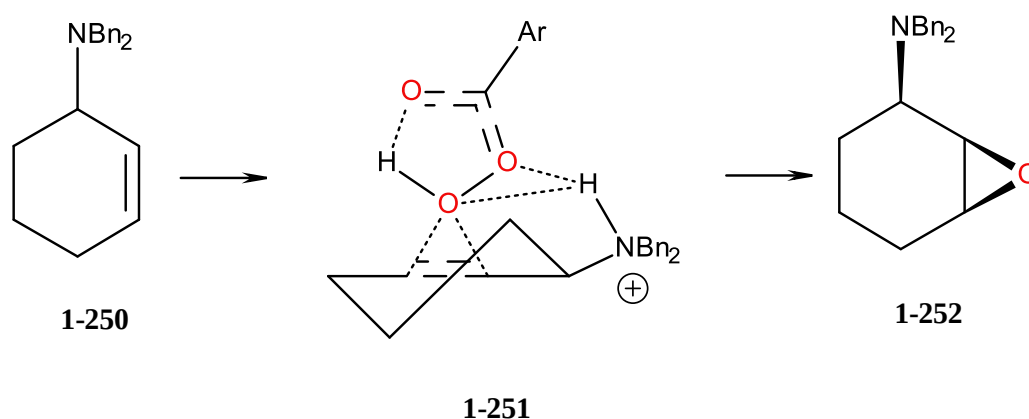


|       | time | conversion % | <b>1-248</b> | <b>1-249</b> |
|-------|------|--------------|--------------|--------------|
| mCPBA | 18 d | 37           | 50           | 50           |
| DMDO  | 48 h | 100          | 20           | 80           |



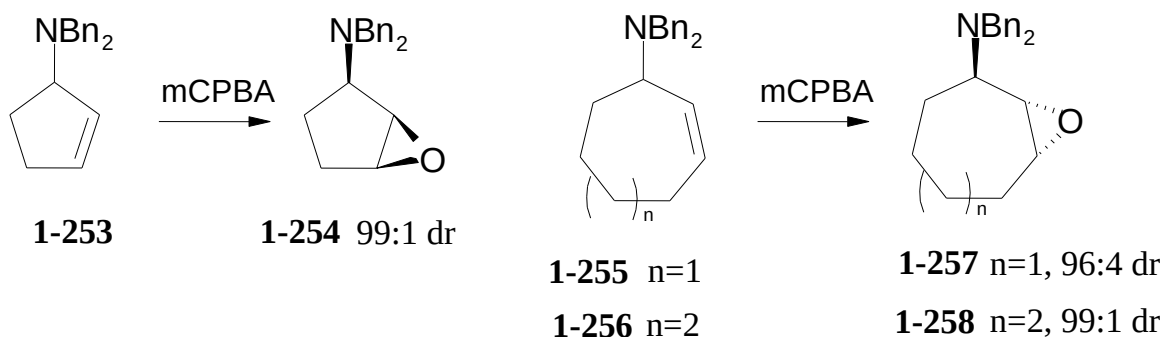
Девиес и коллеги разработали эффективный метод окисления аллиламинов, который заключается в конвертировании аминогрупп в соответствующие соли избытком трихлоруксусной кислоты или *n*-толуолсульфокислоты и последующем окислении аммонийной соли mCPBA [127; 128]. Так, окисление в вышеуказанных условиях аллиламина **1-250** протекает с образованием эпоксида **1-252** через модифицированное переходное состояние Генбеста **1-251** (схема 1.31) [123].

Схема 1.31



Также были изучены реакции окисления пяти-, семи- и восьмичленных циклических аллиламинов **1-253**, **1-255** и **1-256** (схема 1.32). Стереохимический результат этих реакций может быть объяснен с позиции реакционной способности различных конформаций [127]. Так, в случае семи- и восьмичленных циклов (соединения **1-255** и **1-256**) диастереоселективность процесса определяется минимизацией 1,3-аллильного напряжения.

Схема 1.32

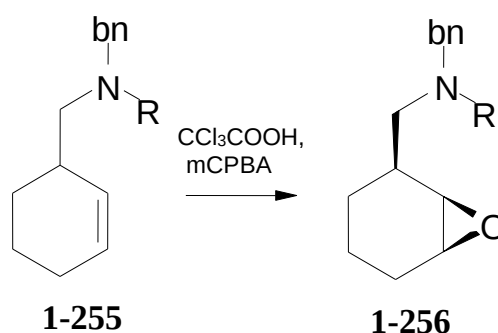


Наличие объемной *N,N*-дибензиламиногруппы в соединениях **1-255** и **1-256** влияет на строение характерного переходного состояния, в результате чего

образуются преимущественно эпоксиды **1-257** и **1-258**. В случае пяти- и шестичленных циклов (соединения **1-250** и **1-253**), имеющих меньшую лабильность и большее напряжение в цикле, образуются эпоксиды **1-252** и **1-254**. Стереоселективное эпокси́дирование аллиламинов mCPBA в присутствии кислот Бренстеда применяется в синтезах природных соединений, имеющих важное биологическое значение [129-133].

При окислении гомоаллиламинов **1-255** эпокси́дирование также идет стереоселективно с образованием эпоксидов **1-256** (схема 1.33) [128].

Схема 1.33

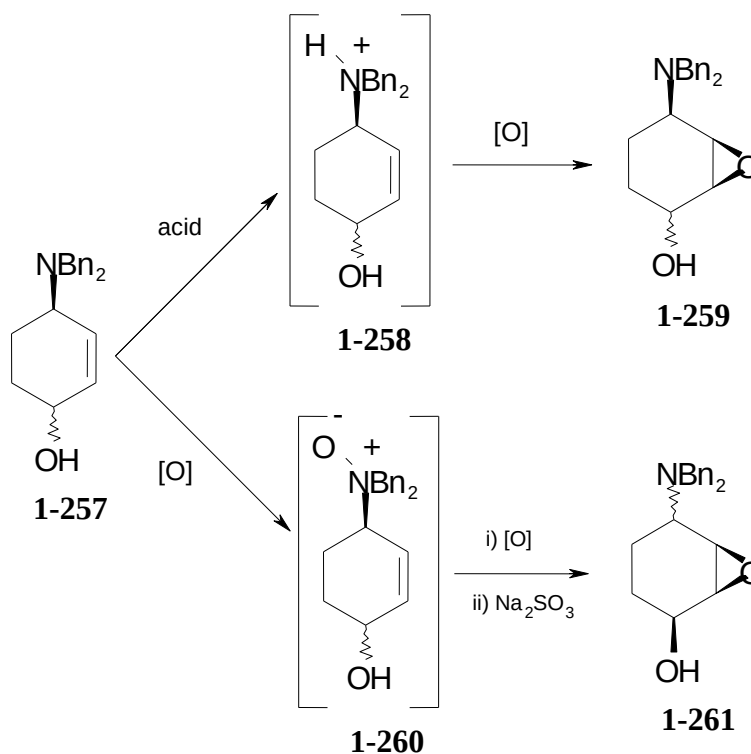


Заместители, способные влиять на стереохимический результат реакций эпокси́дирования, могут конкурировать между собой. Например, диастереоселективное эпокси́дирование *N*-защищенных *транс*- или *цис*-4-аминоциклогекс-2-ен-1-олов **1-257** может быть осуществлено с использованием соответствующих аммонийных или *N*-оксидных производных (схема 1.34) [134]. Эпокси́дирование *N*-бензиламмонийных производных **1-258** приводит к образованию эпоксидов **1-259**, в которых аминогруппа находится в положении *цис* к оксирановому циклу.

Независимо от относительной конфигурации в субстрате, аммонийная группа определяет стереохимический результат реакции, так как способность этой группы образовывать водородные связи выше по сравнению с гидроксильной группой. При *син*-эпокси́дировании *N*-оксидных производных **1-260** образуются эпоксиды **1-261** по отношению к гидроксильной группе, что говорит о том, что в данном случае гидроксильная группа способна эффективно

определять стереохимическое направление реакции путем образования водородной связи, несмотря на присутствие *N*-оксидного фрагмента.

Схема 1.34



Один из наиболее эффективных методов синтеза соединений, имеющих сходное строение с **1-257** и обладающих оптической активностью, основан на использовании природных сахаридов, в частности D-маннозы [135].

## 1.6. Реакции раскрытия эпоксидов

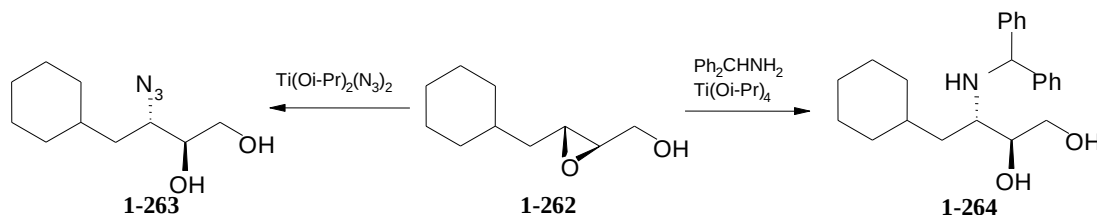
### 1.6.1. Получение вицинальных аминоспиртов

Существует множество примеров использования реакций раскрытия эпоксидного цикла для получения вицинальных аминоспиртов. Одной из проблем такого подхода является вопрос региоселективности, так как любой из атомов углерода оксиранового цикла может взаимодействовать с нуклеофилом, образуя региоизомерные продукты. При этом направление раскрытия эпоксида определяется влиянием заместителей, стерическими и индуктивными (полярными) эффектами и гиперконъюгацией. Предполагается, что механизм

раскрытия эпоксидов является пограничным  $S_N2$  механизмом, при котором разрыв старых связей в переходном состоянии происходит быстрее по сравнению с процессом образования новых связей. Положительный заряд может стабилизироваться за счет смещения электронной плотности от заместителя R, как в случае  $S_N1$  механизма. Однако, в отличие от классического  $S_N1$  механизма, имеют место стерические затруднения, обусловленные заместителем R, как при  $S_N2$  механизме. Стерический фактор в пограничном  $S_N2$  механизме менее выражен, так как реагент расположен не слишком близко к реакционному центру в переходном состоянии [136].

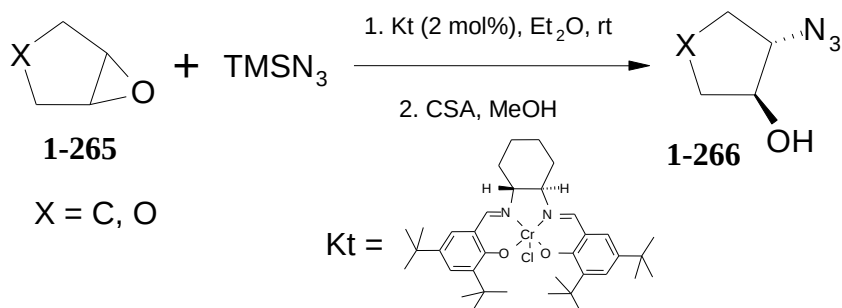
Амины и азид-ионы могут раскрывать эпоксиды с образованием вицинального спирта или азидоспирта. Например, обработка соединения **1-262** бензгидриламином и азидом позволяет получить соответствующие продукты **1-264** и **1-263** [137], относительное стереохимическое строение которых определяется стереохимией эпоксида (схема 1.35).

Схема 1.35



Также существуют ассиметрические методы получения энантиомерно чистых азидоспиртов **1-266** с использованием хиральных катализаторов на основе хрома (схема 1.36) [138; 139].

Схема 1.36



Дельгадо и коллеги предложили метод аминолита циклитол **1-267**, содержащего оксирановый цикл, с использованием трифлата иттербия [140]. Было

показано, что присутствие свободной гидроксильной группы способствует координации лантаноида в определенном положении, что влияет на региоселективность процесса по сравнению с циклитолом **1-270** (схема 1.37).

Аминолиз эпоксидов может катализироваться солями различных металлов. Например, в случае раскрытия 1,2-эпоксидов **1-273** и **1-275** различными алифатическими аминами наиболее эффективными катализаторами являются соли цинка и лития (схема 1.38) [141].

Схема 1.37

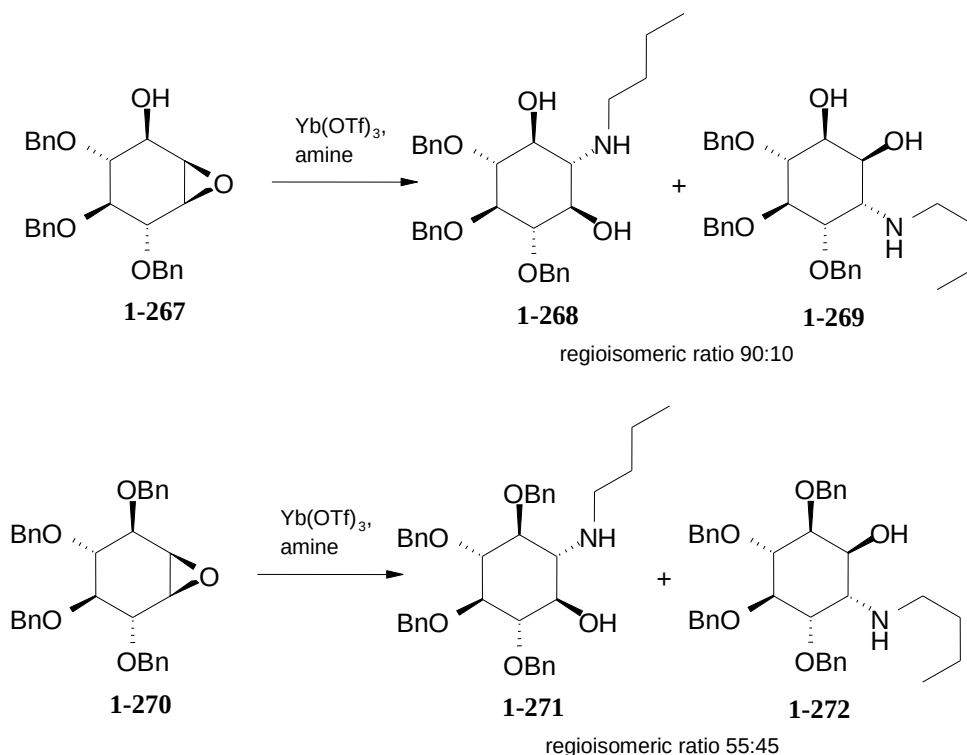
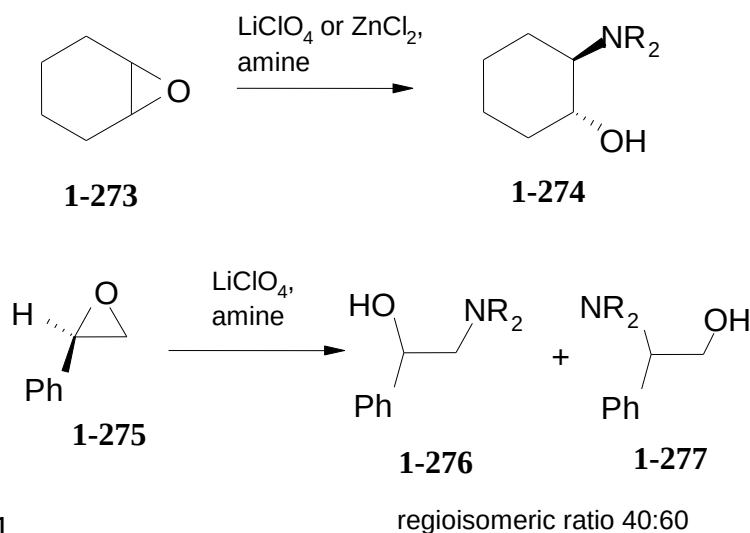


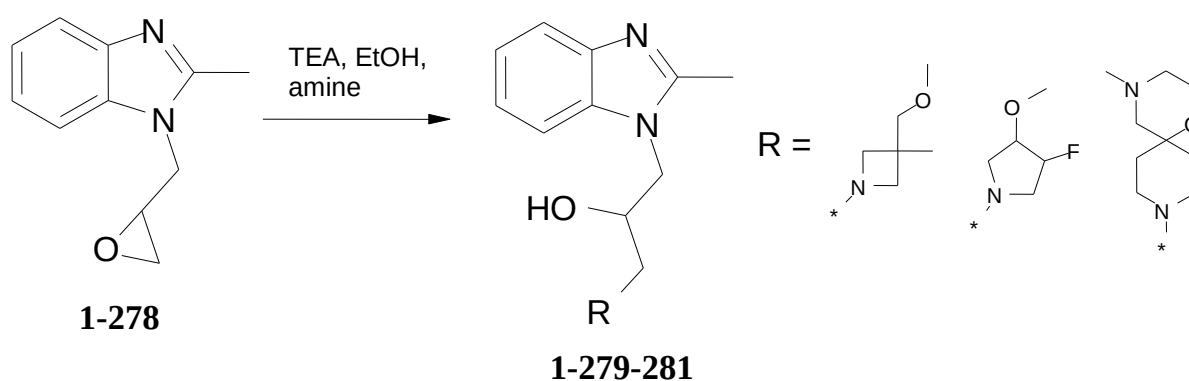
Схема 1.38



Классическими условиями для таких реакций являются высокая температура и большой избыток амина, однако, использование перхлората лития в качестве активатора позволяет проводить реакции в более мягких условиях и с высокими выходами [142].

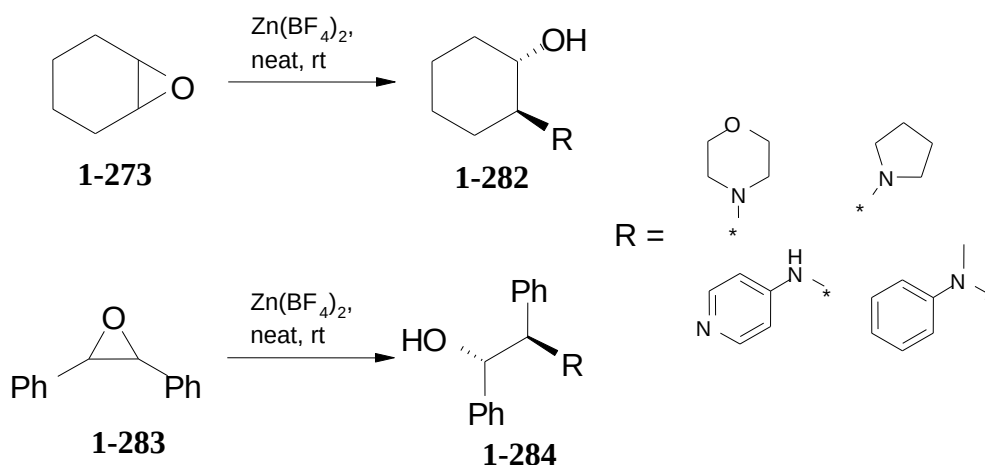
Синтез с использованием производных 2-метилбензимидазола позволил получить соединения **1-279-281**, обладающие антибактериальными свойствами (схема 1.39) [143].

Схема 1.39



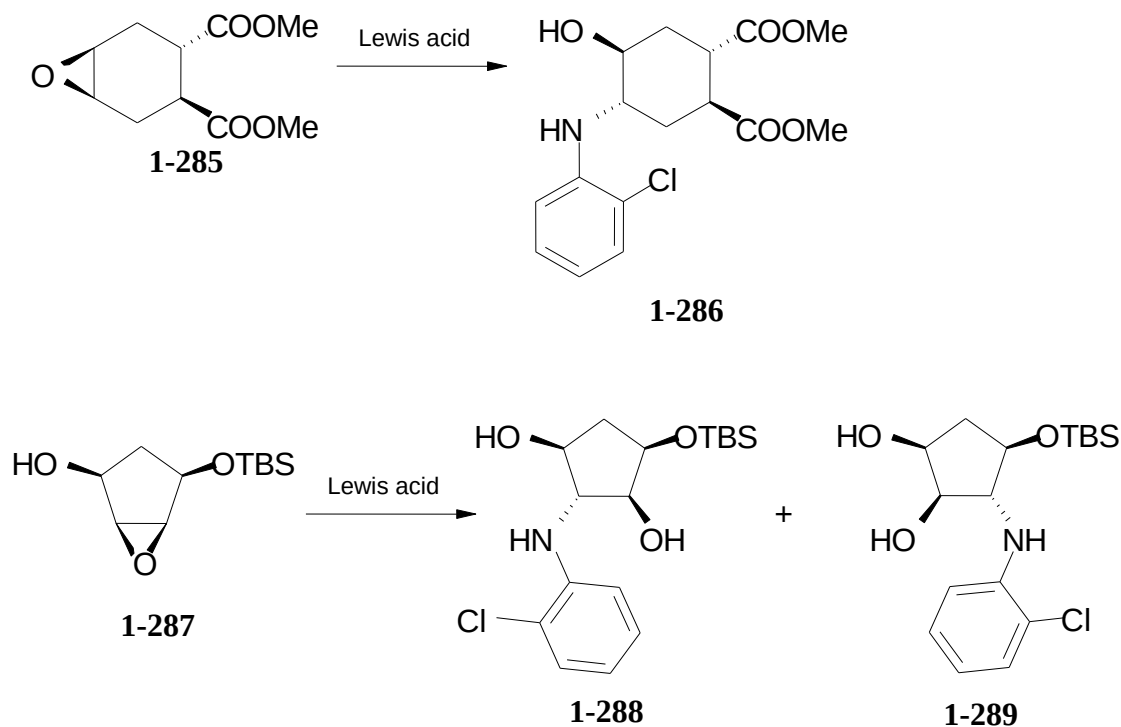
Чакраборти и коллеги провели исследования по катализу реакций раскрытия эпосидов аминами с помощью тетрафторборатов цинка, меди, кобальта и железа [144]. Эксперименты показали, что тетрафторборат цинка является наиболее эффективным катализатором реакции взаимодействия эпосидов **1-273** и **1-283** с алифатическими и ароматическими аминами без использования растворителя при комнатной температуре (схема 1.40).

Схема 1.40



Данные реакции с ароматическими аминами могут быть использованы в синтезе миметиков нуклеозидов [145]. Так, реакции эпоксидов **1-285** и **1-287** с замещенными анилинами в присутствии солей висмута, индия и иттербия позволяют синтезировать интермедиаты **1-286**, **1-288** и **1-289** для получения карбануклеозидов (схема 1.41).

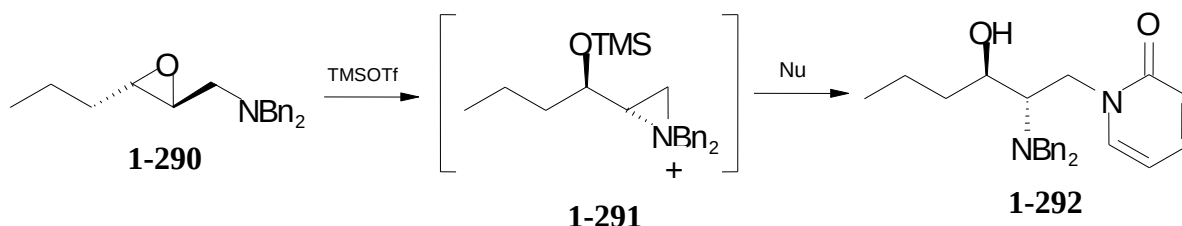
Схема 1.41



Соотношение региоизомеров **1-288:1-289** зависит от выбора катализатора. Так, при использовании  $\text{InBr}_3$  это соотношение составляет 2:1,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  – 4:1,  $\text{BiCl}_3$  – 1:1. Также была показана эффективность катализаторов  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{TaCl}_5$  и  $\text{VCl}_3$  для раскрытия карбоциклических 1,2-эпоксидов ароматическими аминами [146-148].

Внутримолекулярное раскрытие эпоксидов является эффективным методом контроля региоселективности реакции. Аминогруппы могут участвовать в реакциях внутримолекулярного раскрытия эпоксидов такого типа [149]. Например, взаимодействие эпоксида **1-290** с  $\text{TMSOTf}$  приводит к образованию промежуточного иона **1-291** азиридинового типа (схема 1.42), который может быть раскрыт нуклеофилом с образованием вицинального аминспирта **1-292**.

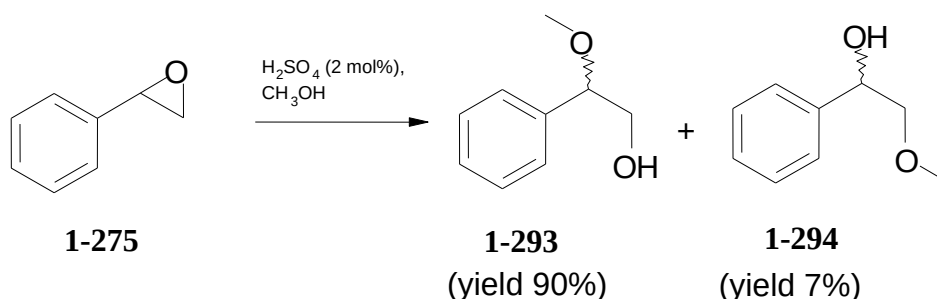
Схема 1.42



### 1.6.2. Раскрытие эпоксидов спиртами

Взаимодействие эпоксидов со спиртами позволяет получать синтетически важный класс соединений –  $\beta$ -алкоксиспирты [150]. Ввиду низкой нуклеофильности спиртов активация эпоксида является необходимым условием и может быть осуществлена с помощью кислот Бренстеда или кислот Льюиса. Классическим примером использования минеральных кислот в качестве катализатора является реакция оксида стирола **1-275** с метанолом (схема 1.43) [151].

Схема 1.43

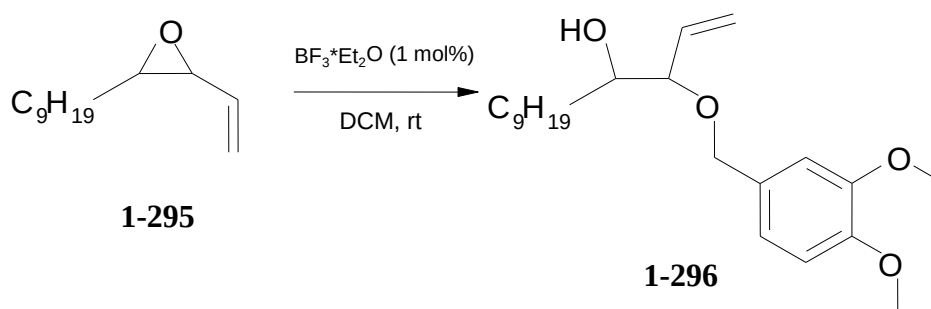


Недостатком этого метода являются жесткие условия реакции (кипячение), приводящие к полимеризации, а также невозможности использования субстратов, чувствительных к сильноокислой среде. Поэтому широкое распространение получили кислоты Льюиса. Так, в случае **1-275** использование  $\text{SnCl}_4$  позволяет синтезировать только один региоизомер **1-293** в более мягких условиях [152].  $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$  также может быть использован в качестве катализатора для реакций взаимодействия эпоксидов и спиртов. Так, реакция 3,4-эпокситридецена-1 **1-295** с



3,4-диметоксибензиловым спиртом в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводит к образованию  $\beta$ -гидроксиаллилового эфира **1-296** (схема 1.44) [153].

Схема 1.44



Другим эффективным катализатором является  $\text{Al}(\text{OTf})_3$ , позволяющий использовать разнообразные эпоксиды и спирты, а также низкие концентрации катализатора (0.04-0.05 мол%). Вильямс утверждает, что  $\text{Al}(\text{OTf})_3$  эффективно катализирует реакции оксида стирола **1-275** и циклогексеноксида **1-273** с первичными, вторичными и третичными спиртами, при этом требуется всего лишь 0.001 мол% катализатора [154].

Исходя из ограниченности методов с использованием кислот Бренстеда и первичных спиртов, был предложен совершенно другой тип катализаторов – так называемые  $\pi$ -кислоты. В 1990 году Иранпур и коллеги предложили использовать DDQ (1,3-дихлоро-5,6-дициано-*n*-бензохинон) в качестве одноэлектронного акцептора для реакции раскрытия эпоксидов первичными, вторичными и третичными спиртами [155]. Этот процесс обладает высокой степенью региоселективности и проходит в нейтральных условиях с загрузкой катализатора от 20 до 60 мол%. Еще одним катализатором данного типа является тетрацианоэтилен [156].

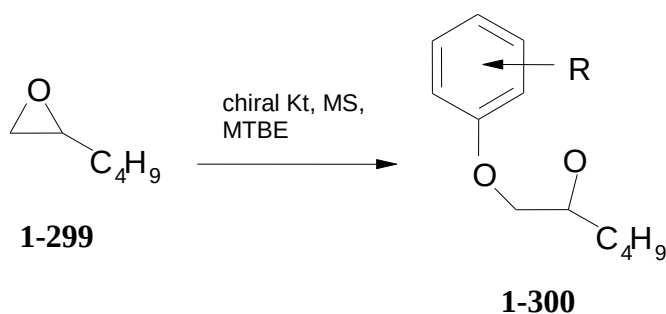
### 1.6.3. Взаимодействие эпоксидов с уксусным ангидридом, фенолами и пиразолами

Нуклеофильное раскрытие оксиранового цикла водой в присутствии минеральных кислот или кислот Льюиса позволяет получать соответствующие 1,2-диолы. В этом случае часто приходится защищать гидроксильные группы для

осуществления дальнейших превращений, поэтому практичнее синтезировать 1,2-диацетоксиэфиры **1-298** в одну стадию с использованием уксусного ангидрида. В качестве катализаторов для реакции получения *анти*-1,2-диацетатов могут применяться фосформолибденовая кислота, трибутилфосфин, пиридин и перхлорат лития [157; 158].

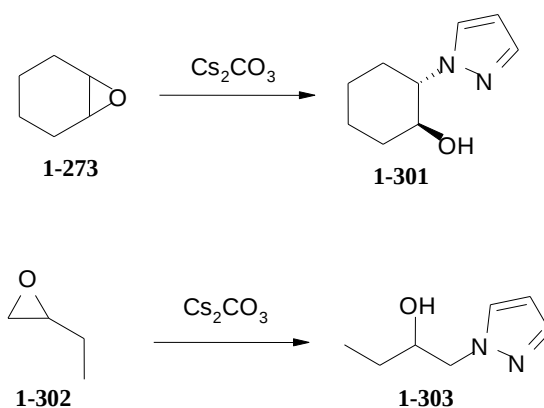
Ассиметричный синтез  $\alpha$ -арилокси спиртов может быть осуществлен энантиоселективным раскрытием эпоксидов фенолами [159]. Различные хиральные  $\alpha$ -арилокси спирты **1-300** были получены с использованием 4.4 мол% (salen)Co(OAc)-комплекса, молекулярных сит ( $3\text{\AA}$ ) и MTBE в качестве растворителя (схема 1.45).

Схема 1.45



Существуют примеры реакций раскрытия эпоксидов пиразолами в условиях основного катализа. Так, было показано, что использование карбоната цезия в количествах от 0.2 до 0.5 эквивалента по отношению к исходным эпоксидам **1-273** и **1-302** приводит к образованию соответствующих замещенных пиразолов **1-301** и **1-303** (схема 1.46), как при кипячении в трифтортолуоле, так и без использования растворителя [160].

Схема 1.46



Было отмечено, что такие основания как  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{BaCO}_3$  не катализировали данные реакции при прочих равных условиях. Кроме того, использование  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  позволяет проводить реакции в больших масштабах, а также избежать использования методов синтеза под высоким давлением или с активацией микроволнами.

...

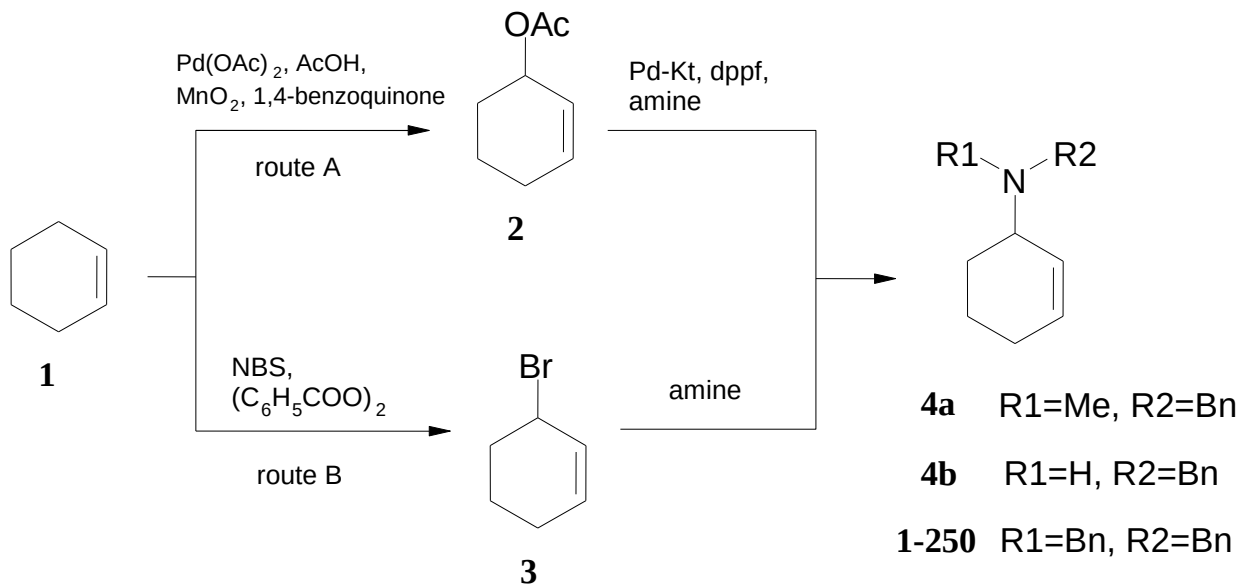
Таким образом, анализ литературы показал, что поиск новых путей синтеза более эффективных аналогов аминогликозидов является одним из важных направлений в химии антибиотиков аминогликозидного ряда.

## ГЛАВА 2. ПОЛУЧЕНИЕ ИСХОДНЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЛКЕНОВ

### 2.1. Синтез пяти-, шести- и семичленных карбоциклических аллиламинов

При получении исходных материалов для реакций эпоксидирования были проверены два метода. Метод А основан на каталитическом получении ацетата **2** из циклогексена **1** [161] и его последующей реакции с аминами (схема 2.1) в присутствии димера *n*-аллилпалладия(II)хлорида и 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена (dppf) [162]. Метод В также состоит из двух стадий: получение соответствующего аллилбромида **3** обработкой алкена *N*-бромсукцинимидом в присутствии каталитических количеств перекиси бензоила и взаимодействие аллилбромида **3** с избытком амина при комнатной температуре [128].

Схема 2.1



Из данных таблицы 2.1 видно, что при масштабировании процесса получения аллиламинов **4a-b** и **1-250** целесообразно использовать метод В, так как выходы соответствующих продуктов составляют 65-72% по двум стадиям. Более того, недостатками метода А являются сильное разбавление реакционной массы при синтезе ацетата **2**, определенные сложности при выделении продукта, а

также использование дорогостоящих палладиевых катализаторов и лиганда на обеих стадиях, что в определенной степени экономически нецелесообразно при масштабировании процессов.

Таблица 2.1

*Количественная оценка методов А и В при синтезе аллиламинов из циклогексена*

| Метод | Продукт      | Суммарный выход по двум стадиям, % |
|-------|--------------|------------------------------------|
| А     | <b>4a</b>    | 47                                 |
|       | <b>4b</b>    | 45                                 |
|       | <b>1-250</b> | 34                                 |
| В     | <b>4a</b>    | 70                                 |
|       | <b>4b</b>    | 72                                 |
|       | <b>1-250</b> | 65                                 |

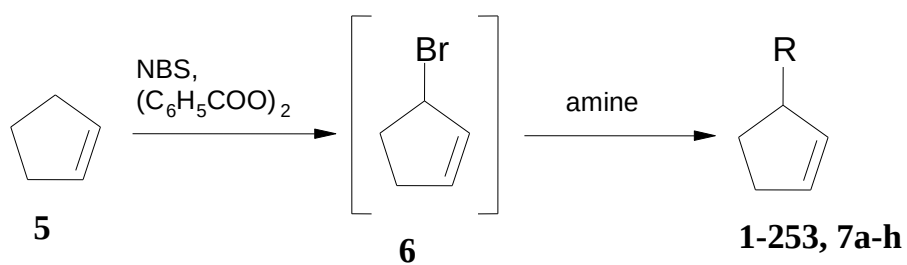
Реакция ацетата **2** с дибензиламином протекает медленно, и для полной конверсии требуется увеличение концентрации палладиевого катализатора до 5 мол% и нагрев реакционной смеси до 50 °С.

Метод В является более эффективным, поскольку он позволяет использовать более доступные реагенты. Кроме того, отсутствует необходимость выделять чистый аллилбромид **3**, так как последующая стадия осуществляется путем добавления двойного избытка соответствующего амина в раствор аллилбромида **3** в CCl<sub>4</sub>, полученный фильтрацией реакционной смеси после стадии бромирования с *N*-бромсукцинимидом. Данный метод позволяет набирать циклические аллиламины в больших количествах (0.5-1.0 моль).

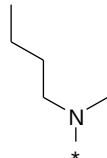
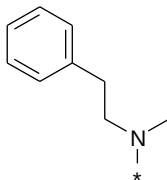
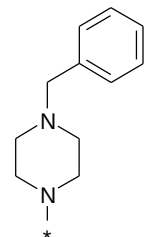
Далее были синтезированы различные *N*-замещенные аллиламины **1-253**, **7a-h** с использованием циклопентена **5** в качестве исходного соединения (табл. 2.2). Соответствующие аллиламины были получены с хорошими выходами (53-71%). Более низкий выход в случае аллиламина **7f** обусловлен его относительно низкой температурой кипения, что приводит к частичным потерям при упаривании реакционной массы на роторном испарителе под вакуумом.

Таблица 2.2

## Синтез 3-замещенных цикlopентенов 1-253, 7a-h

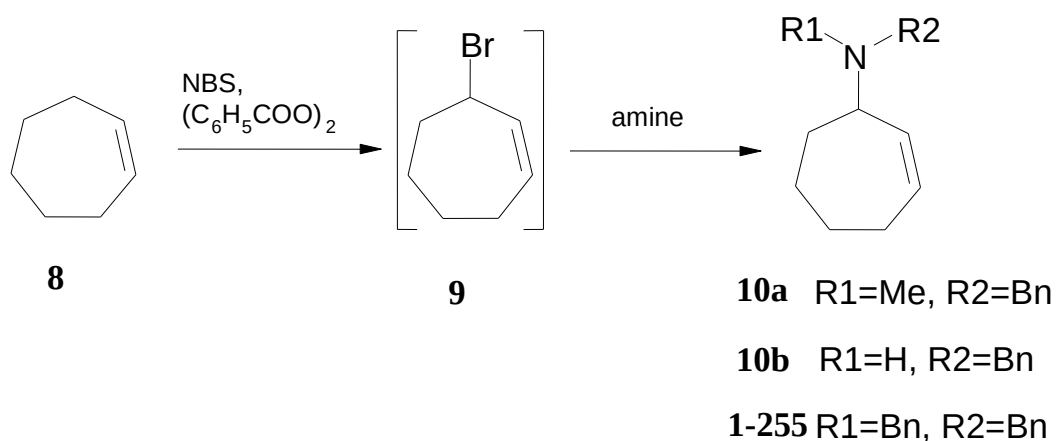


| Продукт | R | Суммарный выход по двум стадиям, % |
|---------|---|------------------------------------|
| 7a      |   | 68                                 |
| 7b      |   | 65                                 |
| 1-253   |   | 63                                 |
| 7c      |   | 71                                 |
| 7d      |   | 63                                 |
| 7e      |   | 59                                 |

|    |                                                                                   |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 7f |  | 53 |
| 7g |  | 68 |
| 7h |  | 60 |

Циклические аллиламины **1-255**, **10a-b** (схема 2.2) были получены из циклогептена **8** через соответствующий бромид **9** с хорошими выходами (79-87%). Несмотря на то, что промежуточный бромид **9** более стабилен в индивидуальном состоянии, чем бромид **6**, это соединение не выделялось в чистом виде, и полученный раствор использовался в следующей стадии.

Схема 2.2

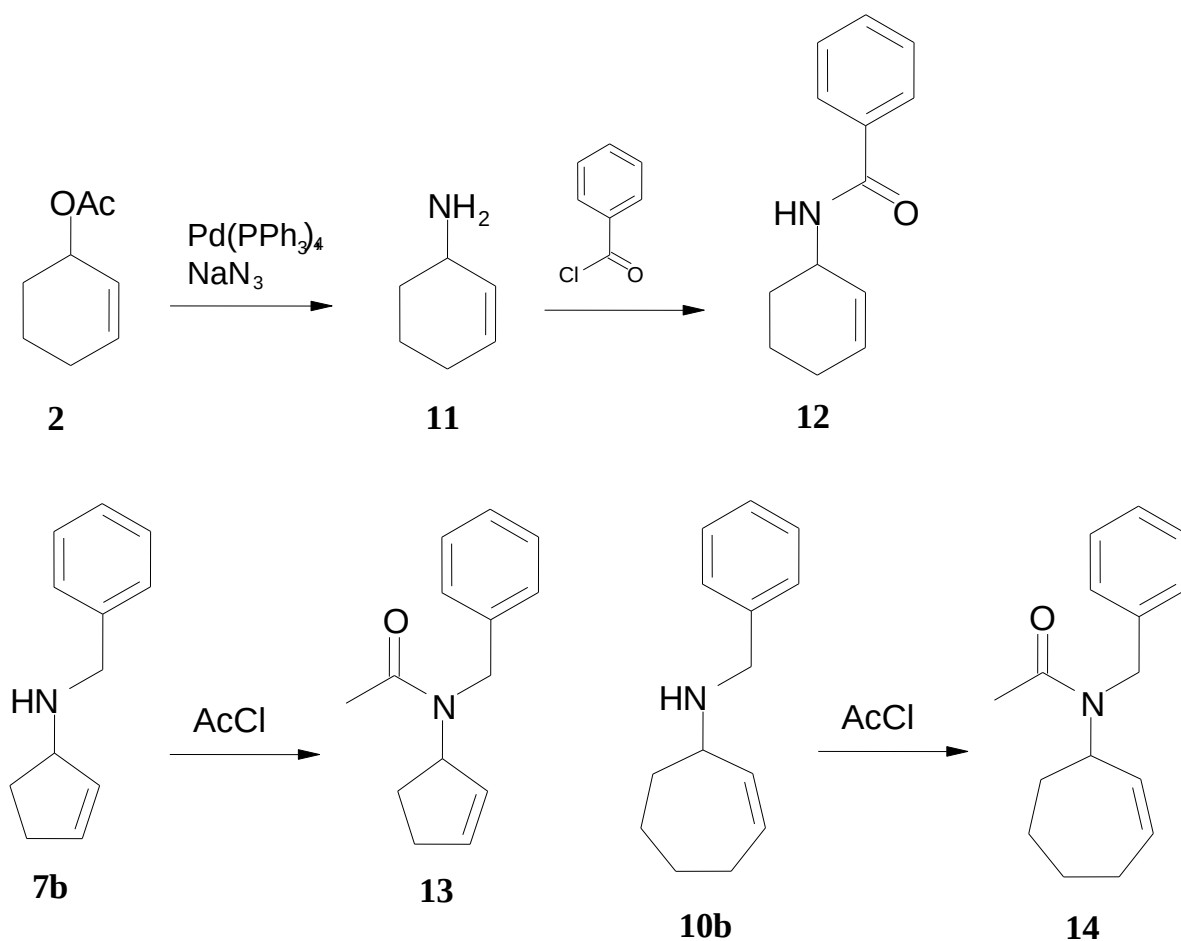


## 2.2. Синтез циклоалкенов, содержащих амидную группу

Для проверки ориентирующего действия амидной группы при эпексидировании двойной связи и реакциях раскрытия эпексидов был

осуществлен синтез исходных амидов **12-14** с использованием ацетилхлорида и азид натрия (схема 2.3) [163].

Схема 2.3



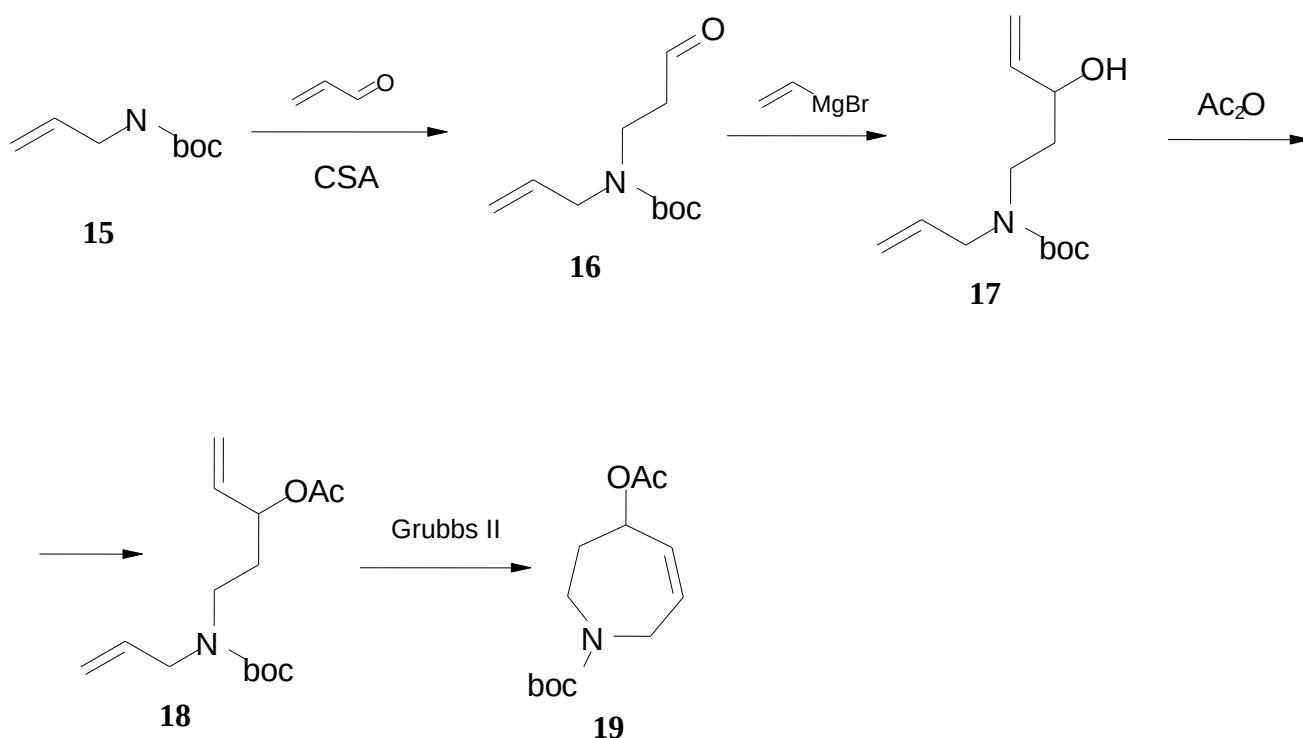
### 2.3. Синтез аллиламинов на основе 2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепина

При синтезе аллиламина, являющегося производным 2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепина, в качестве ключевой стадии использовалась реакция метатезиса [164]. В качестве исходных веществ были выбраны N-защищенный аллиламин **15** и акролеин (схема 2.4). Синтез интермедиата **18** для реакции метатезиса был осуществлен по схеме, включающей четыре стадии [165; 166]. Альдегид **16** был получен взаимодействием аллиламина **15** с акролеином в присутствии камфорсульфоновой кислоты (20 мол%). Последующая реакция с винилмагнийбромидом позволила синтезировать спирт **17**, из которого был



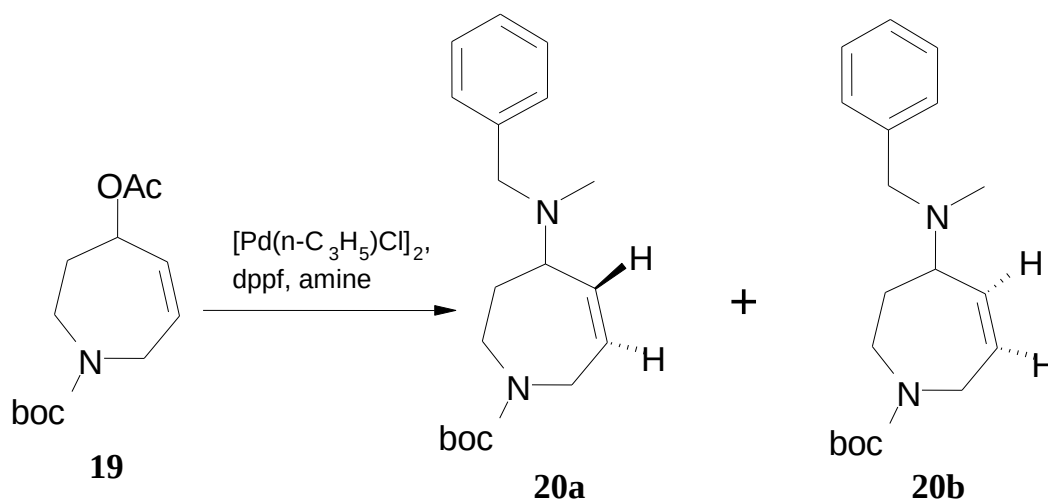
получен соответствующий ацетат **18**. В реакции метатезиса был использован катализатор Граббса второго поколения (7 мол%).

Схема 2.4



Получение ацетата **19** подразумевает использование димера *n*-аллилпалладия(II)хлорида и dppf при нуклеофильном замещении ацетатной группы. Было установлено, что при взаимодействии ацетата **19** с *N*-бензил-*N*-метиламином образуется смесь (*E*)-изомера **20a** и (*Z*)-изомера **20b** в соотношении 3:1, которые удалось разделить хроматографически (схема 2.5). Выход (*E*)-изомера **20a** после очистки составил 54%.

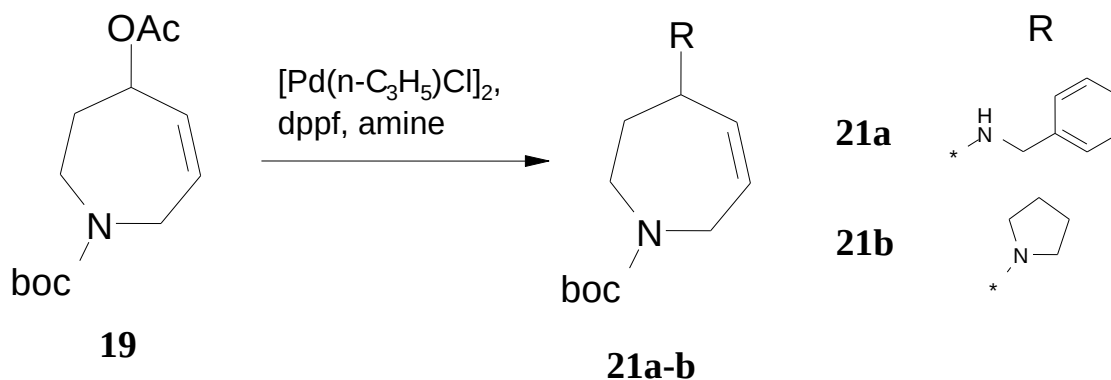
Схема 2.5



Для подтверждения строения изомеров **20a** и **20b** были проанализированы спектры, полученные с помощью двумерных экспериментов COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Было предположено, что в результате реакции образуется смесь двух региоизомеров: трет-бутил-4-[бензил(метил)амино]-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилат и трет-бутил-6-[бензил(метил)амино]-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилат. Однако в спектрах COSY изомеров **20a** и **20b** отсутствуют корреляционные пики, соответствующие взаимодействию протонов двойной связи с протонами при  $\text{C}^3$ , что говорит об образовании двух стереомеров. Для установления пространственного строения данных стереомеров были получены спектры NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . В карте NOESY изомера **20a** отсутствуют корреляционные пики  $\text{H}^5/\text{H}^6$  и  $\text{H}^6/\text{H}^5$ , следовательно атомы водорода находятся в *транс*-положении относительно друг друга.

Далее были получены аллиламины **21a** и **21b** с использованием бензиламина и пирролидина в условиях, идентичных синтезу соединения **20a** (схема 2.6). В случае аллиламина **21a** также удалось хроматографически разделить соответствующие (*E*)- и (*Z*)-изомеры, которые были получены в соотношении 3:1. Пространственные изомеры соединения **21b** не разделяются хроматографически, поэтому данная смесь была использована в последующей стадии.

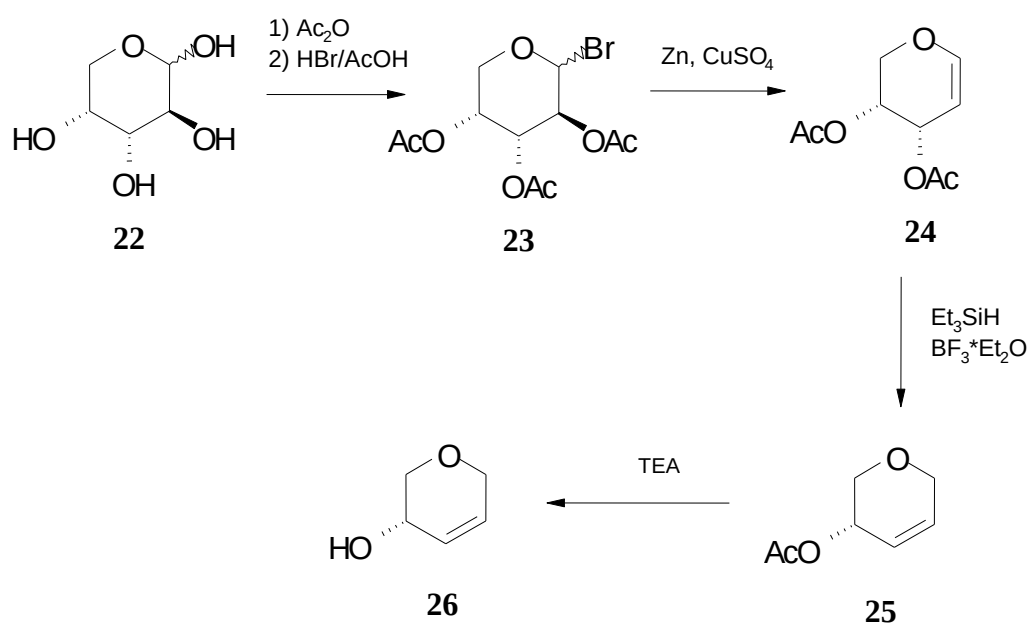
Схема 2.6



## 2.4. Использование хиральных природных соединений в синтезе циклических аллиловых спиртов

Частью нашей работы является разработка методов получения хиральных аминспиртов, поэтому нами был получен хиральный аллиловый спирт **26** из D-арабинозы **22** [167], который был использован для получения соответствующих аминспиртов путем стереоселективного окисления двойной связи и последующего раскрытия оксиранового цикла (схема 2.7).

Схема 2.7



Метод получения спирта **26** был оптимизирован для наработки в больших количествах. В частности, на всех стадиях была увеличена концентрация реагентов, на стадии ацилирования арабинозы была уменьшена загрузка уксусного ангидрида с 16 до 5 молярных эквивалентов, а бромид **23** был использован в последующей стадии восстановительного элиминирования цинком (1.5 экв.) без дополнительной очистки перекристаллизацией.

...

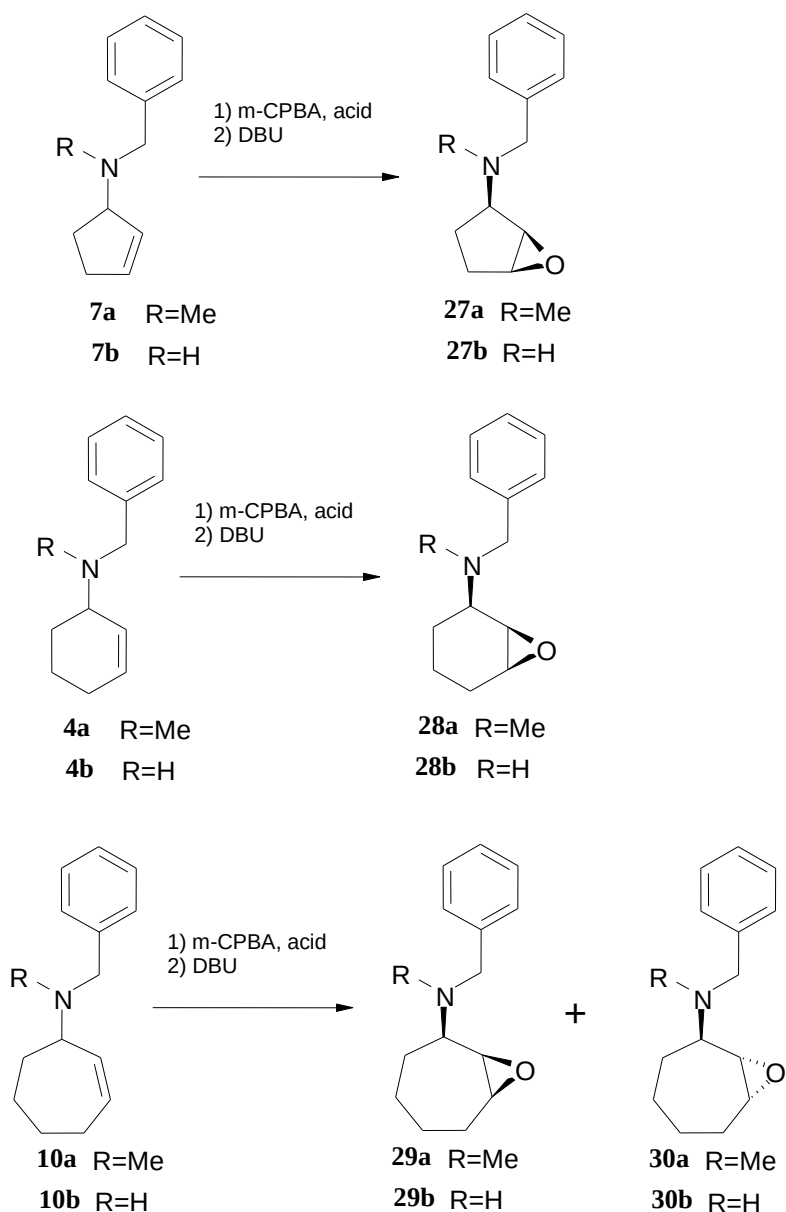
Таким образом, нами были оптимизированы методы синтеза исходных аллиламинов и спиртов, учитывая необходимость наработки данных соединений в больших количествах.

## ГЛАВА 3. РЕАКЦИИ ЭПОКСИДИРОВАНИЯ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЛКЕНОВ

### 3.1. Получение эпоксидов из *N*-замещенных карбоциклических аллиламинов

После анализа литературных данных по реакциям эпоксидирования циклических аллиламинов [122-124; 128] были оптимизированы условия реакции окисления пяти-, шести- и семичленных циклических алкенов **7a-b**, **4a-b** и **10a-b**, имеющих *N*-бензиламиногруппу или *N,N*-бензилметиламиногруппу при C3 атоме углерода (схема 3.1).

Схема 3.1



Результаты представлены в таблице 3.1. Были оценены применимость уксусной кислоты, трихлоруксусной кислоты, моногидрата *n*-толуолсульфокислоты и трифторуксусной кислоты для получения соответствующих четвертичных аммониевых солей и влияние этих кислот на процесс эпексидирования.

Таблица 3.1

*Синтез эпексидов 27-30 с использованием *m*-CPBA в кислой среде*

| Число атомов углерода в цикле | Субстрат   | R  | Кислота (экв.)              | Продукт    | Выход, % |
|-------------------------------|------------|----|-----------------------------|------------|----------|
| 5                             | <b>7a</b>  | Me | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>27a</b> | 72       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>27a</b> | 76       |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | <b>27a</b> | 55       |
|                               | <b>7b</b>  | H  | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>27b</b> | 64       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>27b</b> | 36       |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | <b>27b</b> | 51       |
| 6                             | <b>4a</b>  | Me | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>28a</b> | 71       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>28a</b> | 75       |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | <b>28a</b> | 52       |
|                               | <b>4b</b>  | H  | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>28b</b> | 69       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>28b</b> | 40       |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | <b>28b</b> | 43       |
| 7                             | <b>10a</b> | Me | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>30a</b> | 22       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>29a</b> | 15       |
|                               |            |    |                             | <b>30a</b> | 33       |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | -          | -        |
|                               | <b>10b</b> | H  | CCl <sub>3</sub> COOH (3.5) | <b>29b</b> | 46       |
|                               |            |    | TsOH×H <sub>2</sub> O (2.0) | <b>29b</b> | 9        |
|                               |            |    | CF <sub>3</sub> COOH (5.0)  | <b>29b</b> | 35       |

Экспериментальным путем было установлено, что для смещения равновесия в сторону четвертичной аммониевой соли достаточно использовать 3.5 молярных эквивалента трихлоруксусной кислоты вместо рекомендуемых 5.0 эквивалентов [123], что облегчает обработку реакционной смеси после проведения реакции. При этом использование более слабой уксусной кислоты не способствует протеканию реакции эпексидирования. Кислотность *n*-

толуолсульфокислоты ( $pK_a = -6.5$ ) выше по сравнению с трихлоруксусной кислотой ( $pK_a = 0.65$ ) [123], поэтому для проведения реакции достаточно использовать 2.0 молярных эквивалента кислоты. Однако, в случае вторичных аминов **4b**, **7b** и **10b** получение соответствующих аммониевых солей с помощью *n*-толуолсульфокислоты приводит к понижению выходов эпоксидов. Более низкие выходы эпоксидов при использовании трифторуксусной кислоты обусловлены легкостью гидролиза промежуточных трифторацетатов при обработке реакционной массы насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, в результате чего продуктами реакции также являются соответствующие диолы. Реакция эпексидирования пяти- и шестичленных циклов протекает стереоселективно с образованием эпоксидов **27a-b** и **28a-b**, в которых аминогруппа находится в положении *цис* по отношению к оксирановому циклу. Этот результат согласуется с механизмом эпексидирования, включающим модифицированное переходное состояние Генбеста **1-251** [123; 128], при этом *син*-стереоселективность процесса определяется способностью субстрата образовывать водородные связи с *m*-хлорпербензойной кислотой.

Строение полученных эпоксидов было подтверждено путем сравнения ЯМР  $^1\text{H}$  спектров с литературными данными [128]. Для эпоксидов **27a-b** сигналы метиновых протонов  $\text{H}^3$  регистрируются в виде триплета при  $\delta$  3.16 м.д. ( $^3J = 8.5$  Гц) и триплета при  $\delta$  3.22 м.д. ( $^3J = 8.2$  Гц), сигналы протонов  $\text{H}^2$  – в виде синглета при  $\delta$  3.52 м.д. и дублета при  $\delta$  3.46 м.д. ( $^3J = 8.8$  Гц), сигналы протонов  $\text{H}^1$  – в виде дублета при  $\delta$  3.38 м.д. ( $^3J = 2.5$  Гц) и дублета при  $\delta$  3.10 м.д. ( $^3J = 5.3$  Гц), соответственно. Для эпоксидов **28a-b** сигналы метиновых протонов  $\text{H}^3$  регистрируются в виде мультиплета при  $\delta$  2.96-3.02 м.д. и мультиплета при  $\delta$  2.96-3.01 м.д., сигналы протонов  $\text{H}^2$  – в виде триплета при  $\delta$  3.11 м.д. ( $^3J = 4.3$  Гц) и дублета дублетов при  $\delta$  3.26 м.д. ( $^3J = 5.0, 3.6$  Гц), сигналы протонов  $\text{H}^1$  – в виде дублета при  $\delta$  3.30 м.д. ( $^3J = 3.9$  Гц) и мультиплета при  $\delta$  3.28-3.31 м.д., соответственно.

При эпексидировании **10a** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты образуется смесь эпоксидов **29a** и **30a** в соотношении 2:1, а окисление в

присутствии трихлоруксусной кислоты приводит к образованию только эпоксида **30a**, в отличие от данных, представленных группой Дэвиса [128]. Реакция в присутствии трихлоруксусной кислоты протекает с более низким выходом, а при использовании трифторуксусной кислоты реакция не идет. Данные опыты подтверждают предположение о значительной роли природы кислоты, используемой для протонирования атома азота аллиламина перед введением в реакционную смесь окислителя. Известно, что процесс эпоксидирования циклогепт-2-енола характеризуется низкой *син*-диастереоселективностью [168], что обусловлено высокой конформационной подвижностью циклогептена. Использование трихлоруксусной кислоты при эпоксидировании соединения **10a** подтверждает тот факт, что семичленный карбоцикл имеет конформацию “кресло” в переходном состоянии, и эпоксидирование олефина идет по стерически более доступной стороне. Образование эпоксида **29a** при использовании *n*-толуолсульфокислоты свидетельствует о том, что природа кислоты, протонирующей атом азота, влияет не только на стабильность переходного комплекса, но также определяет диастереоселективность процесса окисления. Используя карту HSQC-DEPT эпоксида **29a**, проведено отнесение протонов метиновых и метиленовых групп. Так, кросс-пики, соответствующие атомам углерода при  $\delta$  53.0, 59.9 и 63.7 м.д., подтверждают наличие одного атома водорода, связанного с каждым из данных атомов. Анализ карты COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  показал, что атом водорода при  $\delta$  3.29 м.д. взаимодействует с обоими атомами водорода других метиновых групп (КП 3.07/3.29 и 2.92/3.29 м.д.), следовательно, данный атом водорода связан с атомом углерода  $\text{C}^2$ . Наличие КП 2.29/3.08 и 1.64/3.09 м.д. свидетельствует о взаимодействии  $\text{H}^4/\text{H}^3$ , а наличие КП 1.47/2.93 и 1.75/2.93 м.д. подтверждает взаимодействие  $\text{H}^7/\text{H}^1$ . В спектре NOESY наличие КП 3.29/2.33, 3.29/3.08, 3.29/2.92 и 3.09/2.92 м.д. свидетельствует о взаимодействиях  $\text{H}^{2e}/\text{H}^{\text{CH}_3}$ ,  $\text{H}^{2e}/\text{H}^{1e}$ ,  $\text{H}^{2e}/\text{H}^{3a}$  и  $\text{H}^{1e}/\text{H}^{3a}$  соответственно, следовательно, в соединении **29a** аминогруппа ориентирована в положении *цис* по отношению к оксирановому циклу.

В спектре HSQC-DEPT эпоксида **30a** атомы углерода метиновых групп имеют сигналы при  $\delta$  53.1, 55.9 и 65.9 м.д. В карте COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  наличие КП 2.52/3.13 и 3.01/3.13 м.д. позволяет сделать вывод, что  $\text{H}^2$  имеет сигнал при  $\delta$  3.13 м.д. КП 3.69/2.51 м.д. в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  говорит о пространственном взаимодействии атома водорода при  $\delta$  2.50 м.д. с метиленовой группой бензильного радикала, следовательно,  $\text{H}^3$  имеет химический сдвиг  $\delta$  2.50 м.д. Наличие КП 3.15/3.01 и 3.15/2.48 м.д. подтверждает взаимодействия  $\text{H}^{2a}/\text{H}^{1a}$  и  $\text{H}^{2a}/\text{H}^{3a}$  соответственно, а отсутствие КП  $\text{H}^{3a}/\text{H}^{1a}$  говорит о том, что в соединении **29a** аминогруппа ориентирована в положении *транс* по отношению к оксирановому циклу.

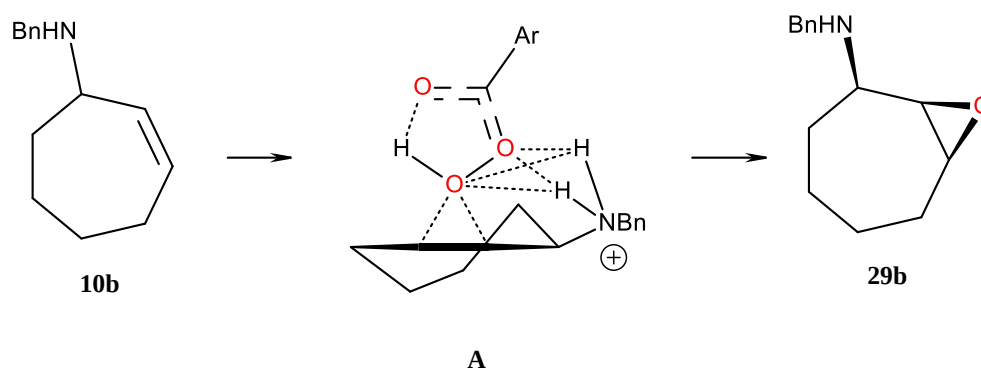
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  эпоксида **29a** сигналы протонов при атомах  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  проявляются соответственно в виде триплета при  $\delta$  3.29 м.д. с КССВ 4.7 Гц и дуплета при  $\delta$  3.08 м.д. с КССВ 5.2 Гц. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  эпоксида **30a** сигналы метиновых протонов при атомах  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  проявляются в виде двух дуплетов дуплетов при  $\delta$  3.14 м.д. ( $^3J = 7.0, 5.1$  Гц) и при  $\delta$  2.51 м.д. ( $^3J = 10.4, 7.2$  Гц) соответственно. Из анализа значений КССВ следует, что для эпоксида **29a** вицинальная КССВ  $^3J_{\text{H}^{2e}\text{H}^{3a}}$  составляет 5.2 Гц, а для эпоксида **30a** вицинальная  $^3J_{\text{H}^{2a}\text{H}^{3a}}$  имеет большее значение и равна 7.2 Гц, что подтверждает аксиальное расположение атомов водорода при атомах  $\text{C}^2$  и  $\text{C}^3$  в эпоксиде **30a**. Кроме того, анализ химических сдвигов атомов углерода оксиранового цикла соединений **29a** и **30a** в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta_{\text{C}^2}/\delta_{\text{C}^1}$  59.9/53.0 м.д. и  $\delta_{\text{C}^2}/\delta_{\text{C}^1}$  55.9/53.1 м.д. соответственно) подтверждает предположение, что химический сдвиг атома  $\text{C}^2$  в эпоксиде **29a** больше по сравнению с эпоксидом **30a**.

Эпоксидирование вторичного амина **10b** удалось осуществить в присутствии 3.5 молярных эквивалентов трихлоруксусной кислоты, при этом селективно образовывался эпоксид **29b**. Было предположено, что *син*-диастереоселективность этой реакции обусловлена повышенной стабильностью конформации циклогептенового цикла за счет дополнительного внутримолекулярного взаимодействия атома водорода аминогруппы с атомами



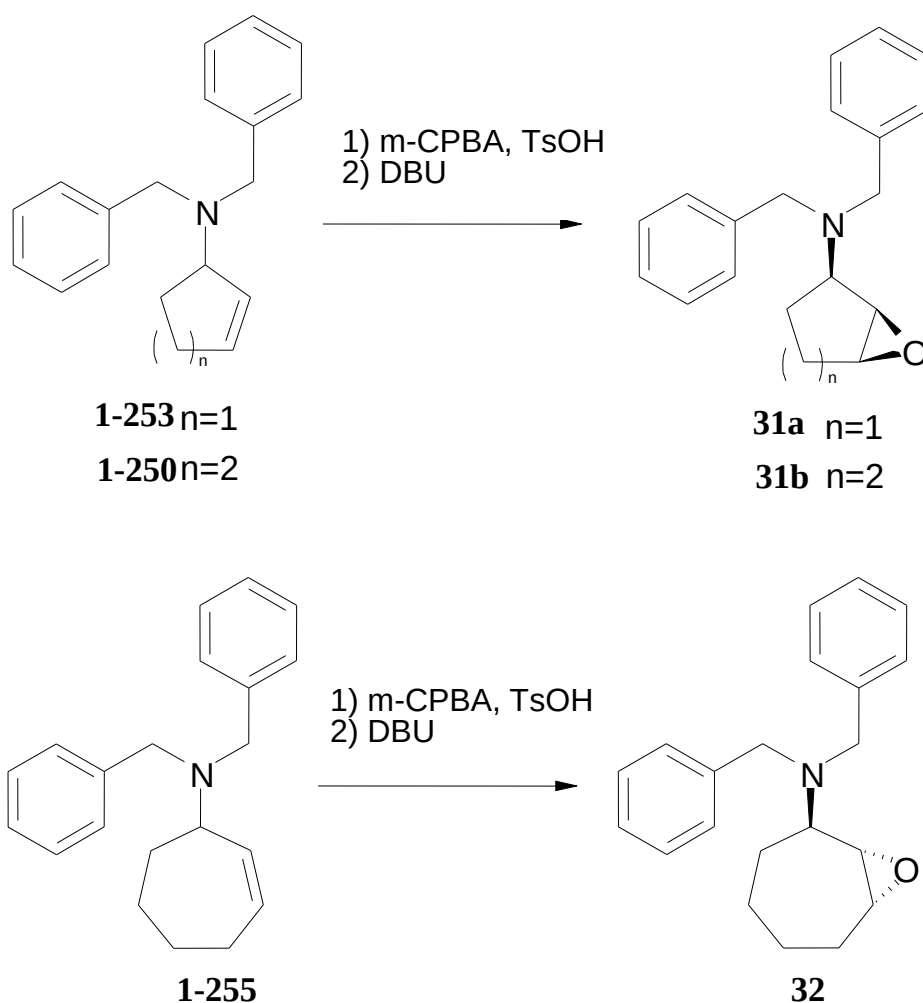
кислорода окислителя по типу водородной связив переходном состоянии **A** (схема 3.2).

Схема 3.2



Далее были синтезированы эпоксиды **31a-b** и **32**, имеющие два бензильных заместителя при атоме азота, с использованием *n*-толуолсульфокислоты в качестве солеобразователя (схема 3.3).

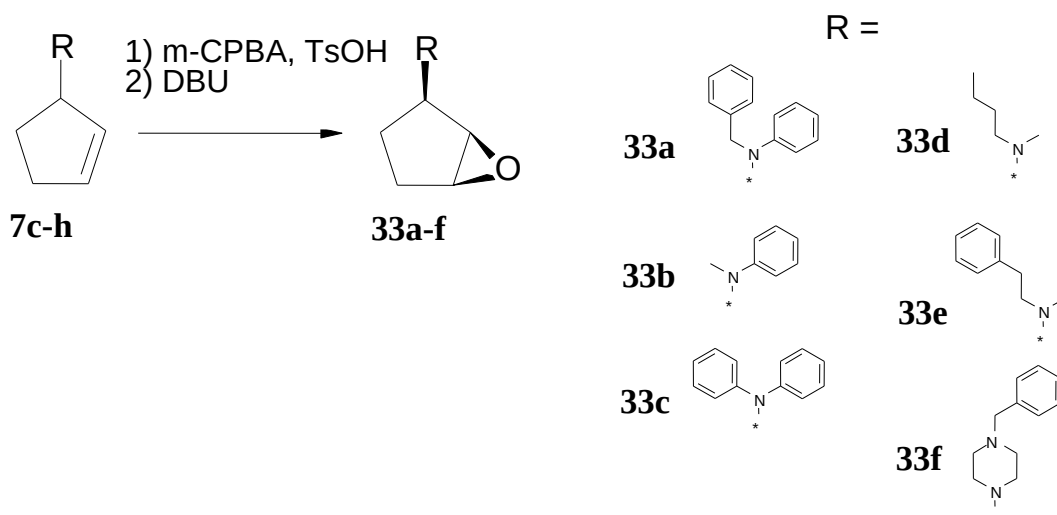
Схема 3.3



Окисление аллиламинов **1-250** и **1-253** привело к образованию эпоксидов **31a-b**, что согласуется с механизмом окисления через переходное состояние Генбеста. Причина *анти*-диастереоселективности при окислении аллиламина **1-255** вероятнее всего заключается в эпексидировании по стерически более доступной стороне алкена [122].

Далее были проведены реакции эпексидирования циклопентенаминов **7c-h**, имеющих различные заместители при атоме азота, с образованием эпоксидов **33a-f** (схема 3.4). Данные эпоксиды были наработаны с целью дальнейшего исследования влияния строения аминогруппы на региоселективность реакций раскрытия оксиранового цикла различными нуклеофилами.

Схема 3.4

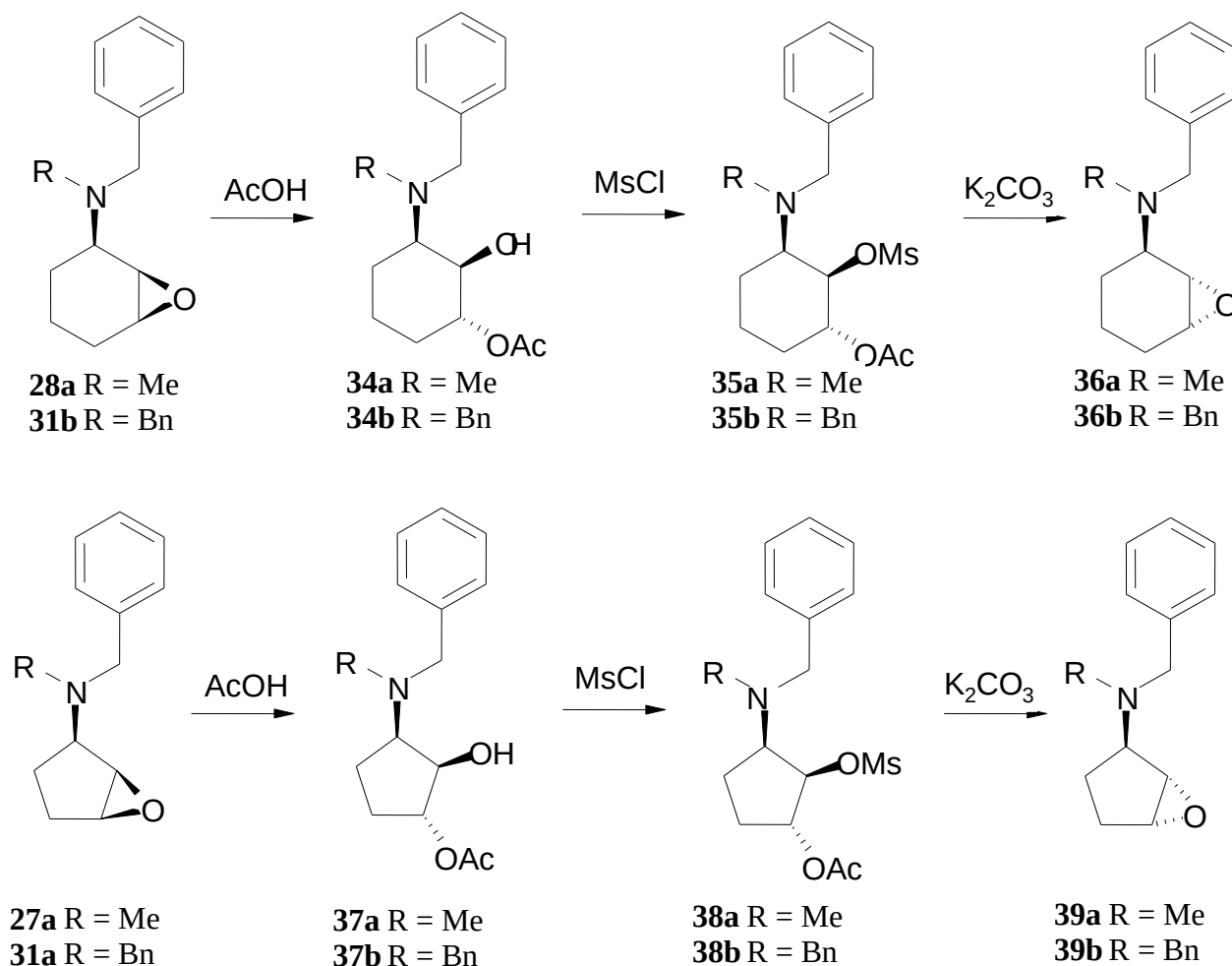


### 3.2. Получение диастереомерных эпоксидов методом инверсии

Реакции инверсии эпоксидов основаны на раскрытии оксиранового цикла нуклеофилом, содержащим гидроксильную группу, последующем превращении образующегося спирта в интермедиат с легко уходящей группой и образовании цикла в основных условиях [169]. На первой стадии эпоксиды **28a**, **31a-b** и **27a** были раскрыты уксусной кислотой с образованием соответствующих ацетатов **34a-b** и **37a-b** с количественными выходами. Последующая реакция полученных интермедиатов с метансульфонилхлоридом привела к образованию производных

**35a-b** и **38a-b**, обработка которых карбонатом калия позволила синтезировать соответствующие эпоксиды с выходами 60-70% (схема 3.5) [124; 128].

Схема 3.5

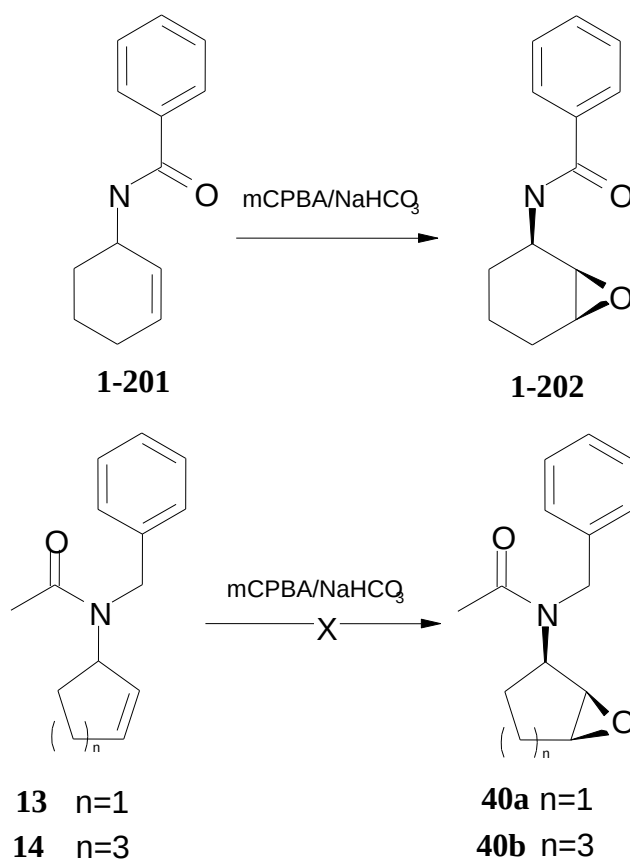


Структура эпоксидов **36a-b** и **39a-b** была подтверждена путем сравнения полученных ЯМР  $^1\text{H}$  спектров эпоксидов с литературными данными [124; 128]. Так, сигналы метиновых протонов эпоксида **36a** регистрируются в виде дублета при  $\delta$  3.42 м.д., дублета дублетов при  $\delta$  2.93 м.д. и мультиплета при 3.17-3.22 м.д., а для эпоксида **39a** – в виде дублета при  $\delta$  3.42 м.д. и двух мультиплетов при  $\delta$  3.49-3.52 м.д. и 3.57-3.60 м.д.

### 3.3. Синтез эпоксидов, содержащих амидные группы

Эпоксидование бензамидов и ацетамидов, содержащих ненасыщенные карбоциклические фрагменты, не требует использования кислот для подавления побочной реакции получения *N*-оксидов [108]. При этом ориентирующее действие амидных групп при реакции окисления надкислотами приводит к образованию соответствующих эпоксидов, в которых амидная группа и оксирановый цикл находятся в положении *цис* друг относительно друга. Нами была предпринята попытка окислить бензамид **1-201** и ацетамиды **13**, **14** в стандартных условиях (схема 3.6) с использованием смеси *m*CPBA и  $\text{NaHCO}_3$  в дихлорметане при комнатной температуре [170].

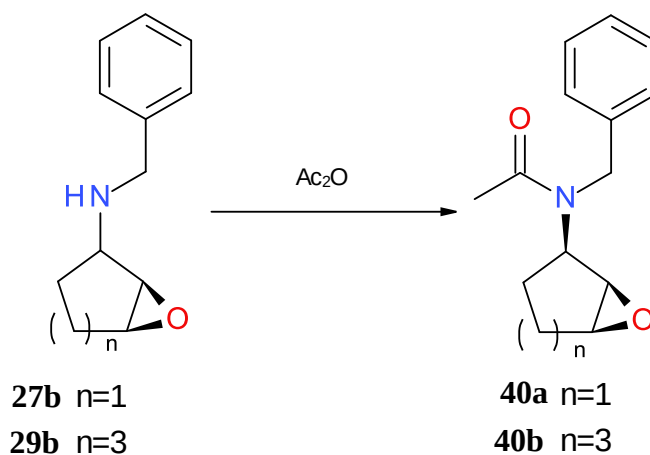
Схема 3.6



Эпоксид **1-202** был получен с выходом 90%, однако, эпоксидование *N,N*-дизамещенных субстратов **13**, **14** в данных условиях осуществить не удалось, что, вероятнее всего, связано с невозможностью координации молекулы *m*CPBA на атом азота за счет водородной связи для образования соответствующих

комплексов, а также с пониженной электрофильностью двойной связи. В связи с этим была выбрана другая последовательность синтеза эпоксидов **40a-b** с использованием *N*-монозамещенных эпоксидов **27b** и **29b** (схема 3.7).

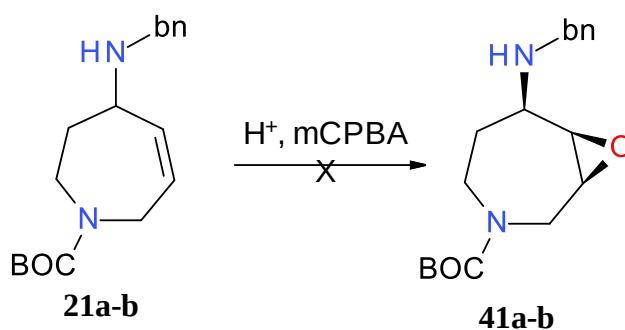
Схема 3.7



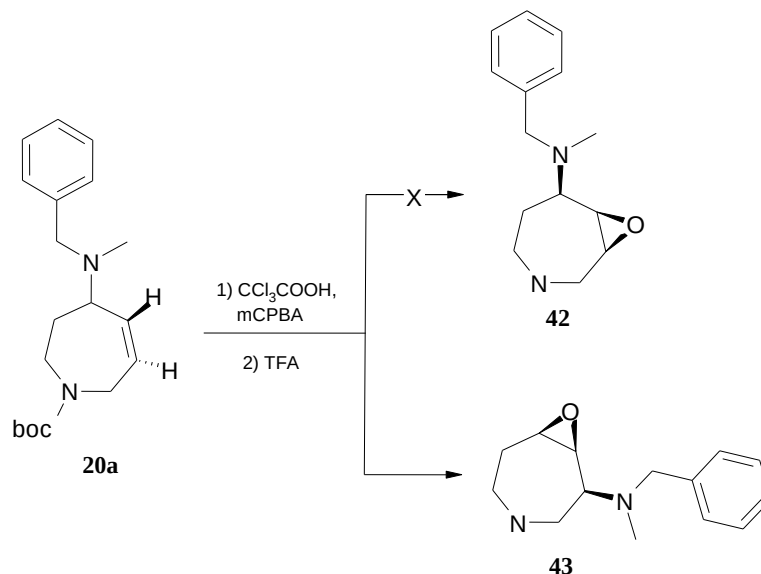
Данные превращения были осуществлены в двухфазной системе метиленхлорид/ насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  во избежание раскрытия оксиранового цикла уксусным ангидридом. Мягкие условия реакции ацилирования позволили получить эпоксиды **40a-b** с хорошими выходами из эпоксидов **27b** и **29b** с заранее известным стереохимическим строением.

#### 3.4. Синтез (3*RS*,4*SR*,5*RS*)-4,5-окси-3-(*N*-бензил-*N*-метиламино)-азепана

Попытки эпоксидирования 4-замещенных 2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепанов **21a-b** в кислых условиях не увенчались успехом (схема 3.8). В обоих случаях в процессе окисления образовывалась сложная смесь эпоксидов и диолов неустановленного строения, хроматографическое разделение которых не представляется возможным. Кроме того, при использовании *n*-толуолсульфокислоты реакция окисления осложняется протеканием параллельной реакции дебокирования.



В случае тетрагидроазепанов **20a-b** один продукт был получен при окислении (*E*)-изомера **20a** (схема 3.9). (*Z*)-Изомер **20b**, имеющий конформацию “ванна”, в указанных условиях эпоксицирования окисляется неселективно, и в результате реакции образуется сложная смесь регио- и стереоизомеров, хроматографическое разделение которых не представляется возможным. Реакция эпоксицирования проводилась в присутствии трихлоруксусной кислоты, что позволило сохранить ВОС-защиту на атоме азота в процессе реакции. Однако, возникла необходимость снятия ВОС-группы, обусловленная тем, что наличие ВОС-группы в молекуле соединения **43** приводит к уширению сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и невозможности установления структуры с помощью двумерной ЯМР спектроскопии. Следует отметить, что использование *n*-толуолсульфокислоты в данной реакции не приводит к образованию соответствующего эпоксида. Это связано с тем, что в данном случае параллельно с реакцией эпоксицирования происходит дебокирование субстрата **20a**, приводящее к разложению исходных веществ при окислении. Эпоксицирование изомера **20a**, в котором атомы водорода при двойной связи находятся в *транс*-положении, в присутствии трихлоруксусной кислоты с последующим дебокированием привело к образованию региоизомера **43** вместо ожидаемого продукта **42**, то есть в процессе окисления происходит внутримолекулярная перегруппировка.



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  эпоксида **43** сигналы метиновых протонов при атомах  $\text{C}^3$  и  $\text{C}^4$  проявляются в виде дублетов при  $\delta$  3.18 и 3.40 м.д. с вицинальной КССВ  $^3J_{\text{H}^3\text{H}^4}$ , равной 3.3 Гц. Для подтверждения структуры соединения **376** были сняты двумерные спектры с использованием HSQC-DEDT, COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  методик. В спектре HSQC-DEPT в сильном поле наблюдаются КП 1.92/31.2 и 2.28/31.2 м.д., соответствующие метиленовой группе  $\text{C}^6\text{H}_2$ , не связанной с атомом азота в цикле, а также идентифицированы метиновые группы оксиранового цикла ( $\delta_{\text{C}}$  58.7 и 64.9 м.д.). В карте COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (рис. 3.1) наблюдаются КП  $\text{H}^4/\text{H}^3$  (3.36/3.05 м.д.) и  $\text{H}^4/\text{H}^5$  (3.36/3.13 м.д.), следовательно, атом водорода при  $\delta$  3.36 м.д. связан с атомом  $\text{C}^4$ . Наличие КП, отвечающих взаимодействию  $\text{H}^3/\text{H}^2$  (3.05/2.71 м.д.),  $\text{H}^5/\text{H}^6$  (3.13/1.93 и 3.13/2.27 м.д.) и  $\text{H}^6/\text{H}^7$  (1.91/2.87 и 2.27/2.62 м.д.), и отсутствие КП  $\text{H}^3/\text{H}^6$  подтверждают структуру соединения **43**. Анализ имеющихся корреляций в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (рис. 3.2) показывает, что для эпоксида **43** присутствует NOE-эффект между протонами  $\text{H}^3/\text{H}^4$  и  $\text{H}^5/\text{H}^4$  (3.09/3.36 и 3.12/3.36 м.д. соответственно), что свидетельствует об их близком расположении в пространстве. Наличие КП  $\text{H}^5/\text{H}^6$  и  $\text{H}^{\text{Bn}}/\text{H}^4$  также подтверждает структуру эпоксида **43**.

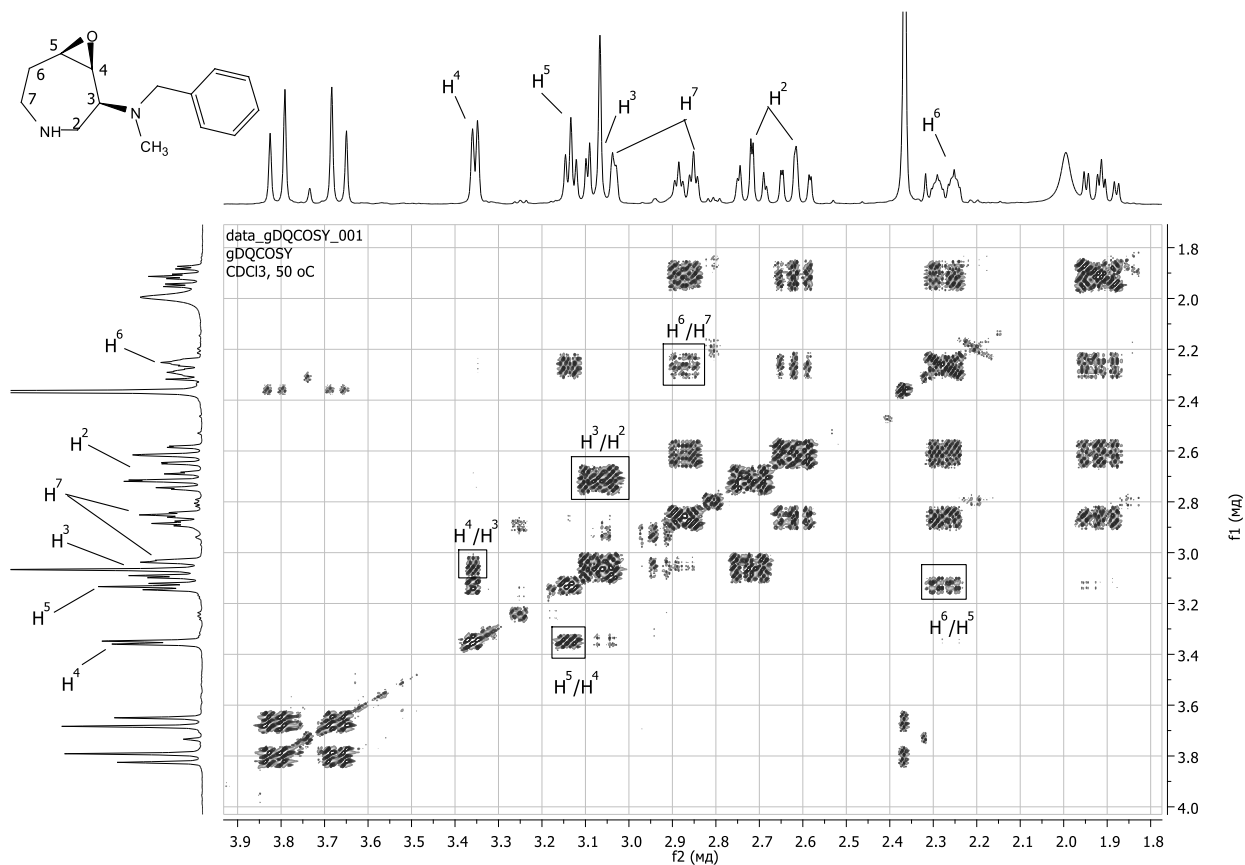


Рис. 3.1. Фрагмент спектра COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  эпоксида 43

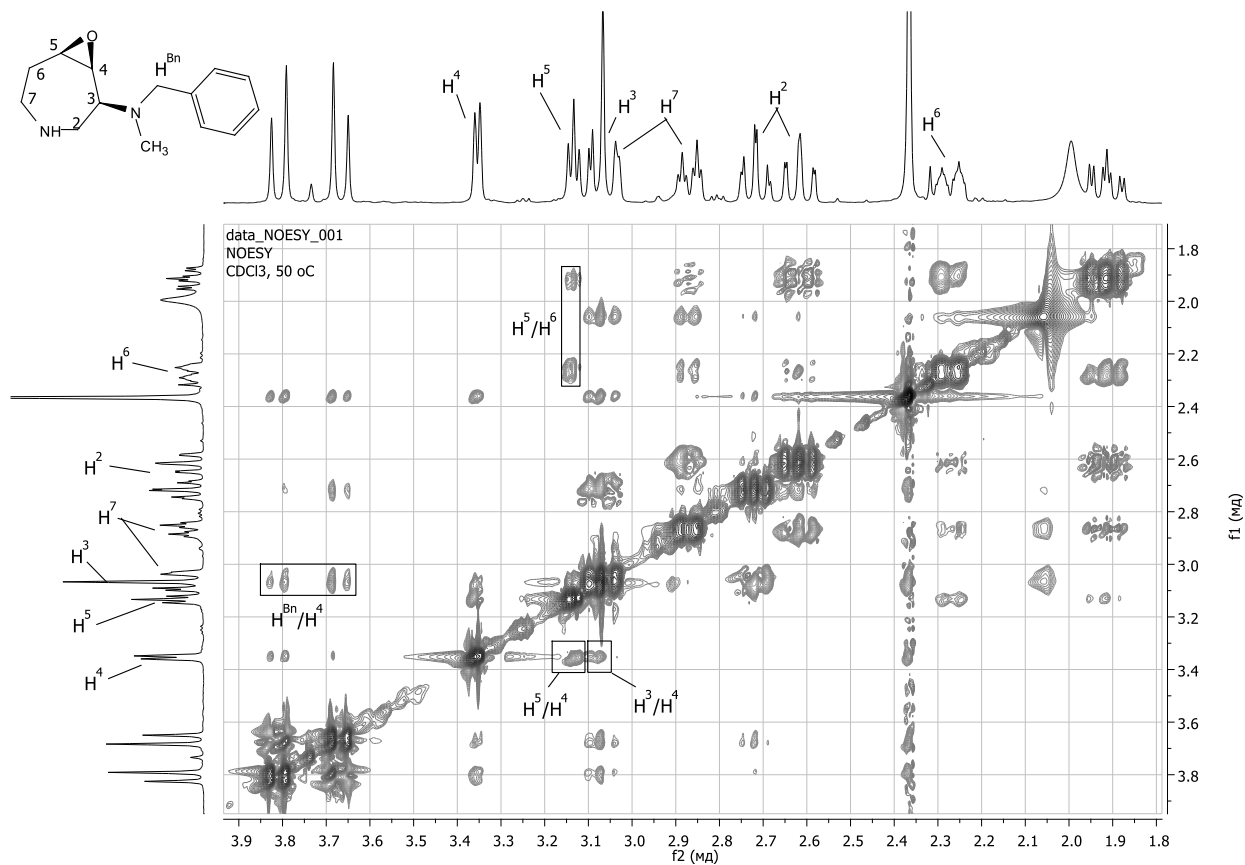
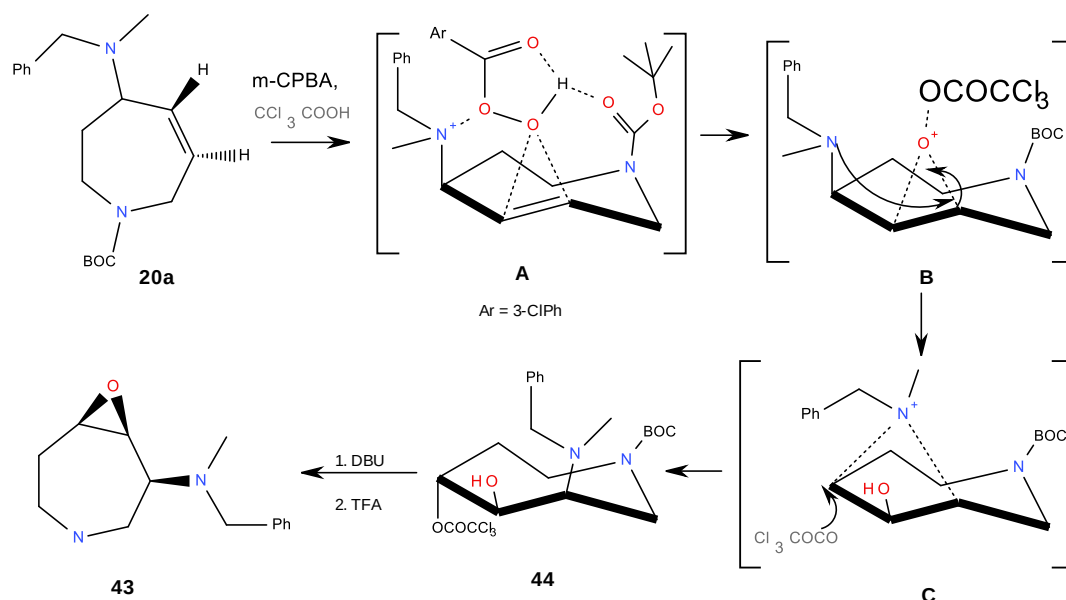


Рис. 3.2. Фрагмент спектра NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  эпоксида 43



На основании строения продукта эпоксидирования **43** и исходного вещества **20a** был предложен механизм эпоксидирования для данного типа соединений (схема 3.10). На начальной стадии обработка субстрата **20a** *m*-CPBA в присутствии трихлоруксусной кислоты приводит к образованию переходного комплекса **A**. Далее идет протонирование атома кислорода (интермедиат **B**), однако атака нуклеофила идет не по атомам углерода оксиранового цикла, а по атому углерода, связанному с атомом азота (интермедиат **C**), в результате чего образуется промежуточный продукт **44**. Различное строение продуктов эпоксидирования соединений **10a** и **20a** подтверждает тот факт, что существенное влияние на механизм реакции эпоксидирования оказывает наличие BOC-защищенного атома азота в семичленном цикле. Так, в случае монозамещенного циклогептена образуется смесь эпоксидов **29a** и **30a** с различной ориентацией аминогруппы, а при окислении монозамещенного тетрагидроазепана процесс сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой с образованием эпоксида **43**.

Схема 3.10



Было предположено, что наличие атома азота в цикле способствует увеличению жесткости цикла и стабилизации определенной конформации, при которой происходит пространственное сближение аминогруппы и образующегося оксиранового цикла, следовательно, внутримолекулярная атака атома азота

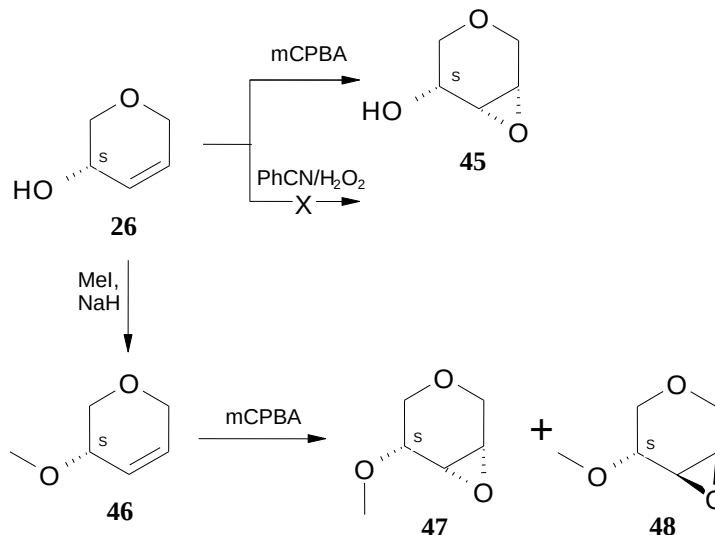
аминогруппы по C3 атому углерода происходит быстрее раскрытия образующегося эпоксида анионом трихлоруксусной кислоты с противоположной стороны циклогептанового цикла. При этом анион кислоты атакует C5 атом углерода образующегося азетидина. Более того, в данном случае на первой стадии процесса происходит *син*-эпоксидирование, нехарактерное для семичленных циклов, что обусловлено возникновением дополнительного взаимодействия по типу водородной связи между атомом водорода надкислоты и атомом азота карбаматной группы в комплексе **A**.

### 3.5. Синтез энантиомерных эпоксидов на основе

#### (3S)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ола

Энантиомерный дигидропиранол **26** был окислен с помощью *m*-CPBA при комнатной температуре с образованием эпоксида **45** (схема 3.11).

Схема 3.11



По данным ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии было установлено, что, наряду с целевым эпоксидом **45**, образуется другой стереоизомер в соотношении 9:1. Также была проверена возможность окисления с использованием смеси бензонитрила и перекиси водорода [171] с целью повышения *син*-селективности процесса, однако, реакция в этих условиях не протекает. Для оценки влияния

гидроксильной группы на стереоселективность процесса окисления был синтезирован метиловый эфир **46**. Было установлено, что при эпоксицировании интермедиата **46** образуется смесь эпоксидов **47** и **48** в соотношении 1:2, то есть в данном случае преимущественно протекает *анти*-эпоксицирование за счет того, что метоксигруппа не способна образовывать прочную водородную связь с молекулой окислителя, и стереоселективность процесса определяется стерическими факторами.

...

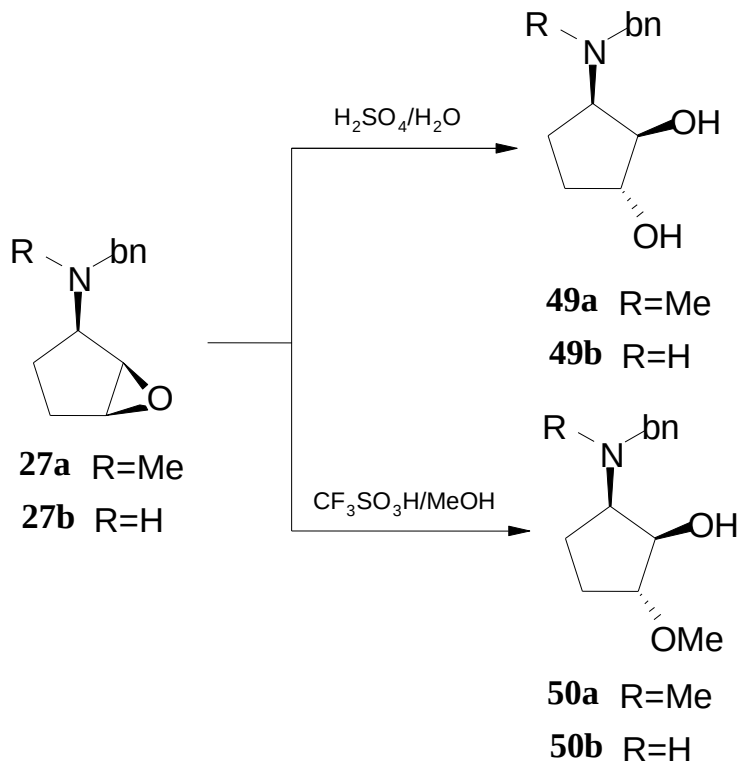
В ходе работы были оптимизированы реакции эпоксицирования различных циклических аллиаминов и спиртов, а также реакции инверсии эпоксидов. Показано, что стереоселективность данных процессов зависит от размера цикла, природы заместителей при атоме азота и наличия гетероатома в цикле.

## ГЛАВА 4. РЕАКЦИИ РАСКРЫТИЯ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ ЭПОКСИДОВ

### 4.1. Синтез аминоциклопентанолов на основе *N*-замещенных (1*RS*,2*SR*,3*SR*)-1,2-эпокси-3-аминоциклопентанов

Реакции раскрытия полученных карбоциклических эпоксидов, содержащих аминогруппу, различными нуклеофилами позволяет получить широкий спектр новых миметиков 2-DOS. На первом этапе мы провели реакции раскрытия эпоксидов **27a-b** водой и метанолом в условиях кислого катализа (схема 4.1). Диолы **49a-b** были получены обработкой соответствующих эпоксидов 3М водным раствором серной кислоты при 50 °С [124]. Использование серной кислоты в реакциях раскрытия метанолом не привело к образованию аминоспиртов, поэтому в качестве катализатора была выбрана трифторметансульфоновая кислота. В этом случае удалось синтезировать аминоспирты **50a-b** с хорошими выходами.

Схема 4.1



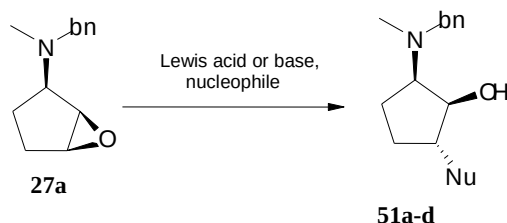
Анализ и сравнение данных ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии полученных соединений с литературными данными подтверждают *транс*-диаксиальное раскрытие эпоксидов, катализируемое кислотами [122]. Так, метиновые протоны

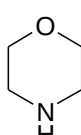
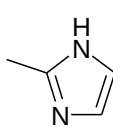
$H^1$  и  $H^3$  соединений **49-50** регистрируются в виде мультиплетов, протоны  $H^2$  соединений **49a**, **50a** – в виде дублетов с КССВ 4.0 Гц и 4.3 Гц соответственно, протон  $H^2$  соединения **50b** – в виде дублета дублетов с КССВ 4.8 и 2.4 Гц. Индуктивный эффект *N*-замещенной аминогруппы способствует атаке нуклеофила по C1 атому углерода оксиранового цикла за счет дестабилизации частичного положительного заряда на C2 атоме углерода, возникающего при протонировании эпоксидной кислотой [136].

Далее была проведена серия экспериментов по оптимизации условий реакций раскрытия эпоксиды **27a** *N*-нуклеофилами, катализируемых кислотами Льюиса и основаниями. Результаты экспериментов представлены в таблице 4.1.

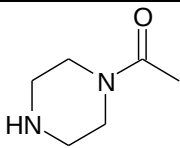
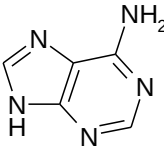
Табл. 4.1

Реакции эпоксиды **27a** с *N*-нуклеофилами в присутствии различных катализаторов



| Нуклеофил                                                                           | Катализатор                                           | Продукт    | Выход <sup>a</sup> , % | Выход <sup>b</sup> , % |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------|------------------------|------------------------|
|  | ZrCl <sub>4</sub>                                     | <b>51a</b> | 14 <sup>c</sup>        | Следы                  |
|                                                                                     | LiClO <sub>4</sub>                                    |            | 56                     | -                      |
|                                                                                     | Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ×6H <sub>2</sub> O |            | 76                     | 5                      |
|                                                                                     | Bi(OTf) <sub>3</sub>                                  |            | 5                      | Следы                  |
|                                                                                     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                       |            | -                      | Следы                  |
|                                                                                     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                        |            | -                      | -                      |
|  | ZrCl <sub>4</sub>                                     | <b>51b</b> | Следы <sup>c</sup>     | Следы <sup>c</sup>     |
|                                                                                     | LiClO <sub>4</sub>                                    |            | 27                     | -                      |
|                                                                                     | Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ×6H <sub>2</sub> O |            | 21                     | -                      |
|                                                                                     | Bi(OTf) <sub>3</sub>                                  |            | 53                     | 24 <sup>c</sup>        |
|                                                                                     | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                       |            | 61                     | 75                     |
|                                                                                     | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                        |            | 38                     | 16 <sup>c</sup>        |

Продолжение таблицы 4.1

|                                                                                   |                                                        |            |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------|----|----|
|  | $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ | <b>51c</b> | 44 | 7  |
|  | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>51c</b> | -  | 65 |

<sup>a</sup>Условия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, 100 °С, 2 ч;

<sup>b</sup>Условия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, ДМСО (10 мл), 120 °С, 2 ч;

<sup>c</sup>Время реакции 4 ч.

Морфолин, 2-метил-1*H*-имидазол, *N*-ацетилпиперазин и 9*H*-пурин-6-амин были использованы в качестве нуклеофилов. Выбор аминов был обусловлен тем, что данные фрагменты являются довольно распространенными в молекулах различных биологических соединений [172-182]. Эксперименты по каталитическому раскрытию эпоксида **27a** в ацетонитриле при 80 °С [183] не привели к образованию соответствующих аминоклопентанолов, и реакционная масса содержала только исходные компоненты. Исходя из этого, была предпринята попытка раскрыть оксирановый цикл в более жестких условиях без использования растворителей при 100 °С. В случае морфолина наилучший каталитический эффект проявили  $\text{LiClO}_4$  [184] и  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  [185], позволив получить соединение **51a** с выходами 56% и 76% соответственно. Использование  $\text{ZrCl}_4$  в качестве катализатора [186] оказалось неэффективным для субстратов данного типа. Отсутствие растворителя и относительно высокая температура являются необходимыми условиями для раскрытия эпоксидов, содержащих аминогруппу  $\text{NR}_2$ , сильно основными нуклеофилами в присутствии солей металлов. Напротив, реакция раскрытия эпоксида **27a** 2-метил-1*H*-имидазолом, катализируемая кислотами Льюиса, протекает с низким выходом продукта **51b** за исключением реакции с использованием  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  [187]. Проведение данной реакции в ДМСО в условиях основного катализа ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) [188-190] позволило повысить выход реакции с 53 до 75%. Кроме того, это дает возможность избежать

использования дорогостоящего  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  при последующих наработках соответствующих аминоклопентанолов. Каталитический эффект  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  при синтезе соединений **51b** и **51d** связан с его способностью генерировать нуклеофил из агликона [191], а в случае морфолина и *N*-ацетилпиперазина  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  теряет каталитическую способность за счет образования комплексов с аминами [192].

Таким образом, для всех последующих реакций раскрытия эпоксидов были выбраны наиболее оптимальные условия, а именно, использование  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  без применения растворителя и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  в сочетании с ДМСО. Эти условия были применены для аминолита эпоксида **27a** с помощью *N*-ацетилпиперазина и 9*H*-пурин-6-амин, что позволило получить продукты **51c-d** с выходами 44% и 65% соответственно.

В каждом эксперименте 1,2-*транс*-2,3-*цис*-аминоклопентанолы **51a-d**, образующиеся при раскрытии оксиранового цикла при C1 атоме углерода, были единственными региоизомерами, выделенными после реакций. Структура и относительная конфигурация соединений **51a** и **51d** были подтверждены методами двумерной ЯМР спектроскопии. Спектральные данные представлены в таблице 4.2.

Табл. 4.2

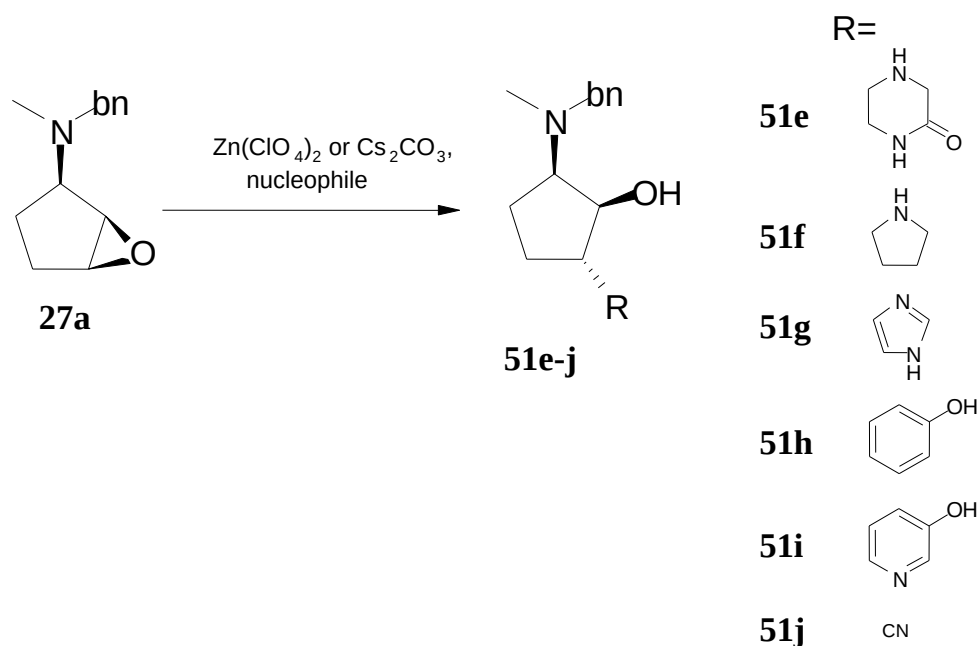
Анализ спектров ЯМР аминоклопентанолов **51a-d**

| Соединение | CH            | $\delta_{\text{H}}$ , м.д. | Расщепление,<br>$^3J$ , Гц | $\delta_{\text{C}}$ ,<br>м.д. | COSY                     | NOESY                                |
|------------|---------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| <b>51a</b> | $\text{CH}^1$ | 3.90                       | д, 4.9                     | 71.2                          | $\text{H}^2/\text{CH}_2$ | $\text{H}^1/\text{H}^2$              |
|            | $\text{CH}^2$ | 2.55                       | дт, 12.2, 6.1              | 67.4                          | $\text{H}^1/\text{OH}$   | $\text{H}^2/\text{Me}$               |
|            | $\text{CH}^5$ | 2.43-2.46                  | м                          | 73.8                          | $\text{H}^5/\text{CH}_2$ | $\text{H}^5/\text{CH}_2^{\text{Nu}}$ |
| <b>51d</b> | $\text{CH}^1$ | 4.22-4.30                  | м                          | 74.8                          | $\text{H}^2/\text{CH}_2$ | $\text{H}^1/\text{H}^5$              |
|            | $\text{CH}^2$ | 4.75                       | тд, 8.3, 3.2               | 61.7                          | $\text{H}^1/\text{H}^5$  | $\text{H}^5/\text{Me}$               |
|            | $\text{CH}^5$ | 3.11                       | дт, 12.0, 6.1              | 65.6                          | $\text{H}^5/\text{CH}_2$ | $\text{H}^5/\text{Bn}$               |
| <b>51b</b> | $\text{CH}^1$ | 3.91                       | дд, 4.8, 2.9               | 76.3                          |                          |                                      |
|            | $\text{CH}^2$ | 2.86                       | дт, 10.4, 6.4              | 62.7                          |                          |                                      |
|            | $\text{CH}^5$ | 4.35                       | тд, 7.8, 2.9               | 66.1                          |                          |                                      |
| <b>51c</b> | $\text{CH}^1$ | 3.90                       | д, 5.0                     | 71.6                          |                          |                                      |
|            | $\text{CH}^2$ | 2.51-2.59                  | м                          | 67.6                          |                          |                                      |
|            | $\text{CH}^5$ | 2.46-2.49                  | м                          | 73.6                          |                          |                                      |

Так, анализ HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектра продукта **51a** показал, что сигналы при  $\delta$  2.43-2.46, 2.55 и 3.90 м.д. соответствуют протонам метиновых групп. Эти сигналы были идентифицированы как  $\text{H}^5$ ,  $\text{H}^2$  и  $\text{H}^1$ , исходя из наличия КП  $\text{H}^1/\text{OH}$  и  $\text{H}^2/\text{CH}_2$  в спектре COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и КП  $\text{H}^2/\text{CH}_3$  и  $\text{H}^5/\text{CH}_2\text{N}$  в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . Наличие КП  $\text{H}^1/\text{H}^2$  и отсутствие КП  $\text{H}^5/\text{H}^2$  в карте NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  подтверждает стереохимическое строение **51a**. Строение соединений **51b-c** было подтверждено путем сравнения мультиплетностей и значений КССВ сигналов, отвечающих метиновым протонам. Сигнал протона  $\text{CH-OH}$  показывает меньшую степень расщепления, так как имеет два вицинальных протона при соседних метиновых группах.

Также были синтезированы соединения **51e-g** с использованием в качестве нуклеофилов пиперазин-2-она, пиперидина и 1*H*-имидазола (схема 4.2). Далее была исследована возможность получения замещенных аминокислотопентанолов с использованием реакции раскрытия эпоксида **27a** *O*- и *C*-нуклеофилами. В качестве *O*-нуклеофилов были выбран фенол и пиридин-3-ол [193]. Использование диэтилалюмоцианида в реакциях раскрытия эпоксидов [194] было обусловлено тем, что гидролиз нитрила позволяет вводить в молекулу карбоксильную или амидную группу.

Схема 4.2





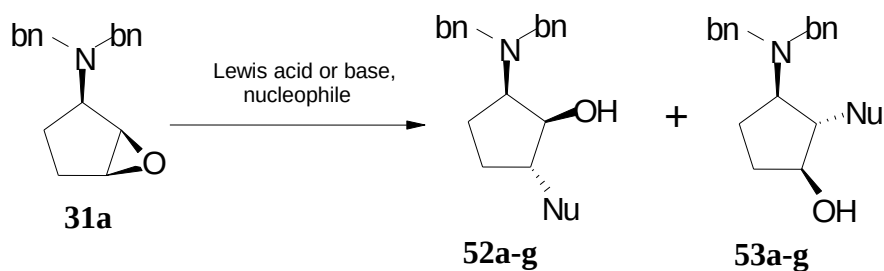
Строение продукта **51j** было определено с помощью двумерной ЯМР спектроскопии. Так, в HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре регистрируются характерные корреляционные пики  $\text{H}^5/\text{C}_{\text{CN}}$ ,  $\text{H}_{\text{CH}_3}/\text{C}^3$  и  $\text{H}^3/\text{C}^5$ . В COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре присутствуют КП  $\text{H}^2/\text{H}^3$  и  $\text{H}^1/\text{H}^2$ , соответствующие взаимодействию протона при атоме углерода, связанного с гидроксильной группой, с вицинальными протонами метиновых групп, а в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  отсутствует 1,3-NOE эффект между протонами  $\text{H}^1/\text{H}^3$ . Структура продуктов **51e-i** была установлена путем анализа мультиплетностей метиновых протонов в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах и соответствующих сигналов для соединений, строение которых было подтверждено 2D ЯМР спектроскопией. Так, сигналы протонов  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^3$  в соединении **51j** проявляются в виде мультиплетов, а сигнал  $\text{H}^2$  – в виде дублета дублетов при  $\delta$  4.29 м.д. с КССВ 4.5 и 2.3 Гц, что соответствует количеству вицинальных протонов для этих атомов. Сигнал  $\text{H}^1$  протона в соединении **51i**, имеющего два вицинальных протона, также показывает меньшую степень расщепления и регистрируются в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре в виде дублета при  $\delta$  4.08 м.д. (КССВ 2.9 Гц).

Далее было изучено влияние *N,N*-дибензиламиногруппы на распределение продуктов реакций раскрытия эпоксида **31a** при использовании оптимальных условий, установленных ранее. Было установлено, что в этом случае реакции обладают низкой региоселективностью и наблюдается образование смеси региоизомеров. Основные продукты **52a-e** соответствуют атаке нуклеофила по C1 атому углерода оксиранового цикла. Результаты представлены в таблице 4.3. В случае алифатических аминов (морфолин и *N*-ацетилпиперазин) наилучшее соотношение региоизомеров (2:1) наблюдалось при использовании  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  в качестве катализатора. Применение  $\text{LiClO}_4$  привело к незначительному понижению региоселективности процесса. Очевидно, что природа катализатора и способность иона металла координироваться с атомом кислорода оксиранового цикла не имеют решающего значения для улучшения региоселективности. Также, не обнаружилось корреляции региоспецифичности данной реакции с переходом от условий без применения растворителя к реакциям, проводимым в ДМСО. Реакции эпоксида **31a** с 2-метил-1*H*-имидазолом и 9*H*-

пурин-6-амином в ДМСО в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  протекали к образованию смеси региоизомеров в том же самом соотношении 2:1. В то же время, в ходе реакций с пиридин-3-олом и диэтилалюмоцианидом образовывались смеси продуктов в соотношении 1:1.

Табл. 4.3

Реакции эпоксида **31a** с различными нуклеофилами



| Нуклеофил | Катализатор                                            | Продукт    | Выход <sup>a</sup> , % | г <sup>b</sup> (C1:C2) |
|-----------|--------------------------------------------------------|------------|------------------------|------------------------|
|           | $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ | <b>52a</b> | 48                     | 2:1                    |
|           |                                                        | <b>53a</b> | 24                     |                        |
|           | $\text{LiClO}_4$                                       | <b>52a</b> | 50                     | 1.6:1                  |
|           |                                                        | <b>53a</b> | 31                     |                        |
|           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>52b</b> | 65 <sup>c</sup>        | 2.4:1                  |
|           |                                                        | <b>53b</b> | 27 <sup>c</sup>        |                        |
|           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>52c</b> | 47                     | 2.3:1                  |
|           |                                                        | <b>53c</b> | 20                     |                        |
|           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>52c</b> | 64 <sup>c</sup>        | 2.4:1                  |
|           |                                                        | <b>53c</b> | 26 <sup>c</sup>        |                        |
|           | $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ | <b>52d</b> | 43                     | 2:1                    |
|           |                                                        | <b>53d</b> | 21                     |                        |
|           | $\text{LiClO}_4$                                       | <b>52d</b> | 45 <sup>c</sup>        | 1.8:1                  |
|           |                                                        | <b>53d</b> | 25 <sup>c</sup>        |                        |
|           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>52e</b> | 46 <sup>c</sup>        | 2:1                    |
|           |                                                        | <b>53e</b> | 23 <sup>c</sup>        |                        |
|           | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | <b>52f</b> | 36 <sup>c</sup>        | 1:1                    |
|           |                                                        | <b>53f</b> | 37 <sup>c</sup>        |                        |
|           | -                                                      | <b>52g</b> | 25 <sup>d</sup>        | 1:1                    |
|           |                                                        | <b>53g</b> | 25 <sup>d</sup>        |                        |

<sup>a</sup>Условия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, 100 °С, 2 ч;

<sup>b</sup>Соотношение региоизомеров при атаке нуклеофила по C1 и C2;

<sup>c</sup>Реакции проводились в ДМСО (10 мл) при 120 °С (20 мол% катализатора);

<sup>d</sup>Реакция проводилась в толуоле (15 мл) при 0°С.

Это говорит о том, что при раскрытии эпоксида **31a** в основных или нейтральных условиях более сильными нуклеофилами процесс не протекает региоселективно.

Региоизомеры **52** и **53** были разделены колоночной хроматографией на силикагеле и охарактеризованы методами одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии (табл. 4.4).

Табл. 4.4

Спектральные данные соединений 52-53

| Соединение | CH              | $\delta_H$ , м.д. | Расщепление<br>$^3J$ , Гц | HMBC<br>$^1H$ - $^{13}C$                                                                   | COSY<br>$^1H$ - $^1H$                                                                                                                  | NOESY<br>$^1H$ - $^1H$                                                                                                               |
|------------|-----------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>52a</b> | CH <sup>1</sup> | 3.87              | с                         | -                                                                                          | H <sup>2</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>1</sup> /OH<br>H <sup>1</sup> /H <sup>5</sup><br>H <sup>5</sup> /CH <sub>2</sub>             | H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>5</sup> /CH <sub>2</sub> <sup>Nu</sup>                                |
|            | CH <sup>2</sup> | 2.80-2.87         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>5</sup> | 2.43-2.46         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>52c</b> | CH <sup>1</sup> | 3.98              | д, 5.1                    | -                                                                                          | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                    |
|            | CH <sup>2</sup> | 3.12-3.20         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>5</sup> | 4.29              | т.д, 8.4, 4.8             |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>52d</b> | CH <sup>1</sup> | 3.88              | д,д, 6.0, 2.5             | -                                                                                          | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                    |
|            | CH <sup>2</sup> | 3.44              | д,д, 14.0, 7.1            |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>5</sup> | 2.79-2.89         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>52e</b> | CH <sup>1</sup> | 4.38              | т, 5.5                    | H <sup>5</sup> /Bn<br>H <sup>2</sup> /C <sub>adenine</sub>                                 | H <sup>2</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>1</sup> /H <sup>5</sup><br>H <sup>5</sup> /CH <sub>2</sub> | H <sup>1</sup> /H <sup>5</sup><br>H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>5</sup> /H <sub>adenine</sub><br>H <sup>1</sup> /H <sub>adenine</sub> |
|            | CH <sup>2</sup> | 2.51-2.59         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>5</sup> | 2.46-2.49         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>52f</b> | CH <sup>1</sup> | 4.09              | т, 3.5                    | H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>5</sup> /C <sub>3-PyO</sub><br>H <sup>5</sup> /C <sup>2</sup> | H <sup>2</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>1</sup> /OH<br>H <sup>1</sup> /H <sup>5</sup><br>H <sup>5</sup> /CH <sub>2</sub>             | H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>5</sup> /Bn<br>H <sup>5</sup> /OH                                                           |
|            | CH <sup>2</sup> | 3.08-3.16         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>5</sup> | 4.54              | д,д, 6.1, 3.7             |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>52g</b> | CH <sup>1</sup> | 3.05              | ддд,<br>10.3, 7.6, 5.5    | -                                                                                          | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                                    |
|            | CH <sup>2</sup> | 4.27              | д,д, 5.8, 3.7             |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>3</sup> | 2.78-2.87         | м                         |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <b>53a</b> | CH <sup>1</sup> | 3.88              | д,д, 10.0, 5.0            | -                                                                                          | H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>1</sup> /OH<br>H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>3</sup> /CH <sub>2</sub>             | H <sup>1</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub> <sup>Nu</sup><br>H <sup>2</sup> /OH          |
|            | CH <sup>2</sup> | 2.60              | д,д, 7.1, 4.7             |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
|            | CH <sup>3</sup> | 3.02              | к, 7.8                    |                                                                                            |                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |

Продолжение таблицы 4.4

|            |                 |           |                |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|------------|-----------------|-----------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>53c</b> | CH <sup>1</sup> | 3.84-3.95 | м              | H <sup>3</sup> /Bn<br>H <sup>2</sup> /C <sub>Het</sub>                                    | H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>2</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>3</sup> /CH <sub>2</sub> | H <sup>1</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>3</sup> /H <sub>Het</sub><br>H <sup>1</sup> /H <sub>Het</sub> |
|            | CH <sup>2</sup> | 4.20      | д.д, 9.3, 7.8  |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|            | CH <sup>3</sup> | 3.38      | д.д, 17.7, 8.6 |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
| <b>53d</b> | CH <sup>1</sup> | 3.85      | с              | -                                                                                         | H <sup>3</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub>                                                                     | H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub> <sup>Nu</sup>                                                          |
|            | CH <sup>2</sup> | 2.65      | с              |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|            | CH <sup>3</sup> | 3.01      | с              |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
| <b>53e</b> | CH <sup>1</sup> | 4.53      | д.д, 11.5, 7.1 | H <sup>2</sup> /C <sub>adenine</sub><br>H <sup>3</sup> /Bn                                | H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>2</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>3</sup> /CH <sub>2</sub> | H <sup>1</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>2</sup> /Bn<br>H <sup>2</sup> /OH                                                   |
|            | CH <sup>2</sup> | 4.61      | д.д, 9.8, 7.9  |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|            | CH <sup>3</sup> | 3.71      | д.д, 18.3, 8.7 |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
| <b>53f</b> | CH <sup>1</sup> | 3.85-3.91 | м              | Bn/C <sup>3</sup><br>H <sup>2</sup> /C <sub>3-PyO</sub><br>H <sup>1</sup> /C <sup>3</sup> | H <sup>1</sup> /CH <sub>2</sub><br>H <sup>2</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>1</sup> /H <sup>2</sup><br>H <sup>3</sup> /CH <sub>2</sub> | H <sup>1</sup> /H <sup>3</sup><br>H <sup>1</sup> /Bn<br>H <sup>2</sup> /OH                                                   |
|            | CH <sup>2</sup> | 4.53      | д.д, 5.3, 2.1  |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|            | CH <sup>3</sup> | 3.27-3.35 | м              |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
| <b>53g</b> | CH <sup>1</sup> | 4.02-4.12 | м              | -                                                                                         | -                                                                                                                                      | -                                                                                                                            |
|            | CH <sup>2</sup> | 2.81      | д.д, 9.3, 6.8  |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |
|            | CH <sup>5</sup> | 3.44      | д.д, 17.3, 8.4 |                                                                                           |                                                                                                                                        |                                                                                                                              |

Строение региоизомеров **52** также было подтверждено путем сравнения спектральных данных для соединений **51**. Отнесение сигналов протонов метиновых групп в **53** было произведено с помощью HSQC-DEPT экспериментов, а порядок соединений атомов был установлен с помощью HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C и COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H спектров. Так, COSY-корреляции сигналов метиновых протонов H<sup>1</sup>-OH при  $\delta$  3.88 м.д. для **53a** и при  $\delta$  3.85 м.д. для **53d** подтверждают структуру соединений **53a** и **53d**. Анализ NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H спектров **53a** и **53d**, в которых наблюдаются H<sup>1</sup>/H<sup>3</sup>, H<sup>2</sup>/OH и H<sup>1</sup>/CH<sub>2</sub>N NOE-эффекты, подтвердил относительную конфигурацию этих соединений.

Сигналы метиновых протонов H<sup>1</sup> для **53c** и **53e** наблюдались при  $\delta$  3.84-3.95 м.д. и при  $\delta$  4.53 м.д., соответственно. Сигналы протонов H<sup>2</sup> и H<sup>3</sup> регистрируются как дублеты дублетов при  $\delta$  4.20 м.д. (<sup>3</sup>J = 9.3, 7.8 Гц) и  $\delta$  3.38 м.д. (<sup>3</sup>J = 17.7, 8.6 Гц) для **53c** и при  $\delta$  4.61 м.д. (<sup>3</sup>J = 9.8, 7.9 Гц) и  $\delta$  3.71 м.д. (<sup>3</sup>J = 18.3, 8.7 Гц) для **53e**. H<sup>2</sup>/H<sup>3</sup>, H<sup>1</sup>/H<sup>2</sup> COSY-корреляции и H<sup>1</sup>/H<sup>3</sup>, H<sup>1</sup>/CH<sub>2</sub>Ph NOE-эффекты

подтверждают относительную 1,2-*анти*-2,3-*анти*-конфигурацию соединений **53c** и **53e**. В НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектрах соединений **52f** и **53f** регистрируются характерные корреляционные пики  $\text{H}^5/\text{C}_{3-\text{pyO}}$  и  $\text{H}^2/\text{C}_{3-\text{pyO}}$  соответственно. В COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре соединений **52f** присутствуют корреляционные пики, соответствующие взаимодействию протона при атоме углерода, связанного с гидроксильной группой, с вицинальными протонами метиновых групп ( $\text{H}^1/\text{H}^2$  и  $\text{H}^1/\text{H}^5$ ).

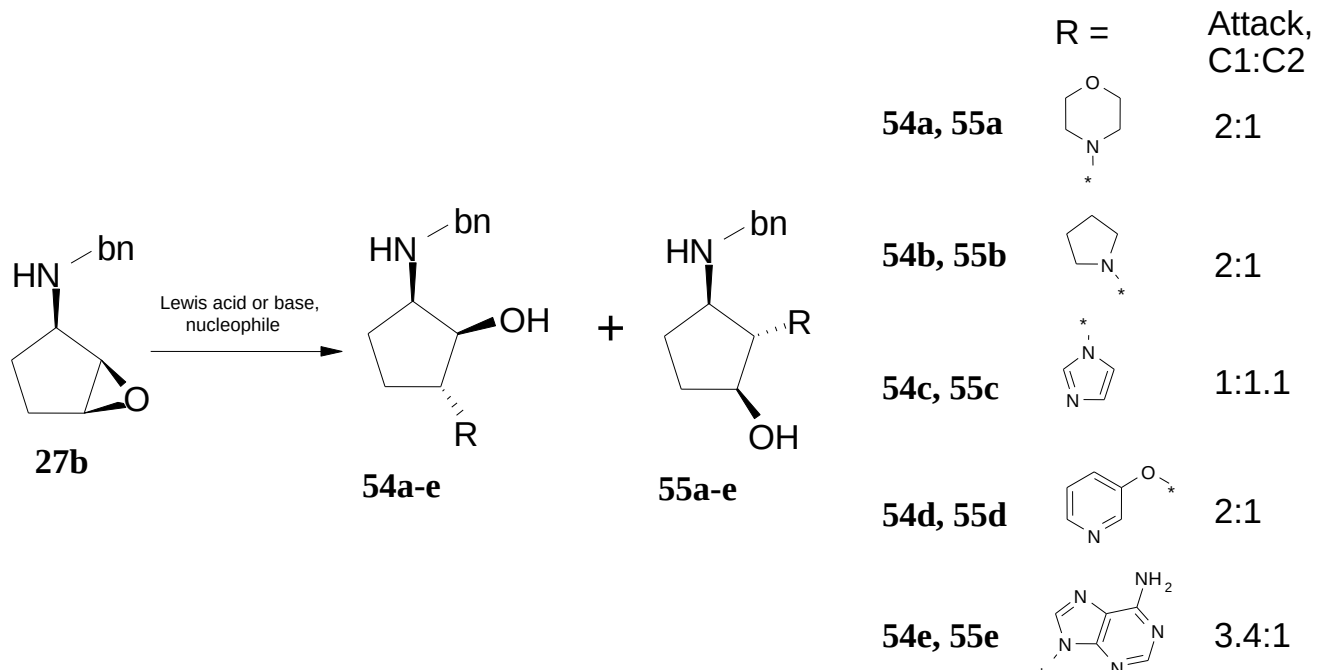
В случае соединения **53f** регистрируется корреляционный пик  $\text{H}^1/\text{H}^5$ , подтверждающий взаимодействие протона при атоме углерода C1, имеющего гидроксильный заместитель, с протонами метиленовой группы. В спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения **52f** отсутствует 1,3-NOE эффект между протонами  $^5\text{H}/^2\text{H}$ , причем в NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре для **53f** регистрируется корреляционный пик  $^1\text{H}/^3\text{H}$ , свидетельствующий о наличии 1,3-NOE взаимодействии и одинаковой ориентации метиновых протонов  $^1\text{H}$  и  $^3\text{H}$ .

Структуры продуктов **52g** и **53g** были установлены путем анализа мультиплетностей метиновых протонов в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах и соответствующих сигналов для соединений, строение которых было подтверждено 2D ЯМР спектроскопией. Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **52g** наблюдается аналогичный тип расщепления сигналов метиновых протонов, а именно, сигнал протона  $\text{H}^2$ , имеющий два вицинальных протона, проявляется в виде дублета дублетов при  $\delta$  4.27 м.д. ( $^3J = 5.8, 3.7$  Гц). Сигнал  $\text{H}^1$  протона в соединении **52f**, имеющих два вицинальных протона, также показывает меньшую степень расщепления и регистрируется в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре в виде триплета при  $\delta$  4.09 м.д. ( $^3J = 3.5$  Гц).

Полученные спектральные данные подтверждают *транс*-диаксиальное раскрытие эпоксида **31a** при обоих направлениях атаки нуклеофила (C1 или C2).

Смеси региоизомеров, соответствующих разным направлениям атаки нуклеофила, были получены при раскрытии эпоксида **27b** (схема 4.3).

Схема 4.3



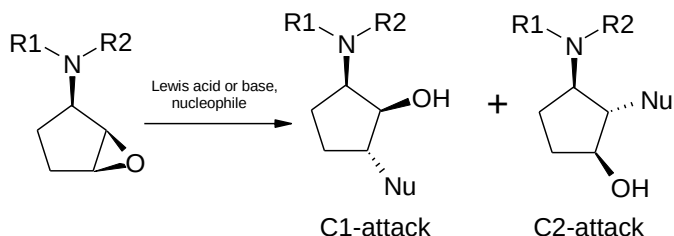
Полученные смеси региоизомеров не удалось разделить колоночной хроматографией, поэтому соотношение региоизомеров в каждом случае было установлено путем интегрирования сигналов метиновых протонов, принадлежащих разным региоизомерам в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах смесей. Наилучшая селективность реакции по отношению к C1-аддукту наблюдалась в случае 9H-пурин-6-амин и составила 3.4:1. Следует отметить, что в условиях кислотного катализа (серная или трифторметансульфоновая кислота) реакции раскрытия эпоксида **27b** протекают региоселективно с образованием аминоклопентанолов **49b** и **50b**. В этом случае протонирование аминогруппы способствует атаке нуклеофила по C1 атому углерода оксиранового цикла независимо от типа и количества заместителей при атоме азота. Это связано с тем, что положительный заряд на атоме азота усиливает индуктивный эффект аминогруппы [195; 196], что в свою очередь сильнее дестабилизирует частичный положительный заряд на C2 атоме углерода эпоксида, и атака нуклеофила по этому атому углерода становится менее вероятной.

С целью изучения влияния заместителей при атоме азота в *N,N*-дизамещенных 1,2-эпокси-3-аминоклопентанах на региоспецифичность реакций раскрытия оксиранового цикла была проведена серия экспериментов.

Реакции с морфолином проводились в присутствии  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ , а реакции с имидазолами и фенолом - в условиях основного катализа ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ). Результаты экспериментов представлены в таблице 4.5.

Табл. 4.5

*Реакции раскрытия эпоксидов, содержащих различные заместители при атоме азота*



| Эпоксид | R1                                | R2 | Нуклеофил    | Продукт (C1) | Продукт (C2) | rr <sup>a</sup> , (C1:C2) |
|---------|-----------------------------------|----|--------------|--------------|--------------|---------------------------|
| 27a     | Me                                | Bn | морфолин     | 51a          | -            | >19:1                     |
|         |                                   |    | имидазол     | 51g          | -            | >19:1                     |
| 31a     | Bn                                | Bn | морфолин     | 52a          | 53a          | 2:1                       |
|         |                                   |    | имидазол     | 52b          | 53b          | 2.4:1                     |
| 27b     | H                                 | Bn | морфолин     | 54a          | 55a          | 2:1                       |
|         |                                   |    | имидазол     | 54c          | 55c          | 1:1.1                     |
| 33a     | Ph                                | Bn | морфолин     | 56a          | 57a          | 5:1                       |
|         |                                   |    | имидазол     | 56b          | 57b          | 2:1                       |
| 33b     | Me                                | Ph | морфолин     | 56c          | 57c          | 6:1                       |
|         |                                   |    | пиридин-3-ол | 56d          | 57d          | 2:1                       |
| 33c     | Ph                                | Ph | морфолин     | -            | -            | -                         |
|         |                                   |    | пиридин-3-ол | -            | -            | -                         |
| 33d     | n-Bu                              | Me | морфолин     | 58a          | -            | >19:1                     |
|         |                                   |    | пиридин-3-ол | 58b          | -            | >19:1                     |
| 33e     | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | Me | морфолин     | 59a          | -            | >19:1                     |
|         |                                   |    | пиридин-3-ол | 59b          | -            | >19:1                     |
| 33f     | N-бензил-пиперазин                |    | морфолин     | 60a          | -            | >19:1                     |
|         |                                   |    | пиридин-3-ол | 60b          | -            | >19:1                     |
| 40a     | Ac                                | Bn | морфолин     | 61a          | -            | >19:1                     |
|         |                                   |    | имидазол     | 61b          | -            | >19:1                     |

<sup>a</sup>Соотношение региоизомеров при атаке нуклеофила по C1 и C2 атомам углерода.

Ранее было предположено, что координация кислоты Льюиса на оба атома кислорода в 2,3-эпоксиспиртах и кислотах приводит к образованию промежуточного комплекса, в котором нуклеофилы предпочитают атаковать C3 атом углерода оксиранового цикла [197; 198]. Электронодонорные заместители при атоме азота способствуют более эффективному связыванию кислоты Льюиса,

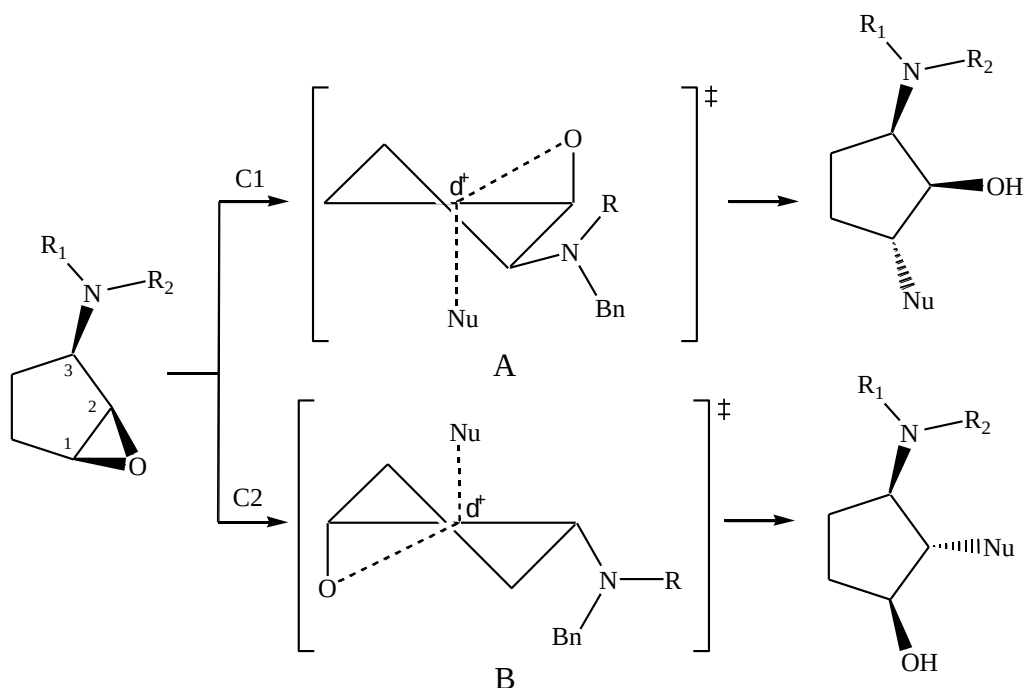
что ведет к преимущественному образованию C1-аддуктов при раскрытии эпоксидов **27a** и **33d-f**. В эпоксиде **40a** координация кислоты Льюиса, вероятнее всего, достигается за счет дополнительных взаимодействий с атомом кислорода амидной группы. Пониженная основность аминогруппы в эпоксидах **27b** и **31a** может приводить к понижению эффективности координации кислоты Льюиса и, как следствие, к понижению региоселективности процесса. Однако, наличие электроноакцепторной фенильной группы в эпоксидах **33a-b** способствует более высокой региоселективности реакций по сравнению к эпоксидами **27b** и **31a**. Несмотря на меньшую степень координации кислоты Льюиса на атом азота, промежуточный комплекс стабилизируется за счет  $\pi$ -электронов бензольного кольца, что приводит к образованию соединений **56a** и **56c** в качестве основных продуктов. Однако, наличие двух фенильных заместителей в **33c** дезактивирует эпоксид, и осуществить его раскрытие в данных условиях не удалось. Следует отметить, что накопление продуктов в реакциях раскрытия эпоксида **33d** происходит очень медленно, и провести реакцию с полной конверсией не удалось. В реакциях раскрытия эпоксидов имидазолом и пиридин-3-олом в условиях основного катализа региоизомерный состав продуктов практически не отличается от состава смесей продуктов, полученных при использовании кислоты Льюиса, за исключением эпоксидов **33a-b**, для которых применение кислоты Льюиса в качестве катализатора улучшает региоселективность. Эти результаты подтверждают предположение, что направление реакций раскрытия эпоксидов на основе цикlopentана определяется не только электронными эффектами заместителей, но а также стерическими и конформационными факторами. Кроме того, введение акцепторной группы при атоме азота в эпоксиде **40a**, которая способствует стабилизации частичного положительного заряда на C2 атоме углерода, не привело к образованию соответствующих C2-аддуктов в реакционной смеси. Структура продуктов **61a-b** была подтверждена НМBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  и COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  экспериментами. Так, для деацелированных производных этих соединений в карте COSY наблюдаются КП  $\text{H}^1/\text{H}^2$  и  $\text{H}^1/\text{H}^5$ , а в спектре НМBC -  $\text{H}^5/\text{CH}_2\text{N}$  и  $\text{H}^5/\text{C}_{\text{imidazole}}$ . Таким образом, использование ацетатной защиты в



сочетании с бензильной при атоме азота позволяет региоселективно получать первичные амины на основе C1 аддуктов после последовательного снятия защитных групп, а использование одной или двух бензильных групп в большинстве случаев ведет к образованию смеси региоизомеров.

Исходя из полученных экспериментальных данных, региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов, в которых аминогруппа и оксирановый цикл находятся в положении *цис* друг относительно друга, обусловлена природой аминогруппы при C3 атоме углерода. Ранее было показано, что направление атаки нуклеофила по атомам углерода оксиранового цикла в 3-замещенных циклопентаноксиранах определяется строением соответствующих переходных состояний [199; 200]. Предположительный механизм реакций раскрытия эпоксидов представлен на схеме 4.4.

Схема 4.4



Переходные состояния **A** и **B**, соответствующие атаке нуклеофила по C1 и C2 атомам углерода, находятся в искаженных твист-конформациях. Индуктивный эффект аминогруппы способствует атаке нуклеофила по C1 атому углерода [136]. С другой стороны, в переходном состоянии **A** возникает электростатическое

отталкивание между уходящей группой (оксирановым атомом кислорода) и вицинальным заместителем, что повышает энергию переходного состояния. Известно, что в случае 1,2-дизамещенных циклопентанов *транс*-изомер стабильнее *цис*-изомера. В последнем дестабилизирующим фактором может оказаться определенное взаимодействие заместителей, возможное при торсионном угле, не превышающим 50° [201]. Этот эффект для пятичленных карбоциклов проявляется сильнее по сравнению с шестичленными циклическими системами [199], следовательно, возрастает вероятность атаки нуклеофила по C2 атому углерода. Известно, что в процессе разрыва C-O связи в карбоциклических эпоксидах наличие акцепторного заместителя у атома углерода, вицинального по отношению к оксирановому циклу, дестабилизирует накапливающийся положительный заряд на соседнем атоме углерода за счет отрицательного индуктивного эффекта [202; 203]. Так, в случае эпоксида **27a**, содержащего метильный заместитель при атоме азота, определяющим фактором является индуктивный эффект аминогруппы в C3 положении, и реакции раскрытия протекают преимущественно через переходное состояние **A**, несмотря на стерические затруднения. Однако, электронный эффект *N,N*-дибензиламиногруппы в эпоксиде **31a** не способствует высокой региоселективности процесса. Как следствие, атака нуклеофила возможна по обоим атомам углерода оксиранового цикла, причем отсутствие электростатического взаимодействия между атомом кислорода и аминогруппой в переходном состоянии **B** благоприятствует атаке нуклеофила по C2 атому углерода.

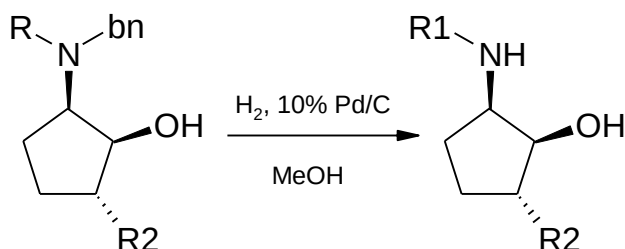
За счет псевдовращения циклопентанового цикла явное преимущество одной определенной конформации отсутствует, поэтому 1,2-дизамещенные циклопентаны принимают конформации, в которых взаимодействия заместителей с карбоциклом и между собой минимальны [204]. Это утверждение справедливо и для соответствующих переходных состояний. Исходя из этого, конформация циклопентанового остова в переходном состоянии может быть близка к конформации «конверт». Как следствие, атака нуклеофила стерически затруднена

по обоим атомам углерода оксиранового цикла из-за псевдоаксиальных атомов водорода при C3 и C5, следовательно, электронный фактор (индуктивный эффект аминогруппы при C3) определяет региоселективность процесса. В случае *N*-метил-*N*-бензиламиногруппы и ряда других дизамещенных аминогрупп конформация цикlopентана может быть близка к конформации «конверт», что приводит к преимущественной атаке нуклеофила по C1 атому углерода. Таким образом, было показано, что на региоспецифичность реакций раскрытия эпоксидов на основе цикlopентана влияют электронные и стерические факторы, что согласуется с протеканием данных реакций по «пограничному» S<sub>N</sub>2 механизму.

Наличие бензильной группы в продуктах раскрытия эпоксидов **27a-b** и **31a** позволило получить билдинг-блоки **62-66** путем гидрирования на аппарате Парра в присутствии 10% Pd/C (табл. 4.6). Данные 2-DOS миметики были использованы в параллельном синтезе библиотек соединений с применением реакций восстановительного аминирования и реакций ацилирования.

Табл. 4.6

*Получение 2-DOS миметиков на основе цикlopентана*



| R  | R1 | Исходное вещество | Продукт    | R2              |
|----|----|-------------------|------------|-----------------|
| H  | H  | <b>49b</b>        | <b>62a</b> | ОН              |
|    |    | <b>24</b>         | <b>62b</b> | OMe             |
|    |    | <b>54b</b>        | <b>62c</b> | пирролидин-1-ил |
|    |    | <b>54f</b>        | <b>62d</b> | OPh             |
| Me | Me | <b>49a</b>        | <b>63a</b> | ОН              |
|    |    | <b>50a</b>        | <b>63b</b> | OMe             |
|    |    | <b>51f</b>        | <b>63c</b> | пирролидин-1-ил |
|    |    | <b>51h</b>        | <b>63d</b> | OPh             |
|    |    | <b>51a</b>        | <b>63e</b> | морфолин-1-ил   |

Продолжение таблицы 4.6

|    |   |            |            |                                   |
|----|---|------------|------------|-----------------------------------|
|    |   | <b>51c</b> | <b>63f</b> | 4-ацетилпиперазин-1-ил            |
|    |   | <b>51g</b> | <b>63g</b> | 1 <i>H</i> -имидазол-1-ил         |
|    |   | <b>51i</b> | <b>63h</b> | пиридин-3-илокси                  |
|    |   | <b>51b</b> | <b>63i</b> | 2-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил |
|    |   | <b>51e</b> | <b>63j</b> | 3-оксопиперазин-1-ил              |
|    |   | <b>51d</b> | <b>63k</b> | 6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил    |
| Bn | H | <b>52a</b> | <b>64a</b> | морфолин-1-ил                     |
|    |   | <b>52f</b> | <b>64b</b> | пиридин-3-илокси                  |
|    |   | <b>52d</b> | <b>64c</b> | 4-ацетилпиперазин-1-ил            |
|    |   | <b>52c</b> | <b>64d</b> | 2-метил-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил |
|    |   | <b>52e</b> | <b>64e</b> | 6-амино-9 <i>H</i> -пурин-9-ил    |
|    |   | <b>65a</b> | <b>66a</b> | 1 <i>H</i> -имидазол-1-ил         |
|    |   | <b>65b</b> | <b>66b</b> | 3-оксопиперазин-1-ил              |

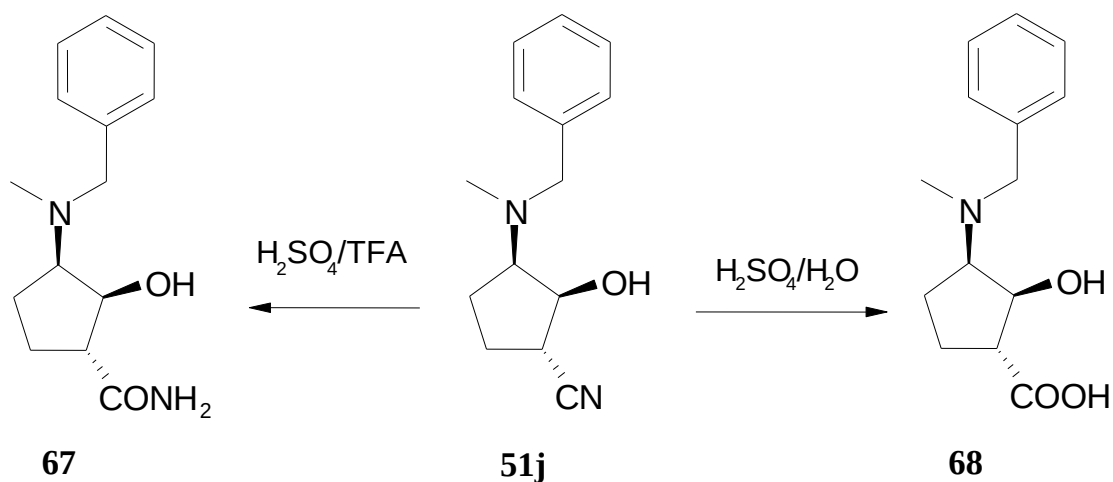
После стадии дебензилирования продукты **62c-d** удалось выделить в чистом виде путем кристаллизации в диэтиловом эфире, так как соответствующие региоизомеры растворимы в диэтиловом эфире.

#### 4.2. Синтез тризамещенных циклопентанов, содержащих карбоксильную и амидную группы

Получение карбоциклических соединений, содержащих карбоксильные и амидные группы, является одним из направлений в поиске новых 2-DOS миметиков [53; 54]. Введение нитрильной группы при раскрытии эпоксидов позволяет осуществить дальнейшую модификацию с образованием амидов и карбоновых кислот. Поэтому нами были осуществлены соответствующие превращения на примере нитрила **51j** (схема 4.5). Варьирование растворителя для реакции гидролиза нитрильной группы в соединении **51j** позволило получить соответствующие амид **67** и карбоновую кислоту **68** с хорошими выходами. В первом случае в качестве растворителя использовалась смесь трифторуксусной и серной кислот (v/v 5:1), во втором – 30%-ный водный раствор серной кислоты. Введение карбоксильной группы в молекулу дает возможность использовать

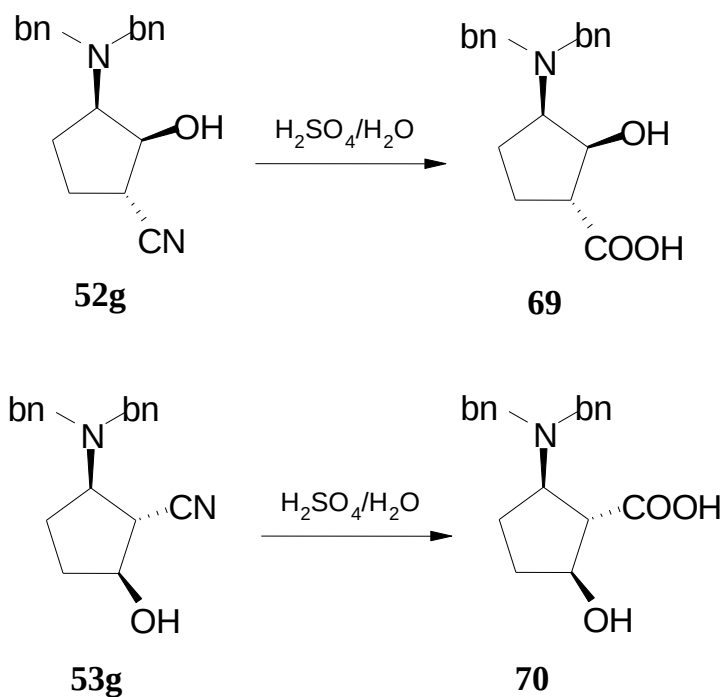
данную функциональную группу в качестве дополнительной точки варьирования для создания более широкого спектра 2-DOS миметиков данного типа.

Схема 4.5



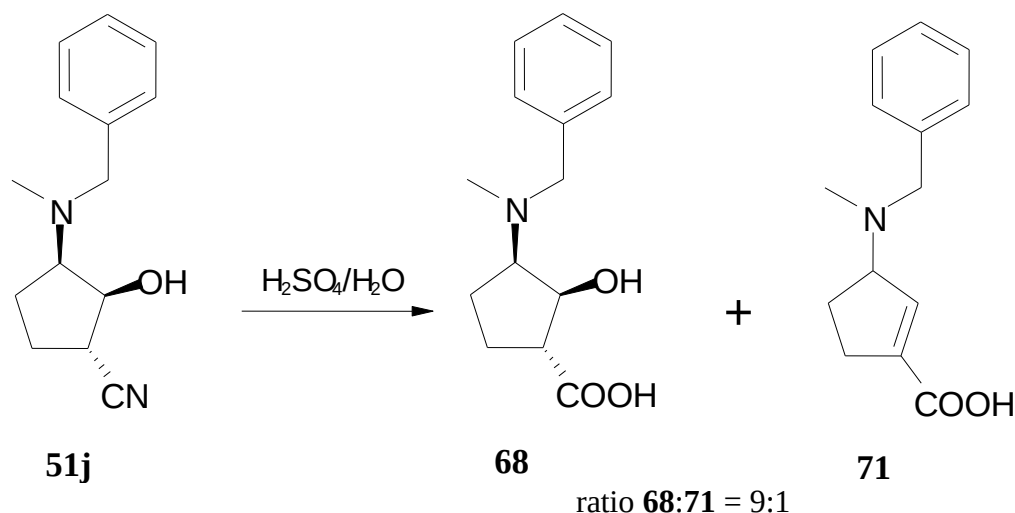
Образование региоизомеров при раскрытии эпоксида **31a** и их последующее хроматографическое разделение дает возможность получить соединения **69** и **70**, имеющих другое относительное расположение функциональных групп (схема 4.6).

Схема 4.6



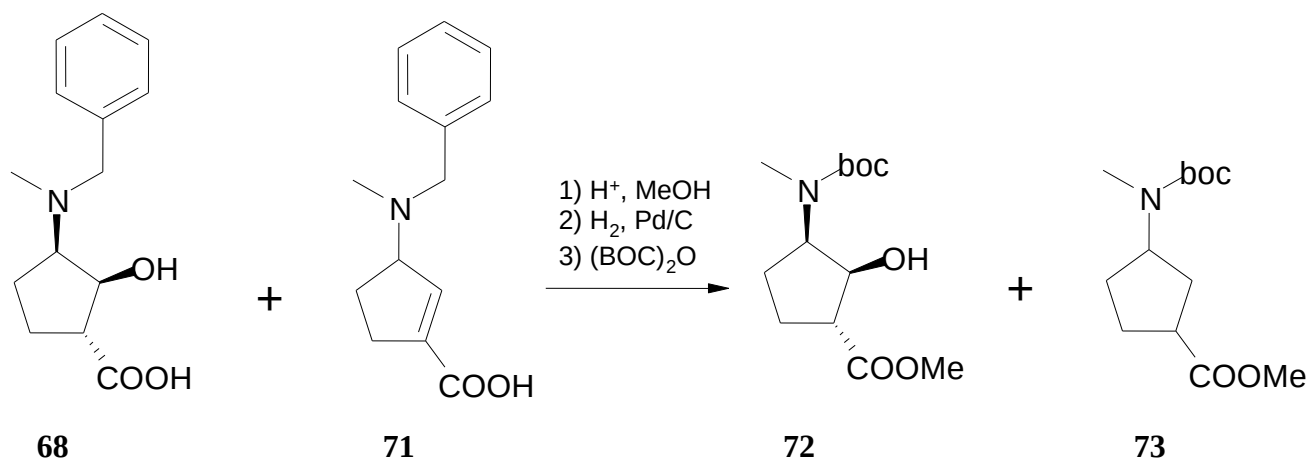
Следует отметить, что при гидролизе нитрила **51j** в системе  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$  образуется побочный продукт дегидратации **71** (схема 4.7).

Схема 4.7



Продукт **71** не удалось выделить в чистом виде для подтверждения его структуры методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии, поэтому часть смеси **68:71** была промодифицирована с образованием БОС-производных **72** и **73** (схема 4.8), которые удалось разделить хроматографически на силикагеле. Анализ ЯМР  $^1\text{H}$  и LCMS спектров соединения **470** подтвердил его структуру.

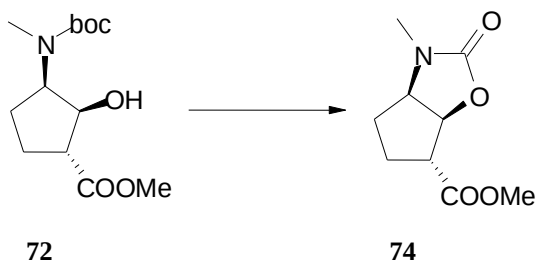
Схема 4.8



Также было установлено, что БОС-защита в соединении **72** не позволяет проводить дальнейшую модификацию молекул такого типа, так как при наличии гидроксильной группы относительно легко происходит внутримолекулярная

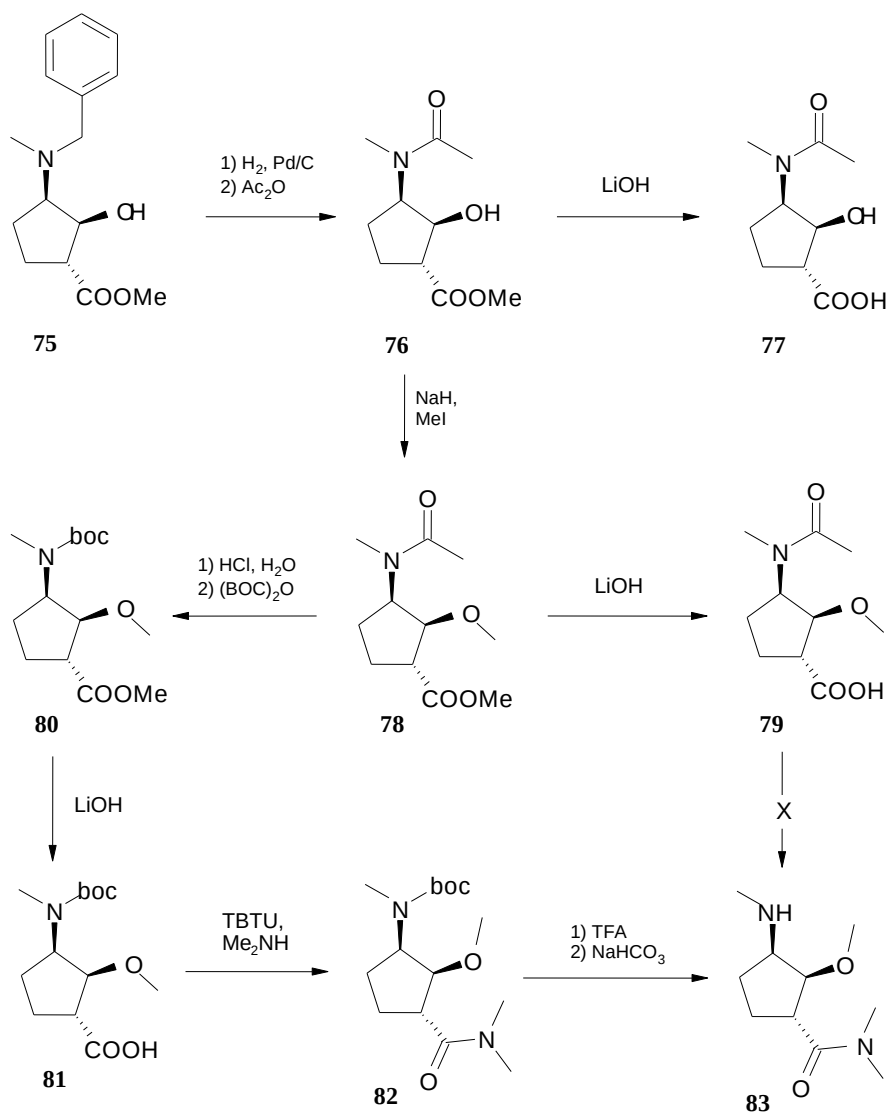
лактонизация с образованием соединения **74**, устойчивого к гидролизу в щелочной и кислой средах (схема 4.9).

Схема 4.9



Далее была разработана стратегия синтеза билдинг-блоков **77**, **79** и **83** на основе эфира **75** (схема 4.10), которые были использованы для генерации библиотеки соединений параллельным синтезом.

Схема 4.10

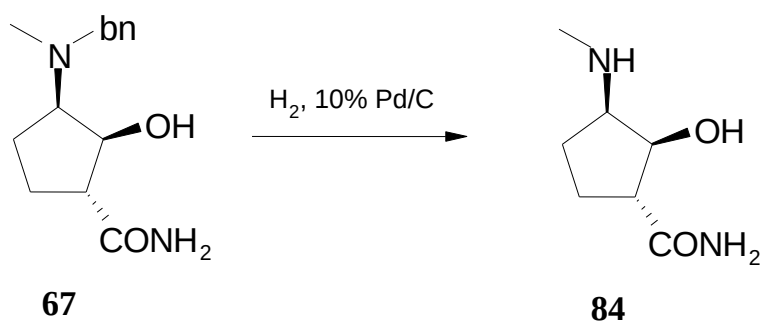


При получении амида **83** возникла необходимость заменить ацильную группу на ВОС-группу при атоме азота, так как при снятии ацильной защиты путем кипячения в 15%-ном водном растворе соляной кислоты амидная группа также была бы подвержена гидролизу.

Наличие метильного заместителя при атоме азота в соединении **475** позволяет использовать ВОС-защиту, не опасаясь побочной реакции лактонизации как в случае эфира **72**, содержащего гидроксильную группу. Также было установлено, что синтез амидов из кислоты **68** протекает с низкими выходами независимо от типа ацилирующего агента (CDI, TBTU, реагент Мукайямы, EDC, DCC). Наиболее вероятной причиной относительно низких выходов амидов является наличие гидроксильной группы в  $\alpha$ -положении к карбоксильной группе, что затрудняет образование соответствующих комплексов кислоты с ацилирующими агентами.

Из соединения **67** был дополнительно синтезирован билдинг-блок **84**, содержащий азотную функцию для дальнейшей модификации (схема 4.11).

Схема 4.11



#### 4.3. Раскрытие *N,N*-дизамещенных (1*RS*,2*SR*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-аминоциклопентанов

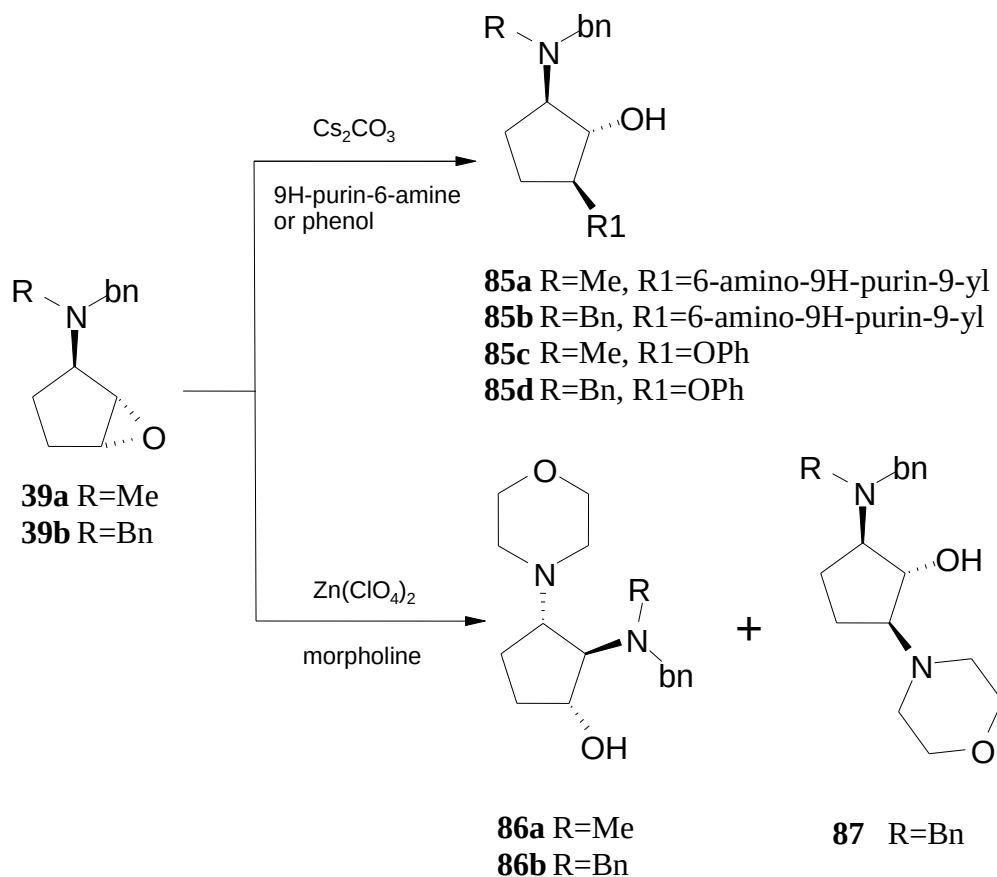
Реакции раскрытия эпоксидов **39a-b** были исследованы с использованием 9*H*-пурин-6-амин, фенола и морфолина в условиях, описанных выше. Результаты представлены в таблице 4.7. В условиях основного катализа были получены продукты **85a-d**, имеющие 1,2-*анти*-2,3-*анти*-конфигурацию и соответствующие



атаке нуклеофила по C1 атому углерода. КП  $H^1/H^2$ ,  $H^1/OH$  и  $H^1/H^5$  в спектре COSY  $^1H$ - $^1H$  и NOE-эффекты  $H^5/H^2$ ,  $H^2/OH$  и  $H^5/OH$  для соединения **85b** указывают на то, что структура данного соединения соответствует заявленной. Присутствие NOE-корреляций  $H^5/H^2$  и  $H^1/NCH_3$  в спектре NOESY  $^1H$ - $^1H$  соединения **85a** также подтверждает структуру данного продукта.

Табл. 4.7

Реакции раскрытия эпоксидов **39a-b** различными нуклеофилами



| Эпоксид    | Катализатор                  | Нуклеофил       | Продукт    | Выход <sup>a</sup> , % |
|------------|------------------------------|-----------------|------------|------------------------|
| <b>39a</b> | $CS_2CO_3^b$                 | 9H-пурин-6-амин | <b>85a</b> | 68                     |
|            |                              | фенол           | <b>85c</b> | 56                     |
| <b>39b</b> | $CS_2CO_3^b$                 | 9H-пурин-6-амин | <b>85b</b> | 55                     |
|            |                              | фенол           | <b>85d</b> | 51                     |
| <b>39a</b> | $Zn(ClO_4)_2 \times 6H_2O^c$ | морфолин        | <b>86a</b> | 84                     |
| <b>39b</b> | $Zn(ClO_4)_2 \times 6H_2O^c$ | морфолин        | <b>86b</b> | 80                     |
|            |                              |                 | <b>87</b>  | 6 <sup>d</sup>         |

<sup>a</sup>Выход изолированных продуктов;

<sup>b</sup>Реакции проводились в ДМСО (10 мл) при 120 °С (20 мол% катализатора);

<sup>c</sup>Условия: 5.0 ммоль эпоксида, 10 мол% катализатора, 6.5 ммоль нуклеофила, 100 °С, 2 ч;

<sup>d</sup>Соотношение региоизомеров **86b:87** – 12:1.

Реакции раскрытия эпоксидов **39b** 9*H*-пурин-6-амином и фенолом в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> протекали с высоким уровнем региоселективности в отличие от региоспецифичности таких реакций с участием эпоксидов **31a**. Этот факт является следствием преобладания стерических факторов над электронными, так как подход нуклеофила к С2 атому углерода оксиранового цикла стерически затруднен. Объемная *N,N*-дизамещенная аминогруппа при С3 атоме углерода находится в псевдоэкваториальном положении. В условиях основного катализа нуклеофил атакует атом углерода оксиранового цикла со стороны циклопентанового остова, на которой расположена аминогруппа, вследствие чего доступ нуклеофила к С2 атому углерода затруднен. Таким образом, С1 атом углерода в эпоксидов **39a-b** является наиболее выгодным направлением атаки нуклеофила, в результате чего селективно образуются региоизомеры **85a-d**.

Напротив, аминолиз эпоксидов **39a-b** в условиях катализа кислотой Льюиса (Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O) протекает с образованием региоизомеров **86a-b** в качестве основных продуктов, в то время как целевой изомер **87** был получен только из эпоксидов **39b** как побочный продукт с выходом 6%. В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах аминокислот **86a-b** сигналы метиновых протонов показали практически одинаковый тип расщепления. Так, сигнал протона Н<sup>2</sup> соединения **86a** регистрировался в виде дублета дублетов при δ 2.84 м.д. (<sup>3</sup>*J* = 7.0, 4.4 Гц), а сигнал протона Н<sup>2</sup> соединения **86b** также регистрировался в виде дублета дублетов при δ 2.92 м.д. (<sup>3</sup>*J* = 7.3, 4.3 Гц).

В карте COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (рис. 4.1) соединения **86b** наблюдаются КП Н<sup>1</sup>/Н<sup>2</sup> и Н<sup>2</sup>/Н<sup>3</sup>, следовательно, атом водорода при δ 2.92 м.д. имеет два вицинальных протона. Наличие КП, отвечающих взаимодействию Н<sup>1</sup>/CH<sub>2</sub>, Н<sup>3</sup>/CH<sub>2</sub> и Н<sup>1</sup>/ОН также подтверждают структуру соединения **86b**. Анализ имеющихся корреляций в спектре NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H (рис. 4.2) показывает, что для аминокислоты **86b** присутствуют NOE-эффекты между протонами Н<sup>1</sup>/Н<sup>Bn</sup>, Н<sup>3</sup>/Н<sup>Bn</sup> и Н<sup>2</sup>/Н<sup>X</sup>, что свидетельствует о 1,2-*транс*-2,3-*транс*-конфигурации соединения.

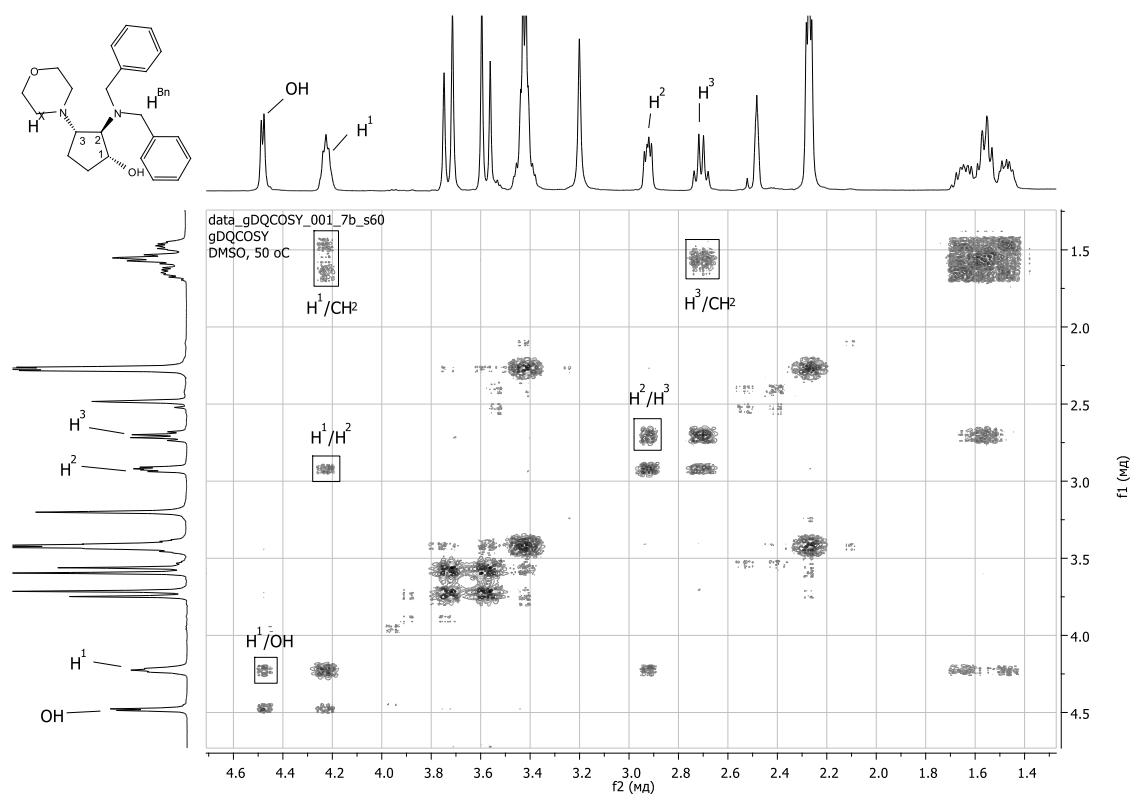


Рис. 4.1. Фрагмент спектра COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения 86b

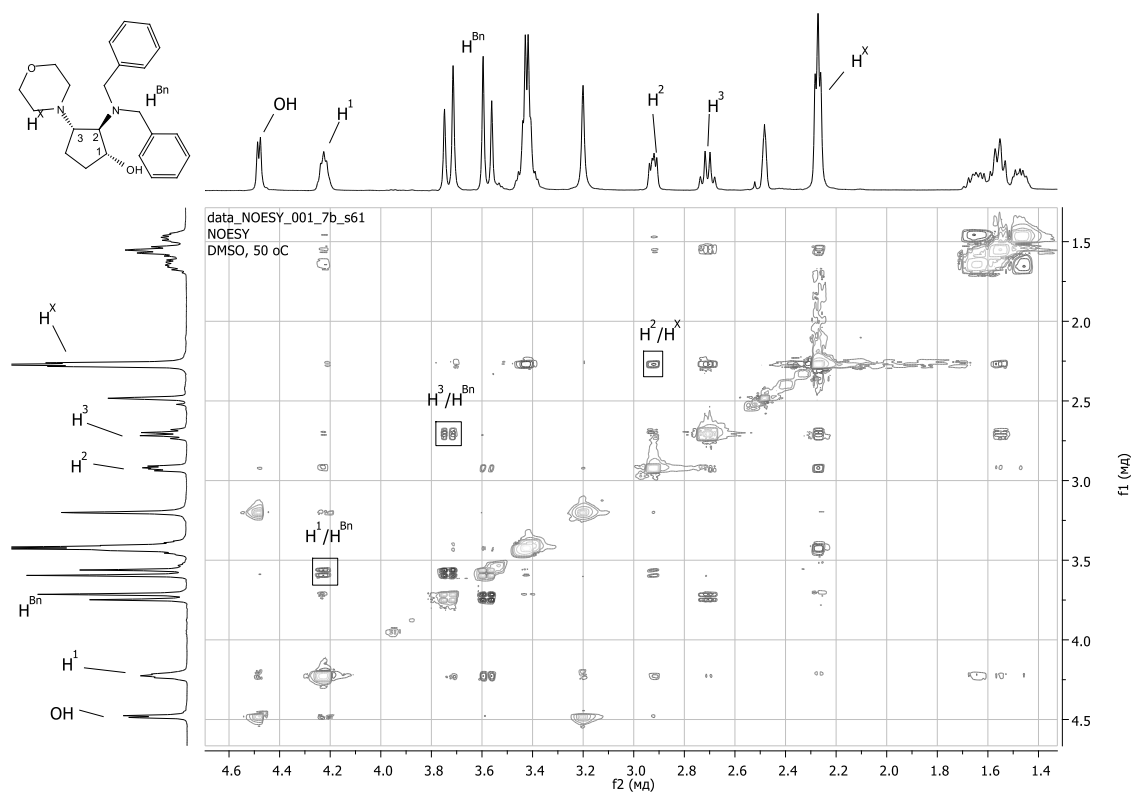
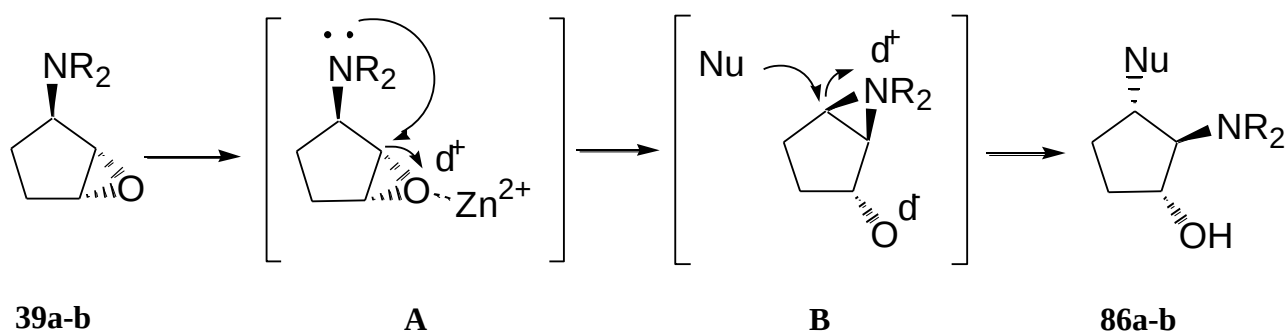


Рис. 4.2. Фрагмент спектра NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения 86b

Структура побочного продукта **87** также была подтверждена методами двумерной ЯМР спектроскопии. Так, наличие КП  $H^1/H^2$ ,  $H^1/CH_2$ ,  $H^5/CH_2$  и  $H^1/OH$  в спектре COSY  $^1H$ - $^1H$  и NOE-эффекты  $H^2/H^5$ ,  $H^1/CH_2N$  и  $H^1/CH_2Ph$  в спектре NOESY  $^1H$ - $^1H$  подтверждают структуру данного соединения.

Наличие продуктов перегруппировки при раскрытии эпоксидов **39a-b** объясняется наличием стадии образования азиридинового интермедиата. На основании ранее предложенных механизмов, включающих образование азиридиновых [124] и азетидиновых [205; 206] интермедиатов для субстратов на основе циклогексана, интермедиат **В** образуется в результате внутримолекулярной перегруппировки промежуточного комплекса эпоксидов с кислотой Льюиса (схема 4.12).

Схема 4.12



Разрыв C-O связи в комплексе **A** сопровождается атакой атомом азота *N,N*-дизамещенной аминогруппы по ближайшему атому углерода оксиранового цикла. По-видимому, в данном случае азиридиновый цикл образуется очень быстро за счет одновременной координации кислоты Льюиса на атомы кислорода и азота и непосредственной близости аминогруппы к C2 атому углерода, поэтому нуклеофил не успевает атаковать оксирановый атом азота. Следовательно, нуклеофильная атака происходит по атому углерода азиридинового цикла с образованием продуктов перегруппировки **86a-b**, что соответствует полученным экспериментальным данным. Таким образом, было выявлено, что использование кислоты Льюиса в качестве катализатора реакций раскрытия 3-замещенных 1,2-эпоксипентанов, в которых аминогруппа и оксирановый цикл находятся в положении *транс* друг относительно друга, приводит к образованию продуктов

внутримолекулярной перегруппировки, включающей стадию образования азиридинового интермедиата.

Основные кристаллографические параметры соединений **53b** и **85b** приведены в таблице 4.8. Полученные молекулярные структуры представлены на рисунках 4.3 и 4.4 (программа DIAMOND). Соединение **85b** кристаллизуется в сольватной форме в соотношении молекул **85b** и сольвата (бензола) 1:1.

Табл. 4.8.

Основные кристаллографические характеристики **53b** и **85b**

|                                                  | <b>53b</b>                                                    | <b>85b</b>                                                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Формула                                          | $C_{22}H_{23}N_3O$                                            | $C_{24}H_{26}N_6O \cdot C_6H_6$                                   |
| Сингония                                         | моноклинная                                                   | триклинная                                                        |
| Пр. гр.                                          | $P2_1/c$                                                      | $P-1$                                                             |
| Размеры кристалла (мм)                           | 0.23 x 0.18 x 0.13                                            | 0.15 x 0.10 x 0.08                                                |
| Излучение                                        | MoK $_{\alpha}$                                               | CuK $_{\alpha}$                                                   |
| $a$ (Å)                                          | 15.019(2)                                                     | 10.4918(4)                                                        |
| $b$ (Å)                                          | 8.5133(10)                                                    | 10.7664(4)                                                        |
| $c$ (Å)                                          | 15.894(4)                                                     | 13.2072(5)                                                        |
| $\alpha, \beta, \gamma$ (°)                      | 90, 112.987(3), 90                                            | 83.093(3),<br>69.165(3), 77.913(3)                                |
| $V$ (Å <sup>3</sup> )                            | 1870.9(6)                                                     | 1361.69(9)                                                        |
| $Z$                                              | 4                                                             | 2                                                                 |
| $\rho_{\text{выч}}$ (г/см <sup>3</sup> )         | 1.226                                                         | 1.201                                                             |
| $\mu$ (мм <sup>-1</sup> )                        | 0.077                                                         | 0.596                                                             |
| $\theta_{\text{min}} - \theta_{\text{max}}$ (°)  | 1.47 – 25.24                                                  | 3.59 – 71.03                                                      |
| Пределы $hkl$                                    | $0 \leq h \leq 14, 0 \leq k \leq 10,$<br>$-19 \leq l \leq 17$ | $-12 \leq h \leq 12, -13 \leq k \leq 12,$<br>$-10 \leq l \leq 16$ |
| Число независимых рефлексов [ $I > 2\sigma(I)$ ] | 2000 [1177]                                                   | 4957 [2681]                                                       |
| Число параметров                                 | 263                                                           | 357                                                               |
| $R_1(F^2)/wR_2(F^2)/GoF$                         | 0.046/ 0.133/ 1.019                                           | 0.048/ 0.134/ 0.914                                               |

Молекула бензола разупорядочена по двум ориентациям в соотношении 0.568(5):0.436(5), в связи с чем для всех углеродных атомов молекулы бензола уточняли один общий изотропный параметр тепловых колебаний  $U_{\text{iso}}$ . Кристаллические упаковки обоих соединений характеризуются наличием межмолекулярных водородных связей.

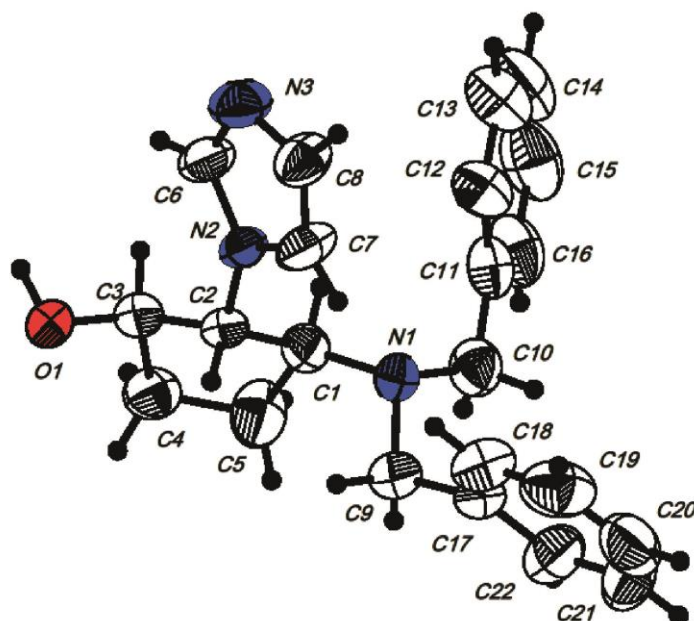


Рис. 4.3. Молекулярная структура **53b**, показывающая нумерацию неводородных атомов и эллипсоиды тепловых колебаний 50% вероятности

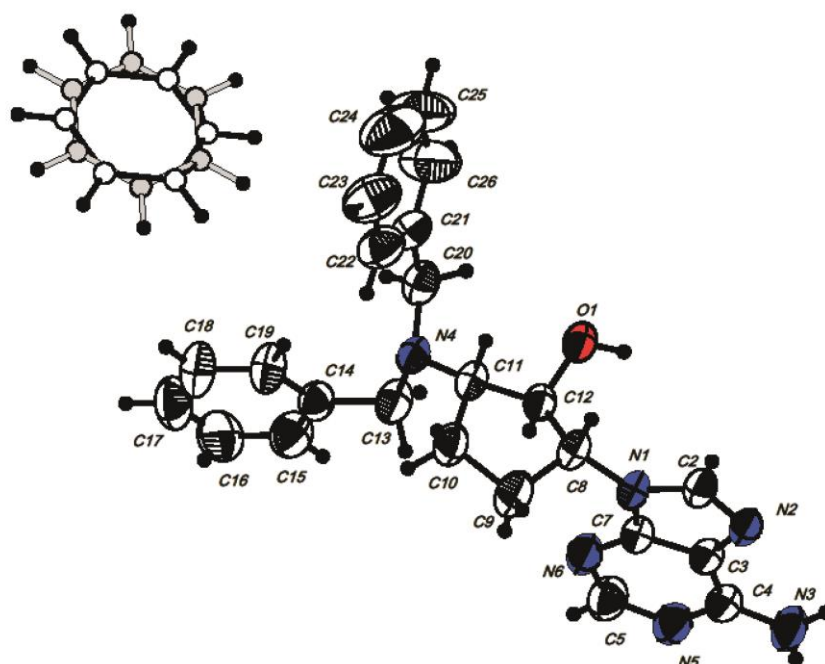


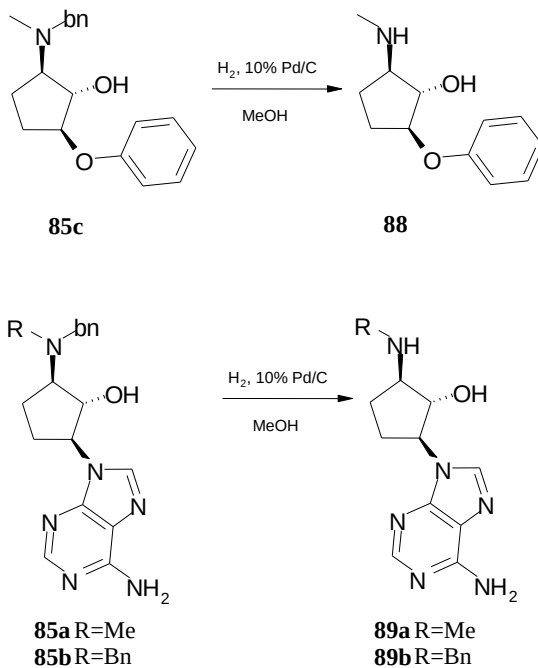
Рис. 4.4. Содержимое независимой части сольвата **85b** (молекула **85b** с нумерацией неводородных атомов и эллипсоидами тепловых колебаний 50% вероятности, а также молекула сольвата (бензол), разупорядоченная по двум ориентациям)

В **53b**, водородные связи O—H...N связывают молекулы в цепочки вдоль направления [010], расширенный набор межмолекулярных водородных связей в

**85b**, который включает контакты O–H...N, N–H...N и N–H...O, связывает молекулы в ленты, вытянутые также в направлении [010].

Для дальнейшей модификации по атому азота были получены билдинг-блоки **88-89** путем снятия бензильной защиты (схема 4.13).

Схема 4.13

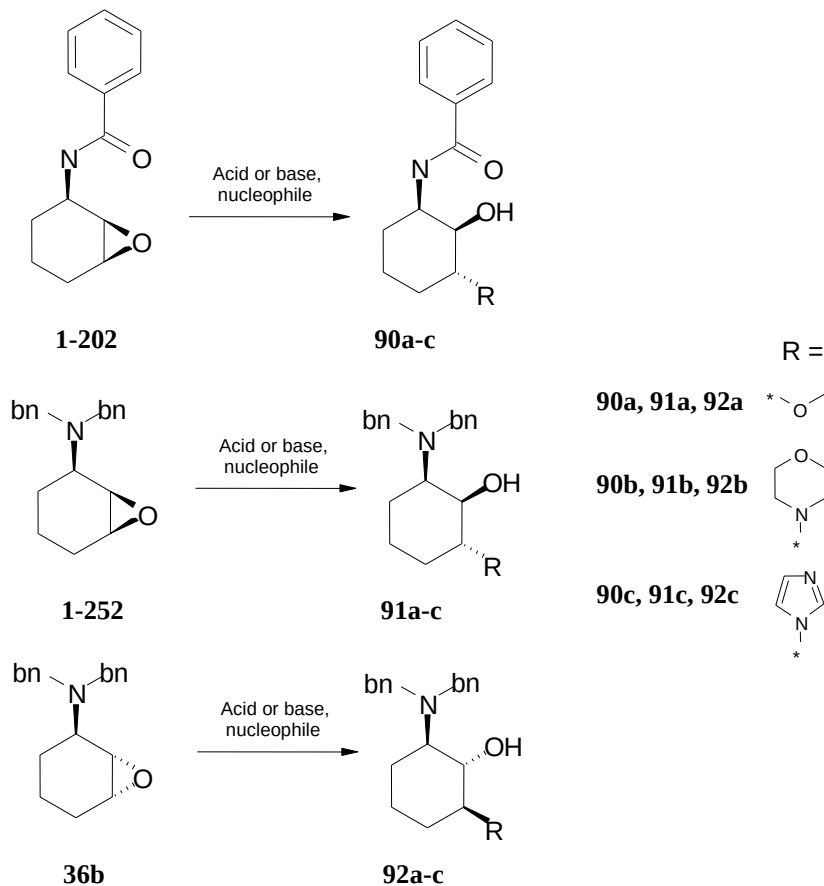


#### 4.4. Синтез аминоциклогексанолов на основе *N*-замещенных 1,2-эпокси-3-аминоциклогексанов

Реакции раскрытия оксиранового цикла в *N*-замещенных 1,2-эпокси-3-аминоциклогексанах водой в присутствии минеральных кислот являются наиболее изученными [122-124; 127; 128]. В этом случае реакции проходят региоселективно, и атака нуклеофила идет по атому углерода оксиранового цикла, наиболее удаленного от аминогруппы. Нами были исследованы реакции раскрытия эпоксидов **1-202**, **1-252**, **28a-b**, **36a-b** другими нуклеофилами в условиях кислотного и основного катализа с использованием методик, оптимизированных для цикlopentanовых систем, с целью выявления региоспецифичности данных процессов (схема 4.14). В качестве нуклеофилов были использованы метанол (катализатор – CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H), алифатические амины

(катализатор -  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) и ароматические гетероциклические амины (катализатор –  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ).

Схема 4.14



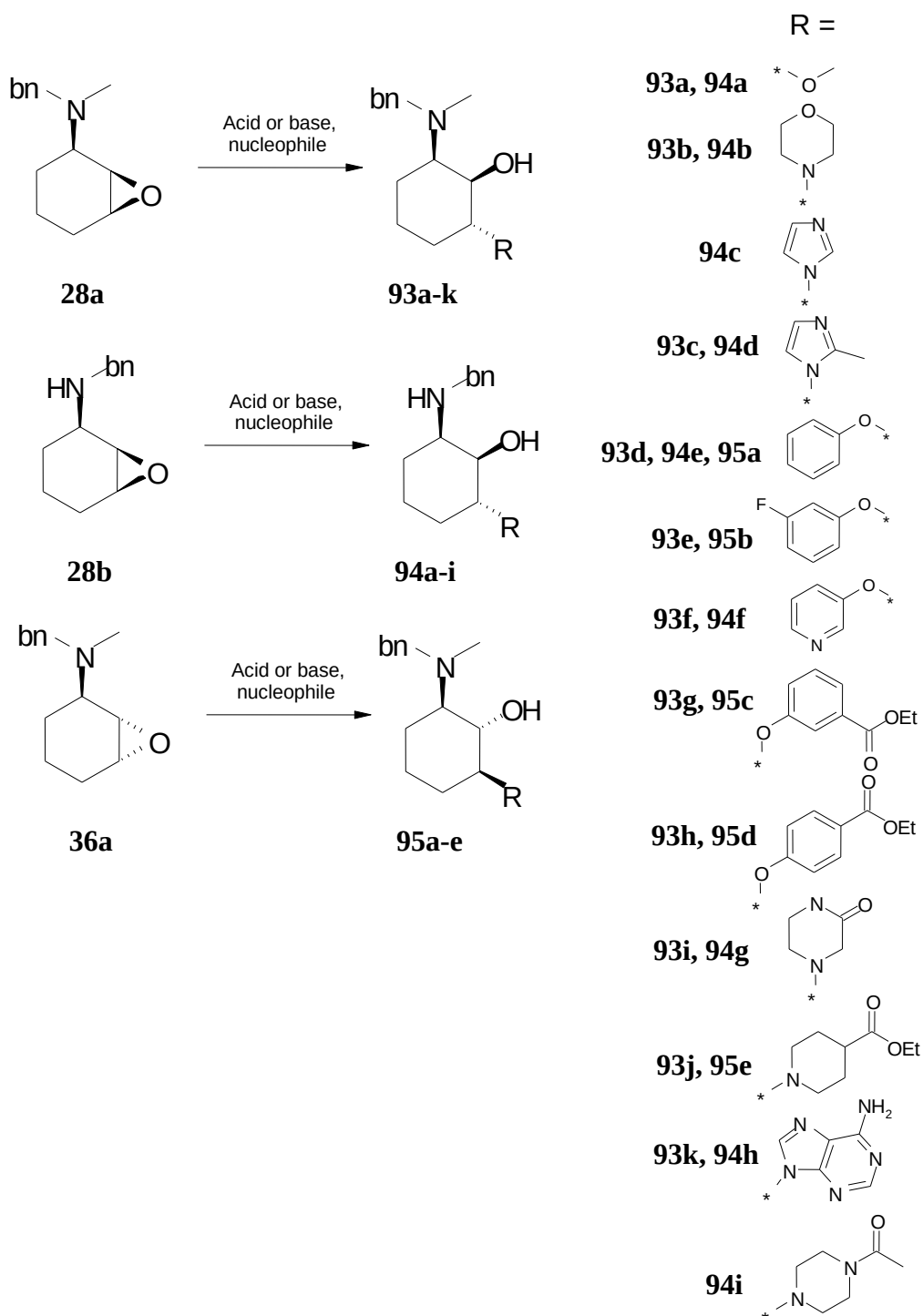
Реакции раскрытия эпоксидов **1-202**, **1-252** и **36b** протекают региоселективно с образованием C1-аддуктов **90-92** независимо от типа катализатора и нуклеофила. Однако, следует отметить, что реакция раскрытия эпоксида **1-202** метанолом практически не идет, и после 24 часов кипячения реакционной массы концентрация продукта была очень низкой. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах соединений **90b-c** метиновые протоны  $\text{H}_e^1$  регистрируются в виде триплета при  $\delta$  3.88 м.д. ( $^3J = 2.1$  Гц) и дублета дублетов при  $\delta$  3.89 м.д. ( $^3J = 9.8, 4.3$  Гц) соответственно. Для продуктов **91a-c** сигналы метиновых протонов  $\text{H}_e^1$  проявляются в виде синглетов при  $\delta$  4.08, 4.10 и 4.28 м.д. соответственно. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах соединений **92a-c**, имеющих 1,2-транс-1,6-транс-конфигурацию, наблюдается более сильное расщепление сигналов метиновых протонов  $\text{H}_a^1$ ,



регистрируемых в виде сложных мультиплетов. Кроме того, структура соединения **92a** была подтверждена методами 2D ЯМР спектроскопии. Так, 2.31/61.9, 2.76/84.0 и 3.39/74.4 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре были отнесены к  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}$  метиновым группам соответственно, а  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^1/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^3/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^2/\text{H}^3$  COSY-корреляции и  $\text{H}^1/\text{H}^3$ ,  $\text{H}^1/\text{OH}$ ,  $\text{H}^3/\text{OH}$ ,  $\text{H}^2/\text{CH}_2\text{Ph}$  NOE-эффекты подтверждают структуру соединения **92a**.

Продуктами реакций раскрытия эпоксидов **28a-b** и **36a** также являются C1-аддукты (схема 4.15). Относительная конфигурация соединений **93-95** зависит от ориентации оксиранового цикла по отношению к аминогруппе в исходных эпоксидах. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах соединений **95a-e** метиновые протоны  $\text{H}_a^1$ , связанные с гидроксильной группой, регистрируются в виде более сложных мультиплетов (за исключением соединения **95e**). Соединения **94f**, **95b** и **95e** были выбраны для подтверждения структуры методами 2D ЯМР спектроскопии. Различение метиновых протонов в соединении **94f** было проведено путем анализа HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектра, в котором КП 3.13/55.0 м.д., 3.93/69.0 м.д. и 4.49/76.6 м.д. соответствуют метиновым протонам. Наличие КП  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^2/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^6/\text{CH}_2$  и  $\text{H}^1/\text{H}^6$  в спектре COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и NOE-эффектов  $\text{H}^1/\text{H}_{3\text{PyO}}$ ,  $\text{H}^2/\text{H}_{3\text{PyO}}$  и  $\text{H}^2/\text{CH}_2\text{Ph}$  в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и отсутствие NOE-эффектов  $\text{H}^6/\text{H}^2$  и  $\text{CH}_2\text{Ph}/\text{H}_{3\text{PyO}}$  подтверждают структуру данного соединения.

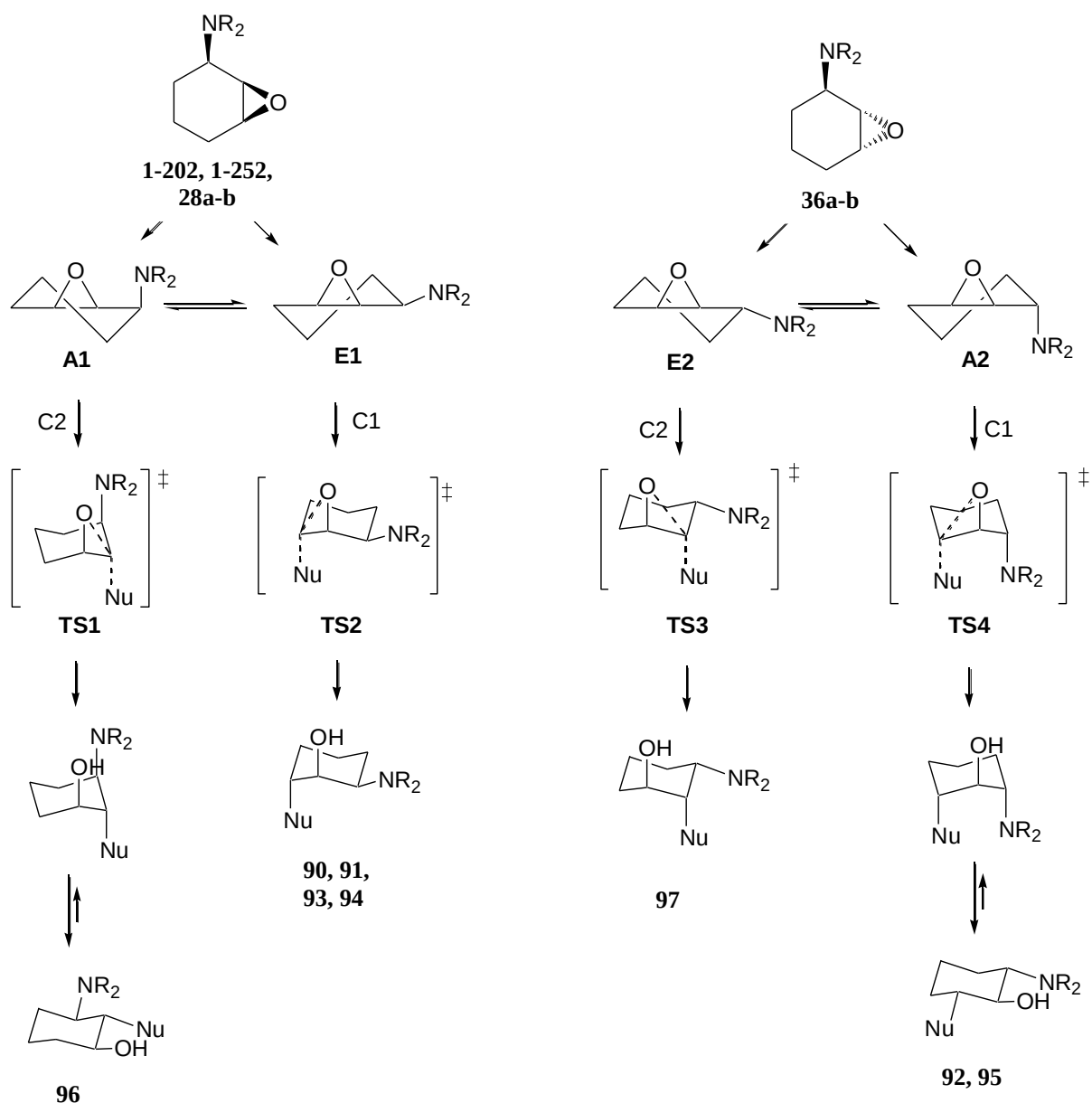
Для соединения **95b** наличие КП  $\text{H}^1/\text{OH}$ ,  $\text{H}^6/\text{CH}_2$  и  $\text{H}^1/\text{H}^6$  в спектре COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и NOE-эффектов  $\text{H}^2/\text{H}^6$  и  $\text{H}^1/\text{NCH}_3$  в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  подтверждают 1,2-*транс*-1,6-*транс*-конфигурацию продукта. Различение метиновых протонов в соединении **95e** было проведено путем анализа HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектра, в котором КП 2.32/69.3 м.д., 2.49/67.6 м.д. и 3.50/70.1 м.д. соответствуют метиновым протонам. Наличие КП  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^2/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^3/\text{CH}_2$  и  $\text{H}^1/\text{H}^3$  в спектре COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и NOE-эффектов  $\text{H}^1/\text{H}^3$ ,  $\text{H}^2/\text{NCH}_3$  и  $\text{H}^2/\text{CH}_2\text{N}$  в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  подтверждают структуру данного соединения.



Известно, что циклогексенокси́ды существуют в конформации полукресла, и раскрытие эпоксидного цикла происходит с обращением конфигурации. Кроме того, раскрытие таких эпоксидов происходит с преимущественным образованием диаксиальных продуктов в соответствии с правилом Фюрста-Платнера [136; 204]. Региоселективность процесса раскрытия замещенных циклогексеноксидов также зависит от конформационной составляющей, в этом случае направление атаки

нуклеофила (C1 или C2) зависит от аксиального или экваториального положения заместителя при C3 атоме углерода. Согласно стереоэлектронным эффектам раскрытие оксиранового цикла в конформерах **E1** и **A2** в результате антиперипланарной атаки нуклеофила будет приводить к C1-аддуктам, а в конформерах **A1** и **E2** – к C2-аддуктам (схема 4.16) [184; 202; 207]. Для эпоксидов **1-202**, **1-252**, **28a-b**, в которых аминогруппа находится в положении *цис* к оксирановому циклу, конформационное равновесие смещено в сторону конформера **E1**, и C1-аддукты **90**, **91**, **93** и **94** образуются через переходное состояние **TS2**, в котором объемная аминогруппа занимает псевдоэкваториальное положение. Переходное состояние **TS1** является энергетически менее выгодным за счет псевдоаксиального расположения аминогруппы и 1,3-*син*-аксиального взаимодействия атома кислорода и аминогруппы, поэтому образование C2-аддуктов **96** маловероятно [199]. Однако, в случае раскрытия эпоксидов **28a-b** фенолами, имидазолами и аденином в условиях основного катализа наблюдается образование изомеров **96** в количествах 5-15%, исходя из <sup>1</sup>H ЯМР спектров реакционных смесей. Для эпоксидов **36a-b**, в которых аминогруппа находится в положении *транс* к оксирановому циклу, конформационное равновесие смещено в сторону конформера **E2**, однако подход нуклеофила к C2 атому углерода в переходном состоянии **TS3** стерически затруднен за счет перекрывания с объемной аминогруппой при C3, поэтому данное переходное состояние обладает повышенной энергией [199].

Аксиальный конформер **A2** является более реакционноспособным по сравнению с преобладающим конформером **E2**, поэтому протекание реакции через переходное состояние **TS4** энергетически выгоднее, несмотря на 1,3-*син*-аксиальное взаимодействие подходящего нуклеофила и аминогруппы [184; 199], следовательно, преимущественно образуются C1-аддукты **92** и **95**. Кроме того, определенное влияние имеет и индуктивный эффект аминогруппы, который препятствует атаке нуклеофила по C2 атому углерода оксиранового цикла.

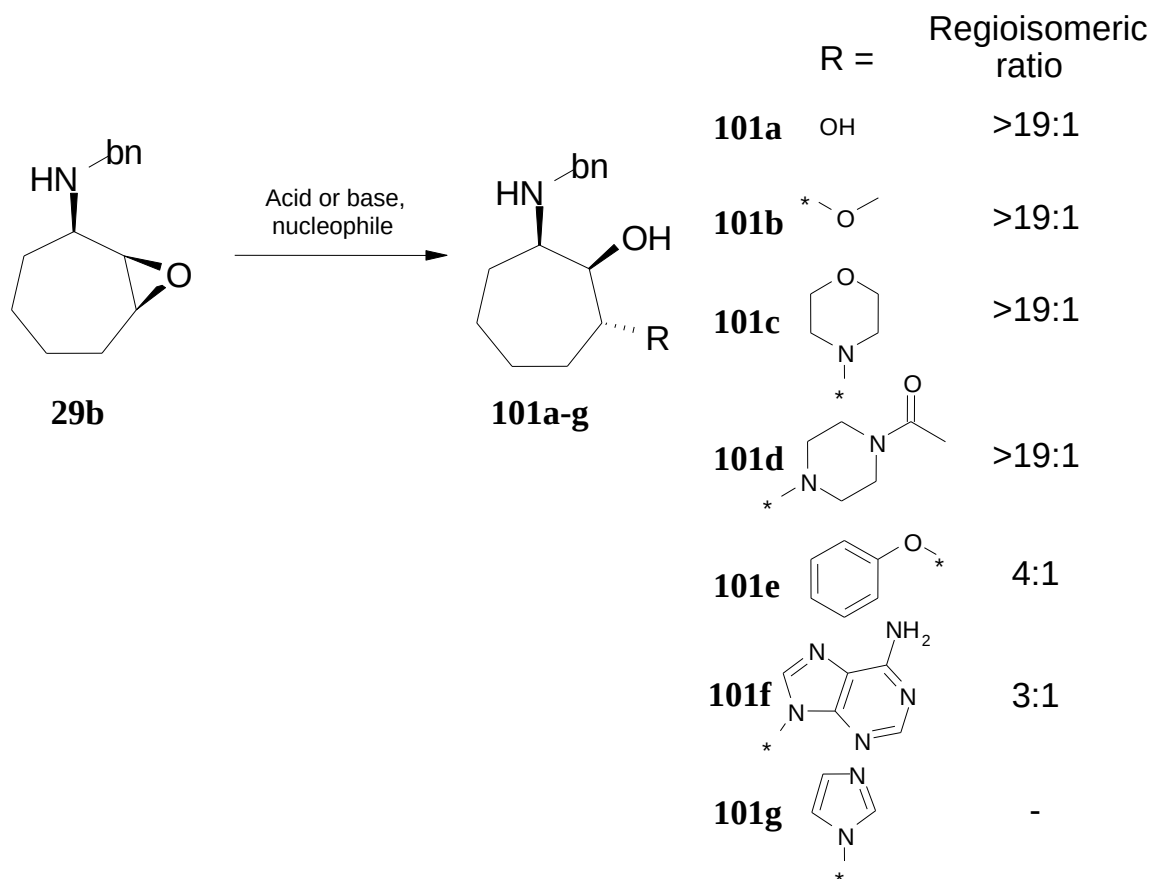


Продукты раскрытия эпоксидов **28a-b** и **36a** были использованы для получения соответствующих аминциклогексанолов **98-100** (схема 4.17), использованных в параллельном синтезе библиотек. Следует отметить, что эксперименты по снятию бензилоксигруппы в соединениях **90b** и **90c** гидразингидратом в кипящем этаноле не увенчались успехом. Следовательно, получение соответствующих аминциклогексанолов с использованием Bz-защиты не целесообразно.

Соединение **98e** было выбрано для дополнительного подтверждения его структуры с помощью NOESY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H эксперимента. Так, наличие КП H<sup>1</sup>/C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> и отсутствие КП H<sup>2</sup>/H<sup>6</sup> подтверждают структуру аминциклогексанолола **98e**.

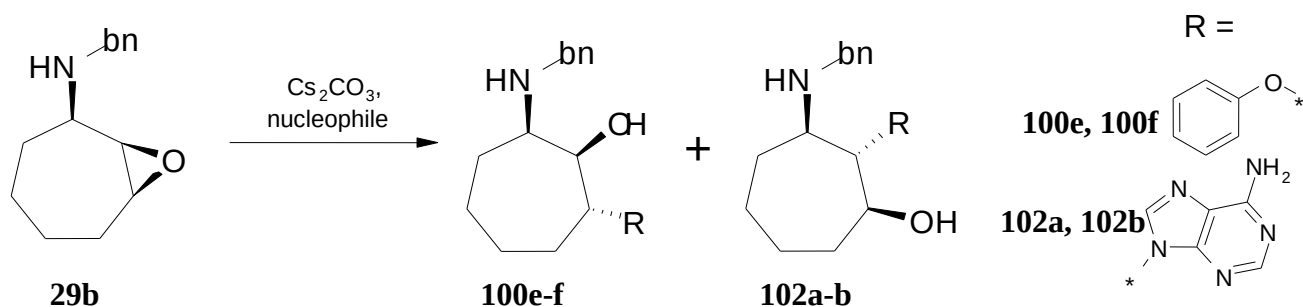


Эпоксидирование производных циклогептена и последующее раскрытие оксиранового цикла нуклеофилами являются наименее изученными по сравнению с пяти- и шестичленными карбоциклами. Исходя из этого, одним из направлений нашей работы является изучение реакций получения ряда аминокислот. На первой стадии были проведены реакции раскрытия эпоксида **29b**, содержащего *N*-бензиламиногруппу в положении 3 (схема 4.18).



Реакции, катализируемые сильными кислотами ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  и  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ) и кислотой Льюиса ( $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ), протекают региоселективно с образованием продуктов **101a-g**. При использовании карбоната цезия в качестве катализатора наблюдается образование региоизомера, соответствующего атаке нуклеофила по C2 атому углерода, и в случае реакций с фенолом и аденином соотношение региоизомеров C1:C2 составляет 4:1 и 3:1 (схема. 4.19), исходя из анализа  $^1\text{H}$  ЯМР спектров соответствующих реакционных смесей. В процессе реакции эпоксида **29b** и имидазолом образуется сложная смесь продуктов, выделить и идентифицировать какой-либо изомер не удалось.

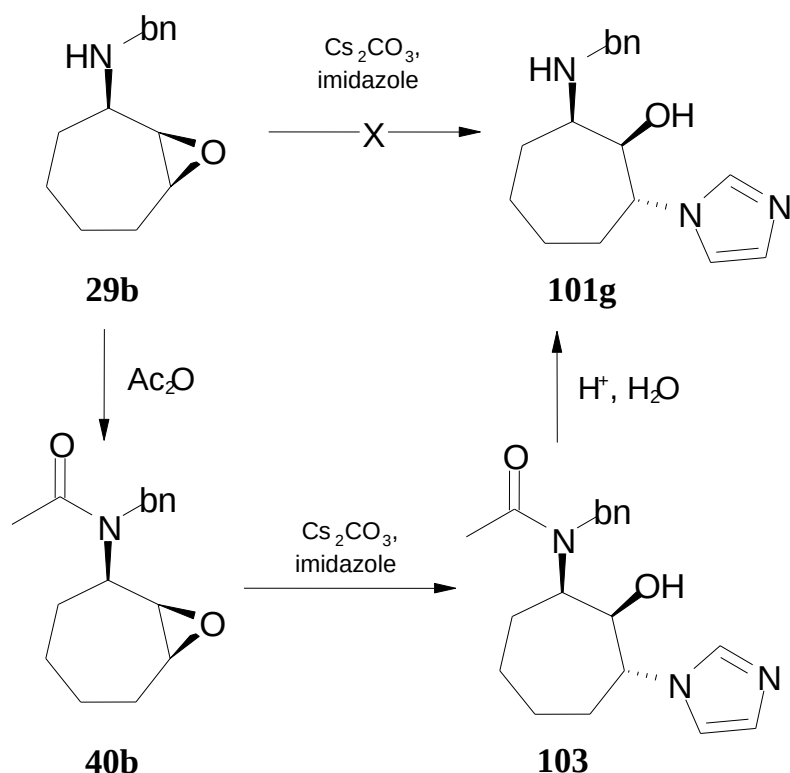
Побочный продукт **102a** был выделен в чистом виде и охарактеризован с помощью ЯМР спектроскопии.



В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре соединения **102a** метиновые протоны регистрируются в виде триплета при  $\delta$  2.76 м.д. ( $^3J = 6.7$  Гц), мультиплета при  $\delta$  3.75-3.81 м.д. и триплета при  $\delta$  4.14 м.д. ( $^3J = 5.4$  Гц), в то время как для соединения **101e** соответствующие сигналы наблюдались в виде дублета при  $\delta$  2.82 м.д. ( $^3J$  9.1 Гц), дублета при  $\delta$  3.92 м.д. ( $^3J = 4.1$  Гц) и мультиплета при  $\delta$  4.29-4.34 м.д. Таким образом, атомы водорода метиновых групп, связанных с гидроксильной группой и феноксигруппой в обоих изомерах, демонстрируют разный характер расщепления в зависимости от их расположения относительно метиленовой группы. Кроме того, структура соединения **101e** была подтверждена методами 2D ЯМР спектроскопии. Так, 2.81/58.1, 3.91/70.6 и 4.32/81.0 положительные корреляции в  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC-DEPT спектре были отнесены к  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}$  и  $\text{C}^7\text{H}$  метиновым группам соответственно, а  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^2/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^7/\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^1/\text{H}^7$  COSY-корреляции,  $\text{H}^1/\text{H}^2$ ,  $\text{H}^7/\text{OH}$  NOE-эффекты и отсутствие  $\text{H}^7/\text{H}^2$  NOE-эффекта подтверждают структуру соединения **101e**.

Изомеры **101f** и **102b** разделить хроматографически не удалось, однако после стадии дебензилирования удалось достичь 80%-ной чистоты основного продукта **101f** путем кристаллизации аминспирта в диэтиловом эфире.

Вследствие невозможности синтеза соединения **101g** из эпоксида **29b**, для получения имидазольного производного целесообразнее использовать эпоксид **40b**, содержащий ацетильную группу при атоме азота (схема 4.20).

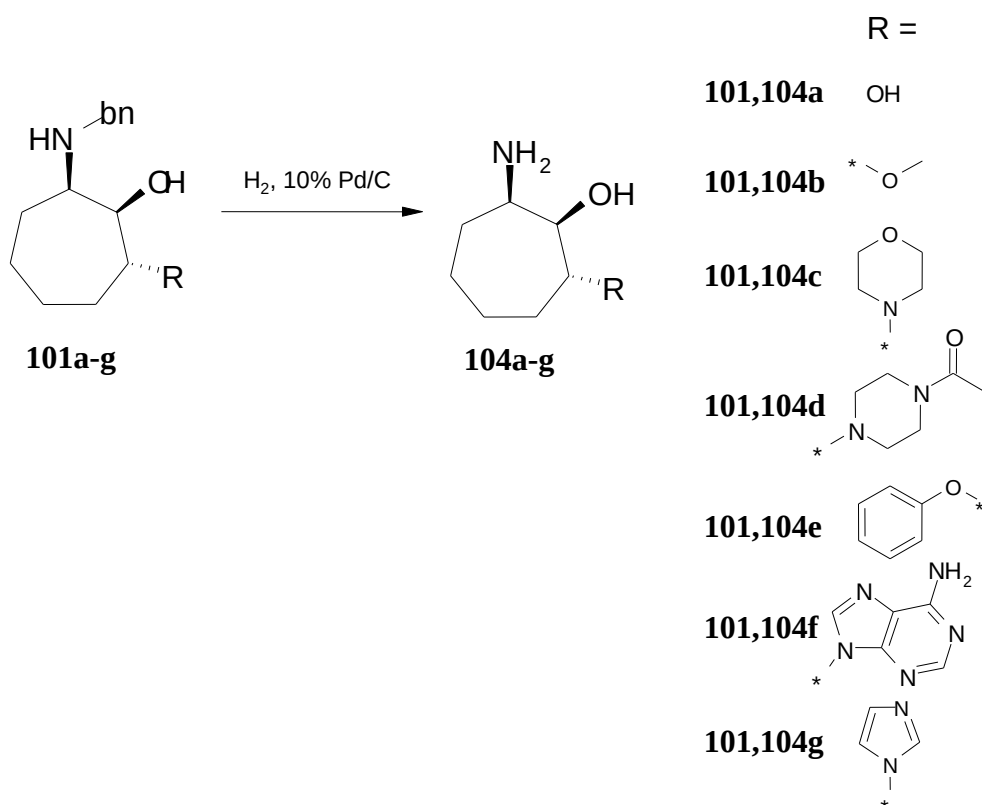


Отсутствие связи N-H в эпоксиде **40b** способствует нивелированию побочных реакций олигомеризации исходного эпоксиды в относительно жестких условиях основного катализа.

Кроме того, введение ацетильной защиты позволяет синтезировать только C1-аддукт, практически полностью подавляя реакцию по C2 атому углерода оксиранового цикла в условиях основного катализа. Это объясняется тем, что ацетильная группа является акцептором электронов, и за счет индуктивного эффекта амидного заместителя вероятность атаки нуклеофила по C2 атому углерода резко снижается.

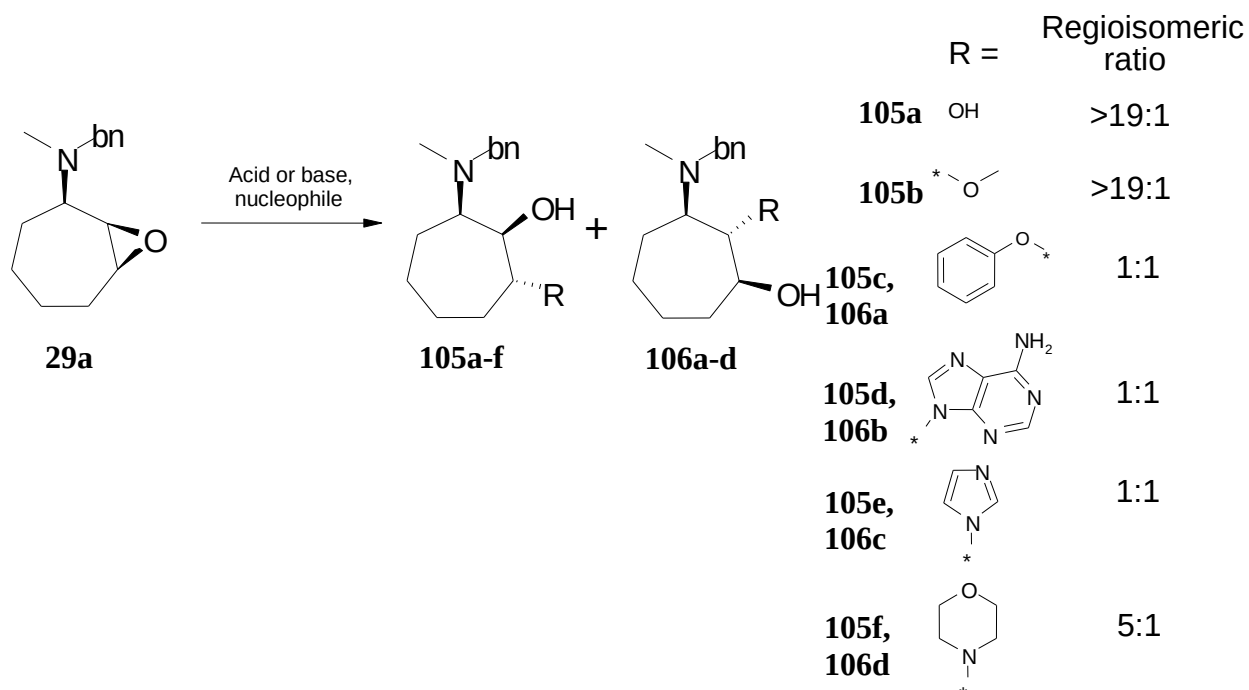
Аминоциклогептанола **104a-g** были получены путем снятия бензильной защиты с атома азота реакцией гидрогенолиза в присутствии 10%-ного Pd/C (схема 4.21).





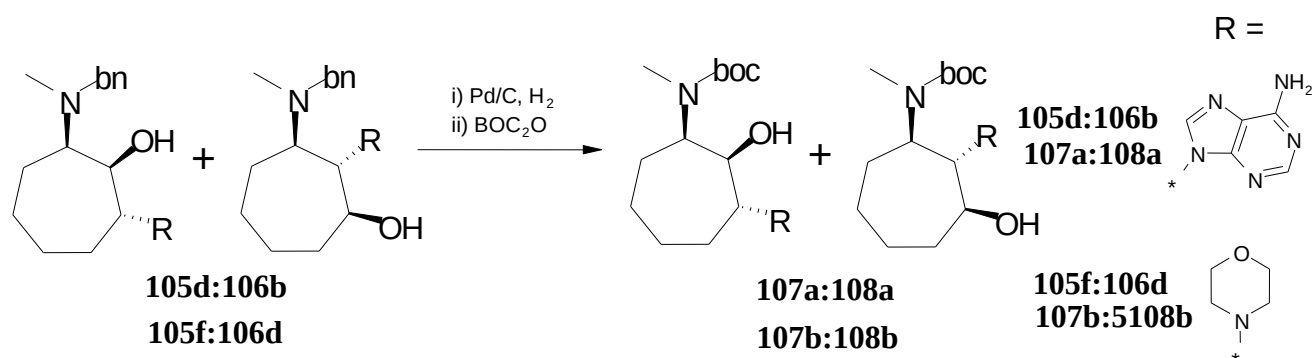
Далее были проведены эксперименты по раскрытию эпоксида **29a** в различных условиях (схема 4.22). Реакции, катализируемые сильными кислотами, протекали региоселективно с преимущественным образованием C1-аддуктов **105a-b**.

Схема 4.22

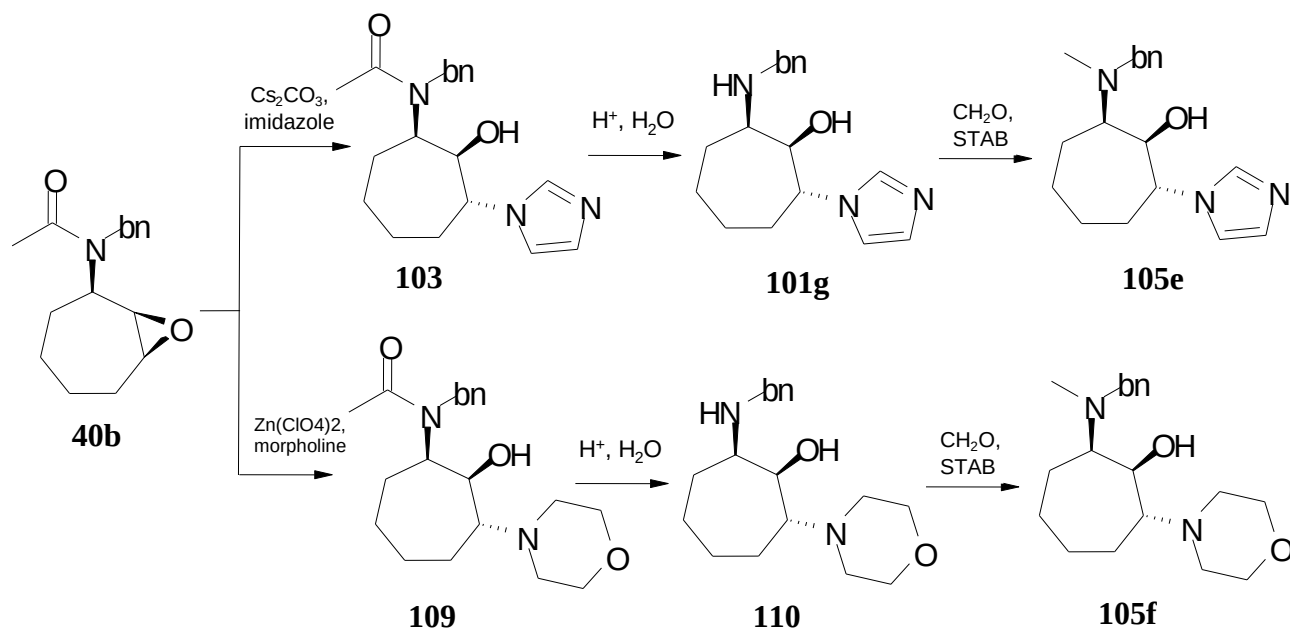


Наличие КП 3.59/1.90 и 3.54/2.78 м.д. ( $H^1/H^{Me}$  и  $H^2/H^3$  соответственно) и отсутствие КП  $H^1/H^3$  в карте NOESY подтверждают пространственное строение соединения **105a**. При этом направление раскрытия эпоксидного цикла согласуется с механизмом кислотного гидролиза эпоксидов [123], наиболее оптимальным условием для которого является использование серной кислоты в системе ТГФ-вода. Для других *O*- и *N*-нуклеофилов, в частности метанола, морфолина, фенола и аденина, была проведена серия экспериментов по подбору оптимальных условий реакций (табл. 4.9). Как и в случае замещенных циклопентаноксидов, было показано, что для раскрытия эпоксидов на основе циклогептана целесообразнее использовать трифторметансульфоновую кислоту (при взаимодействии с метанолом), перхлорат цинка (при взаимодействии с морфолином) или карбонат цезия (при взаимодействии с фенолом и гетероароматическими *N*-нуклеофилами). Изомеры **105c** и **106a** удалось разделить хроматографически и охарактеризовать методами ЯМР. Хроматографическое разделение пар изомеров **105d:106b** и **105f:106d** осуществить не удалось, поэтому был разработан способ их разделения через соответствующие ВОС-производные **107-108** (схема 4.23).

Схема 4.23



Изомеры **105e:106c** также не удалось разделить хроматографически, однако была показана возможность региоселективного получения C1-аддуктов **105e** и **105f** с использованием эпоксиды **40b** и реакции восстановительного аминирования с формалином (схема 4.24).



Как видно из таблицы 4.9, при использовании  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  в качестве катализатора образуется только изомер 1,2-анти-2,3-анти-105b, что подтверждает тот факт, что при использовании сильных кислот при раскрытии эпоксидов данного типа нуклеофильная атака по C2 атому углерода маловероятна в силу электронных факторов.

Табл. 4.9

## Реакции раскрытия эпоксида 29a

| Нуклеофил | Катализатор                                            | T, ч | t, °C | Растворитель | Продукт | Выход (%) <sup>a</sup> |
|-----------|--------------------------------------------------------|------|-------|--------------|---------|------------------------|
| Морфолин  | $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ | 2    | 100   | -            | 107b    | 56 <sup>b</sup>        |
|           |                                                        |      |       |              | 108b    | 11 <sup>b</sup>        |
| Морфолин  | $\text{LiClO}_4$                                       | 8    | 100   | -            | 107b    | 14 <sup>b</sup>        |
|           |                                                        |      |       |              | 108b    | 6 <sup>b</sup>         |
| MeOH      | $\text{H}_2\text{SO}_4$                                | > 12 | 60    | MeOH         | 105b    | <5 <sup>c</sup>        |
| MeOH      | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$                       | 1    | 60    | MeOH         | 105b    | 88                     |
| MeOH      | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | 2    | 60    | MeOH         | -       | -                      |
| PhOH      | $\text{H}_2\text{SO}_4$                                | 2    | 120   | ДМСО         | -       | -                      |
| PhOH      | $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$                       | 4    | 120   | ДМСО         | 105c    | 9                      |
| PhOH      | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | 10   | 120   | ДМСО         | 105c    | 37                     |
|           |                                                        |      |       |              | 106a    | 33                     |
| Аденин    | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$                               | 10   | 120   | ДМСО         | 107a    | 42                     |
|           |                                                        |      |       |              | 108a    | 40                     |

<sup>a</sup>Выход изолированных продуктов.

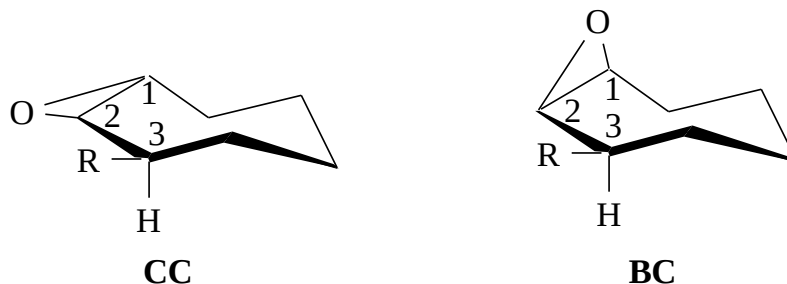
<sup>b</sup>Суммарный выход после замены бензильной группы на ВОС-группу.

<sup>c</sup>Медленная реакция.

Использование  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  в качестве катализатора в реакции эпоксида **29a** с фенолом также приводит к образованию только C1-аддукта **105c**, однако, выход продукта оказался значительно меньше по сравнению с реакцией с использованием  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  и составил 9%. Использование сильной минеральной кислоты ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) в реакциях раскрытия эпоксида **29a** фенолом и метанолом не привело к образованию соответствующих продуктов. Попытки изменить региоселективность реакции **29a** с морфолином в присутствии  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  не увенчались успехом, вероятнее всего, вследствие высокой основности нуклеофила. Как и в случае цикlopentanовых систем (Табл. 2.4 и 2.6) использование  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  позволяет получать продукты с более высоким выходом и региоселективностью по отношению к C1-аддуктам. Так, в случае эпоксида **29a** соотношение региоизомеров **107b:108b** составило 5:1 при использовании  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  и 2:1 при использовании  $\text{LiClO}_4$ . Реакции раскрытия эпоксида **29a** фенолом и аденином в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  показали меньший уровень региоселективности (соотношение региоизомеров **105c:106a** и **107a:108a** - 1:1) по сравнению с региоспецифичностью реакции, катализируемой кислотой Льюиса. Ранее было показано, что одновременная координация кислоты Льюиса на атом кислорода оксирана и гетероатом в положении 3 приводит к преимущественной атаке нуклеофила по C1 атому углерода оксиранового цикла [197; 198]. Таким образом, образование региоизомера **107b** предпочтительнее за счет дополнительного взаимодействия кислоты Льюиса и атома азота аминогруппы при C3 атоме углерода.

В отличие от эпоксидов на основе циклогексана в условиях основного катализа и катализа кислотами Льюиса раскрытие эпоксида **29a** приводит к образованию смеси двух региоизомеров, соответствующих атаке нуклеофила по обоим атомам углерода оксиранового цикла. Известно, что циклогептановый цикл обладает повышенной конформационной подвижностью, и переход из одной конформации в другую характеризуется низким энергетическим барьером [208; 209]. Исходя из этого, различное распределение продуктов является результатом наличия нескольких стабильных конформаций циклогептана, близких по энергии,

что в свою очередь определяет направление нуклеофильной атаки, исходя из стерических затруднений. Циклогептеноксид существует в виде смеси двух конформеров (кресло-кресло и ванна-кресло), и основным отличием этих двух форм является расположение атома кислорода относительно углеродного цикла [210-212]. Предположительно, эпоксид **29a** имеет форму кресло-кресло **BC**.



**Рис. 4.5.** Предположительные конформеры эпоксида **29a**

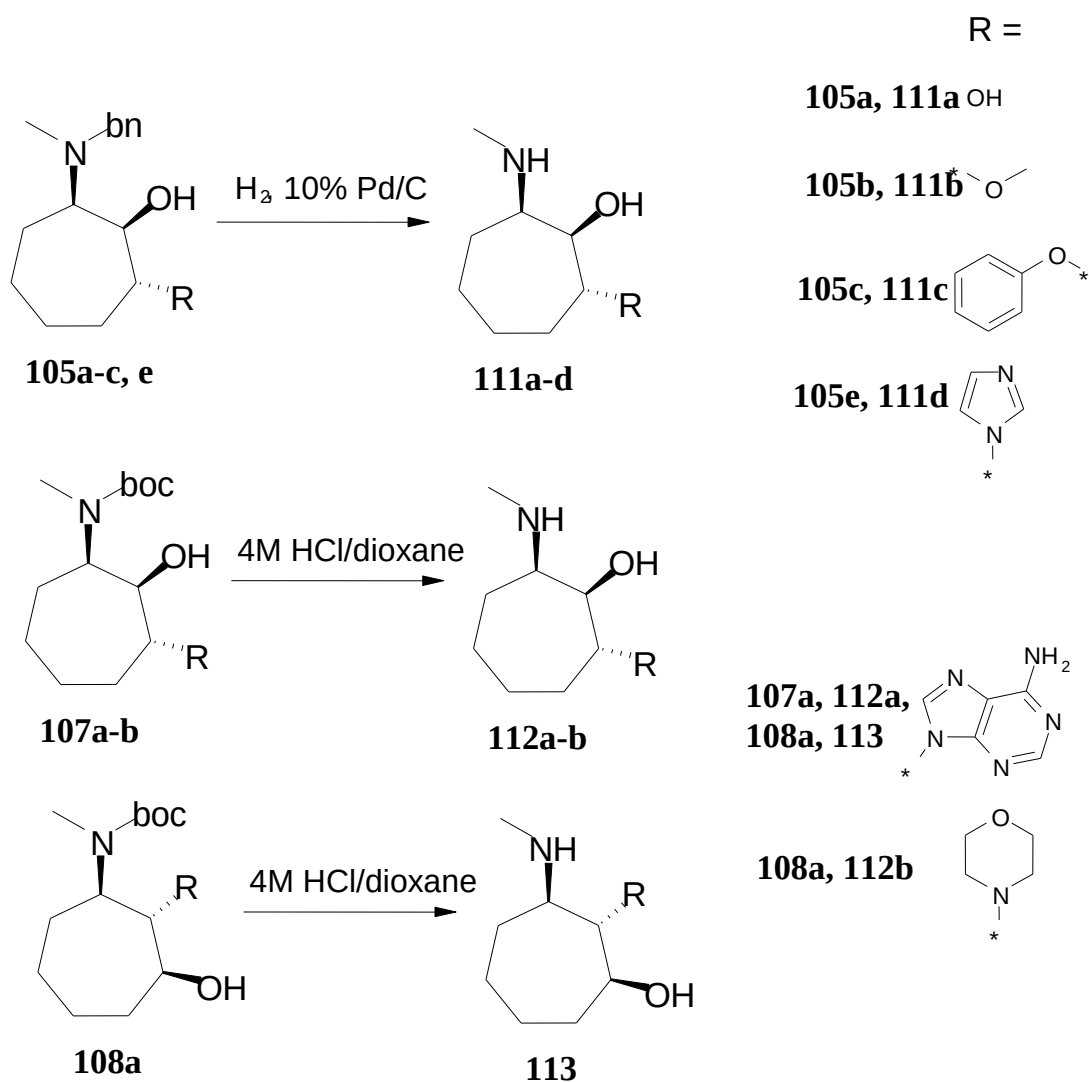
Ввиду того, что относительно большие заместители в карбоциклических системах занимают псевдоэкваториальное положение и понижают конформационную подвижность цикла [213; 214], псевдовращение конформеров **CC** и **BC** затруднено наличием оксиранового цикла и объемной аминогруппы R, следовательно, обе формы являются конформационно зафиксированными. Оксирановый цикл и аминогруппа в конформере **BC** расположены с одной стороны циклогептанового цикла, что делает атомы углерода C1 и C2 стерически доступными для подхода нуклеофила с противоположной стороны. Следовательно, при раскрытии эпоксида **29a** возможно образование двух региоизомеров.

2.28/70.5, 3.91/71.9 и 4.04/55.9 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре соединения **107b** были отнесены как метиновые  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}$  и  $\text{C}^1\text{H}$  группы соответственно. Наличие  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{H}/\text{OH}$  COSY-корреляций и  $\text{C}^1\text{H}/\text{NCH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{NCH}_2$ ,  $\text{C}^3\text{H}/\text{OH}$  NOE-эффектов подтвердило строение продукта **107b**. Структура соединения **108b** была подтверждена на основании  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^3\text{H}$  COSY-корреляций и  $\text{C}^3\text{H}/\text{NCH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{NCH}_2$  NOE-эффектов. Наличие  $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{OH}$ ,  $\text{C}^7\text{H}/\text{CH}_2$  COSY-корреляций и  $\text{C}^7\text{H}/\text{OH}$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{C}^2\text{H}$  NOE-эффектов в двумерных спектрах соединения **105c** и  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{OH}$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$

COSY-корреляций и  $C^2H/OH$ ,  $C^1H/C^3H$ ,  $C^2H/Bn$  NOE-эффектов в спектрах изомера **106a** подтвердило строение и относительную конфигурацию данных продуктов.

Соединения **105a-c,e**, **107a-b** и **108a** были использованы для получения соответствующих интермедиатов путем снятия бензильной и ВОС-защитной группы с атома азота с целью дальнейшей модификации (схема 4.25).

Схема 4.25



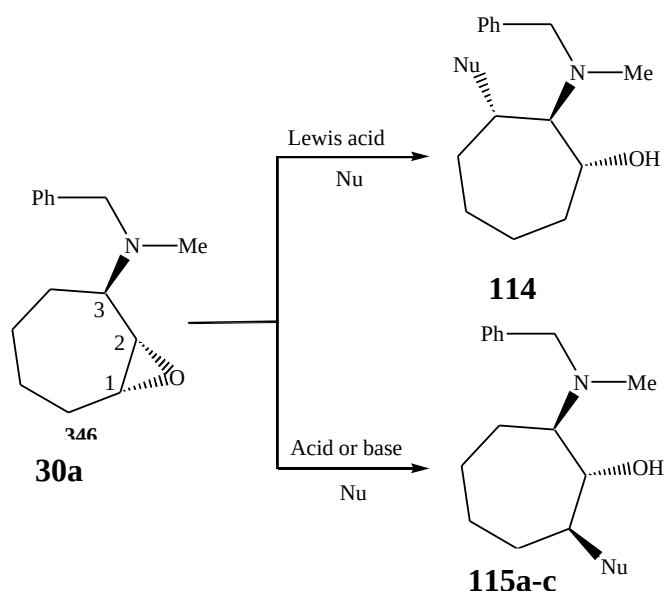
Структуры соединений **112a** и **113** были подтверждены методами двумерной ЯМР спектроскопии. Так, 3.25/61.6, 4.40/71.6 и 4.51/62.2 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1H$ - $^{13}C$  спектре соединения **112a** были отнесены как метиновые  $C^7H$ ,  $C^1H$  и  $C^2H$  группы соответственно, принимая во внимание КП  $H^2/C_{adenine}$  в HMBC  $^1H$ - $^{13}C$  спектре. Наличие  $C^7H/CH_2$ ,  $C^2H/CH_2$ ,  $C^1H/C^7H$  COSY-корреляций, сильного  $C^1H/C^7H$  NOE-эффекта ( $I = 0.041$ ) и слабого

$C^1H/C^2H$  NOE-эффекта ( $I = 0.0037$ ) подтвердило строение продукта **112a**. 3.06/59.4, 4.04/67.9 и 4.08/70.2 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1H$ - $^{13}C$  спектре соединения **113** были отнесены как метиновые  $C^3H$ ,  $C^2H$  и  $C^1H$  группы соответственно, принимая во внимание КП  $H^2/C_{adenine}$  в HMBC  $^1H$ - $^{13}C$  спектре. Структура соединения **113** была подтверждена наличием  $C^1H/CH_2$ ,  $C^3H/CH_2$ ,  $C^2H/C^3H$  COSY-корреляций и  $C^2H/C^3H$  NOE-эффекта.

Далее были проведены реакции раскрытия эпоксида **30a**, имеющего противоположную ориентацию оксиранового цикла и аминогруппы (табл. 4.10).

Табл. 4.10

Реакции раскрытия эпоксида **30a**



| Нуклеофил | Катализатор                | T, h | t, ° C | Растворитель | Продукт     | Выход (%) <sup>a</sup> |
|-----------|----------------------------|------|--------|--------------|-------------|------------------------|
| Морфолин  | $Zn(ClO_4)_2 \times 6H_2O$ | 8    | 100    | neat         | <b>596</b>  | 69 <sup>b</sup>        |
| Морфолин  | $LiClO_4$                  | 14   | 100    | neat         | <b>596</b>  | 22                     |
| MeOH      | $H_2SO_4$                  | 12   | 60     | MeOH         | <b>597</b>  | Следы                  |
| MeOH      | $CF_3SO_3H$                | 3    | 60     | MeOH         | <b>597</b>  | 86                     |
| MeOH      | $Cs_2CO_3$                 | 2    | 60     | MeOH         | -           | -                      |
| $H_2O$    | $H_2SO_4$                  | 2    | 50     | ТГФ          | <b>597a</b> | 64                     |
| PhOH      | $H_2SO_4$                  | 2    | 120    | ДМСО         | -           | -                      |
| PhOH      | $CF_3SO_3H$                | 4    | 120    | ДМСО         | <b>598</b>  | 10                     |
| PhOH      | $Cs_2CO_3$                 | 10   | 120    | ДМСО         | <b>598</b>  | 63                     |
| Аденин    | $Cs_2CO_3$                 | 10   | 120    | ДМСО         | <b>599</b>  | 72                     |

<sup>a</sup>Выход изолированных продуктов.

<sup>b</sup>По данным ЯМР  $^1H$  спектроскопии продукт содержит примесь другого региоизомера (10%).

Соответствующие 1,2-*транс*-2,3-*транс*-аминоциклогептанола **115a-c** были получены в условиях кислотного и основного катализа с хорошими выходами. Было установлено, что при использовании кислоты Льюиса ( $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) реакция раскрытия эпоксиды **30a** включает стадию образования азиридинового цикла вследствие внутримолекулярной атаки атома азота по C2 атому углерода оксиранового цикла. Такой же эффект наблюдается и в случае эпоксиды **39a** на основе циклопентана.  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  является наиболее эффективным катализатором при взаимодействии эпоксидов данного типа с алифатическими спиртами, однако, использование этой кислоты в реакции эпоксиды **30a** приводит к понижению выхода целевого продукта **115b** до 10% в отличие реакции с применением  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (выход 63%).

3.32/67.9, 2.63/64.4 и 2.63/71.6 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре соединения **114** были отнесены к  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}$  метиновым группам соответственно с учетом КП  $\text{C}^2/\text{CH}_2\text{Ph}$  в HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре данного соединения. Структура соединения **114** была подтверждена наличием  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$  COSY-корреляции и  $\text{C}^1\text{H}/\text{Me}$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}/\text{CH}_2$  и  $\text{OH}/\text{H}_{\text{аром}}$  NOE-эффектов и отсутствием  $\text{C}^1\text{H}/\text{NCH}_2$  NOE-эффекта. Наличие  $\text{C}^7\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{C}^2\text{H}$  COSY-корреляций и  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^7\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{OH}$  NOE-эффектов подтвердили структуру соединения **115b**. 2.58/65.3, 4.02/72.9 и 4.19/62.1 положительные корреляции в HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре соединения **115c** были отнесены к  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}$  метиновым группам соответственно. Структура соединения **115c** была подтверждена наличием  $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^7\text{H}/\text{CH}_2$  и  $\text{C}^1\text{H}/\text{C}^2\text{H}$  COSY-корреляций и  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^7\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}/\text{OH}$  NOE-эффектов.

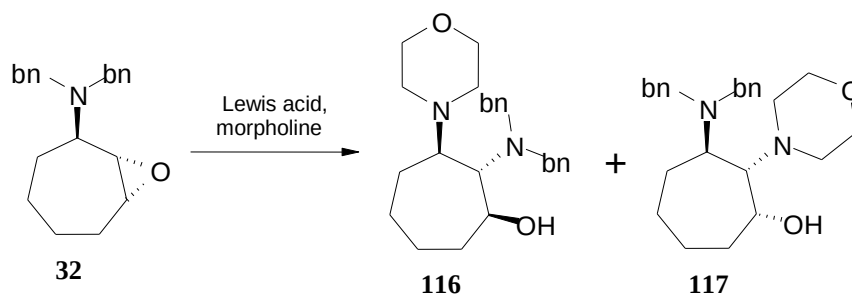
При раскрытии эпоксиды **30a**, предположительно имеющего конформацию **CC**, атака нуклеофила по C2 атому углерода оксиранового цикла является менее выгодной, исходя из стерических затруднений, обусловленных наличием объемного заместителя в положении 3. Как результат, в ходе реакций образуются C1-аддукты. Однако, при проведении реакции в присутствии кислоты Льюиса, происходит атака атома азота по C2 атому углерода с образованием азиридинового цикла. Это обусловлено двумя факторами – пространственной близостью



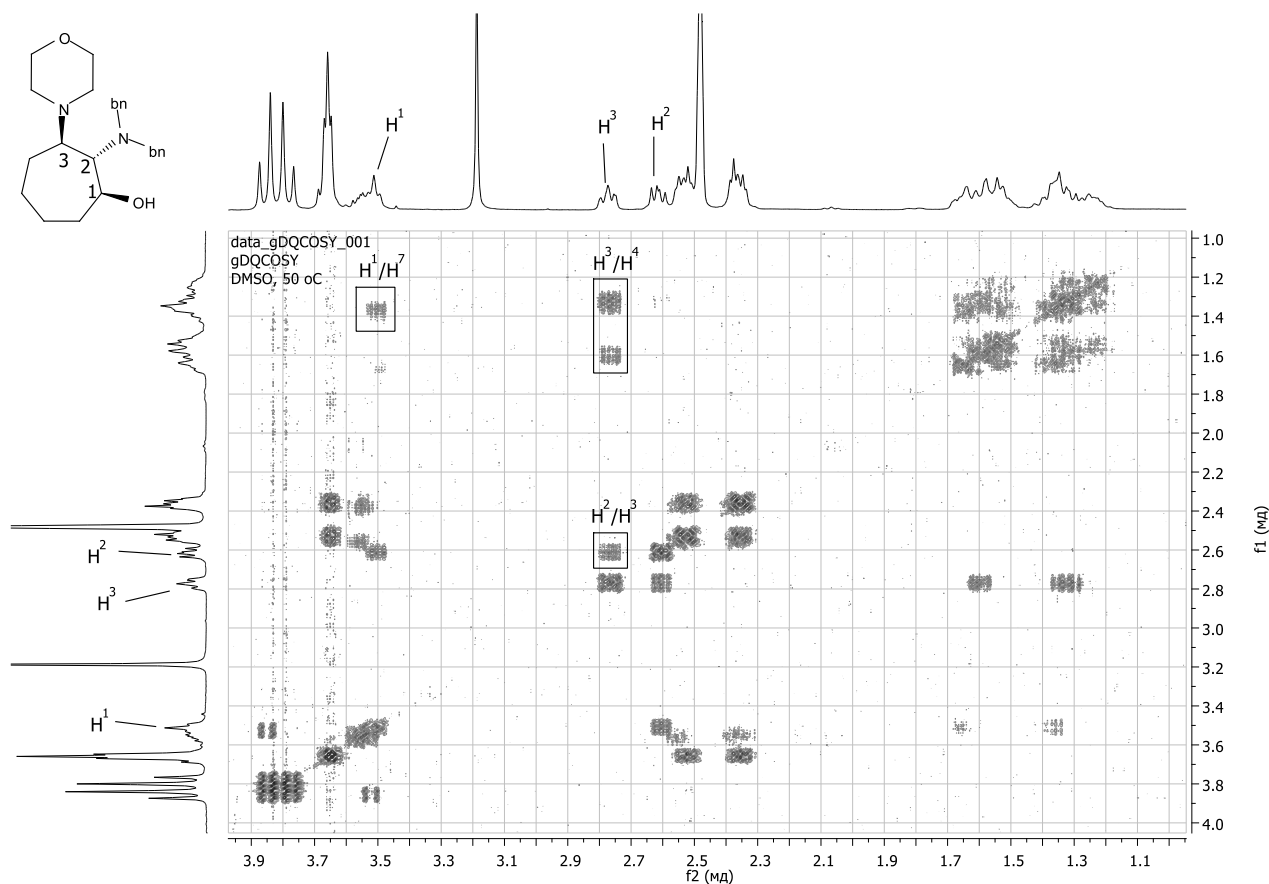
аминогруппы и C2 атома углерода и координацией кислоты Льюиса на атом азота аминогруппы, ведущей к повышению нуклеофильности.

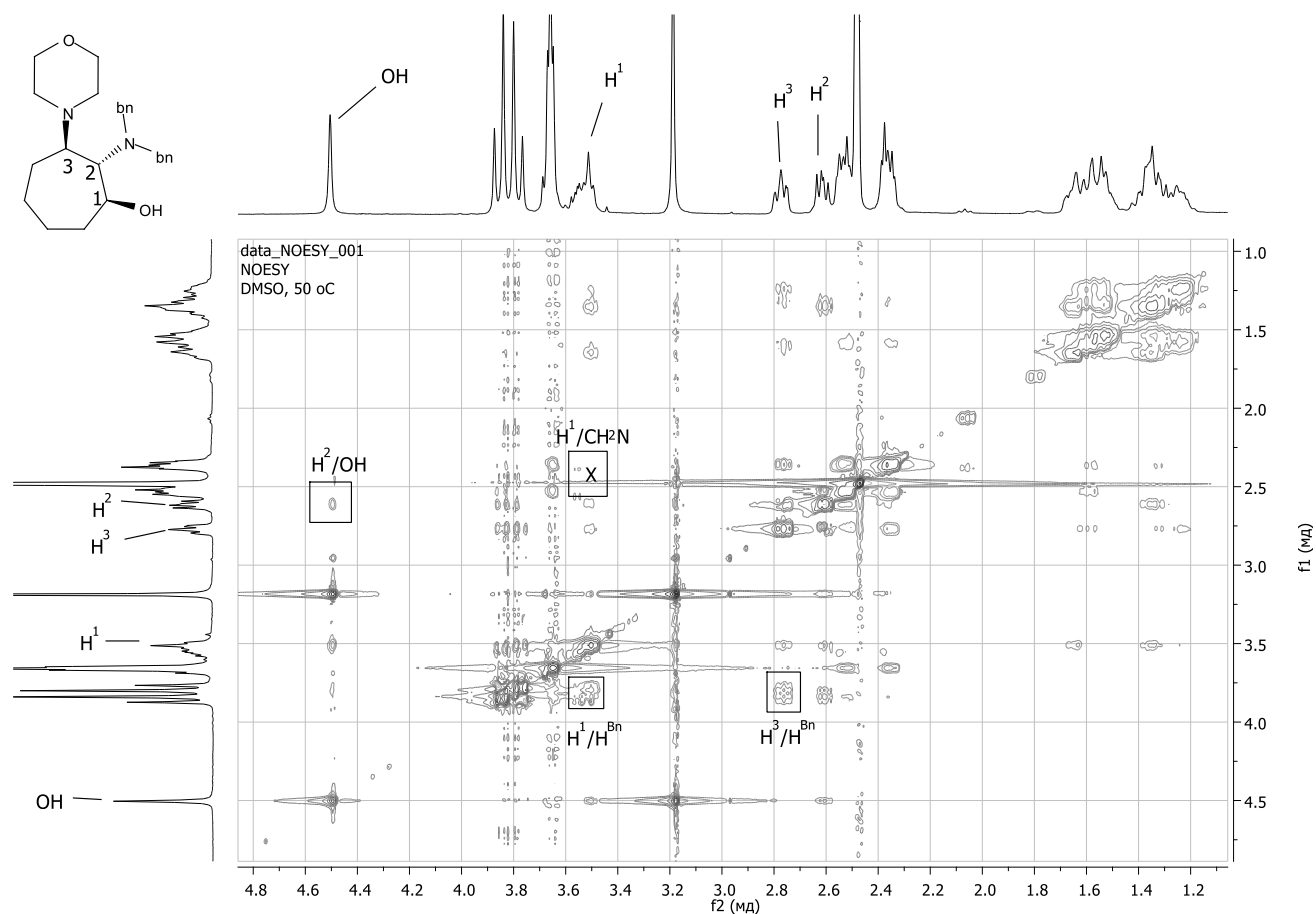
С целью проверки механизма получения изомера **114**, включающего азиридиновый интермедиат, и определения строения побочного продукта была осуществлена реакция раскрытия эпоксида **32** с морфолином в присутствии  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  (схема 4.26).

Схема 4.26



Продукты реакции **116** и **117** удалось разделить хроматографически и охарактеризовать с помощью двумерной ЯМР спектроскопии (рис. 4.6 и 4.7).

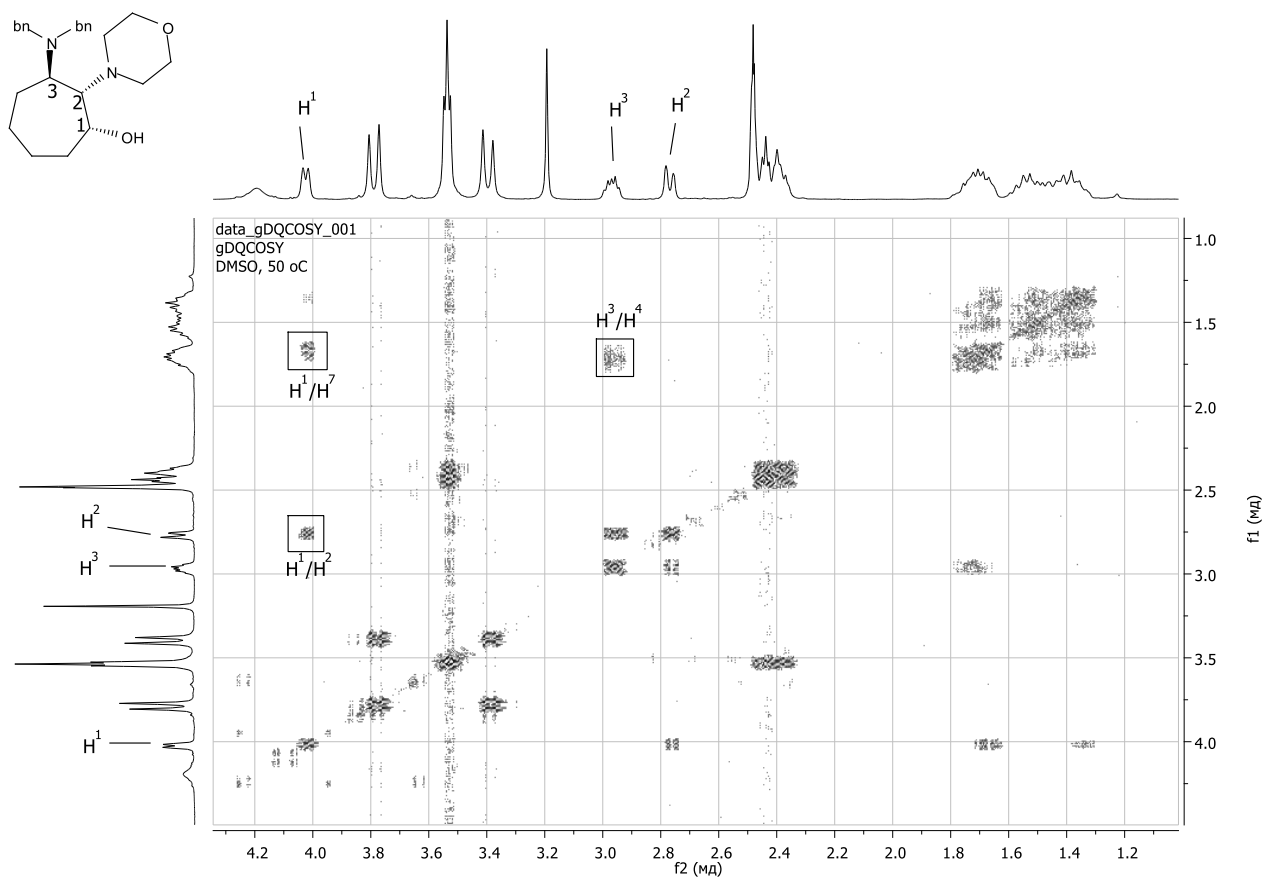
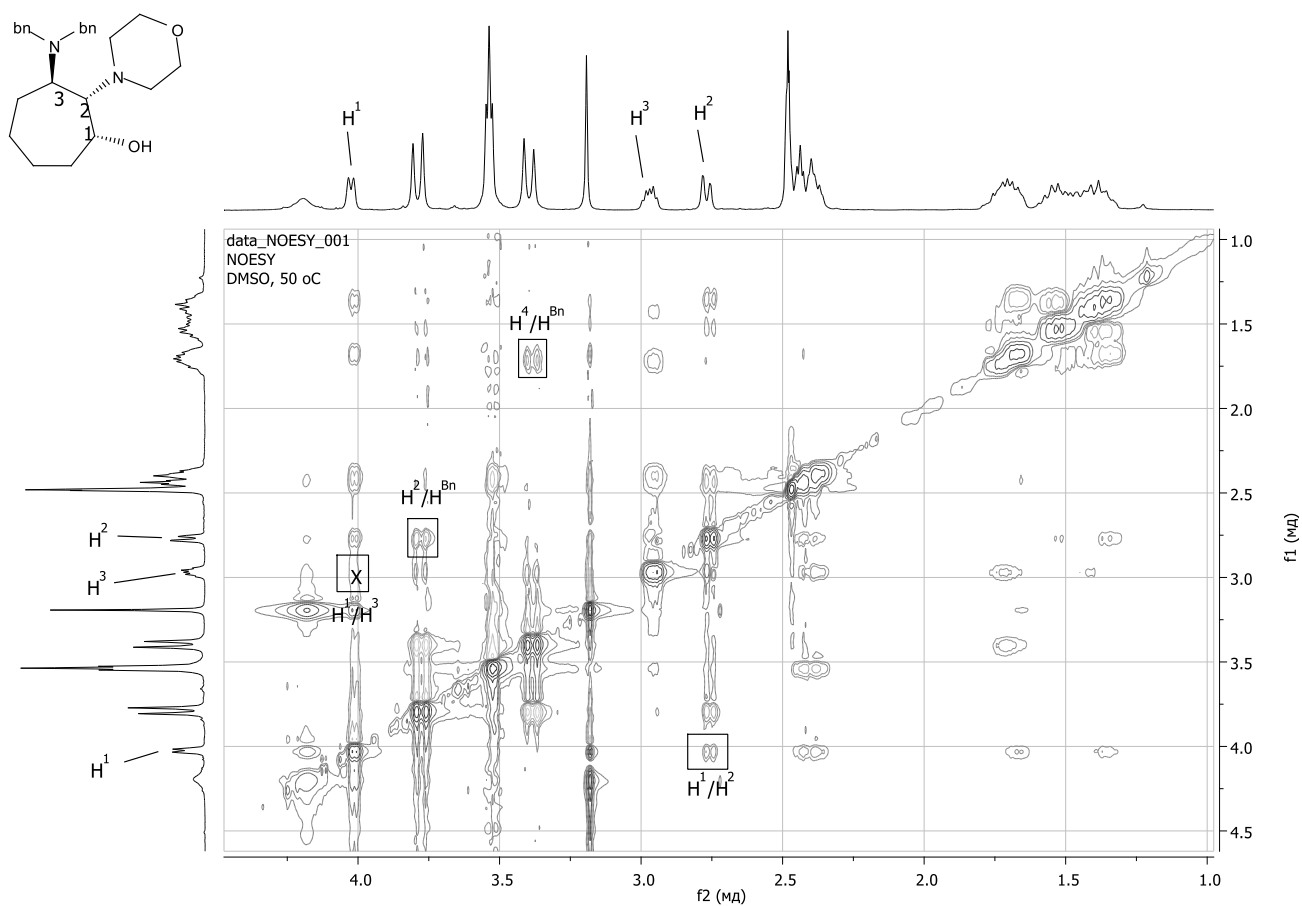
Рис. 4.6. Фрагмент спектра COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения **116**



**Рис. 4.7.** Фрагмент спектра NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения **116**

Наличие КП  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^3\text{H}$  в COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре соединения **116**, а также наличие  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{OH}/\text{C}^2\text{H}$  NOE-эффектов и отсутствие  $\text{C}^1\text{H}/\text{NCH}_2$ ,  $\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{Ph}$  NOE-эффектов подтвердили структуру данного соединения.

Наличие КП  $\text{C}^1\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^1\text{H}$  в COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре соединения **117**, а также наличие  $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2/\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{C}^1\text{H}/\text{C}^2\text{H}$  NOE-эффектов и отсутствие  $\text{C}^1\text{H}/\text{C}^3\text{H}$  NOE-эффекта подтвердили структуру побочного продукта (рис. 4.8 и 4.9).

Рис. 4.8. Фрагмент спектра COSY  $^1H$ - $^1H$  соединения 117Рис. 4.9. Фрагмент спектра NOESY  $^1H$ - $^1H$  соединения 117

Исходя из строения продуктов реакции при раскрытии эпоксидов **30a** и **32** морфолином, можно сделать вывод, что на первой стадии образуется азиридиновый интермедиат путем внутримолекулярной атаки аминогруппы по ближайшему атому углерода оксиранового цикла, и региоспецифичность данной реакции определяется конкурирующей атакой нуклеофила по атомам углерода азиридинового цикла в интермедиате.

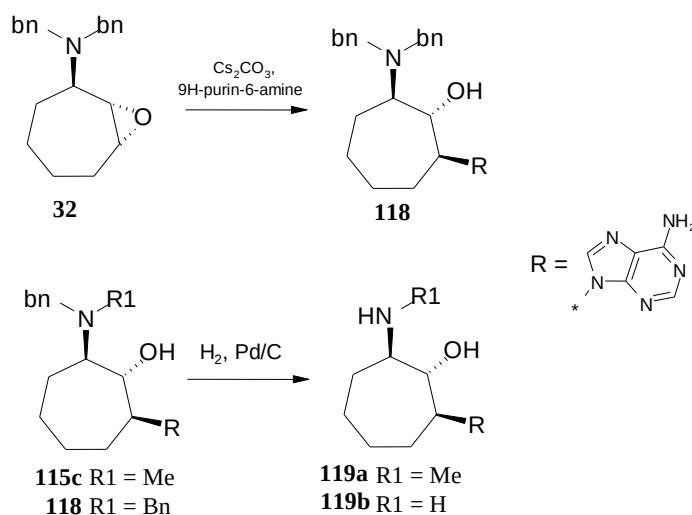
Следует отметить, что при раскрытии эпоксидов **39a-b** морфолином конкурирующими процессами на первой стадии являются внутримолекулярная атака аминогруппы по C2 атому углерода оксиранового цикла и атака нуклеофила по углеродному атому C1 эпоксида.

Далее были проведены реакции раскрытия эпоксида **32** с помощью 9H-пурин-6-амин и фенола. Реакция с фенолом протекала медленно, и дальнейшее увеличение температуры привело к образованию сложной смеси продуктов, разделение которых не представляется возможным.

В случае 9H-пурин-6-амин удалось региоселективно синтезировать C1-аддукт **118**, структура которого была подтверждена путем сравнения характера расщепления метиновых протонов со спектральными данными соединения **115c**, строение которого было определено методами двумерной ЯМР спектроскопии.

Так, в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре продукта **115c** метиновые протоны  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^2$  регистрируются в виде триплета при  $\delta$  2.58 м.д. ( $^3J = 8.7$  Гц), триплета при  $\delta$  4.02 м.д. ( $^3J = 9.5$  Гц) и мультиплета при  $\delta$  4.16-4.24 м.д., а соответствующие сигналы для соединения **118** регистрируются в виде триплета при  $\delta$  2.53 м.д. ( $^3J = 9.6$  Гц), триплета при  $\delta$  4.17 м.д. ( $^3J = 9.4$  Гц) и мультиплета при  $\delta$  3.99-4.07 м.д.

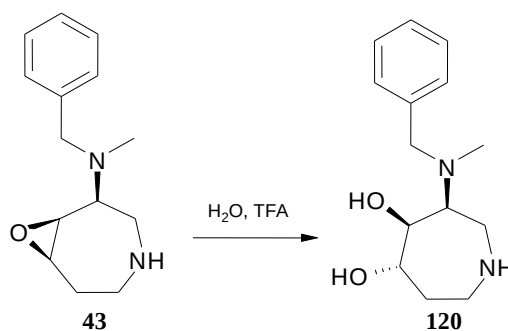
Последующее дебензилирование соединений **115c** и **118** позволило получить амины **119a-b** для дальнейшей модификации по атому азота в параллельном синтезе (схема 4.27).



#### 4.6. Синтез аминоспиртов на основе азепана

Кислотный гидролиз эпоксида **43** был проведен с использованием в качестве растворителя трифторуксусной кислоты, при этом скорость раскрытия эпоксидного цикла значительно меньше по сравнению с карбоциклическими субстратами (схема 4.28). Это приводит к увеличению времени выдержки реакционной смеси (8 ч) до полной конверсии эпоксида, что в свою очередь приводит к понижению выхода целевого соединения **120** (41%) за счет образования неустановленных побочных продуктов.

Схема 4.28

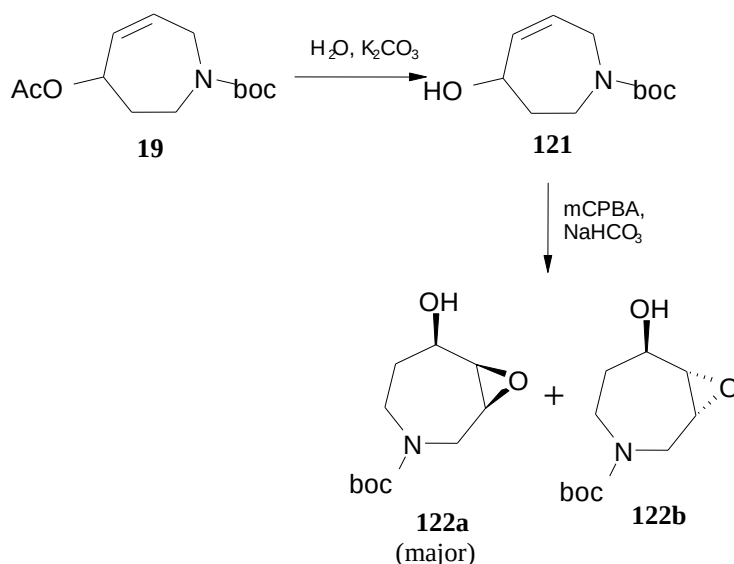


Структура аминоспирта **120** была подтверждена методами двумерной ЯМР спектроскопии. Так, наличие КП  $C^5H/CH_2$ ,  $CH_2N/CH_2$ ,  $CH_2N/C^3H$  и  $C^4H/C^5H$  в COSY  $^1H$ - $^1H$  спектре подтвердили строение данного вещества. В карте NOESY  $^1H$ - $^1H$  соединения **120** отсутствуют корреляционные пики  $C^3H/C^5H$ ,

следовательно, атомы водорода H<sup>3</sup> и H<sup>5</sup> находятся в *транс*-положении, что дает основание считать пространственное строение данного аминоспирта верным. Действительно, в спектре присутствует корреляционный пик C<sup>3</sup>H/C<sup>4</sup>H (3.23/3.98 м.д.), отражающий взаимодействие близко расположенных в пространстве соответствующих атомов водорода, что возможно при их *цис*-положении.

В виду лабильности ВОС-группы в кислой среде и относительно низких выходов интермедиатов при синтезе аминоспирта **120** было принято решение изменить стратегию синтеза аминоспиртов на основе азепана. Гидролиз ацетата **19** позволил получить аллиловый спирт **120**, который позволяет проводить реакцию эпоксидирования с использованием бикарбоната натрия (схема 4.29).

Схема 4.29

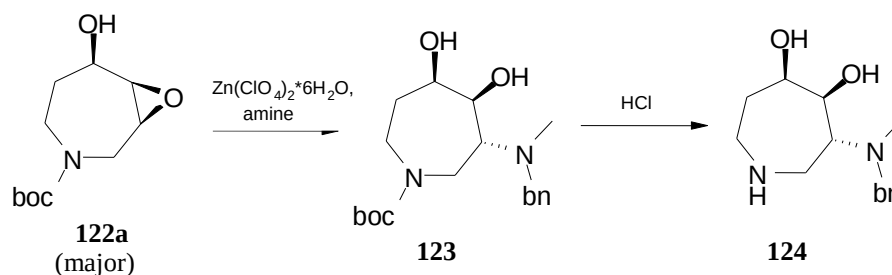


В ходе реакции эпоксирования соединения **121** были получены два стереомерных эпоксида **122a** и **122b** в соотношении 6:1. Таким образом, процесс эпоксидирования 2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-4-ола **121** демонстрирует высокую *цис*-диастереоселективность, несмотря на то, что для циклогепт-2-енолов характерной является *транс*-диастереоселективность, обусловленная высокой конформационной подвижностью циклогептена [168].

Последующее раскрытие эпоксида **122a** *N*-метилбензиламином в присутствии кислоты Льюиса ( $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ) не приводит к снятию ВОС-защиты. Данный подход позволил синтезировать аминоспирт **123** с хорошим выходом (80%) и с сохранением ВОС-защитной группы на атоме азота

азепанового цикла. При этом возникла необходимость подтвердить структуру соединения **123** методами двумерной ЯМР спектроскопии, так как существует вероятность образования C4-аддукта, обусловленного индуктивным эффектом атома азота в цикле. Для этого был получен аминспирт **124**, не содержащий ВОС-группу с целью записи более качественного ЯМР  $^1\text{H}$  спектра (схема 4.30).

Схема 4.30



Наличие КП  $\text{C}^5\text{H}/\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}/\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}/\text{C}^3\text{H}$  и  $\text{C}^3\text{H}/\text{C}^4\text{H}$  в COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  спектре и КП  $\text{C}^3\text{H}/\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2/\text{C}^5\text{H}$  и  $\text{CH}_2/\text{C}^4\text{H}$  в HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  спектре соединения **124** подтвердили строение данного вещества. В карте NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения **124** отсутствует КП  $\text{C}^3\text{H}/\text{C}^1\text{H}$  и присутствуют КП  $\text{C}^2\text{H}/\text{C}^1\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}/\text{CH}_3$ , что подтверждает пространственное строение аминспирта **124**.

Исходя из полученных спектральных данных, при окислении аллилового спирта **121** происходит *син*-эпоксибирование, нехарактерное для семичленных карбоциклов, что обусловлено возникновением дополнительного взаимодействия между атомом водорода надкислоты и атомом азота карбаматной группы как в случае аллиламина **20a**.

...

Нами были оптимизированы условия реакций раскрытия эпоксидов различными нуклеофилами. Установлено, что региоспецифичность данных реакций определяется ориентацией оксиранового цикла, природой заместителей при атоме азота, размером цикла и типом катализатора. Также была продемонстрирована возможность протекания перегруппировки с образованием азиридинового интермедиата и возможность синтеза аминоциклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы, путем функционализации нитрильной группы.

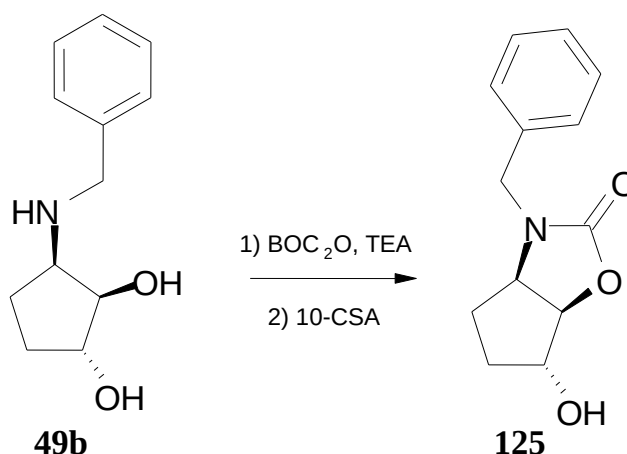
## ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ АМИНОСПИРТОВ

### 5.1. Кинетическое расщепление энантиомеров (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола

Большое значение придается методам получения или разделения энантиомерно чистых веществ, так как энантиомеры одного соединения могут проявлять различные биологические свойства. Для получения оптически активных карбоциклических аминоспиртов используются три подхода: раскрытие эпоксидов хиральными аминами, энантиоселективное раскрытие эпоксидов в присутствии хирального катализатора и расщепление рацемических смесей продуктов или исходных соединений [215; 216]. Наиболее простым и эффективным методом кинетического расщепления спиртов является реакция этерификации в присутствии ферментов – липаз [217-219].

Для серии экспериментов по кинетическому расщеплению был синтезирован оксазолидинон **125** из аминоспирта **49b** по известной методике (схема 5.1) [220].

Схема 5.1



На первой стадии оптимизации процесса кинетического расщепления энантиомеров спирта **125** использовались ферменты CALA-T2-350, CALB-T2-350 и ABC-T2-350 и эфиры (винилацетат, изопропенилацетат).



Было установлено, что наиболее эффективное расщепление достигается при использовании липазы CALB и винилацетата в THF при 50 °C. В случае липазы ABC реакции этерификации не идут, а реакции с изопропенилацетатом неселективны (табл. 5.1).

Табл. 5.1

*Подбор липаз и реагентов для оптимизации процесса кинетического расщепления спирта 125*

| Липаза      | Растворитель      | Эфир              | Конверсия <sup>a</sup> , % |
|-------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| CALA-T2-350 | MTBE <sup>b</sup> | винилацетат       | 8.4                        |
|             |                   | изопропенилацетат | 12.3                       |
|             | THF               | винилацетат       | 11.1                       |
|             |                   | изопропенилацетат | 17.4                       |
| CALB-T2-350 | MTBE <sup>b</sup> | винилацетат       | 24.6                       |
|             |                   | изопропенилацетат | 42.7                       |
|             | THF               | винилацетат       | 22.3                       |
|             |                   | изопропенилацетат | 72.0                       |
| ABC-T2-350  | MTBE              | винилацетат       | 0                          |
|             |                   | изопропенилацетат | 0                          |
|             | THF               | винилацетат       | 0                          |
|             |                   | изопропенилацетат | 0                          |

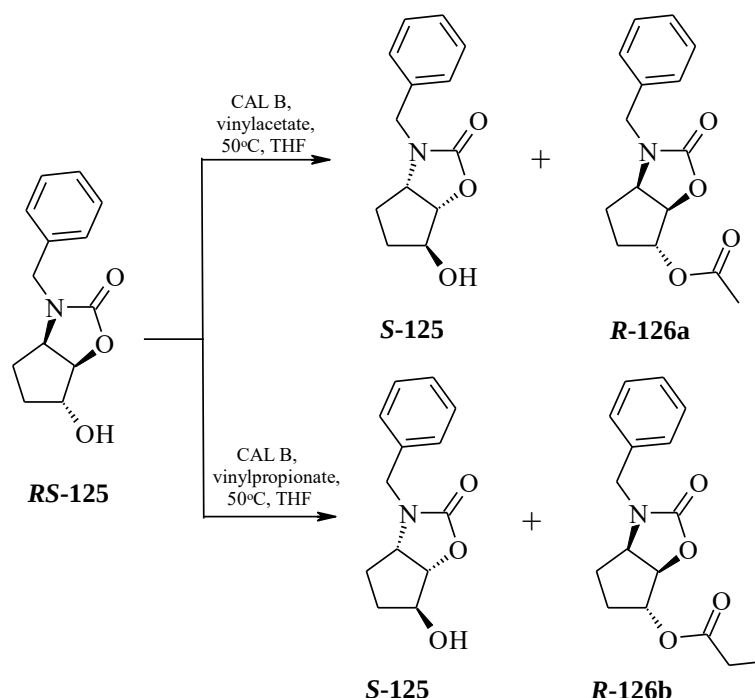
<sup>a</sup>Условия реакций: спирт (0.2 ммоль), эфир (2.0 ммоль), липаза (25.0 мг), 50 °C, 2 ч;

<sup>b</sup>Время реакции 4 ч.

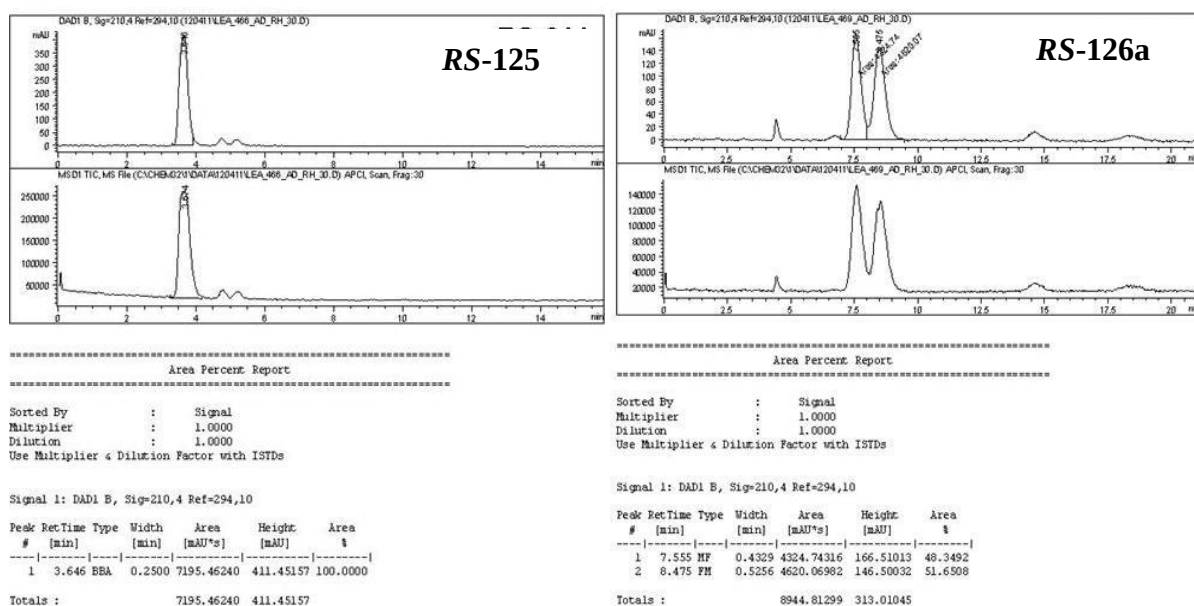
Известно, что увеличение алкильной цепи в виниловых эфирах карбоновых кислот может приводить к увеличению энантиоселективности процесса [218], поэтому на следующей стадии была изучена энантиоселективность процессов расщепления оксазолидинона **125** с использованием винилацетата и винилпропионата. При этом исходный спирт **RS-125** проацелирован уксусным ангидридом с образованием эфира **RS-126a**, оба соединения были

проанализированы методом HPLC с использованием хиральной колонки для дальнейшего использования в качестве свидетелей (схема 5.2).

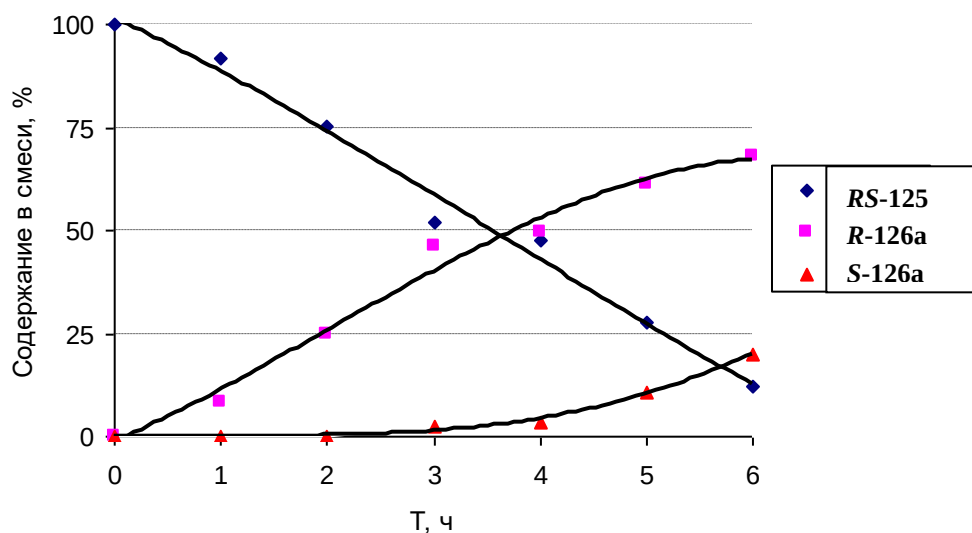
Схема 5.2



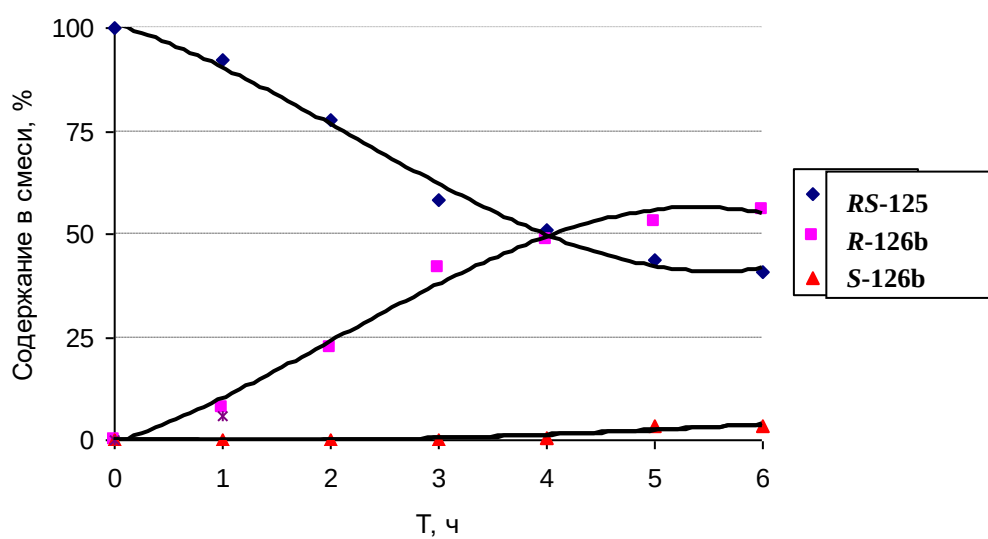
Энантиомеры **R-125** и **S-125** разделить в данных условиях не удалось, однако времена удерживания для энантиомеров соответствующего эфира отличаются. Хроматограммы рацематов спирта **RS-125** и эфира **RS-126a** представлены на рисунке 5.1.

Рис. 5.1. ВЭЖХ хроматограммы рацематов спирта **RS-125** и эфира **RS-126a**

Отбор проб осуществлялся через каждый час, пробы фильтровались непосредственно после отбора и анализировались на хиральной хроматографической колонке. Результаты опытов представлены на рисунках 5.2 и 5.3.



**Рис. 5.2.** Активность этерификации спирта 125 в присутствии CALB и винилацетата в THF при 50 °C



**Рис. 5.3.** Активность этерификации спирта 125 в присутствии CALB и винилпропионата в THF при 50 °C

При использовании винилацетата накопление второго энантиомера **S-126a** начинается после 2 часов реакции, а при 50%-ной конверсии исходного спирта **RS-125** содержание *S*-энантиомера достигает 2.3 % через 3 часа после начала реакции (рис. 5.2). В то же время при использовании винилпропионата накопление энантиомера **S-126b** начинается после 3 часов реакции, а при 50%-ной конверсии исходного спирта содержание второго энантиомера достигает 0.5 % через 4 часа (рис. 5.3).

Для обеих реакций был произведен расчет биохимического фактора стереоселективности *E* по формуле 5.1.

$$E = \frac{\ln[1 - c(1 + ee_p)]}{\ln[1 - c(1 - ee_p)]} \quad (5.1)$$

Экспериментальные данные, полученные для реакций кинетического расщепления спирта **125** с помощью двух виниловых эфиров карбоновых кислот, представлены в таблице 5.2.

Табл. 5.2

*Результаты кинетического расщепления спирта 125 в присутствии CALB и виниловых эфиров в THF при 50 °C*

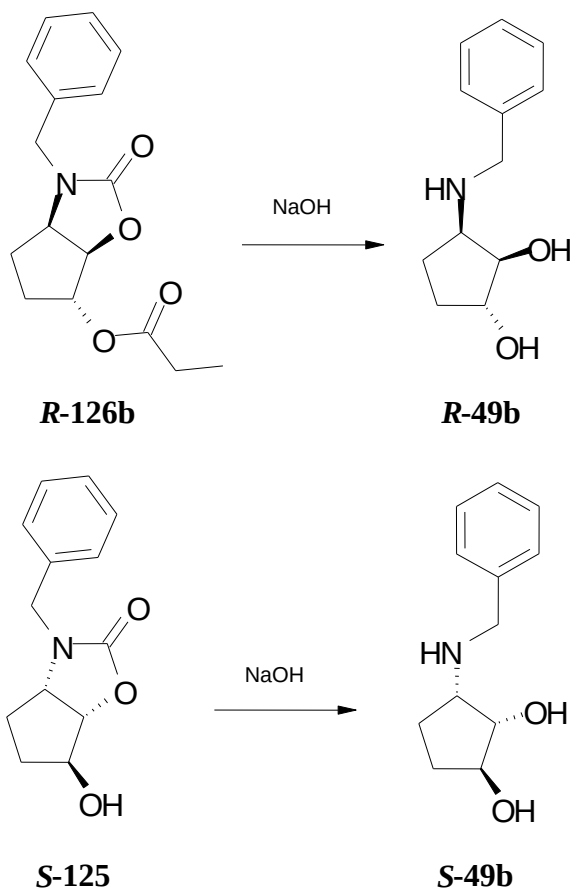
| Эфир           | Конверсия, % | Время реакции, ч | ee <sub>p</sub> , %max | <i>E</i> |
|----------------|--------------|------------------|------------------------|----------|
| винилацетат    | 48.3         | 3                | 90.5                   | 54       |
| винилпропионат | 48.9         | 4                | 97.9                   | 344      |

Из данных таблицы 5.2 следует, что максимальная энантиомерная чистота продукта **R-126b** (ee<sub>p</sub>) реакции этерификации достигается через 4 часа при использовании винилпропионата. Значение биохимического фактора стереоселективности в диапазоне 100 < *E* < 1000 также свидетельствует о высокой селективности данного процесса.

Хроматографическое разделение пропионата **R-126b** и непрореагировавшего спирта **S-125** и последующее декарбонилирование [221]

позволили получить соответствующую пару энантиомерно чистых спиртов **R-49b** и **S-49b** (схема 5.3), которые могут быть использованы для дальнейшей модификации и синтеза библиотек хиральных молекул.

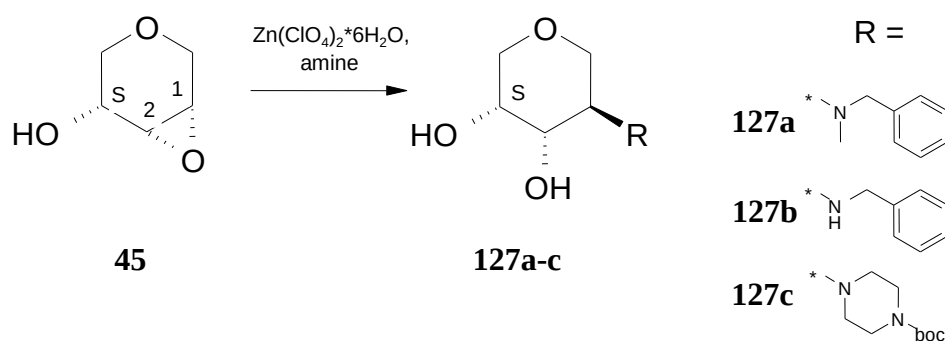
Схема 5.3



## 5.2. Синтез хиральных 3,4,5-тризамещенных тетрагидро-2H-пиранов

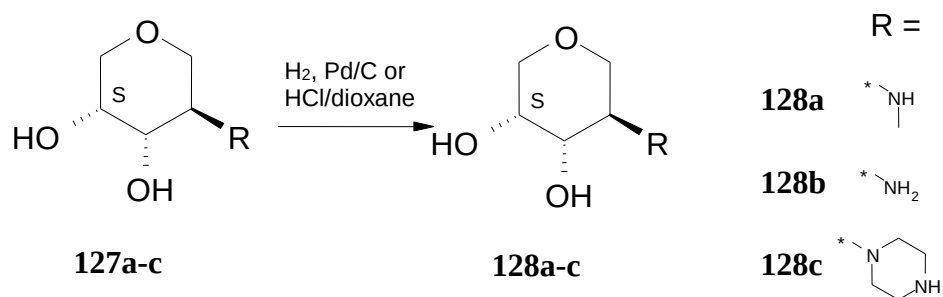
Исходным материалом для синтеза тризамещенных тетрагидро-2H-пиранов был выбран эпексид **45**, так как в процессе работы была оптимизирована последовательность реакций получения данного эпексиды в больших количествах (до нескольких моль) из D-арабинозы. На первой стадии были получены соединения **127a-c** в условиях катализа кислотой Льюиса ( $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) (схема 5.4). Для соединения **127a** были записаны двумерные ЯМР спектры, анализ которых подтвердил, что атака нуклеофила происходит по C1 атому углерода и не противоречит соответствующим электронным и стерическим факторам.

Схема 5.4



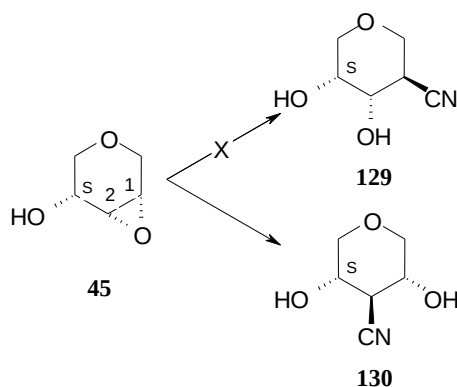
Последующее снятие защитных групп в соединениях **127a-c** привело к образованию аминспиртов **128a-c** для дальнейшего синтеза библиотек (схема 5.5).

Схема 5.5



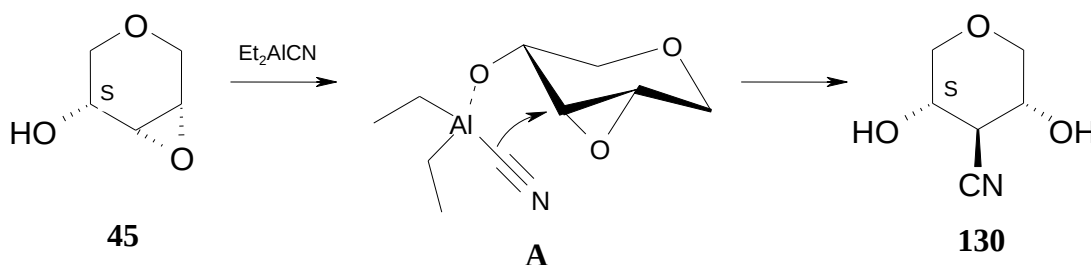
Далее была осуществлена попытка синтеза нитрила **129** путем раскрытия оксиранового цикла с помощью  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  (схема 5.6). Было установлено, что в ходе данной реакции образуется только симметричный региоизомер **130**, то есть атака нуклеофила идет строго по C2 атому углерода оксиранового цикла вместо ожидаемого направления атаки по C1 атому.

Схема 5.6



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **130** наблюдается набор из пяти сигналов  $2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $2\text{CH}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$  и  $2\text{OH}$ , что свидетельствует о том, что молекула симметрична. Образование другого региоизомера объясняется тем, что диэтилалюмоцианид также является кислотой Льюиса и в ходе реакции происходит координация молекулы  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  на гидроксильную группу эпоксида [222]. В результате этого взаимодействия образуется комплекс **A** (схема 5.7). В данном комплексе нитрильная группа расположена в непосредственной близости к  $\text{C}2$  атому углерода оксиранового цикла, по которому и идет нуклеофильная атака.

Схема 5.7

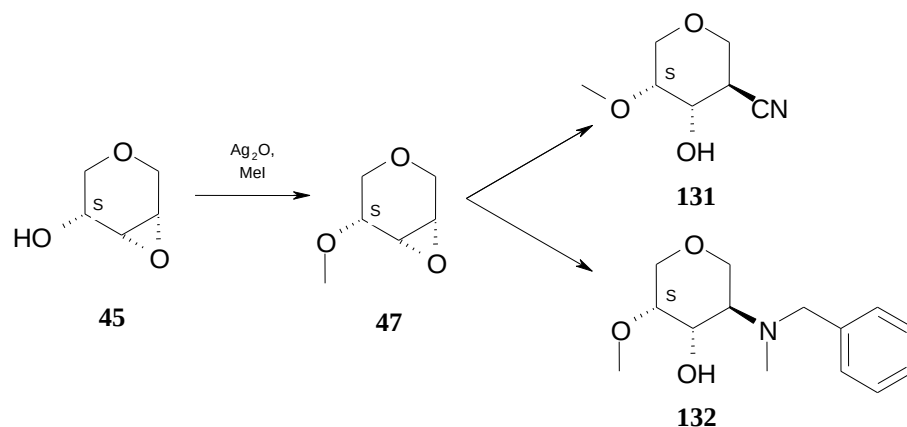


Таким образом, в данном процессе взаимодействие молекулы диэтилалюмоцианида и гидроксильной группы эпоксида определяет региоселективность процесса.

Как было показано ранее, при эпексидировании соответствующего метилового эфира **46** образуется смесь диастереомерных эпексидов **47** и **48**, хроматографически разделить которые не представляется возможным. С целью получения чистого стереоизомера **47** была предпринята попытка его синтеза путем метилирования иодметаном в присутствии оксида серебра (I) в мягких условиях [223].

Последующее раскрытие эпексида **47** *N*-метил-*N*-бензиламином в присутствии  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  позволило получить тетрагидро-2*H*-пиран **132** (схема 5.8), структура которого была подтверждена методами 2D ЯМР спектроскопии. Так, в спектре NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  соединения **132** отсутствует 1,3-NOE-эффект  $\text{C}^3\text{H}/\text{C}^5\text{H}$ .

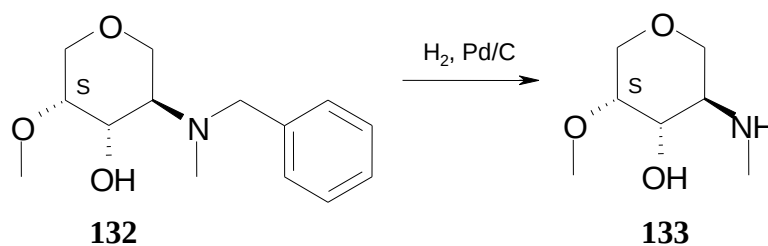
Схема 5.8



На примере реакции эпоксида **47** с  $\text{Et}_2\text{AlCN}$ , что отсутствие взаимодействия  $\text{Et}_2\text{AlCN} \cdots \text{OH}$  приводит к образованию C1-аддукта **131** по стандартному механизму раскрытия эпоксидов нуклеофилами. В данном случае атака нуклеофила идет по C1 атому углерода, так как молекула  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  в первую очередь координируется на атом кислорода оксиранового цикла, а не на атом кислорода метоксигруппы.

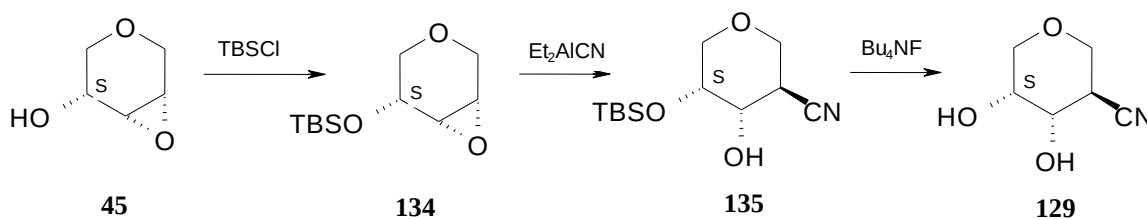
Снятие бензильной защиты в соединении **132** приводит к образованию аминоспирта **133** (схема 5.9).

Схема 5.9



Факт отсутствия сильного взаимодействия  $\text{Et}_2\text{AlCN} \cdots \text{OMe}$  при синтезе соединения **131** был использован для получения целевого региоизомера **129** (схема 5.10).

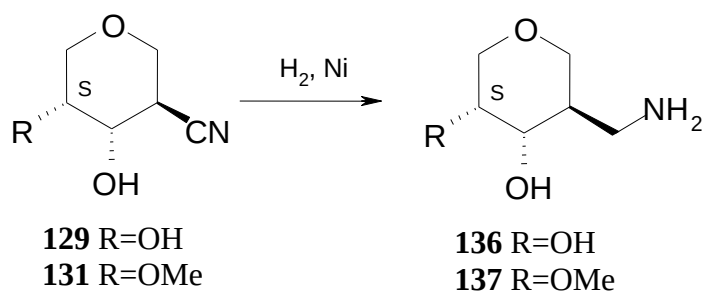
Схема 5.10





Так, гидроксильная группа в исходном эпоксиде **45** была защищена с помощью TBSCl, и модифицированный эпоксид **134** использовался в реакции с Et<sub>2</sub>AlCN. Удаление TBS-группы с помощью тетрабутиламмонийфторида в продукте **135** позволило получить чистый нитрил **129**. Далее нитрилы **129** и **131** были восстановлены на никеле Рэнея с образованием новых хиральных аминоспиртов **136** и **138** (схема 5.11) для дальнейшей модификации и синтеза библиотек гликомиметиков.

Схема 5.11



...

При выполнении данной части работы был изучен и оптимизирован процесс ферментативного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола с помощью винилпропионата в присутствии липазы CAL B, а также разработана схема синтеза хиральных аминоспиртов из D-арабинозы с привлечением реакций стереоселективного эпоксидирования и последующего раскрытия оксиранового цикла нуклеофилами.

## ГЛАВА 6. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ СИНТЕЗИРОВАННЫХ АМИНОСПИРТОВ

Полученные аминоспирты были использованы для параллельного синтеза более 3000 соединений. Восстановительное аминирование проводили с использованием альдегидов и триацетоксиборогидрида натрия. Амиды синтезировали с использованием кислот и конденсирующих реагентов *N,N'*-карбонилдимидазола и 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия тетрафторбората. Амиды сульфокислот получали из соответствующих сульфохлоридов. Биоскрининг всего массива этих соединений проводился фармацевтической компанией GlaxoSmithKline, данная информация является закрытой, следовательно, мы не располагаем этими данными. Однако, были проведены биологические испытания ряда полученных соединений для оценки их биологической активности по отношению к различным мишеням.

### *6.1. Изучение антибактериальной активности замещенных аминоспиртов*

Анализ антибактериальной активности ряда синтезированных соединений проводили методом цитометрии (Приложение, таблица 1П). Для каждого вещества осуществляли три теста с различной концентрацией исследуемого вещества – 5 мкМ, 10 мкМ и 100 мкМ. В качестве мишеней использовали три штамма грамотрицательных микроорганизмов (*A. baumannii*, *E. coli* и *P. aeruginosa*) и один штамм грамположительных бактерий (*S. aureus*).

Наилучший результат показали соединение на основе (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-аминоциклопентан-1,2-диола по отношению к *S. aureus* (57.2% выживших бактерий) и соединение на основе (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-аминоциклогексан-1,2-диола по отношению к *P. aeruginosa* (61.8% выживших бактерий). В случае *A.*

*baumannii* для этих соединений популяция бактерий уменьшилась на 10.5 и 11.2% соответственно.

Анализ результатов показал, что остальные тестируемые вещества понижают количество бактерий *A. baumannii* и *S. aureus* на 10-20%, а бактерии *E. coli* проявили резистентность по отношению к данным веществам. Также было замечено, что соединения, содержащие замещенный циклопентан, обладают определенным потенциалом антибактериальной активности. Напротив, при тестах соединений на основе циклогептана, а также большинства тризамещенных циклогексанов, наблюдался рост популяции бактерий.

## **6.2. Исследование ингибирования активации STAT3 HepG2**

Семейство белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) является одним из ДНК связующих белков и играет роль в передаче информации и активации транскрипции. Было обнаружено, что несколько веществ в определенной степени обладают ингибирующим действием на активацию фосфопротеина STAT3 в ядре HepG2 клеток, представляющих собой культуру опухолевых клеток печени человека (ингибирование от 40 до 53%). При этом, тризамещенные циклопентаны, содержащие сульфамидный фрагмент, показали сравнительно лучшие результаты (Приложение, таблица П2).

## **6.3. Исследование ингибирования киназ FLT3, KIT и PDGFR**

Одно вещество (*N*-замещенный (1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол) проявило свойства ингибирования киназы FLT3. Ингибирование данной киназы является перспективной терапией при острой миелоидной лейкемии.

Ген *c-KIT* кодирует рецепторную тирозинпротеинкиназу, которая известна под названием киназы KIT (рецептор фактора роста тучных/стволовых клеток). Мутации играют роль в развитии некоторых пролиферативных заболеваний,

таких как мастоцитоз, острый миелогенный лейкоз, желудочно-кишечные стромальные опухоли, семиномы и дисгерминомы. Два соединения на основе аминоклопентанола и аминоклогексанола, содержащие пиридиновый фрагмент, проявили ингибирующий эффект по отношению к мутанту KIT.

Киназа PDGFR (рецептор фактора роста) участвует в развитии и поддержании патогенеза злокачественной глиомы (опухоль мозга). Было выявлено, что четыре вещества, содержащие фрагмент аминоклопентанола и аминоклогептанола, в определенной степени ингибируют эту рецепторную тирозинкиназу.

#### ***6.4. Исследование ингибирования сигнального пути Wnt***

Wnt является важным сигнальным путем в клетке, определяющим нормальное эмбриональное развитие, дифференцировку и поддержание фенотипа стволовых клеток. Мутации в этом каскаде напрямую связаны с опухолевым ростом (рак толстой кишки, лейкемия, гепатокарциномы), поддержанием клеток, иницирующих опухоль и регулирующих метастазирование. На данный момент исследования ингибиторов Wnt являются важным направлением в поиске новых противоопухолевых препаратов. Было выявлено, что четыре соединения ингибируют сигнальные пути Wnt (SW620I), Wnt (HCT116I) и Wnt (HCT116R). Данные соединения содержат фрагменты (1RS,2RS,3RS)-3-аминоклогексан-1,2-диола, (1RS,2RS,6RS)-2-амино-6-феноксиклогексанола и (2RS,7RS)-2,7-диаминоклогептанола.

...

Изучение биологической активности выявило ряд соединений, обладающих определенным потенциалом антибактериальной активности, ингибирования STAT3HepG2, ряда киназ и Wnt. Аминоспирты данного строения могут применяться в различных областях медицины в зависимости от характера периферии.

## ГЛАВА 7. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

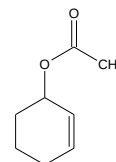
### 7.1. Реагенты и оборудование

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц),  $^{13}\text{C}$  (100 МГц) и двумерные спектры (COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , NOESY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ , HSQC-DEPT  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) записаны на спектрометре Varian Mercury Plus 400. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м.д.), растворители ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$  и  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) использовались в качестве внутреннего стандарта. Хромато-масс-спектры LC/MS записаны на приборе ThermoFisher Scientific Surveyor MSQ (метод ионизации APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении), колонка Phenomenex Onyx Monolith C18  $25 \times 4.6$  мм, растворитель для образца - ДМСО:ацетонитрил = 1:1 (v/v), подвижная фаза: А - 0,1% раствор муравьиной кислоты, В – ацетонитрил, температура колонки 25 °С, скорость подвижной фазы 1,5 мл/мин. Препаративная колоночная хроматография осуществлялась на приборе Agilent 1100 Series G1365B HP, насос Jasco PU-2086 plus с программируемым градиентом, детектор MWD 190-950 нм, колонка ODS YMC-PackPro C18 (5-10 мкм, 120Å,  $150 \times 20$  мм). Анализ энантиомеров осуществлялся с использованием колонки Chiralpak AD-RH ( $4.6 \times 150$  мм) и подвижной фазы ацетонитрил:вода = 3:7 (v/v). Масс-спектры HRMS записаны на приборе Bruker Daltonics MicroTOF II [метод ионизации - электрораспыление (ESI)]. Монокристалльные эксперименты для отобранных кристаллов соединений **53b** и **85b** проводили при комнатной температуре на дифрактометрах CAD4 (Enraf-Nonius, Нидерланды) и STOE StadiVari с координатным детектором Pilatus 100K (Stoe & Cie, Германия), соответственно. Кристаллические структуры были решены прямыми методами программой SHELXS и уточнены программой SHELXL [224]. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений на первом этапе проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (Россия) и DC-Alufoilen Kieselgel 60F<sub>254</sub> 0.2 мм (Германия). Проявители – пары йода, 1%-ный раствор 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона в ацетоне и реактив Зибача. Для

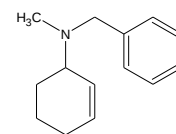
колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (Германия). Все коммерчески доступные реактивы и растворители использовались без предварительной очистки.

## 7.2. Синтез исходных алкенов

*Циклогекс-2-ен-1-илацетат* (2). Циклогексен (82.4 г, 1.00 моль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (1 л) и при перемешивании добавляли оксид марганца (IV) (104.3 г, 1.20 моль), 1,4-бензохинон (10.8 г, 0.10 моль) и ацетат палладия (II) (11.2 г, 0.05 моль). Смесь выдерживали 48 ч при комнатной температуре. Реакционную массу фильтровали, фильтрат разбавляли водой (1 л) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×300 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли при атмосферном давлении, продукт перегоняли в вакууме. Выход 72.8 г (52%). Бесцветная жидкость. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51-1.69 м (3H), 1.73-1.85 м (1H), 1.96 с (3H,  $\text{COMe}$ ), 1.98-2.07 м (2H), 5.08-5.15 м (1H, CH), 5.60-5.66 м (1H,  $\text{CH=CH}$ ), 5.88-5.94 м (1H,  $\text{CH=CH}$ ); (лит. 1.48-1.80 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.94 с (3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.00-2.09 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.05-5.11 м (1H, CH), 5.61-5.65 м (1H,  $\text{CH=CH}$ ), 5.89-5.97 м (1H,  $\text{CH=CH}$ ) [101]).

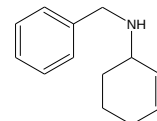


*Общая методика получения циклических аллиламинов (Метод А) на примере N-бензил-N-метилциклогекс-2-ен-1-амина (4a).* К раствору димера н-аллилпалладия(II)хлорида (18 мг, 0.005 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена (70 мг, 0.125 ммоль) в толуоле (50 мл) при перемешивании добавляли циклический аллилацетат 2 (0.70 г, 5.0 ммоль). Перемешивание продолжали 10 мин, затем добавляли амин (1.82 г, 15.0 ммоль). Массу выдерживали 4 ч. Реакционную массу разбавляли 5%-ным водным раствором гидроксида натрия (50 мл), органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 3:1 v/v). Выход 0.90 г (90%). Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.35-2.06 м (6H), 3.27 с (3H,  $\text{NMe}$ ), 3.19-3.37 м

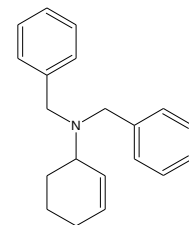


(1H, CH), 3.46 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.67 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 5.72-5.90 м (2H, CH=CH), 7.20-7.39 м (5H, Ph); (лит. 1.48–2.04 (6H, m, C(4)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>, C(6)H<sub>2</sub>), 2.23 (3H, s, NMe), 3.20–3.41 (1H, m, C(3)H), 3.47 (1H, d,  $J$  13.3, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 3.67 (1H, d,  $J$  13.3, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 5.70–5.77 (1H, m, C(1)H), 5.81–5.88 (1H, m, C(2)H), 7.21–7.37 (5H, m, Ph) [128]).  $m/z$  (APCI) 202.04 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

*N*-бензилциклогекс-2-ен-1-амин (**4b**). Выход 87%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.32-1.96 м (6H), 3.27 с (1H, CH), 3.79-3.91 м (2H, Bn), 5.68-5.82 м (2H, CH=CH), 7.17-7.40 м (5H, Ph); (лит. 1.35–2.06 (6H, m, C(4)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>, C(6)H<sub>2</sub>), 3.21–3.29 (1H, m, C(3)H), 3.79–3.89 (2H, m, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.61–5.82 (2H, m, C(1)H, C(2)H), 7.21–7.49 (5H, m, Ph) [128]).  $m/z$  (APCI) 188.07 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



*N,N*-дибензилциклогекс-2-ен-1-амин (**1-250**). Выход 66%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.40-2.05 м (6H), 3.40 с (1H, CH), 3.60 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 3.78 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 5.78-5.91 м (2H, CH=CH), 7.21-7.47 м (10H, Ph); (лит. 1.09 (3H, d,  $J$  6.7, NCHMe<sub>A</sub>), 1.11 (3H, d,  $J$  6.7, NCHMe<sub>B</sub>), 1.53–1.61 (2H, m, C(4)H<sub>A</sub>, C(5)H<sub>A</sub>), 1.81–1.91 (2H, m, C(4)H<sub>B</sub>, C(5)H<sub>B</sub>), 1.98–2.02 (2H, m, C(6)H<sub>2</sub>), 3.04 (1H, septet,  $J$  6.7, NCHMe<sub>2</sub>), 3.49–3.55 (1H, m, C(3)H), 3.75 (2H, AB system,  $J$  15.7, NCH<sub>2</sub>Ph), 5.73–5.75 (1H, m, C(2)H), 5.80–5.83 (1H, m, C(1)H), 7.22–7.26 (1H, m, Ph), 7.33 (2H, t,  $J$  7.4, Ph), 7.43 (2H, d,  $J$  7.4, Ph) [123]).  $m/z$  (APCI) 278.12 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

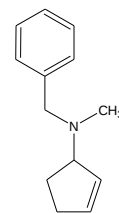


*Общая методика получения циклических аллиламинов (Метод В) на примере N-бензил-N-метилциклогекс-2-ен-1-амин (4a).* К раствору аллилацетата **2** (0.70 г, 5.0 ммоль) в CCl<sub>4</sub> (50 мл) при перемешивании добавляли NBS (0.89 г, 5.0 ммоль) и перекись бензоила (0.06 г, 0.25 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. После охлаждения реакционную массу фильтровали, в фильтрат добавляли амин (1.21 г, 10.0 ммоль), смесь выдерживали при комнатной температуре в 8 ч. Реакционную массу разбавляли 5%-ным водным раствором гидроксида натрия (50 мл), органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 3:1 v/v). Выход 70%.

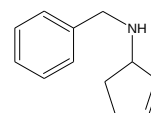
*N*-бензилциклогекс-2-ен-1-амин (**4b**). Выход 72%.

*N,N*-дибензилциклогекс-2-ен-1-амин (**1-250**). Выход 65%.

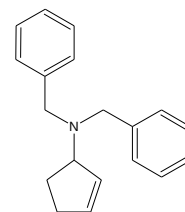
*N*-бензил-*N*-метилциклопент-2-ен-1-амин (**7a**). Выход 68%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75-1.95 м (2H), 2.11 с (3H, Me), 2.20-2.41 м (2H), 3.42 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.55 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 4.00 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  1.7 Гц), 5.75 д.д. (1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  5.6, 2.1 Гц), 5.89 д.д. (1H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $J$  5.5, 2.1 Гц), 7.13-7.34 м (5H, Ph); (лит. 1.78–2.00 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.24–2.47 (2H, m), 3.49–3.65 (2H, m), 3.93–4.02 (1H, m), 5.77–5.97 (2H, m), 7.21–7.37 (5H, m) [128]).  $m/z$  (APCI) 188.29  $[M]^+$ .



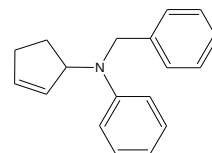
*N*-бензилциклопент-2-ен-1-амин (**7b**). Выход 65%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.61-1.72 м (1H), 2.14 уш.с (1H, NH), 2.20-2.32 м (2H), 2.42-2.55 м (1H), 3.84 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.88 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.90-3.97 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.82-5.87 м (1H), 5.90-5.94 м (1H), 7.29-7.42 м (5H, Ph); (лит. 1.44–1.67 (2H, m), 2.17–2.51 (3H, m), 3.83 (2H, AB system,  $J$  13.0), 3.88–3.94 (1H, m), 5.82–5.92 (2H, m), 7.22–7.38 (5H, m) [128]).  $m/z$  (APCI) 173.78  $[M]^+$ .



*N,N*-дибензилциклопент-2-ен-1-амин (**1-253**). Выход 63%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.80-1.96 м (2H), 2.21-2.45 м (2H), 3.48 д (1H, Bn,  $J$  13.9 Гц), 3.68 д (1H, Bn,  $J$  13.9 Гц), 4.03-4.11 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 5.78 д.д. (1H,  $J$  5.5, 2.1 Гц), 5.89 д.д. (1H,  $J$  5.5, 2.1 Гц), 7.13-7.44 м (10H, Ph); (лит. 1.92–2.09 (2H, m,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ), 2.34–2.58 (2H, m,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ ), 3.59 (2H, d,  $J$  14.0,  $\text{N}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph})_2$ ), 3.81 (2H, d,  $J$  14.0,  $\text{N}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph})_2$ ), 4.17–4.25 (1H, m,  $\text{C}(3)\text{H}$ ), 5.88–5.95 (1H, m,  $\text{C}(1)\text{H}$ ), 5.99–6.05 (1H, m,  $\text{C}(2)\text{H}$ ), 7.32–7.58 (10H, m, Ph) [127]).  $m/z$  (APCI) 264.14  $[M]^+$ .

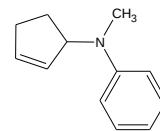


*N*-бензил-*N*-циклопент-2-ен-1-иланилин (**7c**). Выход 71%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75-1.83 м (2H), 1.86-1.98 м (2H), 2.34-2.45 м (1H, CH), 3.40 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.53 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 5.78-5.82 м (1H, CHCH), 5.89-5.95 м (1H, CHCH), 6.80-7.37 м (10H, Ph).  $m/z$  (APCI) 250.01  $[M]^+$ .

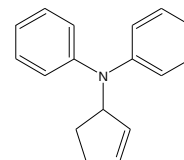




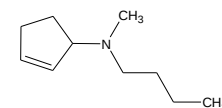
*N*-циклопент-2-ен-1-ил-*N*-метиланилин (**7d**). Выход 63%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.44-1.52 м (1H), 1.75-1.83 м (2H), 2.01-2.15 м (1H), 2.99 с (3H, NMe), 3.49-3.53 м (1H, CH), 5.74-5.80 м (1H, CHCH), 5.90-5.97 м (1H, CHCH), 6.77 т (1H, Ph,  $J$  7.7 Гц), 6.80-6.84 м (2H, Ph), 7.19-7.27 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 173.89  $[M]^+$ .



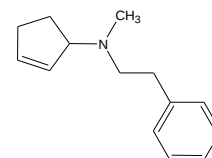
*N*-циклопент-2-ен-1-ил-*N*-фениланилин (**7e**). Выход 59%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40-2.11 м (1H), 3.50-3.54 м (1H), 5.75-5.80 м (1H, CHCH), 5.88-5.94 м (1H, CHCH), 6.75-6.79 м (2H, Ph), 6.81-6.87 м (4H, Ph), 7.20-7.28 м (4H, Ph).  $m/z$  (APCI) 236.14  $[M]^+$ .



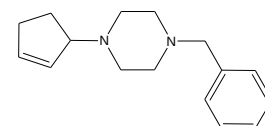
*N*-бутил-*N*-метилциклопент-2-ен-1-амин (**7f**). Выход 53%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.94 т (3H, Me,  $^3J$  7.3 Гц), 1.26-1.44 м (2H), 1.56-1.65 м (3H), 1.84-1.94 м (2H), 1.97-2.08 м (2H), 2.32 с (3H, NMe), 2.43-2.60 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.09 с (1H, CH), 5.78-5.83 м (1H, CHCH), 6.00-6.07 м (1H, CHCH).  $m/z$  (APCI) 153.96  $[M]^+$ .



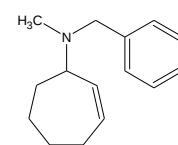
*N*-метил-*N*-(2-фенилэтил)циклопент-2-ен-1-амин (**7g**). Выход 68%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.68-1.97 м (1H), 1.85-1.80 м (1H), 2.28 с (3H, Me), 2.30-2.41 м (2H), 2.54-2.73 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.76-2.85 м (2H, Bn), 3.91-3.99 м (1H, CH), 5.72-5.78 м (1H, CHCH), 5.88-5.94 м (1H, CHCH), 7.15-7.32 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 201.85  $[M]^+$ .



1-бензил-4-циклопент-2-ен-1-илпиперазин (**7h**). Выход 60%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.75-1.97 м (2H), 2.20-2.39 м (2H), 2.43-2.59 м (8H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.51 с (2H, Bn), 3.70-3.76 м (1H, CH), 5.75-5.80 м (1H, CHCH), 5.88-5.94 м (1H, CHCH), 7.20-7.32 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 243.10  $[M]^+$ .

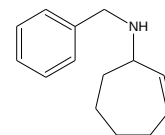


*N*-бензил-*N*-метил-2-циклогептен-1-амин (**10a**). Выход 87%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20-2.08 м (8H), 2.24 с (3H, NMe), 3.38 д (1H, CH,  $J$  7.5 Гц), 3.57 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.64 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 5.75-5.95 м (2H, CHCH), 7.12-7.42 м (5H, Ph); (лит.

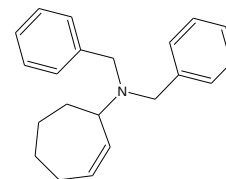


1.29–1.40 (1H, m), 1.42–1.58 (2H, m), 1.65–1.76 (1H, m), 1.91–2.10 (3H, m), 2.16–2.21 (1H, m), 2.22 (3H, s), 3.37 (1H, d,  $J$  8.9), 3.57 (2H, dd,  $J$  13.0, 23.2), 5.86 (1H, m), 5.88–5.94 (1H, m), 7.22–7.38 (5H, m) [128]). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 26.9 ( $\text{C}^5$ ), 28.7 ( $\text{C}^6$ ), 28.7 ( $\text{C}^7$ ), 29.1 ( $\text{C}^4$ ), 37.9 ( $\text{NCH}_3$ ), 57.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 64.1 ( $\text{C}^3$ ), 126.7, 128.2 и 128.8 (Ph), 131.0 ( $\text{C}^2$ ), 135.4 ( $\text{C}^1$ ), 140.3 (Ph).  $m/z$  (APCI) 216.27  $[\text{M}]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 216.1745  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ . Вычислено,  $M$  216.1747.

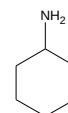
*N*-бензилциклогепт-2-ен-1-амин (**10b**). Выход 79%. Темно-красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31–1.42 м (1H), 1.51–1.72 м (4H, NH и  $\text{CH}_2$ ), 1.78–1.88 м (1H), 1.92–2.10 м (2H), 2.13–2.23 м (1H), 3.43 д (1H, CH,  $J$  8.2 Гц), 3.81 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.86 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 5.71–5.77 м (1H, CHCH), 5.80–5.87 м (1H, CHCH), 7.20–7.40 м (5H, Ph); (лит. 1.24–1.39 (1H, m), 1.43–1.72 (3H, m), 1.75–1.83 (1H, m), 1.97 (1H, m), 2.02–2.12 (1H, m), 2.13–2.24 (1H, m), 3.41 (1H, dd,  $J$  1.5, 10.1), 3.81 (2H, dd,  $J$  13.0, 10.2), 5.71–5.77 (1H, m), 5.80–5.88 (1H, m), 7.22–7.36 (5H, m) [128]).  $m/z$  (APCI) 202.28  $[\text{M}]^+$ .



*N,N*-дибензилциклогепт-2-ен-1-амин (**1-255**). Выход 85%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25–1.69 м (4H), 1.88–2.10 м (4H), 3.36 д (1H, CH,  $J$  10.4 Гц), 3.59 д (2H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 3.72 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 5.77–5.85 м (1H, CHCH), 5.94 д (1H, CHCH,  $J$  11.6 Гц), 7.17–7.43 м (10H, Ph); (лит. 1.26–2.23 (8H, m,  $\text{C}(4)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(5)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(6)\text{H}_2$ ,  $\text{C}(7)\text{H}_2$ ), 3.35 (1H, app d,  $J$  10.4,  $\text{C}(3)\text{H}$ ), 3.59 (2H, d,  $J$  14.2,  $\text{N}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph})_2$ ), 3.74 (2H, d,  $J$  14.2,  $\text{N}(\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph})_2$ ), 5.80–5.89 (1H, m,  $\text{C}(1)\text{H}$ ), 5.93–6.00 (1H, m,  $\text{C}(2)\text{H}$ ), 7.20–7.42 (10H, m, Ph) [127]).  $m/z$  (APCI) 292.14  $[\text{M}]^+$ .



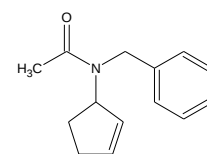
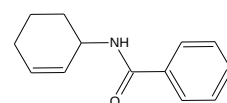
*Циклогекс-2-ен-1-амин* (**11**). К раствору  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.58 г, 0.5 ммоль) и ацетата **2** (1.40 г, 10.0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор азида натрия (0.72 г, 10.0 ммоль) в воде (10 мл), и смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли трифенилфосфин (2.88 г, 11.0 ммоль) и продолжали перемешивание при 50 °С в течение 2 ч. Далее к реакционной смеси добавляли 2 н водный раствор гидроксида натрия (50 мл) и выдерживали смесь при 50 °С в течение 1 ч. Далее смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл), органический слой промывали 2 н водным раствором соляной



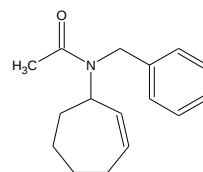
кислоты (3×20 мл). Водный слой промывали бензолом (20 мл), подщелачивали гидроксидом натрия до сильнощелочной среды и экстрагировали метиленхлоридом (3×20 мл). Органические слои сушили сульфатом натрия и упаривали растворитель под вакуумом. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 0.92 г (95%). Оранжевое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.98 м (6H), 3.20-3.29 м (1H), 5.56-5.60 м (1H, CHCH), 5.62-5.71 м (1H, CHCH); (лит. 1.17-1.96 м (6H), 3.20-3.30 м (1H), 5.54-5.59 м (1H, CHCH), 5.60-5.70 м (1H, CHCH) [126]).

*N*-циклогекс-2-ен-1-илбензамид (**12**). К раствору амина **11** (0.92 г, 9.5 ммоль) и триэтиламина (1.92 г, 19.0 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) добавляли бензоилхлорид (1.41 г, 10.0 ммоль) при 0 °С. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 1:1 v/v). Выход 1.75 г (92%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.58-1.75 м (3H), 1.95-2.11 м (3H), 4.65-4.74 м (1H, CH), 5.67-5.74 м (1H, CHCH), 5.87-5.95 м (1H, CHCH), 6.05 с (1H, NH), 7.37-7.52 м (3H, Ph), 7.73-7.80 м (2H, Ph); (лит. 1.60-1.74 (м, 3H), 1.91-2.05 (м, 3H), 4.66-4.72 (м, 1H), 5.68-5.76 (м, 1H), 5.85-5.93 (м, 1H), 6.10 (с, 1H), 7.40-7.49 (м, 3H), 7.70-7.78 (м, 2H) [108]).  $m/z$  (APCI) 202.06  $[M]^+$ .

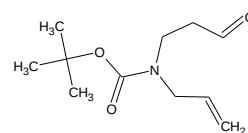
*N*-бензил-*N*-циклопент-2-ен-1-илацетамид (**13**). К раствору амина **7b** (1.73 г, 10 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и уксусный ангидрид (1.22 г, 12.0 ммоль). Смесь выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 2:1 v/v). Выход 2.11 г (98%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38-1.45 м (1H), 1.57-1.83 м (3H), 2.01 с (3H, COMe), 4.40 д (1H, Bn,  $J$  17.2 Гц), 4.48 д (1H, Bn,  $J$  17.2 Гц), 5.31-5.36 м (1H, CH), 5.42-5.48 м (1H, CHCH), 5.84-5.88 м (1H, CHCH), 7.11-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 216.10  $[M]^+$ .



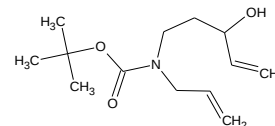
*N*-бензил-*N*-циклогепт-2-ен-1-илацетамид (**14**). К раствору амина **10b** (2.01 г, 10 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и уксусный ангидрид (1.22 г, 12.0 ммоль). Массу выдерживали 1 ч при комнатной температуре. Органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 2:1 v/v). Выход 2.38 г (98%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42-1.91 м (6H), 1.90-1.97 м (2H), 2.03 с (3H, COMe), 4.38 д (1H, Bn,  $J$  16.0 Гц), 4.45 д (1H, Bn,  $J$  16.1 Гц), 5.28-5.33 м (1H, CH), 5.40-5.47 м (1H, CHCH), 5.82-5.86 м (1H, CHCH), 7.10-7.39 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 244.15  $[M]^+$ .



Аллил(3-оксопропил)-трет-бутилкарбамат (**16**). К раствору амина **15** (7.86 г, 50 ммоль) и акролеина (8.40 г, 150 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли 10-камфорсульфоновую кислоту (10-CSA) (3.48 г, 15 ммоль). Смесь выдерживали 3 ч при комнатной температуре. Реакционную массу упаривали под вакуумом, разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×30 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 9.56 г (96%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.47 с (9H, *t*-BuCOO), 2.53-2.60 м (2H), 3.35-3.45 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.80-3.89 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.05-5.16 м (2H, CHCH), 5.32-5.39 м (1H, CHCH), 9.80 т (1H, CHO,  $^3J$  1.9 Гц).

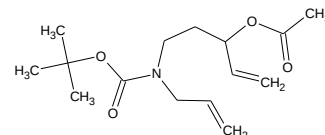


Аллил(3-гидроксипент-4-ен-1-ил)-трет-бутилкарбамат (**17**). К раствору альдегида **16** (9.56 г, 48 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли 1 М раствор винилмагнийбромида (58.0 мл, 58 ммоль) при 0 °С. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь нейтрализовывали водой (30 мл), органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 8.71 г (74%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.47 с (9H, *t*-BuCOO), 1.51-1.67

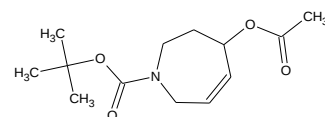


м (2H), 1.71-1.81 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.06-3.21 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.60 уш.с (1H, OH), 3.68-3.77 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.83-3.93 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 4.10 с (1H, CH), 5.06-5.17 м (3H, CHCH), 5.26 д (1H, CHCH, *J* 17.2 Гц), 5.72-5.95 м (2H, CHCH). *m/z* (APCI) 242.22 [M]<sup>+</sup>.

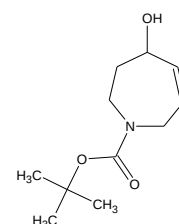
*1-{2-[аллил(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}проп-2-ен-1-илацетат* (18). К раствору спирта **17** (8.71 г, 36 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и уксусный ангидрид (4.08 г, 40 ммоль). Смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч. Органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =3:1 v/v). Выход 10.10 г (99%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.47 с (9H, *t*-BuCOO), 1.50-1.65 м (2H), 1.71-1.81 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 2.07 с (3H, MeCO), 3.02-3.19 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.60 уш.с (1H, OH), 3.65-3.76 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 3.82-3.90 м (1H, CH<sub>2</sub>N), 5.02-5.16 м (3H, CHCH), 5.27 д (1H, CHCH, *J* 17.1 Гц), 5.46 с (1H, CH), 5.70-5.93 м (2H, CHCH). *m/z* (APCI) 284.15 [M]<sup>+</sup>.



*4-(ацетилокси)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-трет-бутилкарбамат* (19). К раствору ацетата **18** (10.00 г, 35.0 ммоль) в метиленхлориде (350 мл) добавляли катализатор Граббса первого поколения (2.88 г, 3.5 ммоль). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Далее добавляли DMAP (0.43 г, 3.5 ммоль), растворитель отгоняли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =5:1 v/v). Выход 7.35 г (82%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.47 с (9H, *t*-BuCOO), 2.04 с (5H, CH<sub>3</sub>CO и CH<sub>2</sub>), 3.45-3.57 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 3.86-4.02 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 5.50 с (1H, CH), 5.70 д (1H, CH=CH, <sup>3</sup>*J* 11.8 Гц), 5.79-5.86 м (1H, CH=CH). *m/z* (APCI) 256.10 [M]<sup>+</sup>.



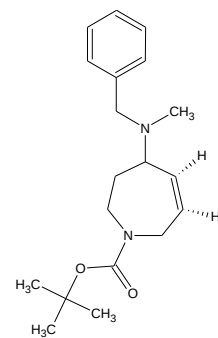
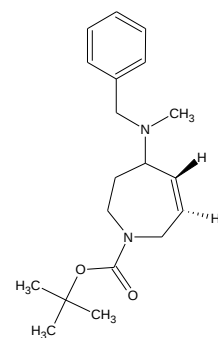
*трет-Бутил-4-гидрокси-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат* (121). К раствору соединения **19** (2.9 г, 10.0 ммоль) в метаноле (50 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (1.38 г, 10.0



ммоль) и воду (5 мл). После перемешивания (1 ч) реакционную массу концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 2.0 г (95%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.62-1.74 м (1H), 1.88 с (1H), 3.33-3.48 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.70-3.87 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.28 с (1H, CH), 4.76 д (1H, OH,  $J$  4.9 Гц), 5.55-5.69 м (2H, CHCH).  $m/z$  (APCI) 214.08  $[M]^+$ .

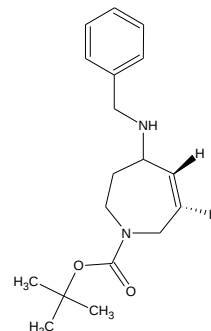
*трет-Бутил-4-[бензил(метил)амино]-(E)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (20a).* К раствору димера  $\text{H}$ -аллилпалладия(II)хлорида (18 мг, 0.005 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцена (70 мг, 0.125 ммоль) в толуоле (50 мл) при перемешивании добавляли аллилацетат **19** (1.28 г, 5.0 ммоль). Перемешивание продолжали 10 мин, затем добавляли амин (1.82 г, 15.0 ммоль). После выдержки (4 ч) реакционную массу разбавляли 5%-ным водным раствором гидроксида натрия (50 мл), органический слой отделяли, растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 4:1v/v). Выход 0.85г (54%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.44 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.76-2.12 м (2H), 2.22 с (3H, NMe), 3.39-3.85 м (6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.87-4.20 м (1H, CH), 5.72-5.92 м (2H, CHCH), 7.18-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.3 ( $\text{C}^6$ ), 27.5 ( $\text{C}^2$ ), 27.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.0(NCH<sub>3</sub>), 45.6 ( $\text{C}^7$ ), 56.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.1 ( $\text{C}^5$ ), 78.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.1, 127.5 и 127.7 (Ph), 128.0 ( $\text{C}^3$ ), 132.0 ( $\text{C}^4$ ), 139.3 (Ph), 153.8 (C=O).  $m/z$  (APCI) 317.24  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 317.2229  $[M+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  317.2224.

*трет-Бутил-4-[бензил(метил)амино]-(Z)-2,3,4,7-тетра-гидро-1H-азепин-1-карбоксилат (20b).* Выход 0.29 г (18%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.41-1.51 м (2H), 1.46 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 2.29 с (3H, NMe), 2.89-3.21 м (1H, CH), 3.42-4.78 м (6H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.74-5.87 м (2H, CHCH), 7.17-7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 27.3 ( $\text{C}^6$ ), 27.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.9(NCH<sub>3</sub>), 44.1 ( $\text{C}^2$ ), 44.2 ( $\text{C}^7$ ), 56.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.4 ( $\text{C}^5$ ), 78.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.0 и 127.5 (Ph), 127.7 ( $\text{C}^3$ ), 127.8 (Ph), 133.7 ( $\text{C}^4$ ), 139.3 (Ph), 153.9

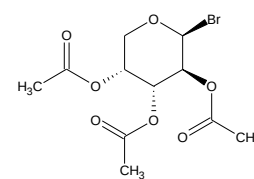


(C=O).  $m/z$  (APCI) 317.24  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 317.2233  $[M+H]^+$ .  $C_{19}H_{28}N_2O_2$ . Вычислено,  $M$  317.2224.

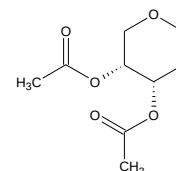
*трет-Бутил-4-(бензиламино)-2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепин-1-карбоксилат (21a)*. Выход 0.77 г (51%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43 с (9H,  $t$ -BuCOO), 1.83 с (1H), 1.97-2.17 м (3H), 3.42-4.02 м (3H), 3.80 д (1H, Вп,  $J$  13.2 Гц), 3.85 д (1H, Вп,  $J$  13.2 Гц), 5.68-5.80 м (2H, CHCH), 7.20-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 303.20  $[M]^+$ .



*2,3,4-три-О-ацетил- $\beta$ -D-арабинопиранозилбромид (23)*. К раствору D-арабинозы **22** (150.1 г, 1.0 моль) и DMAP (6.1 г, 0.05 ммоль) в пиридине (500 мл) при перемешивании добавляли уксусный ангидрид (510.0 г, 5.0 моль). После выдержки (10 ч) реакционную массу концентрировали в вакууме и к остатку добавляли дихлорметан (500 мл) и воду (500 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл), растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли 33%-ным раствором HBr в уксусной кислоте (372 г, 1.5 моль) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (500 мл) и промывали водой (3×500 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт кристаллизовали в диэтиловом эфире (200 мл). Выход 322.1 г (95%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.08 с (3H, Me), 2.10 с (3H, Me), 2.16 с (3H, Me), 3.87 д.д (1H,  $CH_2O$ ,  $J$  13.0, 1.8 Гц), 4.20 д (1H,  $CH_2O$ ,  $J$  13.2 Гц), 5.04 д.д.д (1H, CH,  $J$  11.5, 4.0, 1.6 Гц), 5.34-4.43 м (2H, CH), 6.61 д (1H, CH,  $J$  3.8 Гц); (лит. 2.01 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.13 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3.91 (dd,  $J$  = 13.4, 1.7 Hz, 1H, H-5), 4.18 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, H-5), 5.06 (ddd,  $J$  = 11.6, 3.8, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.35–5.40 (m, 2H, H-3, H-4), 6.67 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H-1) [167]).

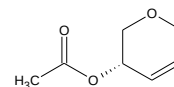


*3,4-ди-О-ацетил-1,5-ангидро-2-деокси-D-эритро-пент-1-енитол (24)*. К раствору бромида **23** (322.1 г, 0.95 моль) в уксусной

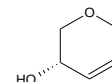


кислоте (600 мл) при 10 °С при перемешивании добавляли раствор медного купороса (25.0 г, 0.10 моль) в воде (80 мл) и цинк (93.2 г, 1.42 моль). Реакционную смесь перемешивали при 10 °С в течение 1 ч. Реакционную массу фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли дихлорметаном (500 мл) и промывали водой (3×500 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =3:1 v/v). Выход 114.1 г (60%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.06 с (3H, Me), 2.07 с (3H, Me), 3.93-4.05 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.85 д.д (1H,  $\text{CHCH}$ ,  $J$  5.9, 5.1 Гц), 5.19 д.т (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  8.5, 4.2 Гц), 5.44 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  4.9, 4.1 Гц), 6.49 д (1H,  $\text{CHCH}$ ,  $J$  6.0 Гц); (лит. 2.02 (s, 3H, Me), 2.03 (s, 3H, Me), 3.97–3.91 (m, 2H, H-5, H-5), 4.80 (dd,  $J$  = 6.0, 5.1 Hz, 1H, H-2), 5.14 (ddd ~ dt,  $J$  = 9.4, 4.2 Hz, 1H, H-4), 5.37–5.41 (m, 1H, H-3), 6.45 (dd,  $J$  = 6.0, 0.6 Hz, 1H, H-1) [167]).

(3S)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-илацетат (25). К раствору соединения 24 (114.1 г, 0.57 моль) и триэтилсилана (99.4 г, 0.85 моль) в безводном дихлорметане (300 мл) при 0 °С при перемешивании прикапывали эфират трехфтористого бора (80.9 г, 0.57 моль). После выдерживания смеси (1 ч) реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл), органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =3:1 v/v). Выход 81.0 г (99%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.08 с (3H, Me), 3.85 д.д.д (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  33.0, 12.4, 2.9 Гц), 4.03-4.25 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.10 с (1H,  $\text{CH}$ ), 5.88-5.94 м (1H,  $\text{CHCH}$ ), 6.01-6.09 м (1H,  $\text{CHCH}$ ); (лит. 2.1 (s, 3H, Me), 3.77 (dd,  $J$  = 12.4, 3.2 Hz, 1H, H-5), 3.90 (ddd,  $J$  = 12.5, 2.6, 1.0 Hz, 1H, H-5), 4.06 (dddd ~ dq,  $J$  = 17.0, 2.1 Hz, 1H, H-1), 4.20 (dddd,  $J$  = 17.0, 3.2, 2.0, 1.1 Hz, 1H, H-1), 5.06 (ddd,  $J$  = 4.5, 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-4), 5.87–5.93 (m, 1H, H-3), 6.01–6.09 (m, 1H, H-2) [167]).



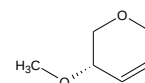
(3S)-3,6-дигидро-2H-пиран-3-ол (26). К раствору соединения 25 (81.0 г, 0.57 моль) в метаноле (300 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (78.7 г, 0.57 моль) и воду (30 мл). После выдержки (1 ч)





реакционную массу концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 54.8 г (96%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.86 с (1H, OH), 3.71-3.84 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.95-4.00 м (1H, CH), 4.01-4.19 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.87-6.01 м (2H, CHCH); (лит. 2.09 (s, 1H, OH), 3.72 (dd,  $J = 11.8, 3.0$  Hz, 1H, H-5), 3.82 (ddd,  $J = 11.8, 2.8, 0.9$  Hz, 1H, H-5), 3.95 (ddd ~ tt,  $J = 5.8, 3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.03 (dq,  $J = 16.7, 1.9$  Hz, 1H, H-1), 4.09–4.17 (m, 1H, H-1), 5.87–5.92 (m, 1H, H-2), 5.96 (ddtd,  $J = 10.1, 4.1, 2.0, 1.1$  Hz, 1H, H-3) [167]).

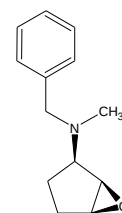
(3S)-3-метокси-3,6-дигидро-2H-пиран (46). К раствору соединения **26** (1.0 г, 10.0 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при перемешивании добавляли 60%-ный гидрид натрия (0.8 г, 20.0 ммоль). Далее добавляли иодметан (2.1 г, 15.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную массу нейтрализовывали водой (40 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органические слои объединяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 0.7 г (59%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.34 с (3H, MeO), 3.70-3.81 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.93-4.01 м (1H, CH), 4.04-4.22 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.86-6.00 м (2H, CHCH).



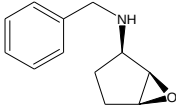
### 7.3. Реакции эпоксидирования

#### 7.3.1. Синтез 3-замещенных 1,2-эпоксициклоалканов

(1SR,2RS,3RS)-1,2-эпокси-3-(N-бензил-N-метиламино)-циклопентан (27a). К раствору алкена **7a** (104.0 г, 0.55 моль) в дихлорметане (600 мл) добавляли при перемешивании моногидрат толуолсульфокислоты (211.0 г, 1.11 моль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 35 мин. Далее добавляли m-CPBA (115.0 г, 0.67 ммоль) порциями при охлаждении реакционной смеси холодной водой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

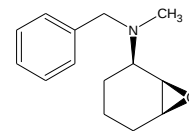


10 ч. Реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл). Органический слой отделяли и добавляли при перемешивании DBU (84.5 г, 0.55 моль). После выдержки (2 ч) реакционную массу промывали водой (500 мл), органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =3:1 v/v). Выход 85.0 г (76%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43–1.52 м (1H), 1.56–1.65 м (2H), 2.05–2.13 м (1H), 2.36 с (3H, NMe), 3.16 т (1H, CH,  $J$  8.5 Гц), 3.38 д (1H, CH,  $J$  2.5 Гц), 3.52 с (1H, CH), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.74 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 7.21–7.42 м (5H, Ph); (лит. 1.40–1.53 (1H, m, C(4) $\text{H}_\text{A}$ ), 1.53–1.68 (2H, m, C(5) $\text{H}_\text{A}$ , C(4) $\text{H}_\text{B}$ ), 2.03–2.14 (1H, m, C(5) $\text{H}_\text{B}$ ), 2.33 (3H, s, NMe), 3.10 (1H, app dd,  $J$  9.0, 7.5, C(3)H), 3.40 (1H, app d,  $J$  2.5, C(2)H), 3.49–3.54 (1H, m, C(1)H), 3.64–3.70 (2H, m,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 7.22–7.29 (3H, m, Ph), 7.29–7.39 (2H, m, Ph) [128]).  $m/z$  (APCI) 204.22  $[M]^+$ .

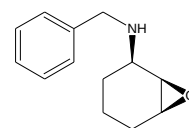
(1*SR*,2*RS*,3*RS*,-)-1,2-эпокси-3-(*N*-бензиламино)-циклопентан (**27b**). К раствору алкена **7b** (81.1 г, 0.47 моль) в дихлорметане (1000 мл) добавляли при перемешивании трихлоруксусную кислоту (267.6 г, 1.64 моль).  После выдержки (35 мин) добавляли *m*-CPBA (97.0 г, 0.56 ммоль) порциями при охлаждении реакционной смеси холодной водой. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (1000 мл). Органический слой отделяли и добавляли при перемешивании DBU (71.2 г, 0.47 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Далее реакционную массу промывали водой (500 мл), органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат =3:1 v/v). Выход 56.8 г (64%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.08–1.22 м (1H), 1.57–1.69 м (1H), 1.78–1.92 м (1H), 2.00–2.12 м (1H), 3.22 т (1H, CH,  $J$  8.2 Гц), 3.10 д (1H, CH,  $J$  5.3 Гц), 3.46 д (1H, CH,  $J$  8.8 Гц), 3.89 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.94 д (1H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 7.28–

7.40 м (5H, Ph); (лит. 1.15 (1H, m, C(5)H<sub>A</sub>), 1.57–1.68 (1H, m, C(4)H<sub>A</sub>), 1.87 (1H, dt, J 13.2, 8.2, C(5)H<sub>B</sub>), 2.08 (1H, dd, J 13.2, 8.2, C(4)H<sub>B</sub>), 3.23 (1H, t, J 8.2, C(3)H), 3.45–3.55 (2H, m, C(1)H, C(2)H), 3.92 (2H, AB system, J 13.1, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.23–7.40 (5H, m, Ph) [128]).  $m/z$  (APCI) 190.25 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

(1*SR*,2*RS*,3*RS*)-1,2-эпоксид-3-(*N*-бензил-*N*-метиламино)-циклогексан (**28a**). К раствору алкена **4a** (110.7 г, 0.55 моль) в дихлорметане (600 мл) добавляли при перемешивании моногидрат толуолсульфокислоты (211.0 г, 1.11 моль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 30 мин. Далее добавляли *m*-CPBA (115.0 г, 0.67 ммоль) порциями при охлаждении реакционной смеси холодной водой. После выдержки (10 ч) реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл). Органический слой отделяли и добавляли при перемешивании DBU (84.5 г, 0.55 моль). После выдержки (2 ч) реакционную массу промывали водой (500 мл), органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 3:1 v/v). Выход 89.6 г (75%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.17-1.32 м (1H), 1.45-1.90 м (5H), 2.37 с (3H, NMe), 2.96-3.02 м (1H, CH), 3.11 т (1H, CH, J 4.3 Гц), 3.30 д (1H, CH, J 3.9 Гц), 3.68 д (1H, Bn, J 13.5 Гц), 3.80 д (1H, Bn, J 13.5 Гц), 7.19-7.40 м (5H, Ph); (лит. 1.17–1.32, 1.46–1.92 (6H, m, C(4)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>, C(6)H<sub>2</sub>), 2.36 (3H, s, NMe), 3.00 (1H, ddd, J 10.9, 4.6, 1.3, C(3)H), 3.13 (1H, app t, J 4.3, C(1)H), 3.32 (1H, app d, J 4.6, C(2)H), 3.66 (1H, d, J 13.4, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 3.80 (1H, d, J 13.4, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 7.20–7.40 (5H, m, Ph) [128]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.10-1.26 м (1H), 1.37-1.64 м (4H), 1.76-1.86 м (1H), 2.21 с (3H, NMe), 2.49-2.54 м (1H, CH), 2.96 т (1H, CH, J 7.5 Гц), 3.05 т (1H, CH, J 4.4 Гц), 3.60 д (1H, Bn, J 13.6 Гц), 3.71 д (1H, Bn, J 13.6 Гц), 7.16-7.33 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 218.11 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

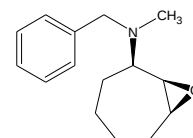


(1*SR*,2*RS*,3*RS*)-1,2-эпоксид-3-(*N*-бензиламино)-циклогексан (**28b**). К раствору алкена **4b** (88.0 г, 0.47 моль) в дихлорметане (1000 мл) добавляли при перемешивании трихлоруксусную кислоту (267.6 г, 1.64 моль). После выдержки 35 мин добавляли *m*-CPBA (97.0 г,



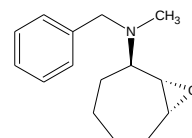
0.56 ммоль) порциями при охлаждении реакционной смеси холодной водой. После выдержки (10 ч) реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (1000 мл). Органический слой отделяли и добавляли при перемешивании DBU (71.2 г, 0.47 моль). После выдержки (2 ч) реакционную массу промывали водой (500 мл), органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 3:1 v/v). Выход 65.9 г (69%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15-1.39 м (2H), 1.47-1.63 м (2H), 1.71-1.91 м (3H), 2.96-3.01 м (1H, CH), 3.26 д.д. (1H, CH,  $J$  5.0, 3.6 Гц), 3.28-3.31 м (1H, CH), 3.94 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 3.98 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 7.20-7.41 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 204.08  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*SR*,3*SR*)-1,2-эпоксид-3-(*N*-бензил-*N*-метиламино)циклогептан (**29a**). К раствору алкена **10a** (0.94 г, 4.4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли трихлоруксусную кислоту (2.50 г, 15.4 ммоль). Перемешивание продолжали 30 мин, затем добавляли порциями *m*-CPBA (0.91 г, 5.3 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 ч. Избыток *m*-CPBA нейтрализовывали 1 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия, затем с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия доводили pH реакционного раствора до 8.0. Органический слой отделяли и к раствору добавляли DBU (0.67 г, 4.4 ммоль) при перемешивании. После выдержки (1 ч) реакционную массу разбавляли водой, органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 2:1 v/v). Выход 0.15 г (15%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.70-0.82 м (1H), 1.26-1.60 м (4H), 1.62-1.70 м (1H), 1.71-1.79 м (2H), 2.32 с (3H, NMe), 2.92 д.д. (1H, C $^1$ H,  $J$  11.5, 2.3 Гц), 3.08 т (1H, C $^3$ H,  $J$  5.2 Гц), 3.29 д (1H, C $^2$ H,  $J$  4.7 Гц), 3.58 д, 3.78 д (2H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 7.14-7.46 м (5H, Ph); (лит. 0.76 (1H, app q,  $J$  12.4, C(5) $\text{H}_\text{A}$ ), 1.29–1.61 (3H, m, C(4) $\text{H}_\text{A}$ , C(6) $\text{H}_2$ ), 1.68 (1H, m, C(7) $\text{H}_\text{A}$ ), 1.72–1.86 (2H, m, C(4) $\text{H}_\text{B}$ , C(5) $\text{H}_\text{B}$ ), 2.26–2.30 (1H, m, C(7) $\text{H}_\text{B}$ ), 2.32 (3H, s, NMe), 2.93 (1H, dd,  $J$  11.5, 2.2, C(3)H), 3.10 (1H, app t,  $J$  5.2, C(1)H), 3.30 (1H, app

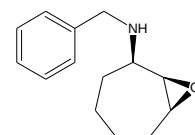


d,  $J$  5.2, C(2)H), 3.57 (1H, d,  $J$  13.4, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 3.79 (1H, d,  $J$  13.4, NCH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Ph), 7.21–7.40 (5H, m, Ph) [128]). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 23.3 (C<sup>4</sup>), 24.1 (C<sup>6</sup>), 27.3 (C<sup>5</sup>), 28.3 (C<sup>7</sup>), 38.2 (NCH<sub>3</sub>), 53.0 (C<sup>1</sup>), 58.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 59.9 (C<sup>2</sup>), 63.7 (C<sup>3</sup>), 126.7, 128.1, 128.5 и 135.7 (Ph).  $m/z$  (APCI) 232.20 [M]<sup>+</sup>. Найдено  $m/z$  (ESI) 232.1699 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено,  $M$  232.1696. (1*RS*,2*SR*,3*SR*)-1,2-

эпокси-3-(*N*-бензил-*N*-метиламино)циклогептан (**30a**). Выход 0.34 г (33%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.19–1.27 м (1H), 1.30–1.41 м (2H), 1.54–1.75 м (2H), 1.85–1.98 м (2H), 2.23–2.27 м (1H), 2.29 с (3H, NMe), 2.51 д.д (1H, C<sup>3</sup>H,  $J$  10.4, 7.2 Гц), 2.98–3.06 м (1H, C<sup>4</sup>H), 3.14 д.д (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  7.0, 5.0 Гц), 3.66 д, 3.73 д (2H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 7.12–7.46 м (5H, Ph); (лит. 1.17–1.43 (3H, m, C(5)H<sub>A</sub>, C(6)H<sub>A</sub>, C(7)H<sub>A</sub>), 1.55–1.67 (1H, m, C(4)H<sub>A</sub>), 1.67–1.78 (1H, m, C(6)H<sub>B</sub>), 1.88–2.01 (2H, m, C(4)H<sub>B</sub>, C(5)H<sub>B</sub>), 2.24–2.34 (1H, m, C(7)H<sub>B</sub>), 2.30 (3H, s, NMe), 2.54 (1H, app dd,  $J$  10.2, 7.5, C(3)H), 3.04 (1H, app dd,  $J$  8.1, 5.4, C(1)H), 3.17 (1H, dd,  $J$  7.5, 5.4, C(2)H), 3.72–3.78 (2H, m, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.21–7.40 (5H, m, Ph) [128]). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 24.1 (C<sup>6</sup>), 29.2 (C<sup>5</sup>), 29.7 (C<sup>7</sup>), 30.9 (C<sup>4</sup>), 38.3 (NCH<sub>3</sub>), 53.1 (C<sup>1</sup>), 55.9 (C<sup>2</sup>), 58.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 65.9 (C<sup>3</sup>), 126.8, 128.0, 128.8 и 135.8 (Ph).  $m/z$  (APCI) 232.20 [M]<sup>+</sup>. Найдено  $m/z$  (ESI) 232.1694 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO. Вычислено,  $M$  232.1696.

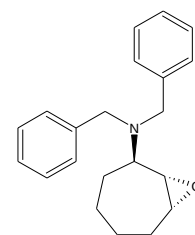


(1*SR*,2*RS*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-(*N*-бензиламино)-циклогептан (**29b**). К раствору алкена **10b** (107.2 г, 0.53 моль) в дихлорметане (1000 мл) добавляли при перемешивании трихлоруксусную кислоту (304.8 г, 1.86 моль). После выдержки 35 мин добавляли *m*-CPBA (110.4 г, 0.64 ммоль) порциями при охлаждении реакционной смеси холодной водой. После выдержки (10 ч) реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (1000 мл). Органический слой отделяли и добавляли при перемешивании DBU (81.1 г, 0.53 моль). После выдержки (2 ч) реакционную массу промывали водой (500 мл), органический слой отделяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан:этилацетат = 3:1 v/v). Выход 53.0 г (46%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

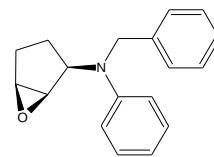


(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.35-1.57 м (4H), 1.59 с (1H), 1.69-1.82 м (3H), 2.22-2.32 м (1H), 2.99 д (1H, C<sup>3</sup>H,  $J$  10.9 Гц), 3.11 т (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  5.0 Гц), 3.23 д (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  4.6 Гц), 3.88 д (1H, Вн,  $J$  13.2 Гц), 3.94 д (1H, ИВн,  $J$  13.2 Гц), 7.21-7.40 м (5H, Ph); (лит. 0.83–0.97 (1H, м, C(5)H<sub>A</sub>), 1.24–1.61 (3H, м, C(4)H<sub>A</sub>, C(6)H<sub>2</sub>), 1.68–1.84 (3H, м, C(4)H<sub>B</sub>, C(5)H<sub>B</sub>, C(7)H<sub>A</sub>), 2.22–2.35 (1H, м, C(7)H<sub>B</sub>), 3.00 (1H, app dd,  $J$  10.9, 2.5, C(3)H), 3.13 (1H, app t,  $J$  5.0, C(1)H), 3.24 (1H, app d,  $J$  5.0, C(2)H), 3.94 (1H, td,  $J$  13.1, 6.1, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.18–7.48 (5H, м, Ph) [128]).  $m/z$  (APCI) 218.19 [M]<sup>+</sup>.

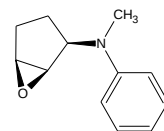
*Общая методика получения (1SR,2RS,3RS)-1,2-эпокси-3-аминоциклоалкановна примере (1RS,2SR,3RS)-1,2-эпокси-3-(N,N-дибензиламино)-циклогептана (32).* К раствору алкена **10a** (1.28 г, 4.4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли моногидрат толуолсульфокислоты (1.67 г, 8.8 ммоль). Перемешивание продолжали 30 мин, затем добавляли порциями *m*-CPBA (0.91 г, 5.3 ммоль). По прошествии 3 ч Избыток *m*-CPBA нейтрализовывали 1 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия, затем с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия доводили pH реакционного раствора до 8.0. Органический слой отделяли и к раствору добавляли DBU (0.67 г, 4.4 ммоль) при перемешивании. После выдержки 1 ч реакционную массу разбавляли водой, органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат =4:1 v/v). Выход 1.07 г (79%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.04-1.34 м (4H), 1.58-1.70 м (2H), 1.79-1.91 м (2H), 2.68 д.д. (1H, C<sup>3</sup>H,  $J$  10.3, 7.3 Гц), 2.94-3.01 м (1H, C<sup>1</sup>H), 3.21 д.д. (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  7.1, 5.0 Гц), 3.74 д (2H, Вн,  $J$  13.9 Гц), 3.81 д (2H, Вн,  $J$  13.9 Гц), 7.17-7.45 м (10H, Ph); (лит. 1.02–2.25 (8H, м, C(4)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>, C(6)H<sub>2</sub>, C(7)H<sub>2</sub>), 2.66 (1H, app dd,  $J$  10.4, 7.5, C(3)H), 3.00 (1H, ddd,  $J$  8.0, 6.5, 5.0, C(1)H), 3.24 (1H, dd,  $J$  7.5, 5.0, C(2)H), 3.77 (4H, AB system,  $J$  13.9, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 7.21–7.46 (10H, м, Ph) [127]).  $m/z$  (APCI) 308.18 [M]<sup>+</sup>.



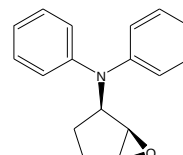
(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-*N*-бензил-*N*-фенил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-амин (**33a**). Выход 75%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.70-1.79 м (2H), 1.85-1.98 м (2H), 2.42-2.48 м (1H, CH), 3.41 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 3.50 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 3.55-3.59 м (1H, CH), 4.16-4.24 м (1H, CH), 6.75-7.33 м (10H, Ph).  $m/z$  (APCI) 266.15  $[M]^+$ .



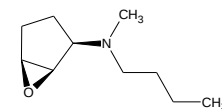
(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-*N*-метил-*N*-фенил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-амин (**33b**). Выход 73%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.32-1.43 м (1H), 1.64-1.77 м (2H), 2.08-2.18 м (1H), 3.00 с (3H, NMe), 3.42-3.44 м (1H, CH), 3.49-3.51 м (1H, CH), 4.18-4.25 м (1H, CH), 6.73 т (1H, Ph,  $J$  7.9 Гц), 6.78-6.83 м (2H, Ph), 7.20-7.28 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 189.91  $[M]^+$ .



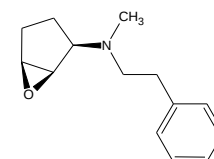
(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-*N,N*-дифенил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-амин (**33c**). Выход 77%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.72-1.79 м (2H), 1.86-2.01 м (2H), 2.40-2.47 м (1H, CH), 3.53-3.61 м (1H, CH), 4.15-4.22 м (1H, CH), 6.75-7.05 м (10H, Ph).  $m/z$  (APCI) 252.15  $[M]^+$ .



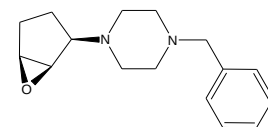
(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-*N*-бутил-*N*-метил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-амин (**33d**). Выход 34%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.92 т (3H, Me,  $J$  7.3 Гц), 1.29-1.39 м (3H), 1.43-1.54 м (4H), 2.01-2.09 м (1H), 2.35 с (3H, NMe), 2.47-2.53 м (2H), 2.96-3.02 м (1H, CH), 3.34-3.36 м (1H, CH), 3.42-3.45 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 170.03  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-*N*-метил-*N*-(2-фенилэтил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-амин (**33e**). Выход 67%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31-1.43 м (1H), 1.51-1.65 м (2H), 2.03-2.12 м (1H), 2.46 с (3H, NMe), 2.82 с (4H), 3.04-3.10 м (1H, CH), 3.36-3.39 м (1H, CH), 3.44-3.47 м (1H, CH), 7.11-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 218.03  $[M]^+$ .



1-бензил-4-[(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]пиперазин (**33f**). Выход 53%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31-1.43 м (1H), 1.52-1.64 м (2H), 2.01-2.10 м (1H), 2.47-2.56 м (4H), 2.59-2.75 м (4H), 2.83-2.89 м (1H, CH), 3.37-3.40 м (1H, CH), 3.46-3.48 м (1H, CH), 3.52 с (2H, Bn), 7.21-7.34 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 258.83  $[M]^+$ .

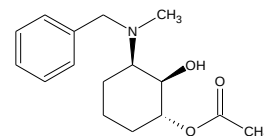


### 7.3.2. Инверсия эпоксидов

#### (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексилацетат (**34a**).

Раствор эпоксида **28a** (49.0 г, 0.22 моль) в ледяной уксусной кислоте (70 мл) перемешивали при 60 °С в течение 8 ч. После охлаждения реакционную массу разбавляли дихлорметаном (500 мл) и нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH реакционного раствора 8.0. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия.

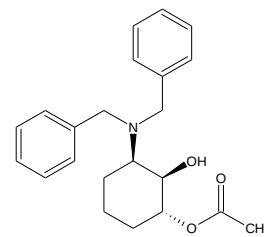
Растворитель отгоняли, остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 60.0 г (96%). Белые



кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46-1.91 м (6H), 2.05 с (3H, COMe), 2.21 с (3H, NMe), 2.52-2.65 м (1H, CH), 3.35 уш. с (1H, OH), 3.62 д (2H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.95-4.01 м (1H, CH), 5.13-5.19 м (1H, CH), 7.20-7.39 м (5H, Ph); (лит. 1.46–1.90 (6H, m, C(4)H<sub>2</sub>, C(5)H<sub>2</sub>, C(6)H<sub>2</sub>), 2.08 (3H, s, COMe), 2.20 (3H, s, NMe), 2.51–2.64 (1H, m, C(3)H), 3.43 (1H, br s, OH), 3.60 (2H, AB system,  $J$  13.4, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.97–4.05 (1H, m, C(2)H), 5.15–5.23 (1H, m, C(1)H), 7.20–7.40 (5H, m, Ph) [124]).

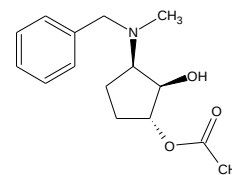
#### (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-гидроксициклогексилацетат (**34b**). Из

эпоксида **31b**, выход 95%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42-1.88 м (6H), 1.90 с (3H, COMe), 2.70 уш. с (1H, OH), 2.85-2.94 м (1H, CH), 3.72 д (2H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 3.81 д (1H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 4.03 т (1H, CH,  $J$  4.0 Гц), 4.95-5.03 м (1H, CH), 7.19-7.41 м (10H, Ph).



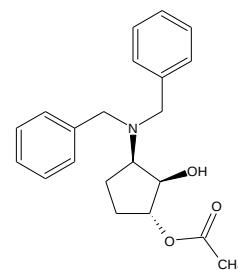
#### (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклопентилацетат (**37a**). Из

эпоксида **27a**, выход 90%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40-1.85 м (4H), 2.03 с (3H, COMe), 2.21 с (3H, NMe), 2.55-2.64 м (1H, CH), 3.30 уш. с (1H, OH), 3.57 д (2H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 3.96-4.05 м (1H, CH), 5.11-5.18 м (1H, CH), 7.20-7.40 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 264.15  $[M]^+$ .

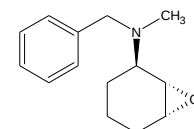




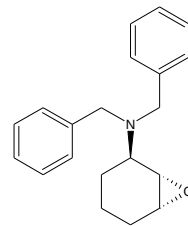
(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-гидроксициклопентилацетат (**37b**). Из эпоксида **31a**, выход 92%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42-1.83 м (4H), 1.89 с (3H, COMe), 2.74 уш. с (1H, OH), 2.88-2.96 м (1H, CH), 3.70 д (2H, Вн,  $J$  13.5 Гц), 3.83 д (1H, Вн,  $J$  13.4 Гц), 3.98-4.05 м (1H, CH), 4.97-5.08 м (1H, CH), 7.18-7.42 м (10H, Ph); (лит. 1.49-1.60 (1H, m, C(5) $H_A$ ), 1.68-1.80 (1H, m, C(4) $H_A$ ), 1.90-1.99 (1H, m, C(4) $H_B$ ), 2.05 (3H, s, COMe), 2.37 (1H, dddd,  $J$  14.3, 9.4, 7.3, 2.4, C(5) $H_B$ ), 3.24 (1H, ddd,  $J$  10.9, 6.8, 4.4, C(3)H), 3.66 (1H, s, OH), 3.74 (4H, AB system,  $J_{AB}$  14.3, N(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 4.04 (1H, app d,  $J$  4.4, C(2)H), 5.02 (1H, ddd,  $J$  7.3, 4.4, 1.3, C(1)H), 7.24-7.37 (10H, m, Ph) [124]).



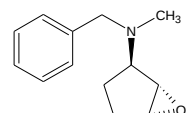
(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-(бензил(метил)амино)-циклогексан (**36a**). Ацетат **34a** (60.0 г, 0.22 моль) и триэтиламин (65.6 г, 0.65 моль) растворяли в безводном дихлорметане (400 мл) и прикапывали метансульфонилхлорид (30.0 г, 0.26 моль) при -10 °С при перемешивании. После выдержки 1 ч реакционную массу промывали водой (200 мл), органический слой отделяли, сушили сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси метанол:ТГФ (200 мл, 7:3 v/v) и добавляли карбонат калия (60.8 г, 0.44 моль). После выдержки 1 ч реакционную массу концентрировали в вакууме, остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и промывали водой (200 мл). Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 4:1 v/v). Выход 22.5 г (47%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.18-1.36 м (2H), 1.42-1.52 м (2H), 1.61-1.73 м (2H), 2.10 д (1H, CH,  $J$  14.7 Гц), 2.31 с (3H, NMe), 2.93 д.д. (1H, CH,  $J$  10.6, 6.1 Гц), 3.17-3.22 м (1H, CH), 3.64 д (1H, Вн,  $J$  13.5 Гц), 3.72 д (1H, Вн,  $J$  13.5 Гц), 7.22-7.40 м (5H, Ph); (лит. 1.18–1.36, 1.43–1.52, 1.61–1.76, 2.06–2.15 (6H, m, C(4) $H_2$ , C(5) $H_2$ , C(6) $H_2$ ), 2.30 (3H, s, NMe), 2.89–2.97 (1H, m, C(3)H), 3.19–3.26 (2H, m, C(1)H, C(2)H), 3.69 (2H, AB system,  $J$  13.3, NCH<sub>2</sub>Ph), 7.23–7.39 (5H, m, Ph) [124]).  $m/z$  (APCI) 218.11  $[M]^+$ .



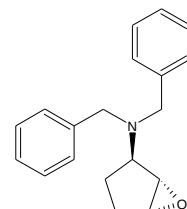
(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-(дибензиламино)-циклогексан (**36b**). Из ацетата **34b**, выход 56%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.15-1.36 м (2H), 1.40-1.60 м (2H), 1.74-1.85 м (1H), 2.03-2.12 м (1H), 3.01-3.07 м (1H, CH), 3.21-3.26 м (1H, CH), 3.27-3.32 м (1H, CH), 3.60 д (1H, Вп,  $J$  14.0 Гц), 3.75 д (1H, Вп,  $^2J$  14.0 Гц), 7.19-7.40 м (10H, Ph).  $m/z$  (APCI) 294.21  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-(бензил(метил)амино)-циклопентан (**39a**). Из ацетата **37a**, выход 62%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.72-1.83 м (1H), 1.89-1.98 м (1H), 2.04-2.11 м (1H), 2.18-2.25 м (1H), 2.42 с (3H, NMe), 3.42 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  7.1 Гц), 3.47 д (1H, Вп,  $J$  13.3 Гц), 3.49-3.52 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.57-3.60 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.62 д (1H, Вп,  $J$  13.4 Гц), 7.20-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 204.20  $[M]^+$ .

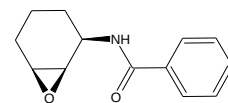


(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-1,2-эпокси-3-(дибензиламино)-циклопентан (**39b**). Из ацетата **37b**, выход 62%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26-1.40 м (1H), 1.71-1.89 м (3H), 3.26 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  8.2 Гц), 3.42 с (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.44 д (2H, Вп,  $J$  13.8 Гц), 3.52 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.62 д (2H, Вп,  $J$  13.8 Гц), 7.17-7.39 м (10H, Ph); (лит. 1.44-1.56 (1H, m,  $\text{C}(4)H_A$ ), 1.75-1.84 (1H, m,  $\text{C}(5)H_A$ ), 1.89-1.96 (1H, m,  $\text{C}(4)H_B$ ), 2.01-2.09 (1H, m,  $\text{C}(5)H_B$ ), 3.44 (2H, d,  $J$  13.7,  $\text{N}(\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph})_2$ ), 3.47 (1H, app d,  $J$  2.1, CH), 3.50 (1H, app d,  $J$  7.9, CH), 3.54-3.56 (1H, m, CH), 3.73 (2H, d,  $J$  13.7,  $\text{N}(\text{CH}_A\text{H}_B\text{Ph})_2$ ), 7.23-7.42 (10H, m, Ph) [124]).  $m/z$  (APCI) 280.15  $[M]^+$ .



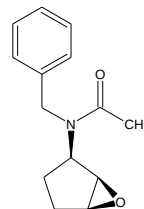
### 7.3.3. Синтез эпоксидов, содержащих амидную группу

*N*-[(1*RS*,2*RS*,6*SR*)-7-оксабицикло[4.1.0]гепт-2-ил]бензамид (**1-202**). К раствору алкена **1-201** (1.00 г, 5.0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли гидрокарбонат натрия (0.84 г, 10.0 ммоль) и *m*-CPBA (1.73 г, 10.0 ммоль). После выдержки 8 ч избыток *m*-CPBA нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл) и разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната

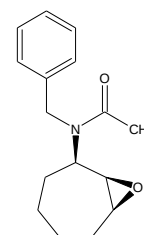


натрия (50 мл). Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 0.70 г (64%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29-1.71 м (4H), 1.82-1.95 м (2H), 3.30-3.37 м (2H, CH), 4.54-4.64 м (1H, CH), 6.44 с (1H), 7.37-7.54 м (3H, Ph), 7.75-7.81 м (2H, Ph); (лит. 1.25-1.69 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.91 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.27-3.33 (m, 2H, CH), 4.55-4.64 (m, 1H, CH), 7.35-7.52 (m, 3H, Ph), 7.76-7.80 (m, 2H, Ph) [108]).  $m/z$  (APCI) 218.02  $[M]^+$ .

*N*-бензил-*N*-[(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]ацетамид (**40a**). К раствору эпоксида **27b** (0.95 г, 5.0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при перемешивании добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) и уксусный ангидрид (0.51 г, 5.0 ммоль). После выдержки 1ч органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 0.92 г (80%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14-1.29 м (1H), 1.55-1.71 м (2H), 1.74-1.85 м (1H), 2.06 с (3H, COMe), 3.16-3.25 м (1H, CH), 3.30-3.39 м (1H, CH), 4.71 с (2H, Bn), 5.11 т (1H, CH,  $J$  8.8 Гц), 7.18-7.39 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 232.00  $[M]^+$ .

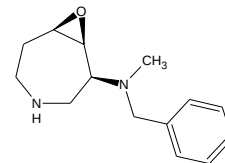


*N*-бензил-*N*-[(1*RS*,2*RS*,7*SR*)-8-оксабицикло[5.1.0]окт-2-ил]ацетамид (**40b**). Синтезирован из эпоксида **29b**, выход 1.00 г (77%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23-1.61 м (4H), 1.66-1.84 м (3H), 1.92-2.00 м (1H), 2.05 с (3H, COMe), 3.63 д.д.д (1H, CH,  $J$  11.5, 9.3, 3.7 Гц), 3.90-3.97 м (1H, CH), 4.07 д (1H, Bn,  $J$  15.4 Гц), 4.78 д (1H, Bn,  $J$  15.4 Гц), 5.14 д.д (1H, CH,  $J$  11.8, 3.2 Гц), 7.20-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 260.00  $[M]^+$ .



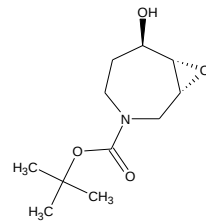
### 7.3.4. Эпоксидирование 4-замещенных 2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепинов

(1SR,2SR,7RS)-N-бензил-N-метил-8-окса-4-азабипцикло[5.1.0]октан-2-амин (**43**). К раствору соединения **20a** (0.85 г, 2.7 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) при перемешивании добавляли моногидрат толуолсульфокислоты (1.03 г, 5.4 ммоль).

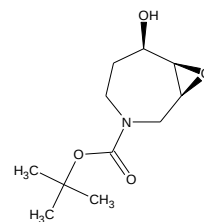


Перемешивание продолжали 30 мин, затем добавляли порциями *m*-CPBA (0.56 г, 3.2 ммоль). После выдержки 20 ч избыток *m*-хлорнадбензойной кислоты нейтрализовывали 1 мл насыщенного водного раствора сульфита натрия, затем с помощью насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия доводили pH реакционного раствора до 8.0. Органический слой отделяли и к раствору добавляли при перемешивании DBU (0.41 г, 2.7 ммоль), выдерживали при комнатной температуре 1 ч. Реакционную массу промывали водой (3×50 мл), органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. К раствору добавляли трифторуксусную кислоту (1.85 г, 16.2 ммоль), реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 ч. Реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором карбоната калия (30 мл). Водный слой отделяли и обрабатывали этилацетатом (5×20 мл), объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия. Растворитель упаривали. Выход 0.30 г (52%). Желтоватые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.01 д.д.д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $J$  15.9, 12.4, 3.9 Гц), 2.32 д.д.д (1H,  $\text{C}^6\text{H}_2$ ,  $J$  15.4, 6.1, 4.3 Гц), 2.40 с (3H, NMe), 2.50 уш.с (1H), 2.63-2.72 м (1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.77 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  12.8, 10.9 Гц), 2.95 д.т (1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J$  13.6, 3.5 Гц), 3.12 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ,  $J$  12.9, 3.2 Гц), 3.18 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  3.3 Гц), 3.12-3.21 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.40 д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  4.7 Гц), 3.71 д (1H, Bn,  $J$  13.6 Гц), 3.84 д (1H, Bn,  $J$  13.6 Гц), 7.21-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 31.2 ( $\text{C}^6$ ), 38.6 (NCH<sub>3</sub>), 44.98 ( $\text{C}^7$ ), 45.5 ( $\text{C}^2$ ), 52.4 ( $\text{C}^5$ ), 58.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 58.7 ( $\text{C}^4$ ), 64.9 ( $\text{C}^3$ ), 68.9 ( $\text{C}^3$ ), 127.0, 128.4, 128.7 и 135.8 (Ph).  $m/z$  (APCI) 233.17 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Найдено  $m/z$  (ESI) 233.1643 [ $M+\text{H}$ ]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $M$  233.1648.

*трет-Бутил-(1RS,6RS,7SR)-6-гидрокси-8-окса-3-азабицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилат (122a).* К раствору алкена **121** (2.13 г, 10.0 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при перемешивании добавляли гидрокарбонат натрия (1.68 г, 20.0 ммоль) и *m*-CPBA (2.46 г, 20.0 ммоль). После выдержки 8 ч избыток *m*-CPBA нейтрализовывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (20 мл) и разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (100 мл). Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 3:1 v/v). Выход 1.40 г (61%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.47-1.72 м (2H), 2.33-2.45 м (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.97 т (1H, CH,  $J$  4.3 Гц), 3.05 д (1H, CH,  $J$  4.6 Гц), 3.11-3.30 м (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.54 д (1H, CH,  $J$  13.4 Гц), 3.92-4.25 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.97 д (1H, OH,  $J$  4.7 Гц).  $m/z$  (APCI) 230.12  $[M]^+$ .

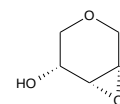


*трет-Бутил-(1SR,6RS,7RS)-6-гидрокси-8-окса-3-азабицикло[5.1.0]октан-3-карбоксилат (122b).* Выход 0.23 г (10%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (9H, *t*-BuCOO), 1.56-1.65 м (2H), 2.96 т (1H, CH,  $J$  4.7 Гц), 3.07 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 4.3 Гц), 3.11-3.27 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.44-3.73 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.04 с (1H, CH), 5.05 д (1H, OH,  $J$  4.9 Гц).  $m/z$  (APCI) 230.11  $[M]^+$ .



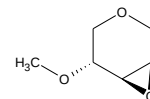
### 7.3.5. Эпоксидирование 3-замещенных 3,6-дигидро-2H-пиранов

*(1S,5R,6R)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ол (45).* К раствору алкена **26** (10.0 г, 100 ммоль) в дихлорметане (300 мл) при перемешивании добавляли гидрокарбонат натрия (12.7 г, 150 ммоль) и *m*-CPBA (40.8 г, 150 ммоль). После выдержки 12 ч избыток *m*-CPBA нейтрализовывали сульфитом натрия (10 г, 80 ммоль). Реакционную массу фильтровали, осадок промывали дихлорметаном (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле

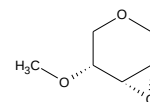


(элюент – этилацетат). Выход 10.9 г (94%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.94-3.02 м (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.29-3.32 м (1H, CH), 3.33-3.41 м (2H), 3.57 д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  13.3 Гц), 3.82-3.91 м (2H), 5.01 с (1H, OH).

(1*R*,5*R*,6*R*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан (48). Из алкена 46, выход 52%, содержит примесь эпоксида 47. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.12-3.16 м (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.21-3.26 м (2H), 3.36 с (3H, MeO), 3.24-3.46 м (1H, CH), 3.53 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  11.7, 4.3 Гц), 3.75-3.83 м (2H).

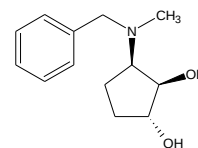


(1*S*,5*R*,6*S*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан (47). К раствору эпоксида 45 (12.0 г, 103 ммоль) в безводном диметилформамиде (100 мл) при перемешивании добавляли оксид серебра (I) (24.0 г, 103 ммоль) и метилиодид (43.9 г, 309 ммоль). После выдержки 12 ч реакционную массу разбавляли дихлорметаном (100 мл) и водой (100 мл). Смесь фильтровали через слой целита, осадок промывали дихлорметаном (2×50 мл). Органический слой промывали водой (3×100 мл) и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 13.1 г (98%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.08 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  11.0, 8.3 Гц), 3.35 с (3H, MeO), 3.40 т (1H, CH,  $J$  3.8 Гц), 3.47-3.53 м (2H), 3.62 д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  13.2 Гц), 3.64-3.68 м (1H, CH), 3.83-3.88 м (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).



#### 7.4. Реакции раскрытия эпоксидов в условиях кислотного катализа

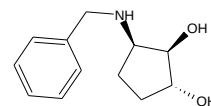
Общая методика раскрытия эпоксидов водой на примере (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]циклопентан-1,2-диола (49а).



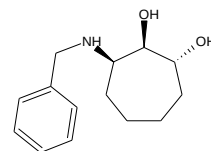
Эпоксид 27а (81.3 г, 0.4 моль) растворяли в ТГФ (270 мл). При перемешивании добавляли 3М водный раствор серной кислоты (270 мл, 0.8 моль). Реакционную массу выдерживали при 60 °С в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором карбоната калия (200 мл) и разбавляли этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали водой (2×100 мл), органический слой сушили сульфатом натрия и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 52.1 г (59%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51-1.62 м (1H), 1.69-1.81 м (1H), 1.95-2.05 м (1H), 2.28-2.41 м (1H), 2.37 с (3H, NMe), 2.92-3.00 м (1H, CH), 3.58 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.63 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.95 д (1H, CH,  $J$  4.0 Гц), 4.26 д.д (1H, CH,  $J$  6.5, 3.0 Гц), 7.23-7.35 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 222.15  $[M]^+$ .

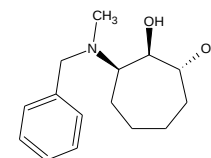
(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диол (**49b**). Из эпоксида **27b**, выход 64%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.45-1.78 м (4H), 1.70 уш.с (1H, NH), 3.84-3.97 м (2H, Bn), 4.14-4.23 м (1H, CH), 4.30-4.49 м (2H, CH), 4.73 д (2H, OH,  $J$  8.8 Гц), 7.07-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 208.17  $[M]^+$ .



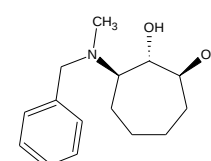
(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензиламино]циклогептан-1,2-диол (**101a**). Из эпоксида **29b**, выход 46%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.75 м (9H), 2.82 д (1H, CH,  $J$  8.5 Гц), 3.57 д (1H, CH,  $J$  5.7 Гц), 3.60 с (1H, CH), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.76 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.35 с (2H, OH), 7.18-7.40 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 236.17  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-1,2-циклогептандиол (**105a**). Из эпоксида **29a**, выход 72%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.97 д.д (1H,  $J$  23.7, 11.5 Гц), 1.23 д.д (1H,  $J$  24.5, 11.3 Гц), 1.29-1.38 м (1H), 1.42-1.51 м (1H), 1.52-1.75 м (4H), 2.05 с (3H, NMe), 2.23 с (1H, OH), 2.27 с (1H, OH), 2.93 д.т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  11.9, 6.0 Гц), 3.41 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.51 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.63-3.70 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.74 т.д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  9.1 Гц, 2.2 Гц), 7.17-7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 23.8 ( $\text{C}^4$ ), 25.6 ( $\text{C}^5$ ), 27.4 ( $\text{C}^6$ ), 36.5 ( $\text{C}^7$ ), 38.6 (NCH<sub>3</sub>), 60.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.3 ( $\text{C}^3$ ), 72.9 ( $\text{C}^1$ ), 75.4 ( $\text{C}^2$ ), 128.0, 129.0, 129.3 и 138.8 (Ph).  $m/z$  (APCI) 250.16  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 250.1794  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $M$  250.1802.



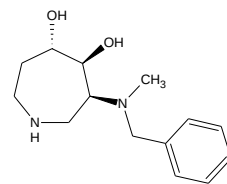
(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-3-[бензил(метил)амино]-1,2-циклогептандиол (**115a**). Выход 64%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.55-0.64 м (2H), 0.66-0.71 м (1H), 0.79 д.д (1H,  $J$  18.9, 10.0 Гц), 0.84-0.92 м (2H), 0.95-1.10 м (2H), 1.39 с (3H, NMe), 1.67 т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  9.4



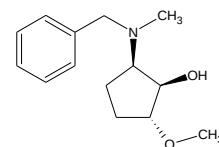
Гц), 2.54 д-д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 9.2, 6.7 Гц), 2.59-2.67 м (1H, C<sup>1</sup>H), 2.73 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 2.96 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 3.55 д (1H, OH, *J* 3.2 Гц), 3.78 с (1H, OH), 6.49-6.65 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.8 (C<sup>4</sup>), 21.3 (C<sup>5</sup>), 24.6 (C<sup>6</sup>), 30.5 (C<sup>7</sup>), 35.9 (NCH<sub>3</sub>), 57.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.7 (C<sup>3</sup>), 74.6 (C<sup>1</sup>), 76.3 (C<sup>2</sup>), 126.6, 128.0, 128.5 и 139.2 (Ph). *m/z* (APCI) 250.16 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 250.1795 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 250.1802.

(3*RS*,4*RS*,5*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-азепандиол

(120). Соединение **43** (0.15 г, 0.67 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл). При перемешивании добавляли (0.76 г, 6.70 ммоль) трифторуксусной кислоты, реакционную смесь кипятили в течение 8 ч. После охлаждения реакционную смесь нейтрализовывали насыщенным водным раствором карбоната калия (40 мл). Водный слой отделяли и обрабатывали этилацетатом (5×20 мл), объединенные органические экстракты сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Выход 0.07 г (41%). Желтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.53 д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, *J* 14.4 Гц), 1.83 д-д (1H, C<sup>6</sup>H<sub>2</sub>, *J* 14.4, 11.0 Гц), 2.18 с (3H, NMe), 2.52-2.61 м (1H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 2.63-2.73 м (1H, C<sup>7</sup>H<sub>2</sub>), 2.82 д-д (1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>, *J* 12.3, 6.4 Гц), 2.90-3.00 м (1H, C<sup>2</sup>H<sub>2</sub>), 3.24 уш.с (1H, NH), 3.24 д-д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>*J* 9.8, 6.5 Гц), 3.57 д (1H, Bn, <sup>2</sup>*J* 13.9 Гц), 3.71 д (2H, Bn, <sup>2</sup>*J* 13.9 Гц), 3.78 д (1H, C<sup>5</sup>H, <sup>3</sup>*J* 5.1 Гц), 4.52 уш.с (2H, 2OH), 7.09-7.41 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 35.4 (C<sup>6</sup>), 38.3 (NCH<sub>3</sub>), 41.1 (C<sup>7</sup>), 44.9 (C<sup>2</sup>), 57.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 58.7 (C<sup>3</sup>), 69.3 (C<sup>5</sup>), 73.1 (C<sup>4</sup>), 127.6 (Ph). *m/z* (APCI) 251.16 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 251.1754 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 251.1754.



Общая методика раскрытия эпоксидов метанолом на примере (1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-метоксициклопентанола (**50a**). К раствору эпоксида **27a** (45.0 г, 0.22 моль) в абсолютном метаноле (300 мл) при интенсивном перемешивании добавляли по каплям трифторметансульфоновую кислоту (10.5 г, 0.07 моль). Реакционную смесь выдерживали при 60 °С в течение 3 ч. Реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30

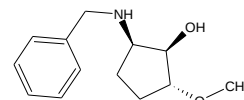




мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат =4:1 v/v). Выход 34.0 г (65%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.55-1.66 м (1H), 1.67-1.78 м (1H), 1.91-2.00 м (1H), 2.21 с (3H, NMe), 2.23-2.32 м (1H), 2.84 д.д. (1H, CH,  $J$  11.0, 6.9, 4.5 Гц), 3.38 с (3H, OMe), 3.57 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.65 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.74 д.д. (1H, CH,  $J$  7.0, 4.1 Гц), 4.05 д (1H, CH,  $J$  4.3 Гц), 7.24-7.36 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 236.21  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензиламино]-5-метоксициклопентанол (**50b**).

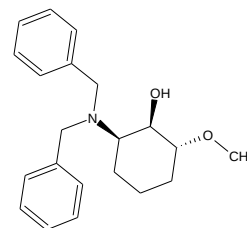
Из эпоксида **27b**, выход 67%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28-1.47 м (2H), 1.67-1.80 м (1H), 1.87-2.10 м (3H), 2.93 д.д (1H, CH,  $J$  12.1, 7.0 Гц), 3.21 с (3H, OMe), 3.55 д.д (1H, CH,  $J$  4.8, 2.4 Гц), 3.67 д (1H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 3.72 д (1H, Bn,  $J$  13.9 Гц), 3.77-3.83 м (1H, CH), 4.61 с (1H, OH), 7.17-7.35 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 222.19  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(дибензиламино)-6-метоксициклогексанол

(**91a**). Из эпоксида **1-252**, выход 79%. Бесцветное масло.

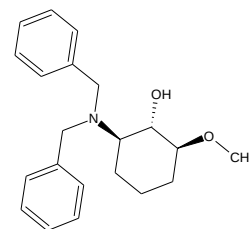
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22-1.37 м (1H), 1.42-1.66 м (4H), 1.70-1.84 м (1H), 2.70 д.д (1H, CH,  $J$  9.7, 2.4 Гц), 3.07 с (3H, OMe), 3.24 д.д (1H, CH,  $J$  6.2, 2.8 Гц), 3.65 д (2H, Bn,  $J$  14.4 Гц), 3.92 д (2H, Bn,  $J$  14.4 Гц), 4.11 с (1H, CH), 4.61 д (1H, OH,  $J$  4.5 Гц), 7.14-7.40 м (10H, Ph).  $m/z$  (APCI) 325.24  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-(дибензиламино)-6-метоксициклогексанол

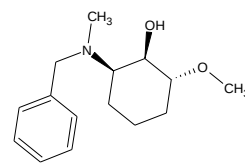
(**92a**). Из эпоксида **36b**, выход 75%. Бесцветное масло. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.92-1.06 м (2H), 1.19-1.31 м (1H), 1.59-1.66 м (1H), 1.70-1.80 м (1H), 1.84-1.90 м (1H), 2.27-2.36 м (1H, CH), 2.72-2.82 м (1H, CH), 3.28 с (3H, OMe), 3.36-3.43 м (1H, CH), 3.51 д (2H, Bn,  $J$  13.8 Гц), 3.81 д (2H, CH<sub>2</sub>Ph,  $J$  13.8 Гц), 4.03 д (1H, OH,  $J$  1.5 Гц), 7.15-7.36 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.3, 24.0, 29.1, 53.5, 56.8, 61.6, 74.1, 83.7, 126.7, 128.1, 128.5, 140.2.  $m/z$  (APCI) 325.24  $[M]^+$ .



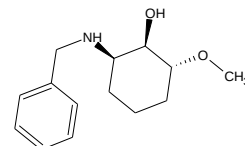
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-метоксициклогексанол (93a). Из

эпоксида **28a**, выход 83%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31-1.71 м (6H), 2.20 с (3H, NMe), 2.56 д.д (1H, CH,  $J$  10.5, 2.8 Гц), 3.19 с (3H, OMe), 3.29 д (1H, CH,  $J$  2.6 Гц), 3.62 д (1H, Bn,  $J$  12.8 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 4.01 с (1H, CH), 4.36 уш.с (1H, OH), 7.16-7.33 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 250.04  $[M]^+$ .



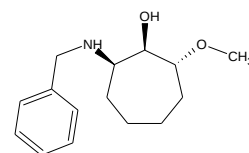
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-метоксициклогексанол (94a).

Из эпоксида **28b**, выход 62%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24-1.54 м (5H), 1.58-1.72 м (1H), 2.71-2.78 м (1H, CH), 3.22 с (3H, OMe), 3.30-3.36 м (1H, CH), 3.68-3.72 м (1H, CH), 3.75 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.79 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.69 уш.с (1H, OH), 4.36 уш.с (1H, OH), 7.18-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 235.12  $[M]^+$ .



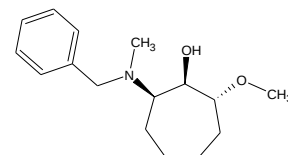
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-[бензиламино]-7-метоксициклогептанол

(101b). Из эпоксида **29b**, выход 57%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29-1.77 м (8H), 1.82 с (1H), 2.68 д (1H, CH,  $J$  9.1 Гц), 3.21 д.д. (1H, CH,  $J$  10.4, 5.1 Гц), 3.26 с (3H, OMe), 3.67 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 3.71 д (1H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 3.73-3.76 м (1H, CH), 4.48 с (1H, OH), 7.17-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 250.17  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-7-метоксицикло-

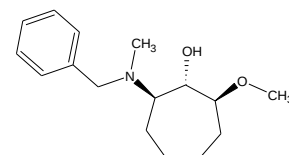
гептанол (105b). Из эпоксида **29a**, выход 88%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.36-1.63 м (6H), 1.71-1.80 м (1H), 1.88-1.99 м (1H), 2.15 с (3H, NMe), 2.71-2.77 м (1H, CH), 3.21 с (3H, OMe), 3.23-3.26 м (1H, CH), 3.60 д.д (2H, Bn,  $J$  13.3, 5.3 Hz), 4.11 т (1H, CH,  $J$  4.0 Hz), 4.58 д (1H, OH,  $J$  4.6 Hz), 7.15-7.31 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.2, 22.4, 25.9, 28.7, 39.0, 56.3, 58.2, 60.9, 72.2, 82.5, 126.6, 128.1, 128.5, 140.9.  $m/z$  (APCI) 264.16  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 264.1954  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $M$  264.1958.



(1*SR*,2*RS*,7*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-7-

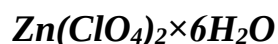
метоксициклогептанол (115a). Из эпоксида **30a**, выход 86%.

Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.31 м (2H), 1.33-1.42

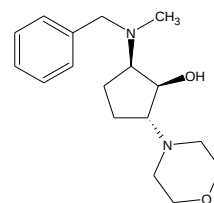


м (1H), 1.46-1.58 м (2H), 1.62-1.74 м (2H), 1.77-1.85 м (1H), 2.09 с (3H, NMe), 2.43 т (1H, CH,  $J$  9.0 Hz), 3.10-3.15 м (1H, CH), 3.21 с (3H, OMe), 3.40-3.42 м (1H, CH), 3.42 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Hz), 3.65 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Hz), 4.50 с (1H, OH), 7.19-7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.0, 22.5, 26.0, 27.0, 36.0, 56.5, 57.2, 65.4, 74.9, 84.9, 126.8, 128.2, 128.7, 139.2.  $m/z$  (APCI) 264.20  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 264.1949  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $M$  264.1958.

### 7.5. Реакции раскрытия эпоксидов $N$ -нуклеофилами в присутствии



Общая методика раскрытия эпоксидов аминами на примере (1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-морфолин-4-илициклопентанола (**51a**). К смеси эпоксида **27a** (1.0 г, 5.0 ммоль) и морфолина (0.6 г, 6.5 ммоль) добавляли гексагидрат перхлората цинка (II) (0.2 г, 0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 100 °С под атмосферой аргона в течение 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли дихлорметаном (30 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (3×30 мл), органический слой сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 2:1 v/v). Выход 1.1 г (76%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25-1.38 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.51-1.64 м (1H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 1.75-1.88 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.10 с (3H, NMe), 2.32-2.39 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.43-2.46 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 2.47-2.50 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.55 д.т (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  12.2, 6.1 Гц), 3.47 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.55 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  4.6 Гц), 3.64 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.90 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  4.9 Гц), 4.05 с (1H, OH), 7.18-7.34 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 25.5 ( $\text{C}^4$ ), 26.4 ( $\text{C}^3$ ), 39.2 (NCH<sub>3</sub>), 51.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 59.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 67.4 ( $\text{C}^2$ ), 71.2 ( $\text{C}^1$ ), 73.8 ( $\text{C}^5$ ), 126.3, 127.8, 128.2 (Ph).  $m/z$  (APCI) 291.13  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 291.2071  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  291.2067.



(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-

[бензил(метил)амино]циклопентанол (**51c**). Из эпоксида

**27a**, выход 44%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),

$\delta$ , м.д.: 1.28-1.39 м (1H), 1.50-1.63 м (1H), 1.75-1.90 м (2H),

1.96 с (3H, OMe), 2.10 с (3H, NMe), 2.25-2.44 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 2.46-2.49 м (1H,

C<sup>5</sup>H), 2.51-2.59 м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.34-3.42 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.47 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.64

д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.90 д (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  5.0 Гц), 4.08 с (1H, OH), 7.18-7.33 м (5H,

Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 26.0, 26.5, 40.8, 45.6, 50.5, 51.1,

59.2, 67.6, 71.6, 73.6, 126.6, 127.9, 128.5, 138.9, 167.8.  $m/z$  (APCI) 332.17 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

Найдено  $m/z$  (ESI) 332.2334 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено,  $M$  332.2333.

4-{(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксицикло-

пентил}пиперазин-2-он (**51e**). Из эпоксида **27a**, выход 51%.

Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.30-

1.42 м (1H), 1.55-1.68 м (1H), 1.79-1.95 м (2H), 2.13 с (3H, NMe), 2.52-2.64 м (2H,

NCH<sub>2</sub>), 2.68-2.77 м (1H, CH), 3.00 д (2H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  2.7 Гц), 3.09-3.19 м (2H, NCH<sub>2</sub>),

3.41-3.47 м (1H, CH), 3.50 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.67 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.93 д

(1H, CH,  $J$  4.5 Гц), 4.16 с (1H, OH), 7.21-7.35 м (5H, Ph), 7.60 с (1H, NHCO).  $m/z$

(APCI) 304.17 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-пирролидин-1-илциклопентанол (**51f**). Из

эпоксида **27a**, выход 59%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),

$\delta$ , м.д.: 1.49-1.62 м (1H), 1.65-1.74 м (1H), 1.77-1.82 м (4H), 1.86-1.94

м (1H), 2.00-2.11 м (1H), 2.18 с (3H, NMe), 2.55-2.67 м (5H), 2.82

д.т (1H, CH,  $J$  11.6, 5.9 Гц), 3.53 д (1H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 3.66 д (1H,

Bn,  $J$  13.1 Гц), 4.04 д (1H, CH,  $J$  5.2 Гц), 4.09 с (1H, OH), 7.21-7.35 м (5H, Ph).  $m/z$

(APCI) 275.17 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

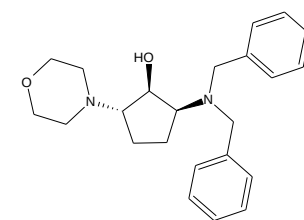
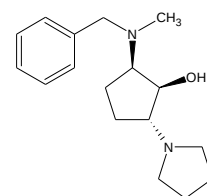
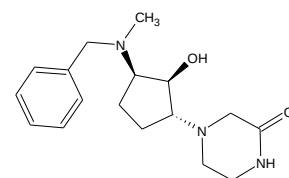
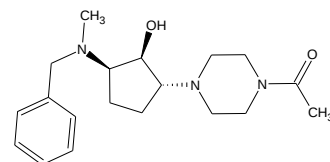
(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-(дибензиламино)-5-морфолин-4-

илциклопентанол (**52a**). Из эпоксида **31a**, выход 48%. Белые

кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.10-1.22 м

(1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 1.51-1.61 м (1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 1.63-1.69 м (1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 1.71-

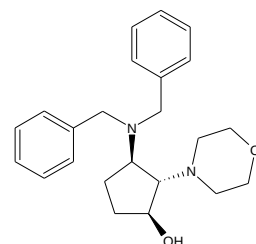
1.79 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.26-2.34 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.43-2.46 м (3H, C<sup>5</sup>H и CH<sub>2</sub>N), 2.80-2.87



м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.51 т (4H, CH<sub>2</sub>O, <sup>3</sup>J 4.6 Гц), 3.72 с (4H, Bn), 3.87 с (1H, C<sup>1</sup>H), 4.25 д (1H, OH, J 3.1 Гц), 7.15-7.35 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 26.6 (C<sup>4</sup>), 26.7(C<sup>3</sup>), 52.4 (CH<sub>2</sub>N), 55.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.1 (C<sup>2</sup>), 66.9 (CH<sub>2</sub>O), 72.6 (C<sup>1</sup>), 74.1 (C<sup>5</sup>), 127.0, 127.9, 128.3 (Ph). *m/z* (APCI) 367.22 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 367.2374 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 367.2380.

*(1SR,2SR,3RS)-3-(дибензиламино)-2-морфолин-4-*

*илициклопентанол (53a)*. Выход 24%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.45-1.61 м (3H), 1.69-1.81 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.30-2.38 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.39-2.46 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.60 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, J 7.1, 4.7 Гц), 3.02 к (1H, C<sup>3</sup>H, J 7.8 Гц), 3.19 с (2H,

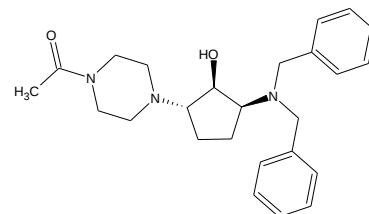


CH<sub>2</sub>O), 3.42 д (2H, Bn, J 13.8 Гц), 3.44 с (2H, CH<sub>2</sub>O), 3.78 д (2H, Bn, J 13.8 Гц), 3.88 д.д (1H, C<sup>1</sup>H, J 10.0, 5.0 Гц), 4.42 д (1H, OH, J 4.8 Гц), 7.15-7.39 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 20.2 (C<sup>5</sup>), 32.0(C<sup>4</sup>), 50.7 (CH<sub>2</sub>N), 53.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.8 (CH<sub>2</sub>O), 60.1 (C<sup>3</sup>), 70.4 (C<sup>1</sup>), 74.5 (C<sup>2</sup>), 126.2, 127.4, 128.1 (Ph). *m/z* (APCI) 367.31 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 367.2374 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 367.2380.

*(1SR,2RS,5RS)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-*

*(дибензиламино)циклопентанол (52d)*. Из эпоксида **31a**,

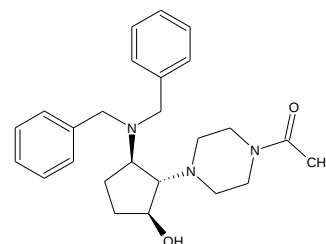
выход 43%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.11-1.23 м (1H), 1.50-1.62 м (1H), 1.63-1.71 м



(1H), 1.72-1.78 м (1H), 1.95 с (3H, OMe), 2.21-2.50 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 2.79-2.89 м (1H, C<sup>5</sup>H), 3.36 с (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.44 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, J 14.0, 7.1 Гц), 3.72 с (4H, Bn), 3.88 д.д (1H, C<sup>1</sup>H, J 6.0, 2.5 Гц), 4.25 д (1H, OH, J 26.5 Гц), 7.14-7.35 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 20.8, 25.4, 25.6, 40.8, 45.5, 51.1, 55.5, 64.2, 72.5, 73.4, 126.4, 127.9, 128.2, 139.9, 167.8 .*m/z* (APCI) 408.22 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 408.2641 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 408.2646.

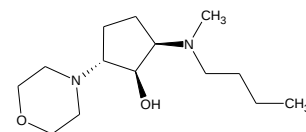
*(1SR,2SR,3RS)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-3-*

*(дибензиламино)циклопентанол (53d)*. Выход 21%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.44-1.62 м

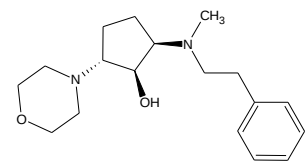


(3H), 1.68-1.82 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 1.94 с (3H, OCM<sub>3</sub>), 2.34 с (4H, CH<sub>2</sub>N), 2.65 с (1H, C<sup>2</sup>H), 3.01 с (1H, C<sup>3</sup>H), 3.12-3.34 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.41 д (2H, Bn, *J* 13.8 Гц), 3.78 д (2H, Bn, *J* 13.8 Гц), 3.85 с (1H, C<sup>1</sup>H), 4.45 с (1H, OH), 7.14-7.39 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 19.7 (C<sup>4</sup>), 19.9(C<sup>5</sup>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>N), 49.7 (CH<sub>2</sub>N), 53.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 59.8 (C<sup>3</sup>), 70.5 (C<sup>1</sup>), 73.9 (C<sup>2</sup>), 126.2, 127.5, 128.1 (Ph). *m/z* (APCI) 408.32 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 408.2651 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 408.2646.

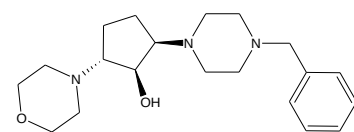
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бутил(метил)амино]-5-морфолин-4-илциклопентанол (**58a**). Из эпоксида **33d**, выход 63%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.87 т (3H, Me, *J* 7.3 Гц), 1.21-1.53 м (6H), 1.69-1.85 м (2H), 2.18 с (3H, NMe), 2.29-2.46 м (7H), 3.18 с (1H, CH), 3.54 т (4H, CH<sub>2</sub>O, *J* 4.6 Гц), 3.77 д (1H, CH, *J* 4.5 Гц), 3.91 с (1H, OH). *m/z* (APCI) 257.09 [M]<sup>+</sup>.



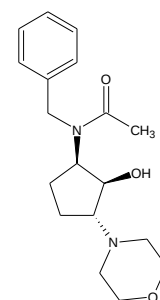
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[метил(2-фенилэтил)амино]-5-морфолин-4-илциклопентанол (**59a**). Из эпоксида **33e**, выход 63%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.25-1.35 м (1H), 1.40-1.52 м (1H), 1.70-1.84 м (2H), 2.30 с (3H, NMe), 2.32-2.54 м (6H, CH<sub>2</sub>N), 2.60-2.75 м (4H), 3.53 т (4H, CH<sub>2</sub>O, *J* 4.6 Гц), 3.71 с (1H, CH), 3.77 д (1H, OH, *J* 4.6 Гц), 7.18-7.40 м (5H, Ph). *m/z* (APCI) 305.16 [M]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(4-бензилтиперазин-1-ил)-5-морфолин-4-илциклопентанол (**60a**). Из эпоксида **33f**, выход 59%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.33-1.46 м (1H), 1.52-1.65 м (1H), 1.76-1.86 м (1H), 1.92-2.02 м (1H), 2.42-2.72 м (13H), 3.50 с (2H, Bn), 3.67 т (1H, CH, *J* 4.7 Гц), 3.72 т (4H, CH<sub>2</sub>O, *J* 4.6 Гц), 3.90 д (1H, CH, *J* 5.7 Гц), 7.17-7.38 м (5H, Ph). *m/z* (APCI) 346.20 [M]<sup>+</sup>.

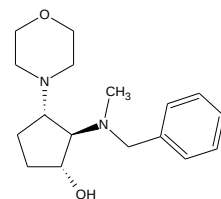


*N*-бензил-*N*-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-гидрокси-3-морфолин-4-илциклопентил]ацетамид (**61a**). Из эпоксида **40a**, выход 78%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.50-1.72 м (2H), 1.82-1.94 м (2H), 1.97 с (3H, COMe), 2.25-2.47 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.40-3.59 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.88-4.10 м (2H, CH), 4.20 д (1H, CH, *J* 9.8 Гц), 4.56 д (1H, Bn, *J* 14.0 Гц),

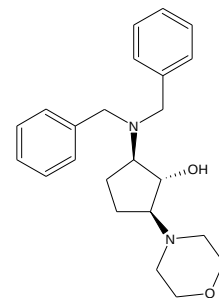


4.63 д (1H, Bn,  $J$  13.9 Гц), 5.02 с (1H, OH), 7.12-7.39 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 319.12  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-3-морфолин-4-илциклопентанол (**86a**). Из эпоксида **39a**, выход 84%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43-1.54 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.55-1.67 м (3H), 2.15 с (3H, NMe), 2.40-2.54 м (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.68 д.д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  14.7, 7.4 Гц), 2.84 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.0, 4.4 Гц), 3.54 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  4.6 Гц), 3.63 д.д (2H, Bn,  $J$  34.8, 13.6 Гц), 4.11 с (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.42 д (1H, OH,  $J$  3.1 Гц), 7.15-7.33 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 23.4 ( $\text{C}^5$ ), 32.2( $\text{C}^4$ ), 37.7 (NCH $_3$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 58.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.0 ( $\text{C}^3$ ), 66.1 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.1 ( $\text{C}^1$ ), 74.1 ( $\text{C}^2$ ), 126.1, 127.7, 128.5 (Ph).  $m/z$  (APCI) 291.28  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 291.2074  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  291.2067.



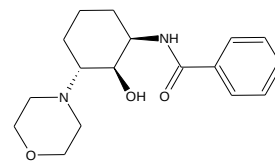
(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-2-[дибензилметиламино]-3-морфолин-4-илциклопентанол (**86b**). Из эпоксида **39b**, выход 80%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.41-1.51 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.52-1.59 м (2H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.60-1.70 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.40-2.27 т (4H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  4.5 Гц), 2.71 к (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  7.6 Гц), 2.92 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.3, 4.3 Гц), 3.36-3.47 м (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.57 д (2H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 3.73 д (2H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 4.18-4.27 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.48 д (1H, OH,  $J$  4.5 Гц), 7.14-7.40 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 22.8 ( $\text{C}^4$ ), 32.4( $\text{C}^5$ ), 50.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 54.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.2 ( $\text{C}^3$ ), 69.1 ( $\text{C}^2$ ), 79.5 ( $\text{C}^1$ ), 126.0, 127.4, 128.3 (Ph).  $m/z$  (APCI) 367.35  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 367.2373  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  367.2380. (1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-[дибензилметиламино]-5-морфолин-4-илциклопентанол (**87**). Выход 6%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40-1.66 м (4H), 2.33 д.д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  14.3, 7.3 Гц), 2.36-2.44 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.49-2.58 м (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.96 к (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  7.9 Гц), 3.53 т (4H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  4.6 Гц), 3.55 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.72 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.95 д.д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  13.6, 6.8 Гц), 4.46 д (1H, OH,  $J$  6.2 Гц), 7.13-7.38 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 23.5( $\text{CH}_2$ ), 50.7 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.0 ( $\text{C}^2$ ), 69.6 ( $\text{C}^5$ ), 74.9 ( $\text{C}^1$ ),



125.9, 127.4, 128.0 (Ph).  $m/z$  (APCI) 367.26  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 367.2378  $[M+H]^+$ .  $C_{23}H_{30}N_2O_2$ . Вычислено,  $M$  367.2380.

*N*-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-2-гидрокси-3-морфолин-4-

илициклогексил]бензамид (**90b**). Из эпоксида **1-202**, выход 72%.



Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.58

м (4H), 1.65-1.82 м (2H), 2.36-2.41 м (1H, CH), 2.44-2.52 м (4H,  $CH_2N$ ), 3.55-3.63 м (4H,  $CH_2O$ ), 3.86-3.91 м (1H, CH), 4.17-4.27 м (1H, CH), 4.56 д (1H, OH,  $J$  3.7 Гц), 7.39-7.52 м (3H, Ph), 7.62 д (1H, NH,  $J$  7.3 Гц), 7.80-7.86 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 305.12  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(дибензиламино)-6-морфолин-4-илициклогексанол (**91b**). Из

эпоксида **32**, выход 87%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1H$

(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29-1.38 м (2H), 1.42-1.49 м (1H), 1.55-1.69 м

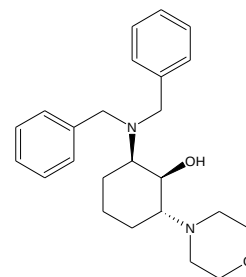
(2H), 1.73-1.84 м (1H), 1.97-2.04 м (2H,  $CH_2N$ ), 2.13-2.22 м (2H,

$CH_2N$ ), 2.84 д (1H, CH,  $J$  10.8 Гц), 3.07-3.16 м (2H,  $CH_2O$ ), 3.17-

3.28 м (2H,  $CH_2O$  и CH), 3.53 д (2H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 3.90 д (2H,

Bn,  $J$  14.0 Гц), 4.09 с (1H, CH), 4.50 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 7.12-7.39 м (10H, Ph).  $m/z$

(APCI) 381.28  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-(дибензиламино)-6-морфолин-4-илициклогексанол (**92b**). Из

эпоксида **36b**, выход 74%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1H$

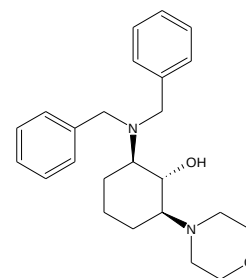
(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.91-1.16 м (2H), 1.18-1.34 м (1H), 1.55-1.80 м

(3H), 2.02-2.12 м (1H, CH), 2.33-2.46 м (3H), 2.55-2.63 м (2H,

$CH_2N$ ), 3.49-3.63 м (7H,  $CH_2O$ , Bn и CH), 3.85 д (2H, Bn,  $J$  14.0

Гц), 4.09 с (1H, CH), 3.92 с (1H, OH), 7.11-7.37 м (10H, Ph).  $m/z$

(APCI) 381.29  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-морфолин-4-

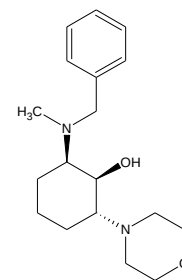
илициклогексанол (**93b**). Из эпоксида **28a**, выход 80%. Бесцветное

масло. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25-1.36 м (2H), 1.43-1.50

м (1H), 1.58-1.71 м (2H), 1.74-1.82 м (1H), 1.98-2.05 м (2H,  $CH_2N$ ), 2.10

с (3H, NMe), 2.14-2.25 м (2H,  $CH_2N$ ), 2.83 д (1H, CH,  $J$  9.7 Гц), 3.08-

3.16 м (2H,  $CH_2O$ ), 3.20-3.31 м (2H,  $CH_2O$  и CH), 3.54 д (1H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 3.92 д



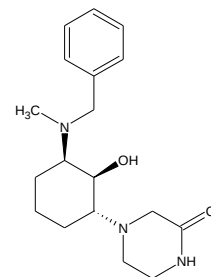


(1H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 4.05 с (1H, CH), 4.47 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 7.15-7.41 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 305.23  $[M]^+$ .

4-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексил]пиперазин-2-он

(**93i**). Из эпоксида **28a**, выход 69%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.50-1.63 м (2H), 1.80-1.95 м (3H), 1.97-2.08 м (1H), 2.13 с (3H, NMe), 2.46-2.57 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.70-2.76 м (1H, CH), 2.97 д (2H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  3.1 Гц), 3.11-3.18 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 3.60-3.66 м (1H, CH), 3.51 д (2H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.92 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.95 д (1H, CH,  $J$  4.9 Гц), 4.24 с (1H, OH), 7.19-7.38 м (5H, Ph), 7.61 с (1H, NHCO).  $m/z$  (APCI) 318.24  $[M]^+$ .

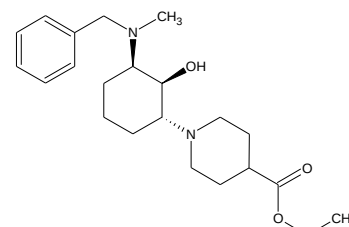


1-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-

гидроксициклогексилпиперидин-4-илэтилкарбоксилат

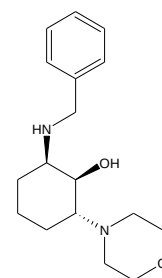
(**93j**). Из эпоксида **28a**, выход 75%. Желтое масло. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16 т (3H,  $J$  7.1 Гц), 1.32-1.51 м (6H), 1.62-1.78 м (4H), 1.84-1.92 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 1.96-2.05 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 2.21 с (3H, NMe), 2.23-2.29 м (1H, CH), 2.69-2.77 м (2H, CH), 2.78-2.85 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 д (1H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 3.72 д (1H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 4.08 с (1H, CH), 3.99-4.08 м (3H), 4.21 д (1H, OH,  $J$  2.6 Гц), 7.13-7.31 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 375.32  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-морфолин-4-илциклогексанол (**94b**). Из эпоксида

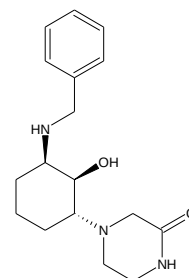
**28b**, выход 66%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20-1.28 м (2H), 1.30-1.40 м (2H), 1.56-1.77 м (2H), 2.31-2.39 м (3H), 2.43-2.48 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.80 т.д (1H, CH,  $J$  8.0, 5.7 Гц), 3.49-3.57 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 3.74 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 3.81 т (1H, CH,  $J$  5.2 Гц), 4.51 уш.с (1H, OH), 7.17-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 291.18  $[M]^+$ .



4-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)-2-гидроксициклогексил]-

пиперазин-2-он (**94g**). Из эпоксида **28b**, выход 52%. Желтое масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.12-1.25 м (2H), 1.29-1.37 м (1H), 1.50-1.72 м (3H), 1.88 с (1H, NH), 2.52-2.60 м (1H, CH), 2.64-2.73 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.91 д.д (1H, CH,  $J$  9.2, 3.6 Гц), 2.97-3.12 м (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.54-



3.63 м (2H, CH и Bn), 3.73 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.22 с (1H, OH), 7.16-7.35 м (5H, Ph), 7.50 с (1H, NHCO).  $m/z$  (APCI) 304.20  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-(бензиламино)-

циклогексанол (**94i**). Из эпоксида **28b**, выход 60%. Коричневое

масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.11-1.38 м (3H), 1.50-

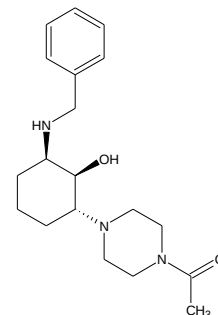
1.74 м (3H), 1.88 с (1H), 1.94 с (3H, OMe), 2.28-2.44 м (2H,

CH<sub>2</sub>N), 2.50-2.60 м (2H, CH<sub>2</sub>N), 2.68 т.д (1H, CH,  $J$  10.1, 3.6 Гц),

2.96 д (1H, CH,  $J$  3.2 Гц), 3.37 уш.с (4H, CH<sub>2</sub>N), 3.55 д (1H, CH,  $^3J$

8.8 Гц), 3.60 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.74 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.13 с (1H, OH), 7.13-

7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 332.26  $[M]^+$ .



1-(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-

гидроксициклогексилпиперидин-4-илэтилкарбоксилат (**95e**).

Из эпоксида **36a**, выход 68%. Желтое масло. Спектр ЯМР

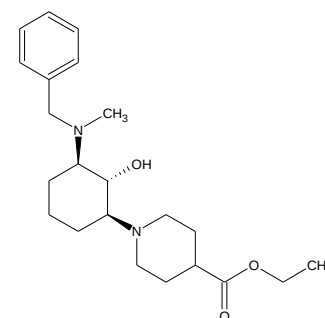
$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.78-0.92 м (1H), 1.04-1.20 м (4H),

1.45-1.90 м (10H), 2.12-2.25 м (3H, CH), 2.27 с (3H, NMe),

2.57-2.62 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 2.70-2.77 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 д (1H,

Bn,  $J$  13.9 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  14.0 Гц), 4.05 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц), 4.05-4.11 м

(1H, CH), 4.22 с (1H, OH), 7.15-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 375.30  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-[бензиламино]-7-морфолин-4-

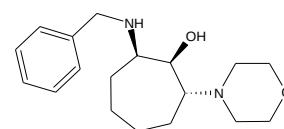
илициклогептанол (**101c**). Из эпоксида **29b**, выход 56%. Желтое

масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.48 м (4H), 1.58-1.79 м (4H), 1.90

с (1H), 2.30-2.39 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.46-2.58 м (3H, NCH<sub>2</sub> и CH), 2.82-2.87 м (1H, CH),

3.48-3.59 м (5H, OCH<sub>2</sub> и CH), 3.63 д (1H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 3.75 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц),

4.36 с (1H, OH), 7.18-7.35 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 305.26  $[M]^+$ .



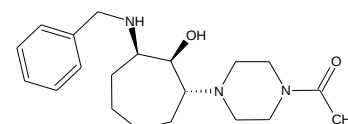
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-

[бензиламино]циклогептанол (**101d**). Из эпоксида **29b**,

выход 60%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),

$\delta$ , м.д.: 1.17-1.49 м (4H), 1.58-1.78 м (4H), 1.96 с (3H, MeCO), 2.25-2.41 (2H, NCH<sub>2</sub>),

2.52-2.61 (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.85 д (1H, CH,  $J$  7.6 Гц), 3.31-3.51 м (5H, NCH<sub>2</sub> и CH), 3.58-



3.62 м (1H, CH), 3.64 д (1H, Вн,  $J$  13.6 Гц), 3.76 д (1H, Вн,  $J$  13.4 Гц), 4.34 с (1H, OH), 7.17-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 346.31  $[M]^+$ .

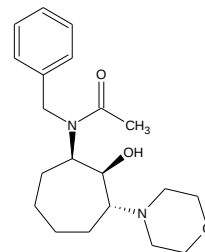
*N*-бензил-*N*-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-гидрокси-3-морфолин-4-

*и*лициклогептил]ацетамид (**109**). Из эпоксида **40b**, выход 71%.

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.46 м (4H), 1.55-1.75 м (4H), 1.87 с (3H, COMe), 2.24-2.44 м (4H, NCH $_2$ ),

3.43-3.61 м (4H, OCH $_2$ ), 3.91-4.07 м (2H, CH), 4.25 д (1H, CH,  $J$  10.2

Гц), 4.58 д (1H, Вн,  $J$  18.1 Гц), 4.65 д (1H, Вн,  $J$  18.1 Гц), 4.97 с (1H, OH), 7.10-7.39 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 347.22  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-3-морфолин-4-ициклогептанол (**114**). Из

эпоксида **30a**, выход 69%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31-1.48 м (4H), 1.55-1.66 м (3H), 1.78-1.87 м

(1H), 2.24 с (3H, NMe), 2.35-2.43 м (2H, NCH $_2$ ), 2.60-2.74 м (4H,

NCH $_2$ , C $^2\text{H}$  и C $^3\text{H}$ ), 3.32 т (1H, C $^1\text{H}$ ,  $J$  7.5 Гц), 3.62 т (4H, OCH $_2$ ,  $J$

3.8 Гц), 3.80 д (1H, Вн,  $J$  13.4 Гц), 4.04 д (1H, Вн,  $J$  13.4 Гц), 4.77 с (1H, OH), 7.21-

7.38 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 22.0 (CH $_2$ ), 23.5 (CH $_2$ ),

23.7 (CH $_2$ ), 32.7 (CH $_2$ ), 36.4 (NCH $_3$ ), 48.7 (NCH $_2$ ), 59.8 (CH $_2\text{Ph}$ ), 64.4 (C $^2$ ), 66.9

(OCH $_2$ ), 67.9 (C $^1$ ), 71.6 (C $^3$ ), 127.0, 128.5, 128.7, 140.6 (Ph).  $m/z$  (APCI) 319.26  $[M]^+$ .

Найдено  $m/z$  (ESI) 319.2382  $[M+H]^+$ . C $_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  319.2380.

(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-2-(дибензиламино)-3-морфолин-4-ициклогептанол (**116**). Из

эпоксида **32**, выход 74%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.41 м (4H), 1.48-1.69 м (4H), 2.32-2.40 м

(2H, NCH $_2$ ), 2.50-2.57 м (2H, NCH $_2$ ), 2.61 д.д (1H, C $^2\text{H}$ ,  $J$  10.3, 7.0

Гц), 2.74-2.81 м (1H, C $^3\text{H}$ ), 3.48-3.56 м (1H, C $^1\text{H}$ ), 3.66 т (4H,

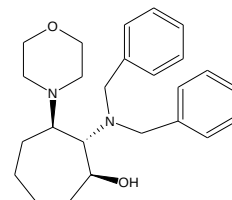
OCH $_2$ ,  $J$  4.3 Гц), 3.78 д (2H, Вн,  $J$  13.5 Гц), 3.86 д (2H, Вн,  $J$  13.6

Гц), 4.51 с (1H, OH), 7.14-7.34 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , DEPT),  $\delta$ ,

м.д.: 22.5 (CH $_2$ ), 24.8 (CH $_2$ ), 32.9 (CH $_2$ ), 48.8 (NCH $_2$ ), 54.6 (CH $_2\text{Ph}$ ), 65.0 (C $^3$ ), 66.7

(C $^2$ ), 67.1 (OCH $_2$ ), 67.9 (C $^1$ ), 127.0, 128.4, 129.2 (Ph).  $m/z$  (APCI) 395.28  $[M]^+$ .

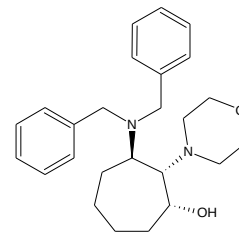
Найдено  $m/z$  (ESI) 395.2695  $[M+H]^+$ . C $_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  395.2693.



*(1RS,2SR,3RS)-3-(дибензиламино)-2-морфолин-4-*

*илициклогептанол (117).* Выход 5%. Желтое масло. Спектр ЯМР

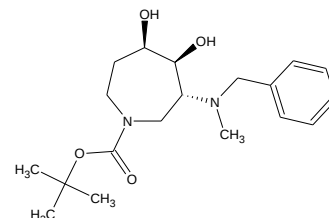
$^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.32-1.81 м (8H), 2.32-2.46 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.53-2.60 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.77 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  10.0 Гц), 2.97 д.т (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  10.3, 5.2 Гц), 3.40 д (2H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 3.54 т (4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $J$  4.4 Гц), 3.79 д (2H, Вн,  $J$  13.6 Гц), 4.02 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.20 с (1H, OH), 7.15-7.44 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , DEPT),  $\delta$ , м.д.: 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.5 ( $\text{C}^3$ ), 66.7 ( $\text{C}^1$ ), 67.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 68.9 ( $\text{C}^2$ ), 126.9, 128.1, 129.3 (Ph).  $m/z$  (APCI) 395.30  $[\text{M}]^+$ .



*трет-Бутил-(3RS,4SR,5RS)-3-[бензил(метил)амино]-4,5-*

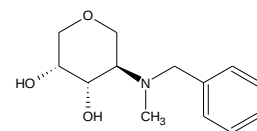
*дигидроксиазепан-1-карбоксилат (123).* Из эпоксида **122a**,

выход 85%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (9H,  $\text{Bu}^t$ ), 1.58-1.70 м (1H), 1.82 с (1H), 2.17 с (3H, NMe), 2.86 с (1H, CH), 2.94-3.14 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.37-3.77 м (5H,  $\text{NCH}_2$ , Вн и CH), 3.95с (1H, CH), 4.11с (1H, OH), 4.38 с (1H, OH), 7.15-7.38 м (5H, Ph).



*1,5-Ангидро-2-[бензил(метил)амино]-2-деокси-D-арабинитол (127a).* Из эпоксида

**45**, выход 90%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.22 с (3H, NMe), 2.76-2.84 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.19-3.33 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.59 д.д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  11.7, 2.3 Гц), 3.65-3.78 м (5H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{C}^3\text{H}$  и Вн), 4.25 д (1H, OH,  $J$  5.4 Гц), 4.33 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 7.16-7.32 м (5H, Ph).

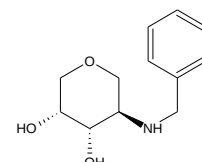


Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H, NMe), 3.05-3.14 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.34 т (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.9 Гц), 3.42 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.9, 5.6 Гц), 3.62д (1H, Вн,  $J$  13.2 Гц), 3.75 д.д (1H,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $J$  10.3, 3.2 Гц), 3.83д (1H, Вн,  $J$  13.2 Гц), 3.97-4.05 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{C}^3\text{H}$ ), 4.08 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.9, 3.9 Гц), 7.22-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$

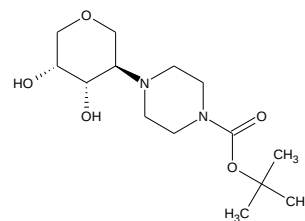
(APCI) 238.20  $[\text{M}]^+$ . *1,5-Ангидро-2-(бензиламино)-2-деокси-D-*

*арабинитол (127b).* Из эпоксида **45**, выход 89%. Бесцветное масло.

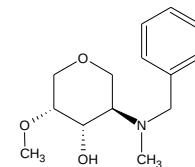
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.23 с (3H, NMe), 2.75-2.81 м (1H, CH), 3.20-3.34 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.60 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.9, 3.0 Гц), 3.64-3.80 м (5H,  $\text{CH}_2\text{O}$ , CH и Вн), 4.17 с (1H, OH), 4.22 с (1H, OH), 7.17-7.34 м (5H, Ph).



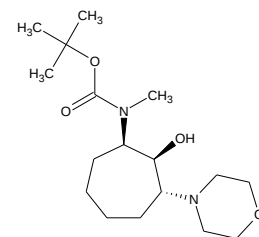
*трет-Бутил-4-[(3R,4S,5R)-4,5-дигидрокситетрагидропиран-3-ил]пиперазин-1-карбоксилат (127с)*. Из эпоксида **45**, выход 83%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37с (9H,  $\text{Bu}^t$ ), 2.53-6.65м (5H,  $\text{NCH}_2$  и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.16-3.27м (6H, CH,  $\text{NCH}_2$  и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.56 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  11.6, 3.5 Гц), 3.61-3.70 м (3H, CH и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.28 д (1H, OH,  $J$  5.0 Гц), 4.33 д (1H, OH,  $J$  4.3 Гц).



*1,5-ангидро-2-[бензил(метил)амино]-2-деокси-4-О-метил-D-арабинитол (132)*. Из эпоксида **47**, выход 85%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.22 с (3H, NMe), 2.77 т.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  9.6, 4.5 Гц), 3.18-3.23 м (1H, CH и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.29 с (3H, MeO), 3.37-3.40 м (1H, CH), 3.65-3.85 м (5H, Bn, CH и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.31 д (1H, OH,  $J$  5.8 Гц), 7.15-7.31 м (5H, Ph).

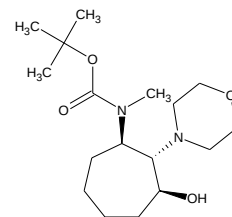


*трет-Бутил-[(1R,2SR,3RS)-2-гидрокси-3-морфолино-циклогептил]метилкарбамат (107b)*. К смеси эпоксида **29a** (1.2 г, 5.0 ммоль) и морфолина (0.7 г, 7.5 ммоль) добавляли гексагидрат перхлората цинка (II) (0.2 г, 0.5 ммоль).

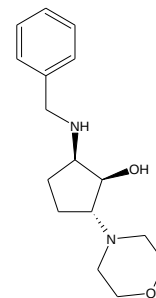


Реакционную смесь выдерживали при 100 °С под атмосферой аргона в течение 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли дихлорметаном (30 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (3×5 мл), органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10%-ный палладий на угле (0.5 г, 0.25 ммоль). Смесь выдерживали в аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 1.5 бар в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывали, и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли Вос-ангидрид (1.1 г, 5.0 ммоль). После выдержки 2 ч растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 4:1 v/v). Выход 0.9 г (56%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.24-1.49 м (4H), 1.39 с (9H,  $\text{Bu}^t$ ), 1.65-1.83 м (3H), 1.85-2.00 м (1H), 2.24-2.34 м (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 2.45 д.д (4H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  10.2, 6.4 Гц), 2.76 с (3H, NMe), 3.51-3.61 м (4H,

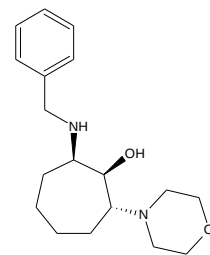
OCH<sub>2</sub>), 3.91 с (1H, C<sup>2</sup>H), 4.04 д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 9.9 Гц), 4.63 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 24.3 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (Bu<sup>t</sup>), 30.4 (NCH<sub>3</sub>), 49.3 (NCH<sub>2</sub>), 55.9 (C<sup>1</sup>), 66.2 (OCH<sub>2</sub>), 70.5 (C<sup>3</sup>), 71.9 (C<sup>2</sup>). *m/z* (APCI) 329.17 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 329.2434 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *M* 329.2435. *трет-Бутил-[(1RS,2SR,3SR)-3-гидрокси-2-морфолино-циклогептил]-метилкарбамат (108b)*. Выход 0.2 г (11%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.30-1.55 м (4H), 1.41 с (9H, Bu<sup>t</sup>), 1.57-1.81 м (4H), 2.48-2.62 м (3H, C<sup>2</sup>H и NCH<sub>2</sub>), 2.68 с (3H, NMe), 2.71-2.79 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.51 т (4H, OCH<sub>2</sub>, *J* 4.5 Гц), 3.72 т (1H, C<sup>3</sup>H, *J* 7.1 Гц), 3.88-3.99 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.16 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 21.2 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (Bu<sup>t</sup>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (NCH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (NCH<sub>2</sub>), 66.4 (C<sup>3</sup>), 67.0 (OCH<sub>2</sub>), 71.5 (C<sup>2</sup>), 77.8 (C<sup>1</sup>). *m/z* (APCI) 329.19 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 329.2431 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *M* 329.2435.



*Альтернативная методика получения (1RS,2RS,5RS)-2-(бензиламино)-5-морфолин-4-илциклопентанола (54a)*. Раствор соединения **61a** (1.3 г, 4.0 ммоль) в 2М водной соляной кислоте (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, воду упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и нейтрализовывали 10%-ным водным раствором карбоната калия до нейтральной pH среды. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 1.0 г (92%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.18-1.29 м (1H), 1.33-1.42 м (1H), 1.61-1.79 м (2H), 2.29-2.38 м (3H, NCH<sub>2</sub> и CH), 2.42-2.49 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.81 т.д (1H, CH, *J* 7.6, 5.9 Гц), 3.47-3.56 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.67 д (1H, Bn, *J* 14.0 Гц), 3.71 д (1H, Bn, *J* 13.2 Гц), 3.79 т (1H, CH, *J* 4.9 Гц), 4.47 уш.с (1H, OH), 7.15-7.34 м (5H, Ph). *m/z* (APCI) 277.07 [M]<sup>+</sup>.

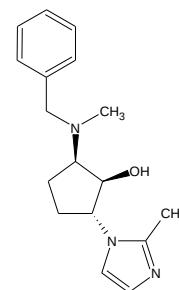


*Альтернативная методика получения (1RS,2RS,7RS)-2-(бензиламино)-7-морфолин-4-илциклогептанола (101с).* Раствор соединения **109** (1.4 г, 4.0 ммоль) в 2М водной соляной кислоте (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, воду упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и нейтрализовывали 10%-ным водным раствором карбоната калия до нейтральной pH среды. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 1.1 г (90%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16-1.47 м (4H), 1.58-1.75 м (4H), 1.89 с (3H, NH), 2.28-2.38 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.46-2.54 м (3H,  $\text{NCH}_2$  и CH), 2.83-2.88 м (1H, CH), 3.47-3.61 м (5H, CH и  $\text{OCH}_2$ ), 3.64 д (1H, Вп,  $J$  13.4 Гц), 3.73 д (1H, Вп,  $J$  13.4 Гц), 4.33 с (1H, OH), 7.15-7.34 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 305.26  $[M]^+$ .



#### 7.6. Реакции раскрытия эпоксидов N- и O-нуклеофилами в присутствии $\text{Cs}_2\text{CO}_3$

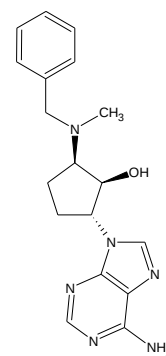
*Общая методика раскрытия эпоксидов на примере (1RS,2RS,5RS)-2-[бензил(метил)амино]-5-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)циклопентанола (51b).* К раствору эпоксида **27a** (1.0 г, 5.0 ммоль) и 2-метил-1H-имидазола (0.5 г, 6.5 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли карбонат цезия (0.16 г, 0.5 ммоль). Реакционную массу интенсивно перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли дихлорметаном (30 мл). Органический слой промывали водой (3×30 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 1.1 г (75%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.67-1.86 м (2H), 1.97-2.09 м (1H), 2.13 с (3H, NMe), 2.25-2.29 м (1H), 2.31 с (3H, Me),



2.86 д.т (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 10.4, 6.4 Гц), 3.52 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 3.66 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 3.91 д.д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 4.8, 2.9 Гц), 4.35 т.д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 7.8, 2.9 Гц), 4.63 с (1H, OH), 6.73 д (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, *J* 0.7 Гц), 7.02 д (1H, d, 1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>, *J* 0.9 Гц), 7.18-7.34 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 12.9, 26.2, 28.2, 59.3, 62.7, 66.1, 76.3, 116.0, 126.6, 127.9, 128.5, 139.0, 143.9. *m/z* (APCI) 286.16 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 286.1920 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, *M* 286.1914.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-[бензил(метил)амино]циклопентанол

(**51d**). Из эпоксида **27a**, выход 65%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.80-1.90 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.00-2.12 м (2H), 2.15 с (3H, NMe), 2.26-2.37 м (1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 3.11 д.т (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 12.0, 6.1 Гц), 3.56 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 3.68 д (1H, Bn, *J* 13.3 Гц), 4.22-4.30 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.70 с (1H, OH), 4.75 т.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 8.3, 3.2 Гц), 7.04 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.18-7.35 м (5H, Ph), 8.13 с (1H, CH), 8.15 с (1H, CH). Спектр

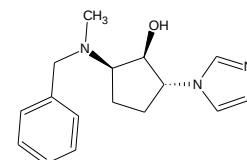


ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, DEPT), δ, м.д.: 26.0 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 27.2 (C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 39.2 (NCH<sub>3</sub>), 58.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.7 (C<sup>2</sup>), 65.6 (C<sup>5</sup>), 74.8 (C<sup>1</sup>), 126.3, 127.5, 128.0 (Ph). *m/z* (APCI) 339.27 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 339.1923 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, *M* 339.1928.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-(1*H*-имидазол-1-

ил)циклопентанол (**51g**). Из эпоксида **27a**, выход 68%.

Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.84-1.97 м (2H), 2.05-2.13 м (1H), 2.20 с (3H, NMe), 2.47-2.60 м (1H),

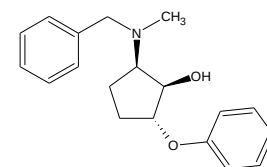


2.89-2.97 м (1H, CH), 3.60 д (2H, Bn, *J* 4.2 Гц), 4.03 д (1H, CH, *J* 4.0 Гц), 4.50 т (1H, CH, *J* 7.0 Гц), 6.93 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.05 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.22-7.34 м (5H, Ph), 7.54 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 272.14 [M]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*S*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-

феноксициклопентанол (**51h**). Из эпоксида **27a**, выход 80%.

Оранжевое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.38-1.61

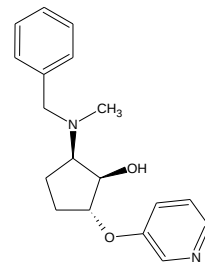


м (2H), 1.77-1.87 м (1H), 2.10-2.19 м (1H), 2.27 с (3H, NMe), 2.91 д.д. (1H, CH, *J* 11.2, 6.3 Гц), 3.56 д (1H, Bn, *J* 13.2 Гц), 3.67 д (1H, Bn, *J* 13.2 Гц), 3.91 с (1H, CH), 4.10 с (1H, OH), 4.54 м (1H, CH), 6.88-6.95 м (2H, Ph), 7.05-7.16 м (1H, Ph), 7.22-7.32 м (7H, Ph). *m/z* (APCI) 289.19 [M]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол (**51i**).

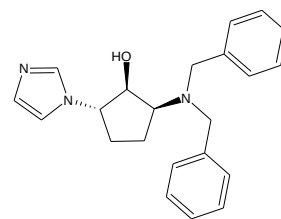
Из эпоксида **271**, выход 78%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.59-1.69 м (1H), 1.72-1.85 м (1H), 1.92-2.03 м (1H), 2.13 с (3H, NMe), 2.32-2.43 м (1H), 2.81 д.д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  11.1, 6.9, 4.4 Гц), 3.53 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.63 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 4.08 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  2.9 Гц), 4.47 с (1H, OH), 4.61 д.д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  6.9, 3.3 Гц), 7.20-7.35 м (5H, Ph), 7.36-7.41 м (2H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8.15-8.19 м (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8.28 д (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ,  $J$  2.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 (NCH<sub>3</sub>), 59.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 67.2 ( $\text{C}^2$ ), 73.7 ( $\text{C}^1$ ), 83.3 ( $\text{C}^5$ ), 121.8, 124.1 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 126.8, 128.0, 128.8 (Ph), 138.5 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 139.1 (Ph), 141.7, 153.7 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ).  $m/z$  (APCI) 299.13  $[\text{M}]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 299.1753  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $M$  299.1754.



(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-(дибензиламино)-5-(1*H*-имидазол-1-

ил)циклопентанол (**52b**). Из эпоксида **31a**, выход 65%.

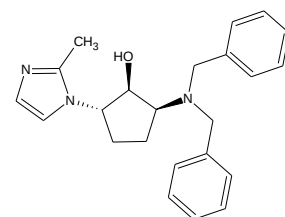
Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.63-1.73 м (1H), 1.80-1.98 м (2H), 2.11-2.21 м (1H), 3.16-3.24 м (1H, CH), 3.74 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.83 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 4.01-4.07 м (1H, CH), 4.36 т.д. (1H, CH,  $J$  8.5, 5.5 Гц), 5.00 д (1H, OH,  $J$  2.9 Гц), 6.87 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.11 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.17-7.41 м (10H, Ph), 7.62 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).  $m/z$  (APCI) 348.12  $[\text{M}]^+$ .



(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-(дибензиламино)-5-(2-метил-1*H*-имидазол-1-

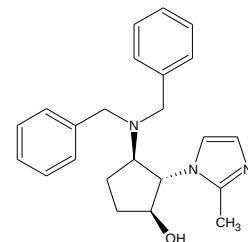
ил)циклопентанол (**52c**). Из эпоксида **31a**, выход 64%.

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.53-1.66 м (1H), 1.75-1.94 м (2H), 2.05-2.16 м (1H), 2.30 с (3H, Me), 3.12-3.20 м (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ), 3.75 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.81 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.98 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  5.1 Гц), 4.29 т.д (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  8.4, 4.8 Гц), 4.99 с (1H, OH), 6.69 с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 6.90 д (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ,  $J$  1.1 Гц), 7.14-7.39 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 13.1, 25.2, 28.0, 55.5, 61.6, 63.1, 77.0, 115.8, 126.6, 128.0, 128.4, 140.3, 144.2, 154.5.  $m/z$  (APCI) 362.29  $[\text{M}]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 362.2227  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено,  $M$  362.2227.



(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)циклопентанол (**53c**). Выход 26%. Белые кристаллы. Спектр

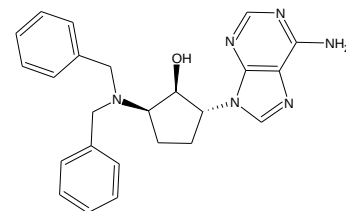
ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.64 м (1*H*,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.73-1.97 м (3*H*), 2.23 с (3*H*, Me), 3.38 д.д (1*H*,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  17.7, 8.6 Гц), 3.52 д (2*H*, Вн,  $J$  14.3 Гц), 3.61 д (2*H*, Вн,  $J$  14.3 Гц), 3.84-3.95 м (1*H*,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.20 д.д (1*H*,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  9.3, 7.8 Гц), 4.98 д (1*H*, OH,  $J$  4.0 Гц), 6.74 с (1*H*, s,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 6.76 с (1*H*,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 7.07-7.25 м (10*H*, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMBC),  $\delta$ , м.д.: 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.0 ( $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 30.0 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.4 ( $\text{C}^3$ ), 64.1 ( $\text{C}^2$ ), 74.4 ( $\text{C}^1$ ), 115.6 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 125.8 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 126.0, 127.4, 127.5 (Ph).  $m/z$  (APCI) 362.29  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 362.2222  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено,  $M$  362.2227.



(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-

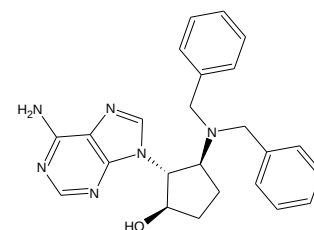
(дибензиламино)циклопентанол (**52e**). Из эпоксида **31a**,

выход 46%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.80-1.89 м (1*H*,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.91-2.02 м (2*H*), 2.10-2.21 м (1*H*,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.43 д.т (1*H*,  $\text{C}^5\text{H}$ ,  $J$  23.4, 8.3 Гц), 3.79 д.д (4*H*, Вн,  $J$  29.2, 14.2 Гц), 4.38 т (1*H*,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  5.5 Гц), 4.66 д.д (1*H*,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  13.0, 8.15 Гц), 5.03 д (1*H*, OH,  $J$  6.9 Гц), 7.02 с (2*H*,  $\text{NH}_2$ ), 7.14-7.41 м (10*H*, Ph), 8.06 с (2*H*,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMBC),  $\delta$ , м.д.: 25.1 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 26.9 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 55.2 ( $\text{C}^3$ ), 61.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.6 ( $\text{C}^1$ ), 75.1 ( $\text{C}^2$ ), 126.3, 127.9, 128.2 (Ph), 139.5 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 151.8 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$  (APCI) 415.28  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 415.2248  $[M+H]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено,  $M$  415.2241.



(1*RS*,2*RS*,3*SR*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-3-(дибензиламино)циклопентанол (**53e**).

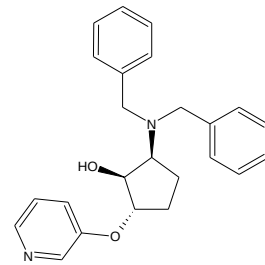
Выход 23%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.56-1.69 м (1*H*,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.74-1.94 м (2*H*,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.96-2.05 м (1*H*,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 3.44 д (2*H*, Вн,  $J$  13.9 Гц), 3.62 д (2*H*, Вн,  $J$  13.9 Гц), 3.71 д.д (1*H*,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  18.3, 8.7 Гц), 4.53 д.д (1*H*,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  11.5, 7.1 Гц), 4.61 д.д (1*H*,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  9.8, 7.9 Гц), 5.02 д (1*H*, OH,  $J$  4.6 Гц), 7.00 с (2*H*,  $\text{NH}_2$ ), 6.92-7.10 м (10*H*, Ph), 7.92 с (1*H*,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 8.02 с (1*H*,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , HMBC),  $\delta$ , м.д.: 20.1 ( $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 30.1 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 52.1



(CH<sub>2</sub>Ph), 52.9 (C<sup>3</sup>), 61.0 (C<sup>1</sup>), 71.1 (C<sup>2</sup>), 126.4, 127.7, 128.1 (Ph), 139.3 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 155.8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 415.34 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 415.2229 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, *M* 415.2241.

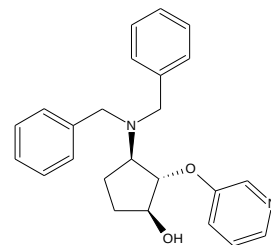
(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-(дибензиламино)-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол (**52f**). Из эпоксида **31a**, выход 36%.

Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.44-1.60 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 1.74-1.86 м (2H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.20-2.34 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 3.08-3.16 м (1H, C<sup>2</sup>H), 3.74 д (2H, Вп, *J* 14.3 Гц), 3.79 д (2H, Вп, *J* 14.3 Гц), 4.09 т (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 3.5 Гц), 4.54 д-д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 6.1, 3.7 Гц), 4.75 д (1H, OH, *J* 3.7 Гц), 7.15-7.37 м (12H, Ph и C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.15 д-д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.2, 1.3 Гц), 8.21 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23.7 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 27.0 (C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 54.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 62.4 (C<sup>2</sup>), 73.2 (C<sup>1</sup>), 82.5 (C<sup>5</sup>), 121.1, 123.2 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 125.8, 127.2, 127.6 (Ph), 137.7 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 139.3 (Ph), 140.9, 152.9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N). *m/z* (APCI) 375.20 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 375.2063 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 375.2067.



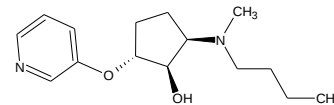
(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-(пиридин-3-илокси)циклопентанол (**53f**).

Выход 37%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.60-1.72 м (2H, C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 1.74-1.82 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 1.86-1.98 м (1H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 3.27-3.35 м (1H, C<sup>3</sup>H), 3.54 д (2H, Вп, *J* 14.3 Гц), 3.65 д (2H, Вп, *J* 14.3 Гц), 3.85-3.91 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.53 д-д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 5.3, 2.1 Гц), 5.08 д (1H, OH, *J* 3.9 Гц), 7.15-7.49 м (12H, Ph и C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.16-8.20 м (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.34 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 22.4 (C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 30.8 (C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.0 (C<sup>3</sup>), 73.8 (C<sup>1</sup>), 86.9 (C<sup>2</sup>), 122.0, 123.8 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 126.5, 127.9, 128.1 (Ph), 138.6 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 139.6 (Ph), 141.5 и 154.4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N). *m/z* (APCI) 375.19 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 375.2056 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 375.2067.



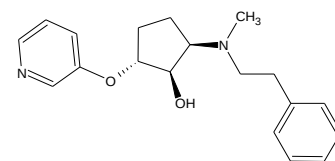
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[бутил(метил)амино]-5-(пиридин-3-

илокси)циклопентанол (**58b**). Из эпоксида **33d**, выход 48%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.86 т (3H, Me, *J* 7.3 Гц), 1.07-1.19 м (1H), 1.22-1.31 м (2H), 1.34-1.46 м (3H), 1.50-1.59 м (1H), 1.82-1.91 м (1H), 2.20 с (3H, NMe), 2.27-2.45 м (3H, CH<sub>2</sub>N и CH),



2.63-2.71 м (1H, CH), 3.93 д (1H, CH,  $J$  4.2 Гц), 4.20 с (1H, OH), 7.25-7.39 м (2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.14 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  4.5, 1.2 Гц), 8.24 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  2.7 Гц).  $m/z$  (APCI) 265.08  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-[метил(2-фенилэтил)амино]-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол (**59b**). Из эпоксида **33e**, выход 69%.



Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.:

1.39-1.66 м (3H), 1.81-1.95 м (1H), 2.32 с (3H, NMe), 2.63-2.80 м (4H, CH<sub>2</sub>N и CH), 3.20 с (2H, Bn), 3.93 д (1H, CH,  $J$  4.2 Гц), 4.12 с (1H, OH), 7.10-7.37 м (7H, Ph и C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.14 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  4.4, 1.1 Гц), 8.24 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  2.7 Гц).  $m/z$  (APCI) 313.14  $[M]^+$ .

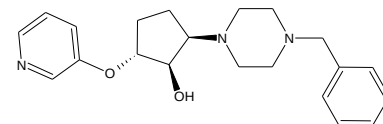
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(4-бензилпиперазин-1-ил)-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол

(**60b**). Из эпоксида **33f**, выход 62%. Коричневое масло.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.47-1.67 м (2H),

1.80-1.90 м (1H), 2.22-2.63 м (10H), 3.44 с (2H, Bn), 3.96

д (1H, CH,  $J$  3.5 Гц), 4.23 с (1H, OH), 4.54 д.д. (1H, CH,  $J$  6.9, 3.0 Гц), 7.18-7.37 м (7H, Ph и C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.13 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  4.4, 1.2 Гц), 8.24 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  2.7 Гц).  $m/z$  (APCI) 354.13  $[M]^+$ .



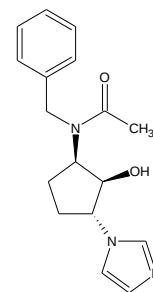
*N*-бензил-*N*-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-гидрокси-3-(1*H*-имидазол-1-

*ил*)циклопентил]ацетамид (**61b**). Из эпоксида **40a**, выход 85%.

Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.61-1.80 м

(2H), 1.87-1.94 м (5H, CH<sub>2</sub> и COMe), 3.58-3.81 м (2H, CH), 4.49-4.64 м

(3H, Bn и CH), 5.38 с (1H, OH), 6.86 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.10-7.40 м (6H, Ph и C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.62 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 300.08  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*SR*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-

[бензил(метил)амино]циклопентанол (**85a**). Из эпоксида

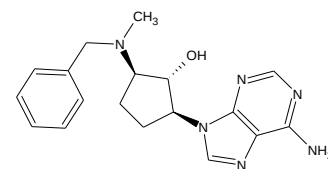
**39a**, выход 68%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N),  $\delta$ , м.д.: 1.89-2.10 м (2H, C<sup>4</sup>H<sub>2</sub>), 2.13-2.27 м (1H, C<sup>3</sup>H<sub>2</sub>), 2.37 с (3H, NMe),

2.40-2.50 м (1H, C<sup>1</sup>H), 3.29 д.д (1H, C<sup>5</sup>H,  $J$  16.3, 7.9 Гц), 3.87 к (2H, Bn,  $J$  13.6 Hz),

4.63 с (1H, OH), 4.85 д.д (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  18.0, 8.6 Гц), 5.08 т (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  8.1 Гц), 7.22-

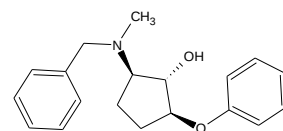
7.52 м (5H, Ph), 7.83 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.32 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.60 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). Спектр



ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , HMBC),  $\delta$ , м.д.: 23.5 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 26.7 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 38.8 ( $\text{NCH}_3$ ), 60.0 ( $\text{C}^5$ ), 63.2 ( $\text{C}^1$ ), 69.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 77.5 ( $\text{C}^2$ ), 123.6, 127.2, 128.6 (Ph), 140.7 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 151.0 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$  (APCI) 338.71  $[\text{M}]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 339.1930  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено,  $M$  339.1928.

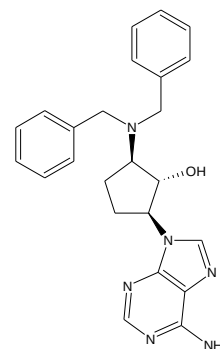
(1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-5-феноксициклопентанол (**85c**). Из

эпоксида **39a**, выход 66%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.76-1.95 м (3H), 2.04-2.13 м (1H), 2.28 с (3H, NMe), 2.91-3.00 м (1H, CH), 3.63 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.69 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.22 д.д (1H, CH,  $J$  7.6, 4.7 Гц), 4.47-4.53 м (1H, CH), 6.91-6.97 м (3H, Ph), 7.22-7.37 м (7H, Ph). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.65-1.89 м (3H), 1.94-2.03 м (1H), 2.12 с (3H, NMe), 2.78-3.86 м (1H, CH), 3.51 д (1H, Bn,  $^2J$  13.6 Гц), 3.66 д (1H, Bn,  $J$  13.6 Гц), 3.94-4.04 м (1H, CH), 4.43 д.д (1H, CH,  $J$  6.2, 3.0 Гц), 5.13 д (1H, OH,  $J$  5.8 Гц), 6.88-6.97 м (3H, Ph), 7.18-7.33 м (7H, Ph).  $m/z$  (APCI) 298.23  $[\text{M}]^+$ .



(1*SR*,2*SR*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-(дибензиламино)-

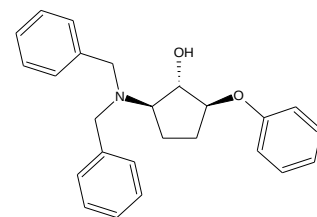
циклопентанол (**85b**). Из эпоксида **39b**, выход 55%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.74-1.95 м (2H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 1.98-2.19 м (2H,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 3.10-3.17 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}$ ), 3.67 д (2H, Bn,  $J$  14.2 Гц), 3.84 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 4.43 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  18.2, 9.0 Гц), 4.68 д.д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  13.8, 8.4 Гц), 5.21 д (1H, OH,  $J$  5.4 Гц), 7.00 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.14-7.44 м (10H, Ph), 8.10 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 8.15 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , HSQC-DEPT),  $\delta$ , м.д.: 20.7 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 25.6 ( $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.3 ( $\text{C}^2$ ), 63.3 ( $\text{C}^5$ ), 74.9 ( $\text{C}^1$ ), 126.1, 127.6, 128.0 (Ph), 139.5 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 151.3 ( $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$  (APCI) 415.27  $[\text{M}]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 415.2229  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ . Вычислено,  $M$  415.2241.



(1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-5-

феноксициклопентанол (**85d**). Из эпоксида **39b**, выход 51%.

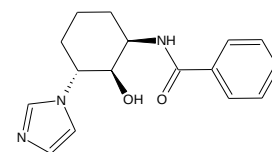
Оранжевое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.58-1.66 м (1H), 1.71-1.78 м (2H), 1.85-1.95 м (1H), 3.07 д.д. (1H, CH,  $J$  15.0, 8.7 Гц), 3.63 д (2H, Bn,  $J$  14.5 Гц), 3.67 д (2H, Bn,  $J$  14.6 Гц), 4.10 д.д



(1H, CH,  $J$  8.9, 5.5 Гц), 4.33-4.41 м (1H, CH), 5.08 д (1H, OH,  $J$  5.6 Гц), 6.85-6.94 м (3H, Ph), 7.14-7.38 м (12H, Ph).  $m/z$  (APCI) 374.10  $[M]^+$ .

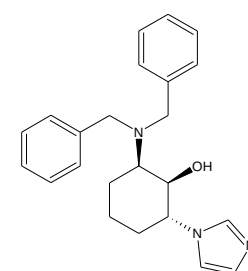
*N*-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-2-гидрокси-3-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексил]бензамид (**90c**). Из эпоксида **1-202**, выход 71%.

Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46-1.97 м (6H), 2.45-2.49 м (1H, CH), 3.89 д.д (1H, CH,  $J$  9.8, 4.3 Гц), 4.38 д (1H, OH,  $J$  3.2 Гц), 4.46 т.д (1H, CH,  $J$  10.5, 10.3, 4.2 Гц), 6.87 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.21 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.41-7.55 м (3H, Ph), 7.62 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.74 д (1H, NH,  $J$  7.0 Гц), 7.83-7.90 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 286.03  $[M]^+$ .



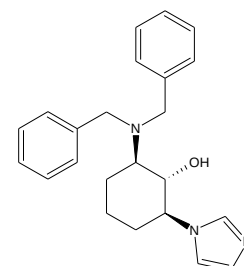
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(дибензиламино)-6-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**91c**). Из эпоксида **1-252**, выход 82%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26-1.40 м (1H),

1.51-1.59 м (1H), 1.62-1.71 м (1H), 1.83-1.95 м (2H), 2.00-2.10 м (1H), 2.56 д.т (1H, CH,  $J$  10.6, 3.0 Гц), 3.62 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 3.85 д (2H, Bn,  $J$  14.1 Гц), 4.14 д.д (1H, CH,  $J$  9.1, 3.5 Гц), 4.28 с (1H, CH), 5.14 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 6.70 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 6.83 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.12-7.30 м (10H, Ph), 7.40 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).  $m/z$  (APCI) 362.30  $[M]^+$ .



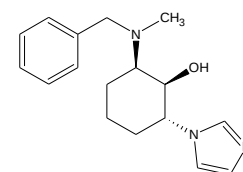
(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-(дибензиламино)-6-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**92c**). Из эпоксида **36b**, выход 76%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.12-1.26 м (1H),

1.37-1.52 м (2H), 1.64-1.82 м (3H), 2.41-2.46 м (1H, CH), 3.54 д (2H, Bn,  $J$  13.8 Гц), 3.68-3.81 м (2H, CH), 3.86 д (2H, Bn,  $J$  13.8 Гц), 4.18 д (1H, OH,  $J$  3.0 Гц), 6.82 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.17 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.19-7.37 м (10H, Ph), 7.57 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).  $m/z$  (APCI) 362.28  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**93c**). Из эпоксида **28a**, выход 74%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.45-1.59 м (2H),

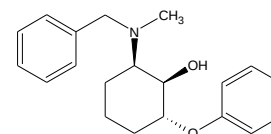
1.60-1.72 м (1H), 1.83-2.05 м (3H), 2.17 с (3H, NMe), 2.55 д.т (1H,



CH,  $J$  10.1, 3.3 Гц), 3.61 д (1H, Вн,  $J$  14.0 Гц), 3.79 д (H, Вн,  $J$  14.0 Гц), 4.11-4.19 м (1H, CH), 4.25 с (1H, CH), 5.04 д (1H, OH,  $J$  3.7 Гц), 6.71 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 6.83 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.15-7.33 м (5H, Ph), 7.38 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 286.12  $[M]^+$ .

**(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-феноксициклогексанол (93d).** Из

эпоксида **28a**, выход 70%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.47-1.84 м (6H), 2.19 с (3H, NMe), 2.71

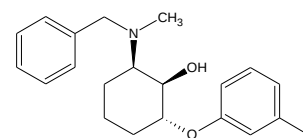


д (1H, CH,  $J$  14.2 Гц), 3.58 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 3.70 д (1H,

Вн,  $J$  13.7 Гц), 4.08 с (1H, CH), 4.39 д (1H, CH,  $J$  3.1 Гц), 4.66 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 6.83-6.93 м (3H, Ph), 7.14-7.29 м (7H, Ph).  $m/z$  (APCI) 312.12  $[M]^+$ .

**(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-(3-фторфенокси)циклогексанол (93e).**

Из эпоксида **28a**, выход 71%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.45-1.84 м (6H), 2.20 с (3H, NMe), 2.69 д

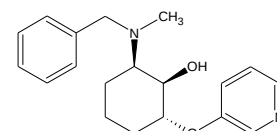


(1H, CH,  $J$  12.2 Гц), 3.58 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 3.70 д (1H, Вн,

$J$  13.7 Гц), 4.07 с (1H, CH), 4.41 д (1H, CH,  $J$  3.1 Гц), 4.71 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 6.67-6.74 м (3H, Ph), 7.13-7.31 м (6H, Ph).  $m/z$  (APCI) 330.11  $[M]^+$ .

**(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-6-(пиридин-3-**

**илокси)циклогексанол (93f).** Из эпоксида **28a**, выход 65%.

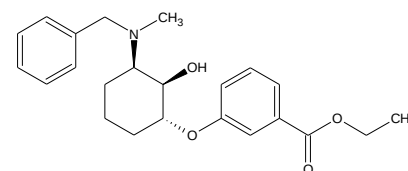


Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.48-1.87 м

(6H), 2.21 с (3H, NMe), 2.72 т.д (1H, CH,  $J$  12.0, 2.4 Гц), 3.59 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 3.70 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 4.07 с (1H, CH), 4.46 д.д (1H, CH,  $J$  7.0, 2.8 Гц), 4.74 д (1H, OH,  $J$  3.8 Гц), 7.13-7.33 м (7H, Ph и C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.14 д.д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  3.9, 1.9 Гц), 8.19 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  1.8 Гц).  $m/z$  (APCI) 313.10  $[M]^+$ .

**3-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексилоксиэтилбензоат (93g).** Из эпоксида **28a**, выход 59%. Желтое масло.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.31 т (3H,  $J$  7.0

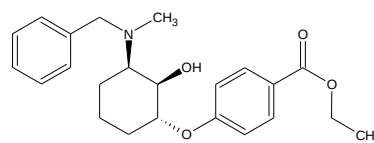


Гц), 1.48-1.84 м (6H), 2.21 с (3H, NMe), 2.73 д (1H, CH,

$J$  11.7 Гц), 3.59 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 3.69 д (1H, Вн,  $J$  13.7 Гц), 4.08 с (1H, CH), 4.30 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.46 д (1H, CH,  $J$  3.1 Гц), 4.74 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 7.10-7.26 м (6H, Ph), 7.36-7.43 м (2H, Ph), 7.49-7.53 м (1H, Ph).  $m/z$  (APCI) 384.28  $[M]^+$ .

4-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексилоксиэтилбензоат (93h). Из эпоксида **28a**, выход 57%. Желтое масло.

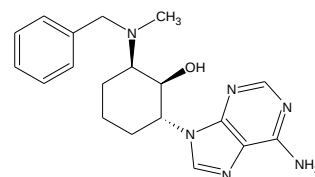
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 т (3H,  $J$  7.1 Гц), 1.44-1.86 м (6H), 2.20 с (3H, NMe), 2.70 д (1H, CH,



$J$  11.9 Гц), 3.58 д (1H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.7 Гц), 4.09 с (1H, CH), 4.26 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.52 д (1H, CH,  $J$  2.9 Гц), 4.77 д (1H, OH,  $J$  4.2 Гц), 6.95-6.98 м (2H, Ph), 7.11-7.26 м (5H, Ph), 7.85-7.80 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 384.28  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-6-[бензил(метил)амино]цикогексанол (93k). Из эпоксида **28a**, выход 63%. Желтое масло. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.47-1.66 м (2H), 1.70-1.84 м (1H), 1.95-2.14 м (3H), 2.18 с (3H, NMe), 2.66-2.71 м (1H,

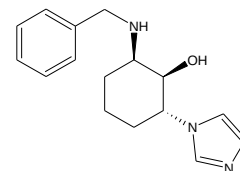


CH), 3.49 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 3.97 д (2H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 4.39-4.47 м (1H, CH), 4.82 т.д (1H, CH,  $J$  8.4, 5.1 Гц), 5.00 д (1H, OH,  $J$  4.1 Гц), 6.96 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.15-7.33 м (5H, Ph), 8.08 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 8.11 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$  (APCI) 353.23  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (94c). Из

эпоксида **28b**, выход 74%. Оранжевое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

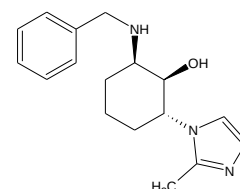
( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.49 м (3H), 1.62-1.94 м (3H), 3.00 с (1H, CH), 3.59 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.70 д.д (1H, CH,  $J$  10.0, 3.8 Гц), 3.79 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 4.20 т.д (1H, CH,  $J$  11.2, 4.0 Гц), 4.28 с (1H, CH), 4.87 с (1H, OH), 6.82 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.14 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.18-7.37 м (5H, Ph), 7.56 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).  $m/z$  (APCI) 272.26  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (94d).

Из эпоксида **28b**, выход 72%. Оранжевое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.47 м (2H), 1.56-1.91 м (4H), 2.23 с (3H, Me), 2.98 с (1H, CH), 3.57-3.69 м (2H, CH и Bn), 3.80 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 4.13-4.23 м (1H, CH), 4.76 с (1H, OH), 6.68 с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 7.05 с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 7.18-7.38 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 286.17  $[M]^+$ .





(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-феноксикиклогексанол (**94e**).

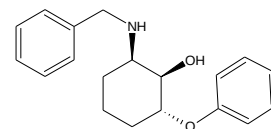
Из эпоксида **28b**, выход 66%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43-1.60 м (2H), 1.71-1.92 м (3H), 2.07 с

(1H), 2.18-2.29 м (1H), 3.07 д.д. (1H, CH,  $J$  11.8, 6.8 Гц), 3.70 д (1H, Вн,  $J$  14.4 Гц),

3.74 д (1H, Вн,  $J$  14.3 Гц), 3.96 с (1H, CH), 4.53 д.д. (1H, CH,  $J$  6.5, 3.2 Гц), 4.94 с

(1H, OH), 6.86-6.93 м (3H, Ph), 7.18-7.36 м (7H, Ph).  $m/z$  (APCI) 298.19  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(бензиламино)-6-(пиридин-3-илокси)циклогексанол (**94f**). Из

эпоксида **28b**, выход 60%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

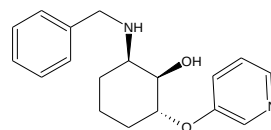
(CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.53-1.80 м (5H), 1.89-1.98 м (1H), 3.10 уш.с

(2H, NH $_2$  и OH), 3.13-3.18 м (1H, CH), 3.84 д (1H, Вн,  $J$  13.2

Гц), 3.90 д (1H, Вн,  $J$  13.2 Гц), 3.97-4.02 м (1H, CH), 4.57-4.64 м (1H, CH), 7.14-7.39

м (7H, Ph и C $_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8.20 д.д. (1H, C $_5\text{H}_4\text{N}$ ,  $J$  4.1, 1.5 Гц), 8.31 д (1H, C $_5\text{H}_4\text{N}$ ,  $J$  2.3 Гц).

$m/z$  (APCI) 299.16  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-6-(бензиламино)циклогексанол (**94h**). Из

эпоксида **28b**, выход 54%. Коричневое масло. Спектр ЯМР

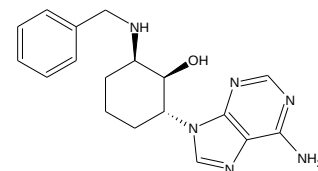
$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.60-1.74 м (1H), 1.89-2.05 м (4H),

2.11-2.33 м (2H), 3.11-3.18 м (1H, CH), 3.70 д (1H, Вн,  $J$  13.4

Гц), 3.78 д (1H, Вн,  $J$  13.4 Гц), 4.45 т (1H, CH,  $J$  6.8 Гц), 4.77

д.д. (1H, CH,  $J$  15.9, 7.6 Гц), 5.20 уш.с (1H, OH), 6.99 с (2H, NH $_2$ ), 7.16-7.37 м (5H,

Ph), 8.10 с (1H, C $_5\text{H}_4\text{N}_5$ ), 8.13 с (1H, C $_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$  (APCI) 339.14  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-6-феноксикиклогексанол (**95a**). Из

эпоксида **36a**, выход 63%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.17-1.33 м (3H), 1.63-1.80 м (2H), 1.94-2.03

м (1H), 2.19 с (3H, NMe), 2.50-2.56 м (1H, CH), 3.52-3.61 м (2H,

CH и Вн), 3.76 д (1H, Вн,  $J$  13.6 Гц), 4.01-4.10 м (1H, CH), 4.26 д (1H, OH,  $J$  2.6

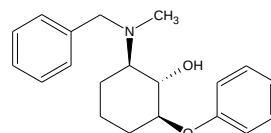
Гц), 6.83-6.97 м (3H, Ph), 7.16-7.35 м (7H, Ph). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ ),  $\delta$ , м.д.:

1.21-1.45 м (3H), 1.80-1.90 м (2H), 2.11-2.20 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.48-2.57 м

(1H, CH), 3.50 д (1H, Вн,  $J$  13.1 Гц), 3.38 т (1H, CH,  $J$  8.9 Гц), 3.79 д (1H, Вн,  $J$  13.1

Гц), 3.95 уш.с (1H, OH), 4.08-4.16 м (1H, CH), 6.89-7.05 м (3H, Ph), 7.19-7.38 м (7H,

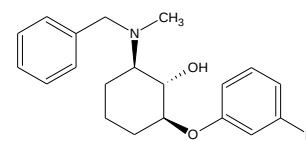
Ph).  $m/z$  (APCI) 312.22  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-6-(3-фторфенокси)циклогексанол **(95a)**.

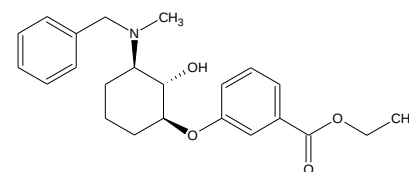
Из эпоксида **36a**, выход 65%. Коричневое масло. Спектр

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.34 м (3H), 1.64-1.78 м (2H), 1.93-2.03 м (1H), 2.19 с (3H, NMe), 2.50-2.56 м (1H, CH), 3.52-3.60 м (2H, CH и Bn), 3.76 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.06-4.15 м (1H, CH), 4.30 д (1H, OH,  $J$  2.6 Гц), 6.67-6.75 м (3H, Ph), 7.17-7.35 м (6H, Ph).  $m/z$  (APCI) 330.21  $[M]^+$ .



3-(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексилоксиэтилбензоат **(95b)**. Из эпоксида **36a**, выход 54%. Коричневое масло.

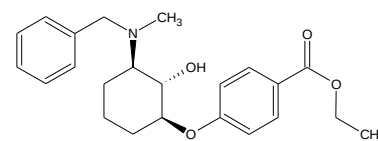
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.28 м (2H), 1.30 т (3H,  $J$  7.0 Гц), 1.64-1.79 м (2H), 1.92-2.04 м (2H), 2.19 с (3H, NMe), 2.50-2.58 м (1H, CH), 3.53-3.62 м (2H, CH и Bn), 3.76 д (1H, Bn,  $J$  13.5 Гц), 4.08-4.16 м (1H, CH), 4.29 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.33 д (1H, OH,  $J$  2.7 Гц), 7.17-7.52 м (9H, Ph). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.44 м (6H), 1.80-1.94 м (2H), 2.10-2.19 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.48-2.58 м (1H, CH), 3.50 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 3.67 д.д. (1H, CH,  $J$  10.1, 8.6 Гц), 3.79 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 3.97 уш.с (1H, OH), 4.13-4.22 м (1H, CH), 4.38 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 7.18-7.36 м (7H, Ph), 7.58-7.70 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 384.28  $[M]^+$ .



4-(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклогексилоксиэтилбензоат **(95c)**. Из эпоксида **36a**, выход 50%. Коричневое

масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.34 м

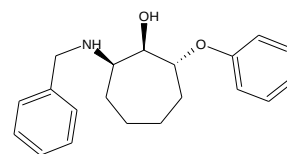
(5H), 1.66-1.79 м (2H), 1.94-2.03 м (2H), 2.19 с (3H, NMe), 2.50-2.57 м (1H, CH), 3.52-3.65 м (2H, CH и Bn), 3.76 д (1H, Bn,  $J$  13.6 Гц), 4.18-4.29 м (3H), 4.33 с (1H, OH), 7.04 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц), 7.17-7.35 м (5H, Ph), 7.84 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.25-1.44 м (6H), 1.82-1.92 м (2H), 2.11-2.19 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.49-2.57 м (1H, CH), 3.50 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 3.64-3.70 м (1H, CH), 3.79 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 4.01 уш.с (1H, OH), 4.22 д.д.д (1H, CH,  $J$  10.9, 8.5, 4.6 Гц), 4.34 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 7.01 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц), 7.23-7.38 м (5H, Ph), 7.96 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц).  $m/z$  (APCI) 384.26  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(бензиламино)-7-феноксикicloгептанол

(**101e**). Из эпоксида **29b**, выход 75%. Коричневое масло.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37-1.95 м (8H), 1.98 с

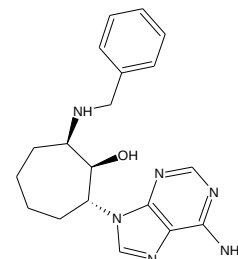


(1H), 2.84 д (1H, CH,  $J$  9.0 Гц), 3.68 д (1H, Вп,  $J$  13.5 Гц), 3.73 д (1H, Вп,  $J$  13.5 Гц), 3.94 д (1H, CH,  $J$  2.9 Гц), 4.31-4.37 м (1H, CH), 4.83 с (1H, OH), 6.91 д.д. (3H, Ph,  $J$  7.2, 4.6 Гц), 7.18-7.36 м (7H, Ph).  $m/z$  (APCI) 312.18  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-7-(бензиламино)-

циклогептанол (**101f**). Из эпоксида **29b**, выход 75%. Желтые

кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46 с (1H), 1.57-



1.98 м (8H), 2.97-3.04 м (1H, CH), 3.65 д (1H, Вп,  $J$  13.2 Гц),

3.78 д (1H, Вп,  $J$  13.2 Гц), 4.24 д.д. (1H, CH,  $J$  8.9, 3.2 Гц), 4.47 т (1H, CH,  $J$  8.4 Гц),

4.83 уш.с (1H, OH), 6.92 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.17-7.38 м (5H, Ph), 8.10 с (2H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).  $m/z$

(APCI) 353.15  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-7-феноксикicloгептанол

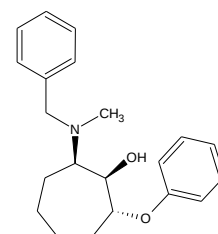
(**105c**). Из

эпоксида **29a**, выход 37%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43-1.70 м (6H), 1.90-2.06 м (2H), 2.14 м (3H,

$\text{NMe}$ ), 2.91 д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  9.2 Гц), 3.56 д.д. (2H, Вп,  $J$  13.8, 6.0 Гц),

4.20 д (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $J$  3.7 Гц), 4.35 д.т (1H,  $\text{C}^7\text{H}$ ,  $J$  6.1, 4.2 Гц), 4.90 д



(1H, OH,  $J$  4.6 Гц), 6.90-7.32 м (10H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 20.6

( $\text{CH}_2$ ), 22.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.7 ( $\text{NCH}_3$ ), 58.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.4 (CH), 71.6

(CH), 78.6 (CH), 116.0, 120.5, 126.4, 127.9, 128.23, 129.4, 140.5, 157.6 (Ph).  $m/z$

(APCI) 326.14  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 326.2111  $[M+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ . Вычислено,  $M$

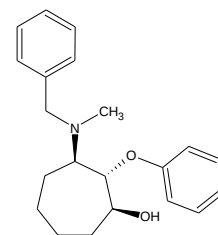
326.2115. (1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-феноксикicloгептанол (**106a**).

Выход 33%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ ,

м.д.: 1.14-1.26 м (2H), 1.36-1.47 м (1H), 1.54-1.65 м (1H), 1.68-1.88 м

(4H), 2.10 с (3H,  $\text{NMe}$ ), 2.77-2.87 м (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 3.44 д (1H, Вп,  $J$  13.8

Гц), 3.66 д (1H, Вп,  $J$  13.8 Гц), 3.83-3.90 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 4.37 д.т (1H,

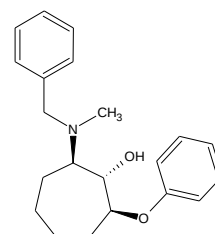


$\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  10.7, 5.4 Гц), 4.89 д (1H, OH,  $J$  3.4 Гц), 6.72-7.33 м (10H, Ph).

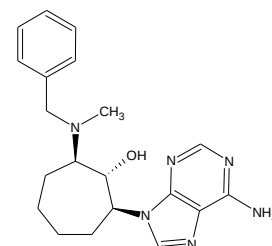
Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 21.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.5 ( $\text{CH}_2$ ),

37.4 (NCH<sub>3</sub>), 57.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.0 (CH), 69.1 (CH), 82.6 (CH), 115.5, 119.0, 126.7, 128.1, 128.4, 129.5, 140.4, 157.8 (Ph).  $m/z$  (APCI) 326.13  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 326.2113  $[M+H]^+$ . C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено,  $M$  326.2115.

(1*SR*,2*RS*,7*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-7-феноксициклогептанол (**115b**). Из эпоксида **30a**, выход 63%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.30-1.40 м (1H), 1.41-1.53 м (2H), 1.57-1.72 м (2H), 1.84-1.91 м (1H), 2.11 с (3H, NMe), 2.56 т (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  9.3 Гц), 3.47 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.61-3.65 м (1H, C<sup>1</sup>H), 3.68 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.22-4.29 м (1H, C<sup>7</sup>H), 4.70 с (1H, OH), 6.84-7.46 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.2 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (NCH<sub>3</sub>), 56.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.9 (C<sup>2</sup>), 73.7 (C<sup>1</sup>), 81.2 (C<sup>7</sup>), 115.4, 119.9, 126.4, 127.7, 128.2, 129.0 (Ph).  $m/z$  (APCI) 326.13  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 326.2121  $[M+H]^+$ . C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено,  $M$  326.2115.

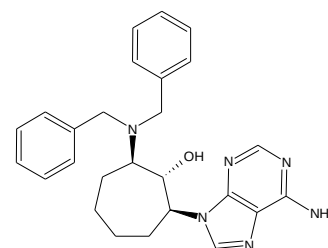


(1*SR*,2*RS*,7*SR*)-2-[бензил(метил)амино]-7-(6-амино-9H-пуринил)циклогептанол (**115c**). Из эпоксида **30a**, выход 67%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.46-1.60 м (3H), 1.67-1.83 м (3H), 1.88-1.97 м (1H), 2.13 с (3H, NMe), 2.18-2.29 м (1H), 2.59 т (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  8.7 Гц), 3.48 д (1H, Bn,  $J$  12.9 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  12.9 Гц), 4.03-4.07 м (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  8.7 Гц), 4.17-4.25 м (1H, C<sup>7</sup>H), 4.29 с (1H, OH), 6.95 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.14-7.33 м (5H, Ph), 8.08 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.14 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.4 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (NCH<sub>3</sub>), 57.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.9 (C<sup>7</sup>), 65.0 (C<sup>2</sup>), 72.8 (C<sup>1</sup>), 127.3, 128.5, 129.1 (Ph), 140.9, 150.4 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).  $m/z$  (APCI) 366.61  $[M]^+$ . Найдено  $m/z$  (ESI) 367.2139  $[M+H]^+$ . C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено,  $M$  367.2241.



(1*SR*,2*SR*,7*RS*)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-7-[дибензиламино]циклогептанол (**118**).

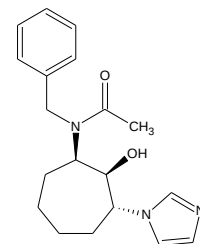
Из эпоксида **32**, выход 72%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.45-1.58 м (3H), 1.64-1.85 м (4H), 1.87-1.97 м (1H), 3.04 т (1H, CH,  $J$  7.3 Гц), 3.48 д (1H, Bn,  $^2J$  13.3 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.2 Гц), 4.03 т (1H, CH,  $J$



9.5 Гц), 4.16-4.24 м (1H, CH), 4.66 с (1H, OH), 6.93 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.19-7.33 м (10H, Ph), 8.08 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.14 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 442.73 [*M*]<sup>+</sup>.

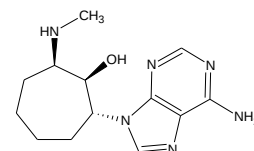
N-бензил-N-[(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-гидрокси-3-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогептил]ацетамид (**103**). Из эпоксида **40b**, выход 69%.

Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.33-1.59 м (4H), 1.64-1.85 м (5H, CH<sub>2</sub> и COMe), 1.91-2.04 м (2H), 3.88-4.16 м (2H, CH), 4.25 д (1H, CH, *J* 10.2 Гц), 4.58 д (1H, Bn, *J* 18.1 Гц), 4.52-4.68 м (3H, Bn и CH), 5.44 с (1H, OH), 6.85 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.10-7.36 м (6H, Ph и C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.61 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 328.12 [*M*]<sup>+</sup>.



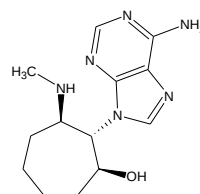
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(метиламино)-7-(6-амино-9*H*-пуринил)циклогептанол

(**112a**). К раствору эпоксида **29a** (1.1 г, 5.0 ммоль) и аденина (0.8 г, 6.0 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли карбонат цезия (0.5 г, 1.5 ммоль). Реакционную смесь интенсивно



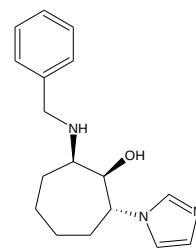
перемешивали при 120 °С в течение 10 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, разбавляли дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали водой (3×30 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10%-ный палладий на угле (0.5 г, 0.25 ммоль). Смесь выдерживали в аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 2.0 бар в течение 6 часов. Катализатор отфильтровывали, и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли Вос-ангидрид (1.1 г, 5.0 ммоль). После выдержки 2ч растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Полученные Вос-производные соединений **107a** и **108a** обрабатывали 4*M* раствором соляной кислоты в диоксане (5 мл), нейтрализовывали насыщенным водным раствором карбоната калия (5 мл). Реакционные массы экстрагировали дихлорметаном (10 мл), растворитель отгоняли в вакууме. Выход 0.4 г (28%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.41-1.92 м (8H), 2.44 с (3H, NMe), 3.24 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 8.8, 2.9 Гц), 3.32 с (1H, OH) 3.40 д.д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 7.7, 3.6 Гц), 4.46-4.54 м (1H, C<sup>7</sup>H), 7.00 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.10 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.13 с (1H,

C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, HSQC-DEPT), δ, м.д.: 25.6 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (NCH<sub>3</sub>), 61.6 (C<sup>2</sup>), 62.1 (C<sup>7</sup>), 71.6 (C<sup>1</sup>), 140.5, 152.5 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 277.16 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 277.1770 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, *M* 277.1772. (1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-(6-амино-9*H*-пуринил)циклогептанол (**113**). Выход 0.4 г (27%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.44-1.75 м (6*H*), 1.80-1.94 м (2*H*), 2.03 с (3*H*, NMe), 3.05 т (1*H*, C<sup>3</sup>*H*, *J* 8.2 Гц), 4.00-4.05 м (1*H*, C<sup>2</sup>*H*), 4.07-4.12 м (1*H*, C<sup>1</sup>*H*), 4.60 с (1*H*, OH), 6.92 с (2*H*, NH<sub>2</sub>), 8.00 с (1*H*, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.10 с (1*H*, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, HSQC-DEPT), δ, м.д.: 22.1 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (NCH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 59.4 (C<sup>3</sup>), 67.8 (C<sup>2</sup>), 70.2 (C<sup>1</sup>), 141.0, 150.9 (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 277.14 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 277.1767 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O. Вычислено, *M* 277.1772.

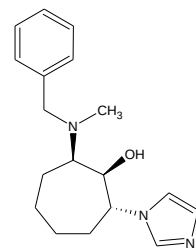


(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(бензиламино)-7-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогептанол (**101g**).

Раствор соединения **103** (1.3 г, 4.0 ммоль) в 2*M* водной соляной кислоте (20 мл) перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, воду упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и нейтрализовывали 10%-ным водным раствором карбоната калия до нейтральной pH среды. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат =1:1 v/v). Выход 1.0 г (88%). Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.35-1.44 м (1*H*), 1.50-1.82 м (7*H*), 1.87-2.00 м (1*H*), 2.90 д (1*H*, CH, *J* 6.9 Гц), 3.64 д (1*H*, Вп, *J* 13.3 Гц), 3.70-3.81 м (2*H*, CH и Вп), 4.03-4.10 м (1*H*, CH), 4.82 с (1*H*, OH), 6.83 с (1*H*, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.13 с (1*H*, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.17-7.35 м (5*H*, Ph), 7.57 с (1*H*, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 286.10 [M]<sup>+</sup>.



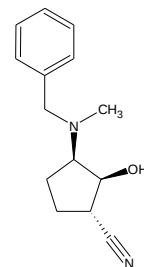
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-[бензил(метил)амино]-7-(1*H*-имидазол-1-ил)циклопентанол (**105e**). К раствору соединения **101g** (1.4 г, 5.0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли формалин (3.9 г, 50.0 ммоль) и несколько капель ледяной уксусной кислоты. После выдержки 30 мин в



реакционную массу при перемешивании добавляли порциями триацетоксиборогидрид (3.2 г, 15.0 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали 12 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл). Органический слой промывали водой (2×10 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 3:1 v/v). Выход 0.9 г (59%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.10-1.22 м (1H), 1.39-1.97 м (7H), 2.27 с (3H, NMe), 3.03-3.11 м (1H, CH), 3.61 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.70-3.81 м (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.21-4.29 м (2H, CH), 4.33 д (1H, OH,  $J$  4.9 Гц), 6.83 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.15 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.20-7.37 м (5H, Ph), 7.59 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).  $m/z$  (APCI) 300.12  $[\text{M}]^+$ .

### 7.7. Синтез карбонитрилов и их дальнейшая модификация

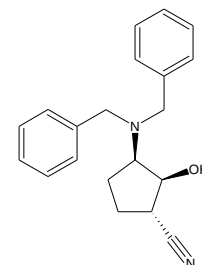
Общая методика синтеза карбонитрилов на примере (1SR,2SR,3RS)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклопентанкарбонитрила (**51j**). К раствору эпоксида **27a** (2.0 г, 10.0 ммоль) в безводном толуоле (30 мл), охлажденному до 0 °С под атмосферой аргона, добавляли по каплям 1М раствор  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  в толуоле (11.0 мл, 11.0 ммоль) при перемешивании. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали до 0 °С и добавляли  $\text{KF} \times 2\text{H}_2\text{O}$  (1.9 г, 20.0 ммоль) порциями. После выдержки 2 ч образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×10 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 4:1 v/v). Выход 1.4 г (60%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.69-1.82 м (2H,  $\text{C}^4\text{H}_2$  и  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.87-2.02 м (1H,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 2.15 с (3H, NMe), 2.16-2.26 м (1H,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 2.71-2.80 м (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 2.90-2.98 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 3.52 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 3.65 д (1H, Bn,  $J$  13.4 Гц), 4.29 д-д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  4.5, 2.3 Гц), 4.87 с (1H, OH), 7.19-7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 25.9 ( $\text{C}^4\text{H}_2$ ), 26.3



(C<sup>5</sup>H<sub>2</sub>), 35.0 (C<sup>1</sup>), 40.0 (NCH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.0 (C<sup>3</sup>), 74.4 (C<sup>2</sup>), 122.2 (CN), 126.8, 128.0, 128.8, 139.1 (Ph). *m/z* (APCI) 231.04 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 231.1494 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, *M* 231.1492.

(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-гидроксициклопентанкарбонитрил (**52g**). Из

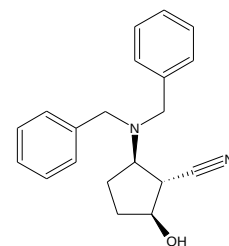
эпоксида **31a**, выход 25%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.50-1.66 м (1H), 1.70-1.87 м (2H), 2.05-2.18 м (1H), 2.78-2.87 м (1H, C<sup>3</sup>H), 3.05 д.д.д (1H, C<sup>1</sup>H, *J* 10.3, 7.6, 5.5 Гц), 3.73 д (2H, Вн, *J* 15.0 Гц), 3.77 д (2H, Вн, *J* 14.9 Гц), 4.27 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 5.8, 3.7 Гц), 5.24 с (1H, OH), 7.16-7.43 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C



(DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 24.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (C<sup>1</sup>), 55.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.2 (C<sup>3</sup>), 74.5 (C<sup>2</sup>), 121.8 (CN), 126.2, 127.7, 128.0, 139.8 (Ph). *m/z* (APCI) 306.85 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 307.1794 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, *M* 307.1805. (1*RS*,2*RS*,5*SR*)-2-

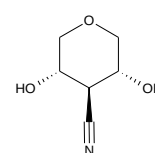
(дибензиламино)-5-гидроксициклопентанкарбо-нитрил (**53g**). Выход 25%. Желтое

масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.46-1.63 м (1H), 1.66-1.87 м (3H), 2.81 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 9.3, 6.8 Гц), 3.44 д.д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 17.3, 8.4 Гц), 3.61 д (2H, Вн, *J* 14.2 Гц), 3.71 д (2H, Вн, *J* 14.2 Гц), 4.02-4.12 м (1H, C<sup>1</sup>H), 5.36 д (1H, OH, *J* 5.4 Гц), 7.19-7.41 м (10H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 23.1 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (C<sup>1</sup>), 53.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 63.0 (C<sup>2</sup>), 73.4 (C<sup>5</sup>), 121.9 (CN), 126.6, 127.9, 128.0, 139.2 (Ph). *m/z* (APCI) 306.85 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 307.1808 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, *M* 307.1805.

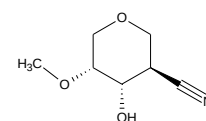


(3*S*,5*R*)-3,5-дигидрокситетрагидропиран-4-карбонитрил (**130**). Из

эпоксида **45**, выход 54%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.44 т (1H, CH, *J* 10.2 Гц), 2.88 т (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* 10.6 Гц), 3.58 д.д.д (2H, CH, *J* 10.4, 8.2, 5.7 Гц), 3.74 д.д (2H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.0, 4.9 Гц), 5.59 д (2H, OH, *J* 6.4 Гц). *m/z* (APCI) 144.02 [M]<sup>+</sup>.



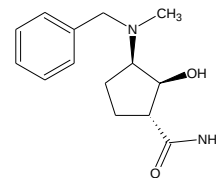
(3*R*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-5-метокситетрагидропиран-3-карбонитрил (**131**). Из эпоксида **47**, выход 75%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.96 т.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 8.8, 4.0 Гц), 3.32 с (3H,



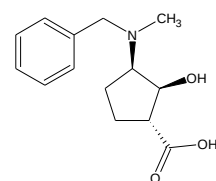


CH<sub>3</sub>O), 3.33-3.35 м (1H, CH), 3.36-3.41 м (1H, CH), 3.43-3.51 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 3.38 д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 12.2, 4.2 Гц), 3.85-3.93 м (2H, CH и CH<sub>2</sub>O), 5.39 д (1H, OH, *J* 6.5 Гц).

(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидрокси-циклопентанкарбоксамид (67). Нитрил **51j** (0.6 г, 2.5 ммоль) растворяли в смеси серной и трифторуксусной кислот (2 мл, 1:5 v/v). Реакционную массу выдерживали при 50 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу выливали в смесь льда и воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×5 мл) и диэтиловым эфиром (3×5 мл). Продукт сушили на воздухе. Выход 0.5 г (69%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.59-1.73 м (2H), 1.80-1.87 м (1H), 1.91-1.98 м (1H), 2.12 с (3H, NMe), 2.62-2.71 м (2H, C<sup>3</sup>H и C<sup>1</sup>H), 3.52 д (1H, Вп, *J* 13.3 Гц), 3.64 д (1H, Вп, *J* 13.3 Гц), 4.08 уш.с (1H, OH), 4.10 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 5.0, 1.4 Гц), 6.63 уш.с (2H, CONH<sub>2</sub>), 7.17-7.38 м (5H, Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 25.2 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (NCH<sub>3</sub>), 51.5 (C<sup>1</sup>), 59.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.6 (C<sup>3</sup>), 73.6 (C<sup>2</sup>), 126.6, 127.9, 128.8, 138.9 (Ph), 175.7 (CONH<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 249.04 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 249.1601 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, *M* 249.1598.



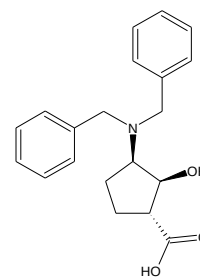
Общая методика синтеза карбоновых кислот на примере (1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты (68). Нитрил **51j** (0.6 г, 2.5 ммоль) растворяли в 30%-ном водном растворе серной кислоты (2 мл). Реакционную массу выдерживали при 100 °С в течение 24 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу выливали в смесь льда и воды и нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 7. Продукт экстрагировали смесью дихлорметана и изопропанола (5×5 мл, 4:1 v/v). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в ацетонитриле (5 мл), растворитель отгоняли под вакуумом. Образовавшийся осадок промывали диэтиловым эфиром (3×5 мл) и сушили под вакуумом. Выход 0.5 г (80%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.67-1.87 м (2H), 1.89-1.99 м (1H), 2.04-2.12 м (1H), 2.28 с (3H, NMe), 2.74-



2.81 м (1H, C<sup>3</sup>H), 2.83-2.92 м (1H, C<sup>1</sup>H), 3.77 д (1H, Bn, *J* 13.2 Гц), 3.92 д (1H, Bn, *J* 13.4 Гц), 4.34 д.д (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 4.8, 1.2 Гц), 7.27-7.45 м (5H, Ph), 8.29 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 24.3 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (NCH<sub>3</sub>), 51.0 (C<sup>1</sup>), 58.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.0 (C<sup>3</sup>), 72.3 (C<sup>2</sup>), 127.4, 128.0, 129.4, 135.8 (Ph), 175.0 (COOH). *m/z* (APCI) 250.02 [M]<sup>+</sup>. Найдено *m/z* (ESI) 250.1438 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, *M* 250.1438.

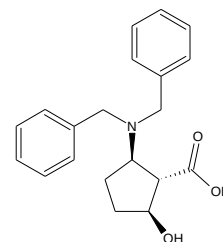
(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-(дибензиламино)-2-гидроксициклопентанкарбоновая кислота (**69**). Из нитрила **52g**, выход 85%. Желтое масло.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.62-1.77 м (1H), 1.84-1.96 м (1H), 2.00-2.11 м (2H), 2.62 т (1H, CH, *J* 7.5 Гц), 2.91 с (1H, CH), 3.53 д (1H, CH, *J* 5.2 Гц), 3.75 с (4H, Bn), 4.27 с (1H, OH), 7.08-7.39 м (10H, Ph), 8.51 уш.с (1H, COOH). *m/z* (APCI) 326.21 [M]<sup>+</sup>.

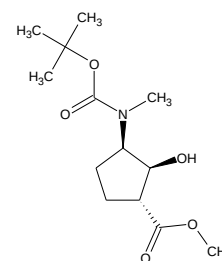


(1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-(дибензиламино)-5-гидроксициклопентанкарбоновая кислота

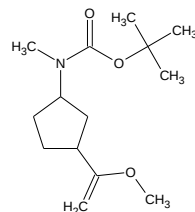
(**70**). Выход 83%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.51-1.61 м (1H), 1.65-1.78 м (2H), 1.85-1.95 м (1H), 2.68 д.д (1H, CH, *J* 8.5, 5.2 Гц), 3.35-3.44 м (1H, CH), 3.55 д (2H, Bn, *J* 13.6 Гц), 3.62 д (2H, Bn, *J* 13.5 Гц), 3.99-4.07 м (1H, CH), 4.36 с (1H, OH), 7.02-7.41 м (10H, Ph), 11.55 уш.с (1H, COOH). *m/z* (APCI) 326.21 [M]<sup>+</sup>.



Метил-(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2-гидроксициклопентанкарбоксилат (**72**). К раствору кислоты **68** (1.3 г, 5.0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли несколько капель концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили 3 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 7, растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (3×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10%-ный палладий на угле (0.5 г, 0.25 ммоль). Смесь выдерживали в

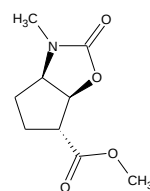


аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 1.5 бар в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывали, и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли Вос-ангидрид (1.1 г, 5.0 ммоль). После выдержки 2 ч растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 5:1 v/v). Выход 1.1 г (79%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.55-1.66 м (1H), 1.69-1.76 м (1H), 1.84-2.03 м (2H), 2.65 т.д (1H, CH,  $J$  8.7, 8.4, 4.3 Гц), 2.78 с (3H, NMe), 3.59 с (3H, COOMe), 3.99 с (1H, CH), 4.11-4.16 м (1H, CH), 5.01 д (1H, OH,  $J$  5.2 Гц).  $m/z$  (APCI) 274.07  $[M]^+$ . Метил-3-[(трет-бутоксикарбонил)-(метил)амино]-циклопентанкарбоксилат (73).

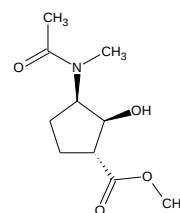


Побочный продукт, выход 0.08 г (6%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.55-1.70 м (1H), 1.73-1.94 м (4H), 1.99-2.17 м (1H), 2.75 с (3H, NMe), 2.82-2.93 м (1H, CH), 3.68 с (3H, COOMe), 4.44-4.58 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 256.13  $[M]^+$ .

Метил-(3aRS,6RS,6aSR)-3-метил-2-оксо-гексагидро-2H-циклопента[d][1,3]оксазол-6-карбоксилат (74). При стоянии эфира 72 происходила самопроизвольная и необратимая лактонизация с образованием продукта 74. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51-1.69 м (2H), 1.81-1.97 м (2H), 2.89 с (3H, NMe), 3.25 с (1H, CH), 3.58 с (3H, COOMe), 3.95-4.03 м (1H, CH), 4.31 с (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 232.02  $[M]^+$ .



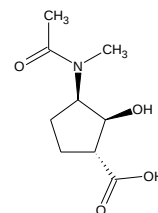
Метил-(1RS,2SR,3RS)-3-[ацетил(метил)амино]-2-гидрокси-циклопентанкарбоксилат (76). К раствору кислоты 68 (1.3 г, 5.0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли несколько капель концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятили



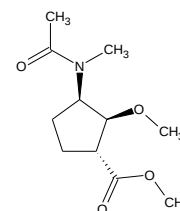
3 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали и нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия до pH 7, растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (3×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10%-

ный палладий на угле (0.5 г, 0.25 ммоль). Смесь выдерживали в аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 1.5 бар в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывали, и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) при перемешивании добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и уксусный ангидрид (0.51 г, 5.0 ммоль). После выдержки 1ч органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 1:1 v/v). Выход 0.9 г (82%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.76 м (2H,), 1.78-1.94 м (2H), 1.98 с (3H, COMe), 2.61-2.69 м (1H, CH), 2.79 с (3H, NMe), 3.60 с (3H, COOMe), 4.17 с (1H, CH), 4.32-4.44 м (1H, CH), 4.94 д (1H, OH,  $J$  4.3 Гц).  $m/z$  (APCI) 216.04  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[ацетил(метил)амино]-2-гидроксициклопентанкарбоновая кислота (**77**). К раствору эфира **76** (1.1 г, 5.0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид лития (0.25 г, 10.0 ммоль) и воду (10 мл). После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавляли 1М водным раствором соляной кислоты до pH 4, растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (2×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – дихлорметан-метанол = 9:1 v/v). Выход 1.0 г (95%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.51-1.74 м (2H), 1.79-2.10 м (5H,  $\text{CH}_2$  и Ac), 2.51-2.60 м (1H, CH), 2.79 с (3H, NMe), 3.93 с (1H, CH), 4.16 с (1H, CH), 4.86 с (1H, OH), 12.09 с (1H, COOH).  $m/z$  (APCI) 201.97  $[M]^+$ .

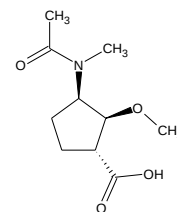


Метил-(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[ацетил(метил)амино]-2-метоксициклопентан-карбоксилат (**78**). Раствор эфира **76** (1.1 г, 5.0 ммоль) в безводном диметилформамиде (20 мл) охлаждали до 0 °С и при перемешивании добавляли 60%-ный гидрид натрия в минеральном масле (0.3 г, 7.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин. Затем к реакционной массе прикапывали метилиодид (1.4 г,

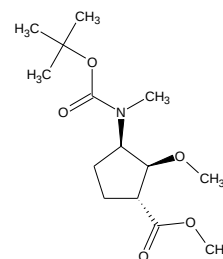


10.0 ммоль) при 0 °С. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавляли дихлорметаном (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой промывали водой (3×30 мл) и концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 4:1 v/v). Выход 0.9 г (80%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.52-1.75 м (2H), 1.82-1.94 м (2H), 1.98 с (3H, COMe), 2.62-2.70 м (1H, CH), 2.91 с (3H, NMe), 3.18 с (3H, OMe), 3.59 с (3H, COOMe), 4.17 с (1H, CH), 4.33-4.43 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 230.07  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[ацетил(метил)амино]-2-метоксициклопентанкарбоновая кислота (**79**). К раствору эфира **78** (1.1 г, 5.0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид лития (0.25 г, 10.0 ммоль) и воду (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавляли 1М водным раствором соляной кислоты до pH 4, растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (2×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – дихлорметан-метанол = 10:1 v/v). Выход 1.0 г (91%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.55-2.02 м (7H,  $\text{CH}_2$  и COMe), 2.64-2.72 м (1H, CH), 2.90 с (3H, NMe), 3.18 с (3H, OMe), 3.77-3.84 м (1H, CH), 4.08 д.д (1H, CH,  $J$  16.6, 7.3 Гц), 12.17 с (1H, COOH).  $m/z$  (APCI) 216.05  $[M]^+$ .

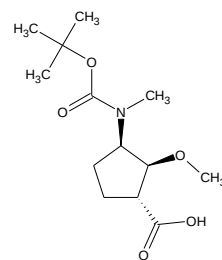


Метил-(1*RS*,2*R*,3*RS*)-3-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2-метоксициклопентанкарбоксилат (**80**). Раствор соединения **78** (1.1 г, 5.0 ммоль) в 2М водной соляной кислоте (20 мл) перемешивали при 100 ° 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали, воду упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и нейтрализовывали 10%-ным водным раствором карбоната калия до нейтральной pH среды. Органический слой отделяли и сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в

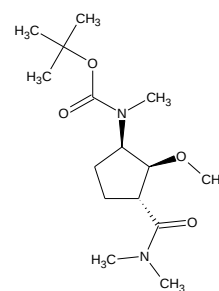


вакууме, остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли Вос-ангидрид (1.1 г, 5.0 ммоль). После выдержки 2 ч растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 5:1 v/v). Выход 1.3 г (93%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.55-1.76 м (2H), 1.84-2.00 м (2H), 2.65 т.д (1H, CH,  $J$  8.7, 8.4, 3.0 Гц), 2.85 с (3H, NMe), 3.18 с (3H, OMe), 3.59 с (3H, COOMe), 3.97 с (1H, CH), 4.09-4.17 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 288.12  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино]-2-метоксициклопентанкарбоновая кислота (**81**). К раствору эфира **80** (1.4 г, 5.0 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид лития (0.25 г, 10.0 ммоль) и воду (10 мл). После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавляли 1М водным раствором соляной кислоты до pH 4, растворитель отгоняли под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (2×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – дихлорметан-метанол = 10:1 v/v). Выход 1.2 г (90%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.62-1.94 м (4H), 2.84 с (3H, NMe), 2.91 т.д (1H, CH,  $J$  8.0, 7.7, 2.7 Гц), 3.19 с (3H, OMe), 3.21-3.29 м (1H, CH), 4.02-4.08 м (1H, CH), 12.10 уш. с (1H, COOH).  $m/z$  (APCI) 274.12  $[M]^+$ .

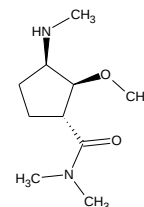


*трет*-Бутил-{(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-3-[(диметиламино)-карбонил]-2-метоксициклопентил}метилкарбамат (**82**). К раствору кислоты **81** (1.3 г, 5.0 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли TBTU (1.8 г, 5.5 ммоль) и триэтиламин (0.6 г, 5.5 ммоль). Затем в реакционную массу добавляли гидрохлорид диметиламина (0.8 г, 10.0 ммоль) и триэтиламин (1.0 г, 10.0 ммоль). После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали органический слой водой (2×10 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при



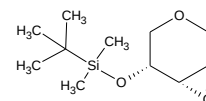
пониженном давлении. Растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 0.9 г (63%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29 с (9H,  $t\text{-BuCOO}$ ), 1.53-1.97 м (4H), 2.60 с (3H, NMe), 2.68 с (3H, NMe), 2.78 с (3H, NMe), 2.79-2.82 м (2H, CH), 2.95-3.03 м (1H, CH), 3.19 с (3H, OMe).  $m/z$  (APCI) 301.20  $[M]^+$ .

(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-метокси-*N,N*-диметил-3-(метиламино)-циклопентанкарбоксамид (**83**). К раствору амида **82** (0.6 г, 2.0 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2.3 г, 20.0 ммоль). После прохождения реакции (контроль по ТСХ)

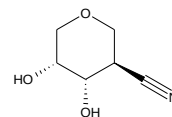


реакционную массу концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали органический слой насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2×5 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Остаток сушили под глубоким вакуумом в течение 8 ч. Выход 0.4 г (94%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.68-1.81 м (1H), 1.99-2.16 м (3H), 2.66 с (3H, NMe), 2.81 с (3H, NMe), 3.02 с (3H, NMe), 3.30 с (3H, OMe), 3.33-3.40 м (1H, CH), 3.42-3.50 м (1H, CH), 4.03 т (1H, CH,  $J$  4.9 Гц), 7.59 с (2H,  $\text{NH}\cdot\text{HCl}$ ).  $m/z$  (APCI) 201.07  $[M]^+$ .

1,5:2,3-диангидро-4-О-[трет-бутил(диметил)силил]-*D*-рибитол (**134**). К раствору эпоксида **45** (5.0 г, 43.0 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) добавляли имидазол (5.9 г, 86.0 ммоль). К полученному раствору



при перемешивании прикапывали раствор TBSCl (6.5 г, 43.0 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при 0°C. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавляли дихлорметаном (40 мл) и промывали органический слой водой (5×20 мл). Органический слой сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток сушили под глубоким вакуумом в течение 8 ч. Выход 9.4 г (95%). Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.11 с (3H, MeSi), 0.14 с (3H, MeSi), 0.93 с (9H, Me), 3.16-3.41 м (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.32-3.41 м (2H, CH), 3.48 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  10.9, 5.8 Гц), 3.77 д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  13.3 Гц), 3.91-3.97 м (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.13 д.д.д (1H, CH,  $J$  9.4, 5.8, 1.8 Гц).

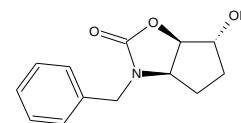
*(3R,4S,5R)-4,5-дигидрокситетрагидропиран-3-карбонитрил*

**(129).** К раствору интермедиата **134** (9.4 г, 41.0 ммоль) в безводном толуоле (50 мл), охлажденному до 0 °С под атмосферой аргона, добавляли по каплям 1М раствор  $\text{Et}_2\text{AlCN}$  в толуоле (41.0 мл, 41.0 ммоль) при перемешивании. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу охлаждали до 0 °С и добавляли  $\text{KF} \times 2\text{H}_2\text{O}$  (7.7 г, 82.0 ммоль) порциями. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×20 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, остаток растворяли в безводном ТГФ (30 мл) и добавляли 1М раствор тетрабутиламмонийфторида в ТГФ (33.0 мл, 33.0 ммоль) при 0 °С. Далее реакционную массу упаривали под вакуумом, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – этилацетат). Выход 1.8 г (30%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.98 т.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  8.6, 3.9 Гц), 3.39-3.48 м (2H, CH и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.58-3.65 м (2H, CH и  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.76 д.д.д (1H, CH,  $J$  8.6, 6.3, 2.5 Гц), 3.89 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  11.1, 3.9 Гц), 4.75 д (1H, OH,  $J$  4.0 Гц), 5.29 д (1H, OH,  $J$  6.2 Гц).

**7.8. Разделение энантимеров (1RS,2RS,3RS)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола**

*(3aRS,6RS,6aRS)-3-бензил-6-гидроксигексагидро-2H-*

*циклопента[d][1,3]оксазол-2-он (125).* К раствору аминспирта **49b** (1.0 г, 5.0 ммоль) и триэтиламина (0.5 г, 5.0 ммоль)

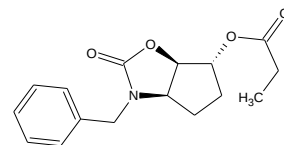


в дихлорметане (30 мл) добавляли по каплям раствор  $\text{Woc}_2\text{O}$  (1.1 г, 5.0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при перемешивании. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) в реакционную массу добавляли каталитическое количество 10-камфорсульфоновой кислоты и перемешивали 2 ч. Далее реакционную массу концентрировали под вакуумом, остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 4:1 v/v). Выход 1.1 г (92%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.57-1.64 м (2H), 1.81-1.97 м (2H), 3.30 с (1H, CH), 3.89 д.д. (1H, CH,  $J$  6.5, 3.3 Гц), 4.25 с (1H, CH), 4.34 д (1H, Bn,  $J$



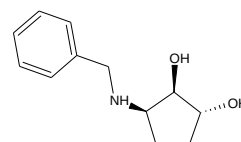
15.5 Гц), 4.46 д (1H, Bn,  $J$  15.5 Гц), 5.50 д (1H, OH,  $J$  3.2 Гц), 7.19-7.37 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 234.03  $[M]^+$ .

(3aR,6R,6aR)-3-бензил-2-оксогексагидро-2H-циклопента[*d*][1,3]оксазол-6-илпропионат (**R-126b**). К раствору оксазолидинона **125** (0.23 г, 1.0 ммоль) в безводном

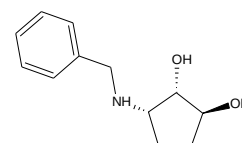


ТГФ (5 мл) добавляли винилпропионат (1.00 г, 10.0 ммоль) и фермент CALB (0.23 г). Реакционную массу выдерживали при 50 °С 4 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу фильтровали, фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 5:1 v/v), отделяя эфир от непрореагировавшего спирта **S-125**. Выход 0.14 г (47%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.93 т (3H, Me,  $J$  7.5 Гц), 1.78-1.88 м (1H), 1.96-2.06 м (3H), 2.09-2.32 м (2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.60 с (1H, CH), 4.04 д (1H, Bn,  $J$  15.1 Гц), 4.53 с (1H, CH), 4.70 д (1H, Bn,  $J$  15.1 Гц), 4.82 т (1H, CH,  $J$  3.3 Гц), 7.22-7.36 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 290.10  $[M]^+$ .

(1R,2R,3R)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диол (**R-49b**). К раствору эфира **R-126b** (0.09 г, 0.3 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0.03 г, 0.6 ммоль). Реакционную массу кипятили 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 3:1 v/v). Выход 0.05 г (86%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43-1.56 м (2H), 1.61-1.73 м (2H), 2.87 д.д. (1H, CH,  $J$  11.5, 7.0 Гц), 3.22 уш.с (2H, OH), 3.67 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.70 д (1H, Bn,  $J$  13.3 Гц), 3.73 д (1H, CH,  $J$  4.3 Гц), 3.77-3.83 м (1H, CH), 7.17-7.33 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 208.13  $[M]^+$ .

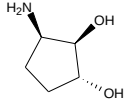


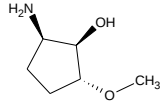
(1S,2S,3S)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диол (**R-49b**). К раствору спирта **S-125** (0.07 г, 0.3 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (0.03 г, 0.6 ммоль). Реакционную массу кипятили 2 ч. После прохождения реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу упаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент – гексан-этилацетат = 3:1 v/v).

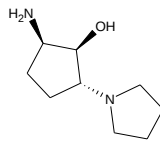


Выход 0.05г (88%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43-1.65 м (4H), 2.83 д.д. (1H, CH,  $J$  11.0, 6.8 Гц), 3.20 уш.с (2H, OH), 3.68 д (1H, Вп,  $J$  13.4 Гц), 3.70 д (1H, Вп,  $J$  13.4 Гц), 3.73 д (1H, CH,  $J$  4.1 Гц), 3.75-3.80 м (1H, CH), 7.20-7.36 м (5H, Ph).  $m/z$  (APCI) 208.13  $[M]^+$ .

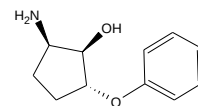
### 7.9. Получение аминоспиртов для параллельного синтеза

Общая методика дебензилирования на примере (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-аминоциклопентан-1,2-диола (**62a**). Соединение **49b** (2.1 г, 10.0 ммоль)  растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 10%-ный палладий на угле (0.2 г). Смесь выдерживали в аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 1.5 бар в течение 6 часов. Катализатор отфильтровывали, и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток сушили в глубоком вакууме в течение 8 ч. Выход 1.1 г (97%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.88-1.31 м (2H), 1.75-1.84 м (1H), 1.87-1.96 м (1H), 3.07 уш.с (2H, OH), 3.16-3.22 м (2H, CH), 3.44 д.д. (1H, CH,  $J$  4.7, 3.0 Гц), 3.82 д.т. (1H, CH,  $J$  6.6, 3.2 Гц); (лит. (HCl соль) 1.32-1.44 (1H, m, C(5) $H_A$ ), 1.50-1.62 (1H, m, C(4) $H_A$ ), 1.93-2.05 (2H, m, C(4) $H_B$ , C(5) $H_B$ ), 3.36-3.49 (1H, m, C(3) $H$ ), 3.81 (1H, app s, C(2) $H$ ), 3.89 (1H, app s, C(1) $H$ ), 4.96 (1H, br s, OH), 5.65 (1H, d,  $J$  3.8, OH), 7.95 (3H, br s, NH<sub>3</sub>) [122]).  $m/z$  (APCI) 118.36  $[M]^+$ .

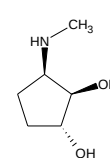
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-метокси-5-аминоциклопентанол (**62b**). Из соединения **24**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22-1.38 м (2H), 1.70-1.80 м (1H), 1.89-2.00 м (1H), 2.91 уш.с (1H, OH), 3.09 д.д. (1H, CH,  $J$  12.3, 6.7 Гц), 3.22 с (3H, OMe), 3.51 д.д. (1H, CH,  $J$  6.8, 3.2 Гц), 3.61-3.56 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 132.33  $[M]^+$  

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(амино)-5-пирролидин-1-илциклопентанол (**62c**). Из соединения **54b**, выход 95%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.22-1.37 м (2H), 1.57-1.69 м (4H), 1.71-1.83 м (2H), 2.37 д (1H, CH,  $J$  4.6 Гц), 2.46 с (4H, NCH<sub>2</sub>), 2.91 уш.с (1H, OH), 3.05 д.д. (1H, CH,  $J$  12.4, 6.1 Гц), 3.72-3.78 т (1H, CH,  $J$  4.9 Гц).  $m/z$  (APCI) 171.10  $[M]^+$  

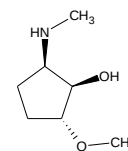
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-амино-5-феноксциклопентанол (**62d**). Выход 99%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37-1.52 м (2H), 1.79-1.90 м (1H), 2.16-2.27 м (1H), 3.14 уш.с (1H, OH), 3.21 д.д (1H, CH,  $J$  12.0, 6.7 Гц), 3.71-3.76 м (1H, CH), 4.48 д.д (1H, CH,  $J$  6.9, 3.4 Гц), 6.86-6.94 м (3H, Ph), 7.22-7.29 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 194.25  $[M]^+$ .



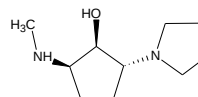
(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(метиламино)циклопентан-1,2-диол (**63a**). Из соединения **49a**, выход 97%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.21-1.36 м (2H), 1.73-1.82 м (1H), 1.87-1.96 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.89 т.д (1H, CH,  $J$  7.5, 7.3, 4.7 Гц), 3.64 д.д (1H, CH,  $J$  4.5, 2.6 Гц), 3.85 д.д (1H, CH,  $J$  6.2, 3.0 Гц), 4.41 с (2H, OH).  $m/z$  (APCI) 131.88  $[M]^+$ .



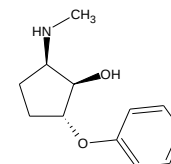
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-метокси-5-(метиламино)циклопентанол (**63b**). Из соединения **50a**, выход 99%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28-1.42 м (2H), 1.64 уш.с (1H), 1.69-1.80 м (1H), 1.88-2.01 м (1H), 2.28 с (3H, NMe), 2.80 д.д (1H, CH,  $J$  12.0, 6.9 Гц), 3.18 уш.с (1H, OH), 3.22 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.49-3.56 м (1H, CH), 3.80 д.д (1H, CH,  $J$  4.5, 2.7 Гц).  $m/z$  (APCI) 146.27  $[M]^+$ .



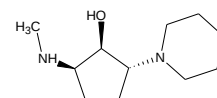
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-пирролидин-1-илциклопентанол (**63c**). Из соединения **51f**, выход 92%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23-1.39 м (2H), 1.53-1.63 м (4H), 1.65-1.79 м (2H), 2.24 с (3H, NMe), 2.33-2.48 м (5H, NCH<sub>2</sub> и CH), 2.71 д.д (1H, CH,  $J$  12.9, 6.4 Гц), 3.19 уш.с (1H, OH), 3.72-3.78 м (1H, CH).  $m/z$  (APCI) 185.36  $[M]^+$ .



(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-феноксциклопентанол (**63d**). Из соединения **51h**, выход 94%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.40-1.60 м (3H), 1.78-1.90 м (1H), 2.15-2.25 м (1H), 2.29 с (3H, NMe), 2.93 д.д (1H, CH,  $J$  11.7, 6.6 Гц), 3.22 уш.с (1H, OH), 3.95 с (1H, CH), 4.47-4.54 м (1H, CH), 6.87-6.95 м (2H, Ph), 7.02-7.17 м (1H, Ph), 7.23-7.32 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 208.19  $[M]^+$ .



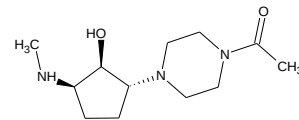
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-морфолин-4-илциклопентанол (**63e**). Из соединения **51a**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.36 м (2H), 1.61-1.78 м (2H), 2.26 с (3H, NMe), 2.31-



2.50 м (5H, NCH<sub>2</sub> и CH), 2.61-2.70 м (1H, CH), 3.15 уш.с (1H, OH), 3.49-3.58 м (4H, OCH<sub>2</sub>), 3.75-3.79 м (1H, CH). *m/z* (APCI) 201.23 [*M*]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(метиламино)-

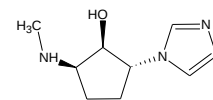
циклопентанол (**63f**). Из соединения **51c**, выход 97%. Желтое



масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.22-1.37 м (2H), 1.64-1.79 м (2H), 1.95 с (3H, MeCO), 2.25 с (3H, NMe), 2.29-2.43 м (2H, OH и CH), 2.65 д.д (1H, CH, *J* 13.1, 6.2 Гц), 3.19 с (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.37 с (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.75-3.80 м (1H, CH). *m/z* (APCI) 242.19 [*M*]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-5-(метиламино)циклопентанол (**63g**). Из

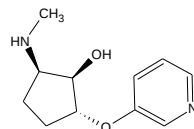
соединения **51g**, выход 96%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H



(DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.56-1.67 м (1H), 1.71-1.82 м (1H), 1.92-2.04 м (1H), 2.19-2.28 м (1H), 2.38 с (3H, NMe), 3.04 д.д. (1H, CH, *J* 11.6, 5.9 Гц), 4.05 т (1H, CH, *J* 6.3 Гц), 4.24 уш.с (1H, OH), 4.40 д.д (1H, CH, *J* 15.4, 8.3 Гц), 6.91 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.22 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.66 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 182.29 [*M*]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(метиламино)-5-пиридин-3-илокси)циклопентанол

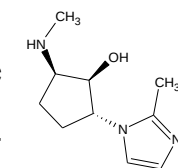
(**63h**). Из соединения **51i**, выход 91%. Коричневое масло. Спектр



ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.42-1.57 м (2H), 1.79-1.89 м (1H), 2.19-2.25 м (1H), 2.29 с (3H, NMe), 2.92 д.д (1H, CH, *J* 11.8, 6.5 Гц), 3.22 с (1H, OH), 3.93-3.99 м (1H, CH), 4.54-4.61 м (1H, CH), 7.27-7.39 м (2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.15 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.5 Гц), 8.26 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.6 Гц). *m/z* (APCI) 209.22 [*M*]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*SR*)-2-(метиламино)-5-(2-метил-1*H*-имидазол-1-

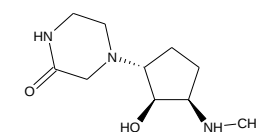
ил)циклопентанол (**63i**). Из соединения **51b**, выход 92%. Коричневое



масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.50-1.69 м (3H), 1.84-1.97 м (1H), 2.11-2.20 м (1H), 2.27 с (3H, NMe), 2.87 д.д. (1H, CH, *J* 9.9, 5.1 Гц), 3.21 с (3H, Me), 3.96 т (1H, CH, *J* 6.1 Гц), 4.35 д.д. (1H, CH, *J* 15.5, 7.7 Гц), 5.02 уш.с (1H, OH), 6.74 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>), 7.10 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>). *m/z* (APCI) 196.26 [*M*]<sup>+</sup>.

4-[(1*SR*,2*SR*,3*SR*)-3-(метиламино)-2-

гидроксициклопентил]пиперазин-2-он (**63j**). Из соединения **51e**,



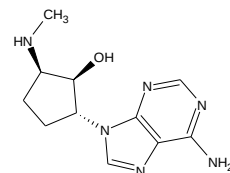
выход 90%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.18-1.30 м (2H), 1.71-1.86 м (2H), 2.26 с (3H, NMe), 2.50-2.58 м (1H, NCH<sub>2</sub>),

2.66-2.75 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 3.02 д (2H, NCH<sub>2</sub>, *J* 13.2 Гц), 3.08 д (1H, CH, *J* 6.9 Гц), 3.10 уш.с (1H, OH), 3.10-3.20 м (3H, NCH<sub>2</sub> и CH), 3.63 т (1H, CH, *J* 6.0 Гц), 7.52 с (1H, NHCO). *m/z* (APCI) 214.20 [*M*]<sup>+</sup>.

(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-(метиламино)циклопентанол (**63k**).

Из соединения **51d**, выход 96%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР

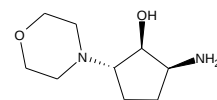
<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.48-1.60 м (1H), 1.93-2.19 м (4H), 2.29 с (3H, NMe), 4.21 д (1H, C<sup>5</sup>H, *J* 5.6 Гц), 4.37 д (1H, OH, *J* 5.6 Гц), 4.62-4.69 м (1H, C<sup>1</sup>H), 4.76 д.д. (1H, C<sup>2</sup>H, *J* 6.8, 4.4 Гц), 7.06 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.11 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.16 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 249.12 [*M*]<sup>+</sup>.



(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-амино-5-морфолин-4-илциклопентанол (**64a**). Из соединения **52a**,

выход 95%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ,

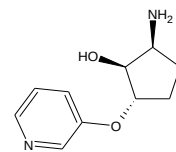
м.д.: 1.20-1.39 м (2H), 1.72-1.82 м (2H), 2.32-2.46 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 2.51-2.55 м (1H, CH), 3.06 д.д (1H, CH, *J* 13.7, 6.5 Гц), 3.47 уш.с (1H, OH), 3.55 т (4H, OCH<sub>2</sub>, *J* 4.7 Гц), 3.63 т (1H, CH, *J* 5.6 Гц). *m/z* (APCI) 187.30 [*M*]<sup>+</sup>.



(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-амино-5-(пиридин-3-илокси)циклопентанол (**64b**). Из соединения

**52f**, выход 90%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ,

м.д.: 1.33-1.58 м (2H), 1.79-1.93 м (2H), 2.19 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 3.20 т.д (1H, CH, *J* 11.9, 11.6, 5.4 Гц), 3.69-3.83 м (1H, CH), 4.51-4.62 м (1H, CH), 7.25-7.40 м (2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.14 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 4.4 Гц), 8.26 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, *J* 2.7 Гц). *m/z* (APCI) 195.22 [*M*]<sup>+</sup>.



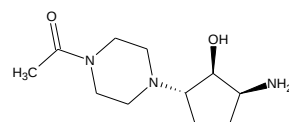
(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-аминоциклопентанол (**64c**). Из

соединения **52d**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.21-1.33 м (2H), 1.72-1.82 м (2H), 1.97 с

(3H, MeCO), 2.30-2.47 м (4H, NCH<sub>2</sub>), 2.52-2.58 м (1H, CH), 3.02

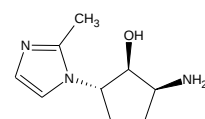
д.д (1H, CH, *J* 12.8, 6.3 Гц), 3.11 уш.с (1H, OH), 3.40 с (4H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 т (1H, CH, *J* 5.7 Гц). *m/z* (APCI) 228.10 [*M*]<sup>+</sup>.



(1*SR*,2*SR*,5*SR*)-2-амино-5-(2-метил-1*H*-имидазол-1-

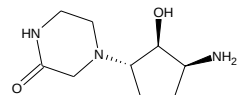
ил)циклопентанол (**64d**). Из соединения **52c**, выход 95%. Желтое

масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.37-1.47 м (1H, CH<sub>2</sub>), 1.52-1.63 м (1H), 1.94-2.04 м (1H), 2.10-2.20 м (1H), 2.26 с (3H, Me), 3.17 уш.с (1H, OH), 3.20 д.д.

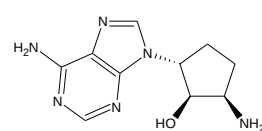


(1H, CH,  $J$  10.8, 5.6 Гц), 3.79 т (1H, CH,  $J$  6.8 Гц), 4.32 д.д (1H, CH,  $J$  16.2, 8.3 Гц), 6.71 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>), 7.06 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 182.27 [M]<sup>+</sup>.

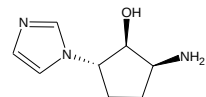
4-[(1*SR*,2*SR*,3*SR*)-3-амино-2-гидроксициклопентил]пиперазин-2-он (**66b**). Из соединения **65b**, выход 95%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.20-1.34 м (2H), 1.70-1.84 м (2H), 2.51-2.58 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 2.68-2.77 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 3.00 д (2H, NCH<sub>2</sub>,  $J$  13.0 Гц), 3.05 д (1H, CH,  $J$  6.5 Гц), 3.09 уш.с (1H, OH), 3.12-3.19 м (3H, NCH<sub>2</sub> и CH), 3.61 т (1H, CH,  $J$  5.8 Гц), 7.55 с (1H, NHCO).  $m/z$  (APCI) 200.23 [M]<sup>+</sup>.



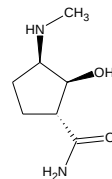
(1*RS*,2*RS*,5*RS*)-2-амино-5-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)циклопентанол (**64e**). Из соединения **52e**, выход 90%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.40-1.56 м (1H), 1.91-2.29 м (5H), 4.25 д (1H, CH,  $J$  6.1 Гц), 4.38 д (1H, OH,  $J$  5.2 Гц), 4.64-4.72 м (1H, CH), 4.76 д.д (1H, CH,  $J$  7.1, 4.6 Гц), 7.07 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.11 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.15 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).  $m/z$  (APCI) 235.14 [M]<sup>+</sup>.



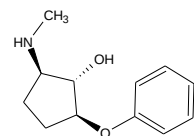
(1*SR*,2*RS*,5*RS*)-2-амино-5-(1*H*-имидазол-1-ил)циклопентанол (**66a**). Из соединения **65a**, выход 97%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.40-1.53 м (1H), 1.64-1.77 м (1H), 1.98-2.09 м (1H), 2.15-2.24 м (1H), 3.26 д.д (1H, CH,  $J$  11.1, 6.0 Гц), 3.28 уш.с (1H, OH), 3.86 т (1H, CH,  $J$  6.7 Гц), 4.36 д.д (1H, CH,  $J$  16.4, 8.5 Гц), 6.89 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.21 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.64 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 168.10 [M]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*SR*,3*RS*)-2-гидрокси-3-(метиламино)циклопентанкарбоксамид (**84**). Из соединения **67**, выход 95%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.33-1.45 м (1H), 1.47-1.56 м (1H), 1.60-1.68 м (1H), 1.73-1.83 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.51-2.59 м (1H, CH), 2.72 д.д (1H, CH,  $J$  11.4, 5.8 Гц), 3.16 уш. с (1H, OH). 3.97 т (1H, CH,  $J$  5.3 Гц), 6.58 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.05 с (1H, NH<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 159.03 [M]<sup>+</sup>.



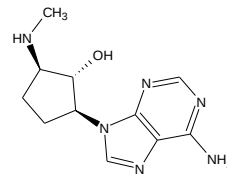
(1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-(метиламино)-5-феноксициклопентанол (**88**). Из соединения **85a**, выход 96%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.37-1.48 м (1H), 1.53-1.71 м (2H), 1.79-1.92 м (1H), 1.98-2.12 м (1H), 2.27 с (3H, NMe), 2.69 д.д. (1H, CH,  $J$  13.7, 7.0 Гц), 3.67-3.74



м (1H, CH), 4.35-4.42 м (1H, CH), 5.03 с (1H, OH), 6.84-6.95 м (3H, Ph), 7.20-7.28 м (2H, Ph).

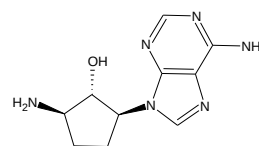
(1*SR*,2*SR*,5*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-метилциклопентанол (**89a**). Из

соединения **85с**, выход 95%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.58-1.69 м (1H,), 1.92-2.18 м (3H), 2.36 с (3H, NMe), 2.84 д.д (1H, CH, *J* 14.5, 7.2 Гц), 4.21 т (1H, CH, *J* 7.4 Гц), 4.55 д.д (1H, CH, *J* 17.3, 8.8 Гц), 5.23 с (1H, OH), 7.02 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.11 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.14 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 249.12 [*M*]<sup>+</sup>.



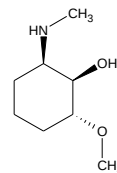
(1*SR*,2*RS*,5*SR*)-2-амино-5-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)циклопентанол (**89b**). Из

соединения **85b**, выход 95%. Коричневое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.44-1.54 м (1H), 1.89-2.26 м (3H), 3.32 д.д (1H, CH, *J* 10.0, 5.5 Гц), 4.28 д.д (1H, CH, *J* 7.5, 5.8 Гц), 4.70 д.д. (1H, CH, *J* 16.8, 8.4 Гц), 5.03 уш.с (1H, OH), 7.00 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.10 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.13 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>). *m/z* (APCI) 235.14 [*M*]<sup>+</sup>.



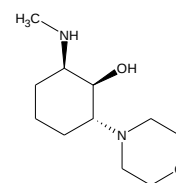
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-метокси-6-(метиламино)циклогексанол (**98a**). Из

соединения **93a**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.26-1.46 м (5H), 1.60-1.70 м (1H), 2.24 с (3H, NMe), 2.49-2.54 м (1H, CH), 3.24 с (3H, OMe), 3.26-3.31 м (1H, CH), 3.59 д.д (1H, CH, *J* 5.5, 3.2 Гц), 4.41 уш.с (1H, OH).



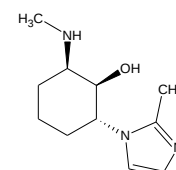
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(метиламино)-6-морфолин-4-илциклогексанол (**98b**).

Из соединения **93b**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.10-1.22 м (2H), 1.28-1.36 м (1H), 1.41-1.53 м (1H), 1.61-1.69 м (2H), 2.24 с (3H, NMe), 2.32-2.41 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.45-2.49 м (1H, CH), 2.53-2.61 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.75 д (1H, CH, *J* 3.4 Гц), 3.48-3.59 м (5H, OCH<sub>2</sub> и CH), 4.05 с (1H, OH). *m/z* (APCI) 215.17 [*M*]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(метиламино)-6-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**98c**).

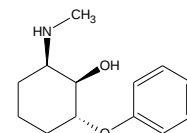
Из соединения **93с**, выход 92%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.27-1.40 м (2H), 1.53-1.89 м (5H), 2.20 с (3H, NMe), 2.22 с (3H, Me), 2.79 д (1H, CH, *J* 2.8 Гц), 3.65 д (1H, CH,



$J$  9.8 Гц), 4.10 т.д. (1H, CH,  $J$  11.3, 4.1 Гц), 4.75 с (1H, OH), 6.67 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>), 7.05 с (1H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 210.09 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

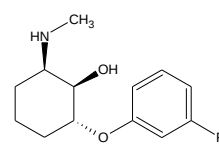
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(метиламино)-6-феноксикиклогексанол (**98d**). Из соединения **93d**, выход 90%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.:

1.19-1.57 м (6H), 1.75-1.88 м (1H), 2.24 с (3H, NMe), 2.61-2.68 м (1H, CH), 3.73 д.д (1H, CH,  $J$  5.6, 3.2 Гц), 4.37-4.45 м (1H, CH), 4.72 уш.с (1H, OH), 6.82-6.94 м (3H, Ph), 7.18-7.28 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 222.10 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



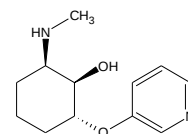
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(метиламино)-6-(3-фторфеноксикиклогексанол (**98e**). Из соединения **93e**, выход 90%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.:

1.25-1.60 м (6H), 1.78-1.90 м (1H), 2.25 с (3H, NMe), 2.61-2.68 м (1H, CH), 3.71 д.д (1H, CH,  $J$  6.1, 3.2 Гц), 4.37-4.45 м (1H, CH), 4.38-4.45 м (1H, CH), 4.78 с (1H, OH), 6.64-6.78 м (3H, Ph), 7.21-7.29 м (1H, Ph).  $m/z$  (APCI) 240.09 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(метиламино)-6-(пиридин-3-илоксикиклогексанол (**98f**). Из соединения **93f**, выход 91%. Коричневое масло. Спектр

ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.60 м (5H), 1.80-1.91 м (1H), 2.24 с (3H, NMe), 2.65-2.71 м (1H, CH), 3.72 д.д (1H, CH,  $J$  6.2, 3.3 Гц), 4.43-4.49 м (1H, CH), 4.84 уш.с (1H, OH), 7.23-7.39 м (2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 8.14 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  4.4 Гц), 8.24 д (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N,  $J$  2.7 Гц).

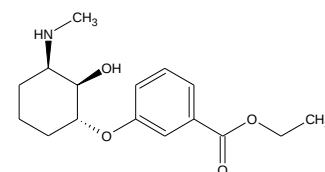


3-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-

гидроксициклогексилоксиэтилбензоат (**98g**). Из соединения

**93g**, выход 97%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),

$\delta$ , м.д.: 1.30 т (3H,  $J$  7.1 Гц), 1.37-1.60 м (5H), 1.79-1.90 м (1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.65-2.71 м (1H, CH), 3.73 д.д (1H, CH,  $J$  6.1, 3.3 Гц), 4.29 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.46 д.д (1H, CH,  $^3J$  10.0, 6.4 Гц), 4.83 уш.с (1H, OH), 7.18-7.22 м (1H, Ph), 7.35-7.51 м (3H, Ph).  $m/z$  (APCI) 294.16 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

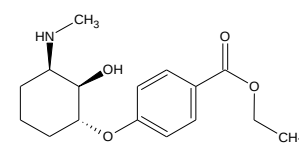


4-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-гидроксициклогексилокси-

этилбензоат (**98h**). Из соединения **93h**, выход 96%. Желтое

масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.28 т (3H,  $J$  7.1

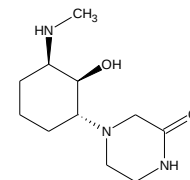
Гц), 1.35-1.60 м (5H), 1.81-1.91 м (1H), 2.24 с (3H, NMe), 2.64-2.70 м (1H, CH), 3.73





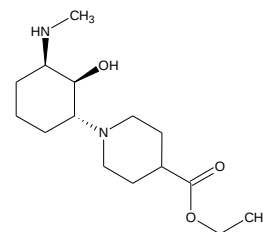
д.д (1H, CH,  $J$  6.3, 3.3 Гц), 4.25 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.54 д.д (1H, CH,  $J$  10.2, 6.5 Гц), 4.86 уш.с (1H, OH), 7.01-7.06 м (2H, Ph), 7.86-7.89 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 294.16  $[M]^+$ .

4-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-2-гидрокси-3-(метиламино)циклогексил]пиперазин-2-он (**98i**). Из соединения **93i**, выход 93%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.07-1.71 м (6H), 2.24 с (3H, NMe), 2.29-2.43 м (1H, NCH $_2$ ), 2.90-2.98 м (2H, NCH $_2$ ), 3.03-3.12 м (1H, CH), 3.08 уш.с (1H, OH), 3.15-3.22 м (3H), 3.52 д.д (1H, CH,  $J$  9.3, 3.2 Гц), 7.54 с (1H, NHCO).



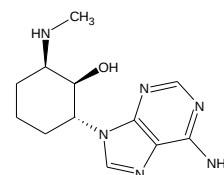
1-(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-гидроксициклогексилпиперидин-4-илэтилкарбоксилат (**98j**). Из соединения **93j**, выход 92%.

Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16 т (3H,  $J$  7.1 Гц), 1.42-1.81 м (7H), 2.09-2.17 м (1H, NCH $_2$ ), 2.18-2.28 м (4H), 2.21 с (3H, NMe), 2.39-2.53 м (1H, NCH $_2$ ), 2.55-2.65 м (2H, CH), 2.72-2.81 м (2H, NCH $_2$ ), 3.47 т.д (1H, CH,  $J$  10.4, 5.2 Гц), 3.93 с (1H, OH), 4.04 к (2H,  $J$  7.1 Гц).  $m/z$  (APCI) 285.19  $[M]^+$ .

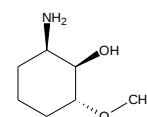


(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-6-(метиламино)цикло-гексанол (**98k**). Из соединения **93k**, выход 98%. Желтые кристаллы.

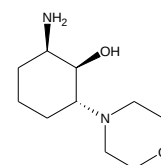
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.33-1.45 м (2H), 1.62-1.91 м (4H), 2.29 с (3H, NMe), 2.86 д (1H, CH,  $J$  2.7 Гц), 4.16-4.23 м (1H, CH), 4.56 т.д (1H, CH,  $J$  12.1, 4.3 Гц), 4.82 с (1H, OH), 6.91 с (2H, NH $_2$ ), 8.07 с (2H, C $_5\text{H}_4\text{N}_5$ ).



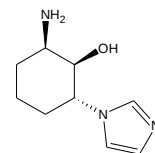
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-метоксициклогексанол (**99a**). Из соединения **94a**, выход 95%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.44 м (5H), 1.56-1.68 м (1H), 2.81-2.88 м (1H, CH), 3.17 уш.с (3H), 3.24 с (3H, OMe), 3.26-3.31 м (1H, CH), 3.47 д.д (1H, CH,  $J$  5.0, 3.3 Гц).



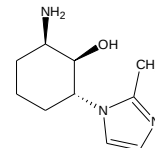
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-морфолин-4-илциклогексанол (**99b**). Из соединения **94b**, выход 95%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20-1.32 м (1H), 1.37-1.71 м (5H), 2.35-2.42 м (2H, NCH $_2$ ), 2.44-2.58 м (3H), 3.15-3.21 м (1H, CH), 3.52-3.62 м (5H), 4.33 уш.с (3H).



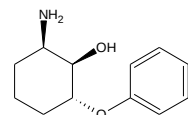
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-(1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**99c**). Из соединения **94c**, выход 90%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.37-1.88 м (6H), 3.00-3.35 м (3H), 3.57 д.д (1H, CH,  $J$  10.0, 3.7 Гц), 3.28 уш.с (1H, OH), 4.12-4.20 м (1H, CH), 4.65 с (1H, OH), 6.82 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.13 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ), 7.55 с (1H,  $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2$ ).



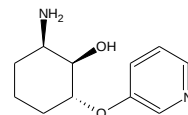
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)циклогексанол (**99d**). Из соединения **94d**, выход 90%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.84 м (6H), 2.22 с (3H, Me), 3.02-3.33 м (3H), 3.54 д.д (1H, CH,  $J$  10.1, 3.7 Гц), 4.10-4.19 м (1H, CH), 4.60 с (1H, OH), 6.68 с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ), 7.04 с (1H,  $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_2$ ).



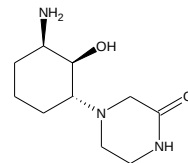
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-феноксициклогексанол (**99e**). Из соединения **94e**, выход 95%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.36-1.56 м (5H), 1.73-1.82 м (1H), 2.95 с (1H, CH), 3.55-3.61 м (1H, CH), 4.43 д.д (1H, CH,  $J$  8.8, 5.5 Гц), 4.78 уш.с (1H, OH), 6.83-6.96 м (3H, Ph), 7.18-7.28 м (2H, Ph).



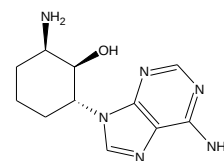
(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-(пиридин-3-илокси)циклогексанол (**99f**). Из соединения **94f**, выход 95%. Коричневые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.88 м (6H), 2.98 с (1H, CH), 3.57 с (1H, CH), 4.40-4.53 м (1H, CH), 4.82 с (1H, OH), 7.22-7.42 м (2H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8.12 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 8.25 с (1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ).



4-[(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-амино-2-гидроксициклогексил]пиперазин-2-он (**99g**). Из соединения **94g**, выход 90%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.14-1.27 м (1H), 1.32-1.41 м (2H), 1.45-1.54 м (2), 1.59-1.70 м (1H), 2.34-2.45 м (1H, CH), 2.51-2.62 м (2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.73 т.д (1H, CH,  $^3J$  10.5, 5.0 Гц), 3.08-3.15 м (4H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.23 уш.с (3H, OH и  $\text{NH}_2$ ), 3.53 д.д (1H, CH,  $J$  8.5, 3.5 Гц), 7.55 с (1H,  $\text{NHCO}$ ).



(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-амино-6-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)циклогексанол (**99h**). Из соединения **94h**, выход 94%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.36-1.62 м (4H), 1.65-1.74 м (1H), 1.80-1.90

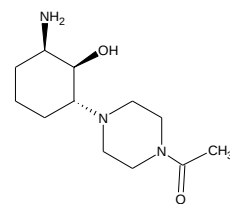


м (2H), 1.95-2.04 м (1H), 3.27 д (1H, CH,  $J$  3.2 Гц), 4.07 д (1H, CH,  $J$  10.3 Гц), 4.53-4.62 м (1H, CH), 4.65 с (1H, OH), 6.93 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.08 с (2H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-аминоциклогексанол

(**99i**). Из соединения **94i**, выход 96%. Желтое масло. Спектр ЯМР

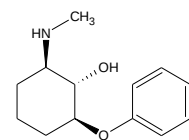
<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.07-1.20 м (1H), 1.30-1.39 м (2H), 1.45-1.55 м (2H), 1.58-1.66 м (1H), 1.94 с (3H, MeCO), 2.29-2.44 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.50-2.65 м (3H), 3.15 д.д (1H, CH,  $J$  8.1, 3.4 Гц), 3.33-3.40 м (5H), 4.07 уш.с (1H, OH).



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-(метиламино)-6-феноксциклогексанол (**100a**). Из соединения

**95a**, выход 92%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.:

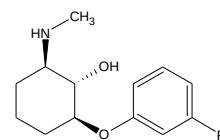
0.89-1.01 м (1H), 1.15-1.35 м (2H), 1.58-1.65 м (1H), 1.83-1.92 м (1H), 1.95-2.03 м (1H), 2.18-2.27 м (1H, CH), 2.29 с (3H, NCH<sub>3</sub>), 3.22 т (1H, CH,  $J$  9.1 Гц), 4.00-4.07 м (1H, CH), 4.89 уш.с (1H, OH), 6.82-6.98 м (3H, Ph), 7.18-7.26 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 222.10 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



(1*SR*,2*RS*,6*SR*)-2-(метиламино)-6-(3-фторфенокс)циклогексанол (**100b**). Из

соединения **95b**, выход 93%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

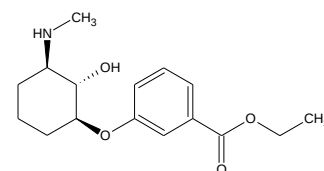
(DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.88-1.01 м (1H), 1.17-1.37 м (2H), 1.58-1.67 м (1H), 1.81-1.91 м (1H), 1.96-2.03 м (1H), 2.18-2.25 м (1H, CH), 2.28 с (3H, NMe), 3.21 т (1H, CH,  $J$  8.9 Гц), 4.04-4.13 м (1H, CH), 4.92 уш.с (1H, OH), 6.64-6.84 м (3H, Ph), 7.22 д.д (1H, Ph,  $J$  10.6, 5.2 Гц).  $m/z$  (APCI) 240.09 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



3-(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-гидроксициклогексилоксиэтилбензоат (**100c**).

Из соединения **95c**, выход 90%. Желтое масло. Спектр ЯМР

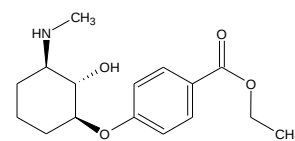
<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90-1.02 м (1H), 1.19-1.39 м (5H), 1.59-1.68 м (1H), 1.83-1.92 м (1H), 1.95-2.04 м (1H), 2.21-2.27 м (1H, CH), 2.30 с (3H, NMe), 3.24 т (1H, CH,  $J$  9.0 Гц), 4.05-4.14 м (1H, CH), 4.29 к (2H,  $J$  7.1 Гц), 4.97 уш.с (1H, OH), 7.20-7.26 м (1H, Ph), 7.37 т (1H, Ph,  $J$  8.1 Гц), 7.44-7.52 м (2H, Ph).  $m/z$  (APCI) 294.16 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



4-(1*SR*,2*SR*,3*RS*)-3-(метиламино)-2-

гидроксициклогексилоксиэтилбензоат (**100d**). Из соединения

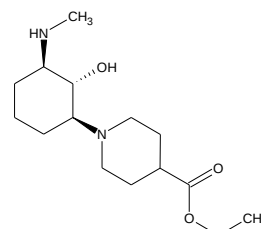
**95d**, выход 90%. Желтое масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90-1.01 м



(1H), 1.19-1.40 м (5H), 1.53-1.69 м (1H), 1.83-1.93 м (1H), 1.97-2.05 м (1H), 2.21-2.27 м (1H, CH), 2.29 с (3H, NMe), 3.25 т (1H, CH,  $J$  9.0 Гц), 4.15-4.31 м (3H), 4.98 уш.с (1H, OH), 7.04 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц), 7.85 д (2H, Ph,  $J$  8.8 Гц).  $m/z$  (APCI) 294.15  $[M]^+$ .

*1-(1SR,2SR,3RS)-3-(метиламино)-2-*

*гидроксициклогексилпиперидин-4-илэтилкарбоксилат (100e).*

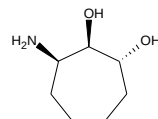


Из соединения **95e**, выход 90%. Желтое масло. Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.76-0.90 м (1H), 1.01-1.21 м (4H), 1.43-1.85 м (10H), 2.11-2.25 м (3H, CH), 2.27 с (3H, NMe), 2.56-2.62 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 2.71-2.78 м (1H, NCH<sub>2</sub>), 3.07 т (1H, CH,  $J$  9.4 Гц), 3.16 уш.с (1H, OH), 4.04 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7.1 Гц).  $m/z$  (APCI) 285.17  $[M]^+$ .

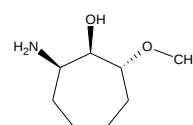
*(1RS,2RS,3RS)-3-аминоциклогептан-1,2-диол (104a).* Из соединения

**101a**, выход 98%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.45 м (4H), 1.51-1.72 м (6H), 2.95 д (1H, CH,  $J$  8.6 Гц), 3.10 уш.с (2H, OH), 3.38 д.д (1H, CH,  $J$  5.7, 2.5 Гц), 3.52 т (1H, CH,  $J$  6.6 Гц); (лит. (HCl соль) 1.30-1.41 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 1.50-1.78 (4H, м, CH<sub>2</sub>), 1.92-2.01 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 3.38-3.50 (1H, м, C(3)H), 3.83 (1H, s, C(2)H), 3.92 (1H, s, C(1)H), 5.03 (1H, br s, OH), 5.61 (1H, s, OH), 7.98 (3H, br s, NH<sub>3</sub>).  $m/z$  (APCI) 146.30  $[M]^+$ .



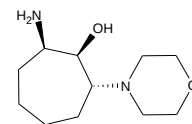
*(1RS,2RS,7RS)-2-метокси-7-аминоциклогептанол (104b).* Из

соединения **101b**, выход 95%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.26-1.42 м (5H), 1.46-1.77 м (5H), 2.82-2.89 м (1H, CH), 3.09 д.д.д (1H, CH,  $J$  7.9, 5.3, 2.9 Гц), 3.26 с (3H, OMe), 3.55 д.д (1H, CH,  $J$  5.1, 2.5 Гц), 4.32 уш.с (1H, OH).  $m/z$  (APCI) 160.26  $[M]^+$ .

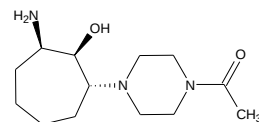


*(1RS,2RS,7RS)-2-амино-7-морфолин-4-илциклогептанол (104c).* Из

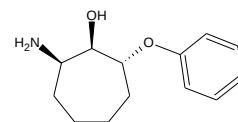
соединения **101c**, выход 92%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.23-1.47 м (4H), 1.55-1.74 м (4H), 2.33-2.42 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.43-2.48 м (1H, CH), 2.51-2.60 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3.04 д.т (1H, CH,  $J$  7.5, 2.7 Гц), 3.46 д.д (1H, CH,  $J$  8.0, 3.2 Гц), 3.52-3.64 м (4H, OCH<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 215.25  $[M]^+$ .



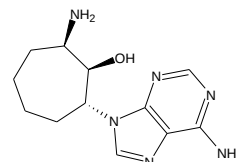
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-7-аминоциклогептанол (**104d**). Из соединения **101d**, выход 98%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.20-1.46 м (4H), 1.56-1.74 м (6H), 1.97 с (3H, MeCO), 2.29-2.43 м (2H, NCH<sub>2</sub>), 2.51-2.69 м (3H), 3.00-3.06 м (1H, CH), 3.19 уш.с (1H, OH), 3.37-3.52 м (5H).  $m/z$  (APCI) 256.20 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



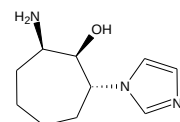
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-амино-7-феноксциклогептанол (**104e**). Из соединения **101e**, выход 97%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.36-1.54 м (4H), 1.58-1.90 м (6H), 3.03 д (1H, CH,  $J$  8.9 Гц), 3.20 уш.с (1H, OH), 3.74 с (1H, CH), 4.31 с (1H, CH), 6.84-6.95 м (3H, Ph), 7.26 т (2H, Ph,  $J$  7.6 Гц).  $m/z$  (APCI) 222.19 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



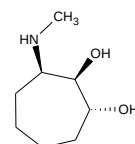
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-амино-7-(6-амино-9H-пурин-9-ил)циклогептанол (**104f**). Из соединения **101f**, выход 3%. Красное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.27-1.88 м (10H), 3.18 д (1H, CH,  $J$  7.7 Гц), 4.06 д.д. (1H, CH,  $J$  8.7, 3.3 Гц), 4.40-4.48 м (1H, CH), 4.57 с (1H, OH), 6.92 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.07 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.09 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).  $m/z$  (APCI) 263.09 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



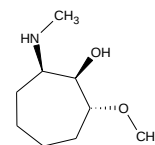
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(1H-имидазол-1-ил)-7-аминоциклогептанол (**104g**). Из соединения **101g**, выход 95%. Коричневое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.80 м (8H), 2.86 д.д. (1H, CH,  $J$  7.7, 2.7 Гц), 3.23 уш.с (1H, OH), 3.76 д.д. (1H, CH,  $J$  8.1, 3.6 Гц), 3.95-4.05 м (1H, CH), 6.92 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.24 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.65 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 196.12 [ $M$ ]<sup>+</sup>.



(1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-метиламиноциклогептан-1,2-диол (**111a**). Из соединения **105a**, выход 95%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.29-1.48 м (4H), 1.53-1.72 м (4H), 2.25 с (3H, NMe), 2.58 д (1H, CH,  $J$  8.7 Гц), 3.18 уш.с (2H, OH), 3.46-3.56 м (2H, CH).  $m/z$  (APCI) 160.26 [ $M$ ]<sup>+</sup>.

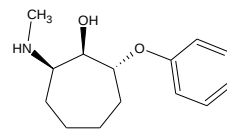


(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-метокси-7-метиламиноциклогептанол (**111b**). Из соединения **105b**, выход 96%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.31-1.42 м (3H), 1.46-1.65 м (4H), 1.70-1.77 м

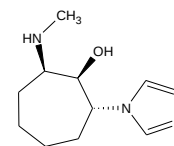


(1H), 2.26 с (3H, NMe), 2.51-2.55 м (1H, CH), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.15-3.21 м (1H, CH), 3.26 с (3H, OMe), 3.68 д.т (1H, CH,  $J$  9.8, 4.9 Гц).  $m/z$  (APCI) 173.82  $[M]^+$ .

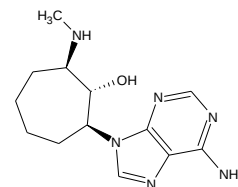
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(метиламино)-7- феноксциклогептанол (**111с**). Из соединения **105с**, выход 95%. Желтые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.38-1.55 м (3H), 1.60-1.87 м (5H), 2.26 с (3H, NMe), 2.65 д (1H, CH,  $J$  9.0 Гц), 3.21 уш.с (1H, OH), 3.85-3.93 м (1H, CH), 4.26-4.34 м (1H, CH), 6.85-6.98 м (3H, Ph), 7.26 т (2H, Ph,  $J$  7.9 Гц).  $m/z$  (APCI) 236.20  $[M]^+$ .



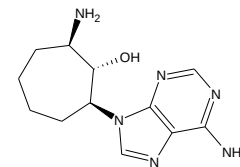
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-7-метиламиноциклогептанол (**111d**). Из соединения **105d**, выход 91%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.34-1.81 м (8H), 2.28 с (3H, NMe), 2.71 д.д. (1H, CH,  $J$  7.5, 2.5 Гц), 3.22 уш.с (1H, OH), 3.76 д.д. (1H, CH,  $J$  8.3, 3.5 Гц), 3.95-4.02 м (1H, CH), 6.90 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.23 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), 7.64 с (1H, C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>).  $m/z$  (APCI) 224.24  $[M]^+$ .



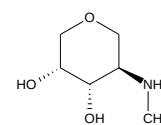
(1*SR*,2*SR*,7*RS*)-2-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-7-(метиламино)циклогептанол (**119а**). Из соединения **115с**, выход 97%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.42-1.91 м (8H), 2.25-2.35 м (4H), 3.77 т (1H, CH,  $J$  9.0 Гц), 4.25 т (1H, CH,  $J$  9.3 Гц), 4.93 уш.с (1H, OH), 6.93 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.06 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.08 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).  $m/z$  (APCI) 277.14  $[M]^+$ .



(1*SR*,2*SR*,7*RS*)-2-амино-7-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)циклогептанол (**119b**). Из соединения **118**, выход 96%. Желтое масло. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.46-1.81 м (10H), 2.62 т (1H, C<sup>7</sup>H,  $J$  7.6 Гц), 3.63 т (1H, C<sup>1</sup>H,  $J$  9.2 Гц), 4.21 т (1H, C<sup>2</sup>H,  $J$  9.8 Гц), 6.91 с (2H, NH<sub>2</sub>), 8.04 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>), 8.08 с (1H, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>5</sub>).  $m/z$  (APCI) 263.18  $[M]^+$ .

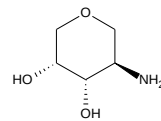


1,5-ангидро-2-деокси-2-(метиламино)-*D*-арабинитол (**128а**). Из соединения **127а**, выход 96%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.57 уш.с (1H, NH), 2.27 с (3H, NMe), 2.53 т.д (1H,



CH<sub>2</sub>O, *J* 7.7, 3.9 Гц), 3.29-3.38 м (2H, CH), 3.52-3.58 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 3.60 с (1H, CH), 3.72 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.1, 3.8 Гц), 4.31 уш.с (1H, OH), 4.42 уш.с (1H, OH).

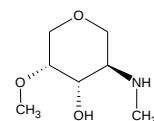
*2-амино-1,5-ангидро-2-деокси-D-арабинитол* (**128b**). Из соединения



**127b**, выход 95%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 3.18 уш.с (4H, OH и NH<sub>2</sub>), 3.28 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.1, 8.9 Гц), 3.39 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.8, 2.0 Гц), 3.60-3.69 м (3H), 3.70-3.74 м (1H, CH), 3.60 с (1H, CH), 3.88 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.1, 4.0 Гц).

*1,5-ангидро-2-деокси-4-O-метил-2-(метиламино)-D-арабинитол* (**133**).

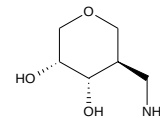
Из соединения **132**, выход 95%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H



(DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.26 с (3H, NMe), 2.49-2.54 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 2.98 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.2, 7.7 Гц), 3.20 с (1H, CH), 3.28 с (3H, MeO), 3.29-3.32 м (1H, CH), 3.43-3.48 м (1H, CH), 3.69-3.75 м (2H, CH<sub>2</sub>O), 4.48 с (1H, OH).

*2-(аминометил)-1,5-ангидро-2-деокси-D-арабинитол* (**136**).

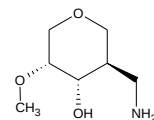
Соединение **129** (1.4 г, 10.0 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и



добавляли никель Рэнэя (0.7 г). Смесь выдерживали в аппарате Парра при 25 °С и давлении водорода 3.0 бар в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток сушили в глубоком вакууме в течение 8 ч. Выход 1.4 г (98%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.67-1.82 м (1H), 2.42-2.46 м (1H), 2.56-2.66 м (1H, CH), 2.97-3.04 м (1H, CH<sub>2</sub>O), 3.11 уш.с (4H), 3.30 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.6, 1.9 Гц), 3.38-3.44 м (1H, CH), 3.48 с (1H, CH), 3.61 д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.3 Гц), 3.70 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.1, 3.5 Гц).

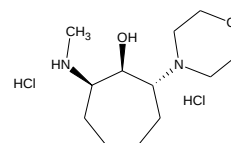
*2-(аминометил)-1,5-ангидро-2-деокси-4-O-метил-D-арабинитол* (**137**).

Из соединения **131**, выход 97%. Бесцветное масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H



(DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.69-1.79 м (1H), 2.40-2.46 м (1H), 2.62 д.д (1H, CH, *J* 12.5, 5.8 Гц), 3.02 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.1, 9.3 Гц), 3.15-3.27 м (2H), 2.62 д.д (1H, CH, *J* 9.1, 3.1 Гц), 3.071 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.2, 4.1 Гц), 3.77 д.д (1H, CH<sub>2</sub>O, *J* 11.9, 3.6 Гц), 4.09 с (1H, OH).

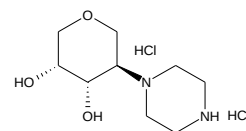
(1*RS*,2*RS*,7*RS*)-2-(метиламино)-7-морфин-4-илцикло-  
гептанол дигидрохлорид (**112b**). Соединение **107b** (1.6 г, 5.0



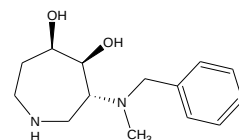
ммоль) растворяли в 4М растворе соляной кислоты в диоксане (20мл), раствор выдерживали 4 ч. Далее реакционную массу упаривали под вакуумом, осадок промывали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Выход 1.4 г (91%). Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.19-1.45 м (2H), 1.52-1.64 м (1H), 1.68-1.92 м (4H), 2.07-2.16 м (1H), 2.55 с (3H, NMe), 3.23-3.46 м (7H), 3.91-4.09 м (4H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.51 с (1H, OH), 8.60 с (1H,  $\text{NH}\times\text{HCl}$ ), 9.16 с (1H,  $\text{NH}\times\text{HCl}$ ), 11.30 с (1H,  $\text{NH}\times\text{HCl}$ ).  $m/z$  (APCI) 229.22  $[M]^+$ .

1,5-ангидро-2-деокси-2-пиперазин-1-ил-D-арабинитол

дигидрохлорид (**128c**). Из соединения **127c**, выход 92%. Белые кристаллы. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.35-3.44 м (9H),



3.51 с (1H, CH), 3.62-3.68 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.77 с (1H, CH), 3.86-3.92 м (2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.10 с (1H, OH), 4.13 с (1H, OH), 9.39 с (3H, NH и HCl). (3*RS*,4*SR*,5*RS*)-3-[бензил(метил)амино]азепан-4,5-диол (**124**). Выход 0.23 г (93%).



Желтое масло. Спектр ЯМР Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.71-1.82 м (1H), 1.95-2.06 м (1H), 2.25 с (3H, NMe), 2.64-2.73 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.75-2.83 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.94 т.д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ,  $J$  9.7, 4.2 Гц), 3.02-3.14 м (1H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.21 д.д (1H,  $\text{NCH}_2$ ,  $J$  13.3, 3.9 Гц), 3.56 д (1H, Bn,  $J$  13.0 Гц), 3.62 д.д (1H,  $\text{C}^2\text{H}$ ,  $J$  9.7, 2.0 Гц), 3.78 д (1H, Bn,  $J$  13.1 Гц), 4.23-4.28 м (1H,  $\text{C}^1\text{H}$ ), 7.19-7.38 м (5H, Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{NCH}_3$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 46.3 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 57.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 65.6 ( $\text{C}^3$ ), 70.8 ( $\text{C}^1$ ), 73.0 ( $\text{C}^2$ ), 126.7, 128.1, 128.6, 139.9 (Ph).  $m/z$  (APCI) 251.12  $[M]^+$ .

## 7.10. Общие методики синтеза комбинаторных библиотек соединений

### Методика синтеза амидов.

К раствору кислоты (0.3 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли TBUTU (0.3 ммоль) и триэтиламин (0.6 ммоль). Затем в реакционную массу добавляли соответствующий аминоспирт (0.3 ммоль). После прохождения реакции (8-12 ч)



реакционную массу концентрировали на центрифуге под вакуумом. Остаток разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали продукт на препаративном хроматографе.

*4,4-дифторо-N-[(1RS,2RS,3RS)-2-гидрокси-3-(1H-имидазол-1-ил)циклопентил]циклогексанкарбоксамид.* Выход 24.3 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 313.12  $[M]^+$ .

*N-[(1RS,2RS,3RS)-2,3-дигидроксициклопентил]-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксамид.* Выход 8.9 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 253.10  $[M]^+$ .

*N-[(1RS,2RS,3RS)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-гидроксициклопентил]-5-метилникотинамид.* Выход 15.6 мг. Желтые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 346.23  $[M]^+$ .

#### *Методика синтеза сульфамидов.*

К раствору амина (0.3 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляли сульфохлорид (0.3 ммоль) и триэтиламин (0.3 ммоль). После прохождения реакции (1-2 ч) реакционную массу концентрировали на центрифуге под вакуумом. Остаток разбавляли ДМСО (1 мл) и очищали продукт на препаративном хроматографе.

*N-[(1RS,2RS,3RS)-2-гидрокси-3-феноксициклопентил]-N-метилпропан-1-сульфонамид.* Выход 12.9 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 314.18  $[M]^+$ .

*N-[(1RS,2SR,3RS)-2-гидрокси-3-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)циклопентил]-N,2-диметилбензсульфонамид.* Выход 10.7 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 350.16  $[M]^+$ .

#### *Методика синтеза аминоспиртов.*

К раствору эпоксида (0.3 ммоль) и фенола (0.3 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли карбонат цезия (0.01 ммоль). Реакционную массу перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции реакционную массу фильтровали и очищали продукт на препаративном хроматографе.

*(1RS,2RS,6RS)-2-(бензиламино)-6-[2-(4-хлорфенокси)фенокси]циклогексанол.* Выход 13.0 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 424.60  $[M]^+$ .

*(1RS,2RS,6RS)-2-(метиламино)-6-[2-(4-метилфенокси)фенокси]циклогексанол.* Выход 8.9 мг. Белые кристаллы.  $m/z$  (APCI) 328.22  $[M]^+$ .

...

Использованные методы синтеза были оптимизированы с учетом необходимости масштабирования процессов. Для параллельного синтеза были получены билдинг-блоки в количествах, достаточных для постановки реакций по 0.1 – 0.3 ммоль на финальной стадии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оптимизированы стереоселективные реакции эпоксидирования пяти-, шести- и семичленных карбоциклических аллиламинов, *трет*-бутил-4-[бензил(метил)амино]-(*E*)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилата и (3*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ола, а также реакции инверсии эпоксидов. Показано, что стереоселективность процесса эпоксидирования циклических аллиламинов зависит от размера цикла, природы заместителей при атоме азота и наличия гетероатома в цикле.

2. Разработаны методы раскрытия эпоксидов различного строения *N*-, *O*- и *C*-нуклеофилами, позволяющие синтезировать новые циклические аминоспирты. Продемонстрирована возможность протекания внутримолекулярной перегруппировки с образованием азиридинового цикла. Установлено, что региоспецифичность данных реакций определяется ориентацией оксиранового цикла, природой аминогруппы, размером цикла и типом катализатора.

3. Показана возможность синтеза новых аминоклопентанолов, содержащих карбоксильную и амидную группы, посредством раскрытия эпоксидов с образованием соответствующих нитрилов и кислотного гидролиза.

4. Впервые изучен и оптимизирован процесс ферментативного кинетического расщепления рацемата (1*RS*,2*RS*,3*RS*)-3-(бензиламино)циклопентан-1,2-диола.

5. Разработана схема получения новых хиральных аминоспиртов с использованием природного моносахарида D-арабинозы в качестве исходного материала. Впервые показано, что реакции раскрытия эпоксидов (1*S*,5*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-5-ола и (1*S*,5*R*,6*S*)-5-метокси-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептана обладают высокой региоселективностью.

6. Изучение биологической активности выявило ряд соединений, обладающих определенным потенциалом антибактериальной активности, ингибирования STAT3HepG2, FLT3, KIT, PDGFR и Wnt.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magnet, S. Molecular insights into aminoglycoside action and resistance / S. Magnet, J. S. Blanchard // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 477-497.
2. Becker, B. Aminoglycoside antibiotics in the 21th century / B. Becker, M. A. Cooper // *ACS Chem. Biol.* – 2013. – V. 8. – P. 105-115.
3. Hanessian, S. Chemistry of spectinomycin: its total synthesis, stereocontrolled rearrangement, and analogs / S. Hanessian, R. Roy // *Can. J. Chem.* – 1985. – V. 63. – P. 163-172.
4. Poehlsgaard, J. The bacterial ribosome as a target for antibiotics / J. Poehlsgaard, S. Douthwaite // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2005. – V. 3. – P. 870-881.
5. Thomas, J. R. Targeting RNA with small molecules / J. R. Thomas, P. J. Hergenrother // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – P. 1171-1224.
6. Yoshizawa, S. Recognition of the codon-anticodon helix by ribosomal RNA / S. Yoshizawa, D. Fourmy, J. D. Puglisi // *Science.* – 1999. – V. 285. – P. 1722-1725.
7. Guan, L. Recent advances in developing small molecules targeting RNA / L. Guan, M. D. Disney // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – V. 7. – P. 73-86.
8. Gallego, J. Targeting RNA with small-molecule drugs: therapeutic promise and chemical challenges / J. Gallego, G. Varani // *Acc. Chem. Res.* – 2001. – V. 34. – P. 836-843.
9. Xue, L. Synthesis and spectroscopic studies of the aminoglycoside (neomycin) – pelylene conjugate binding to human telomeric DNA / L. Xue, N. Ranjan, D. P. Arya // *Biochemistry.* – 2011. – V. 50. – P. 2838-2849.
10. Jiang, L. Solution structure of the tobramycin-RNA aptamer / L. Jiang, D. J. Patel // *Nat. Struct. Biol.* – 1998. – V. 5. – P. 769-774.
11. Conformational constraint as a means for understanding RNA-aminoglycoside specificity / K. F. Blount, F. Zhao, T. Hermann, Y. Tor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 9818-9829.

12. Tethered bisubstrate derivatives as probes for mechanism and as inhibitors of aminoglycoside 3'-phosphotransferases / M. Liu, J. Haddad, E. Azucena, L. P. Kotra, M. Kirzhner, S. Mobashery // *J. Org. Chem.* – 2000. – V. 65. – P. 7422-7431.
13. Smith, C. A. Aminoglycoside antibiotic resistance by enzymatic deactivation / C. A. Smith, E. N. Baker // *Curr. Drug Targets Infect. Disord.* – 2002. – V. 2. – P. 143-160.
14. Riboswitch control of aminoglycoside antibiotic resistance / X. Jia, J. Zhang, W. Sun, W. He, H. Jiang, D. Chen, A. I. H. Murchie // *Cell.* – 2013. – V. 152. – P. 68-81.
15. Mingeot-Leclercq, M.-P. Aminoglycosides: activity and resistance / M.-P. Mingeot-Leclercq, Y. Glupczynski, P. M. Tulkens // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – V. 43. – P. 727-737.
16. Ye, X.-S. Aminoglycoside mimetics as small-molecule drugs targeting RNA / X.-S. Ye, L.-H. Zhang // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – V. 9. – P. 929-939.
17. An efficient synthesis of mimetics of neamine for RNA recognition / Y. Ding, S. A. Hofstadler, E. E. Swayze, R. H. Griffey // *Org. Lett.* – 2001. – V. 3. – P. 1621-1623.
18. Kotra, L. P. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance / L. P. Kotra, J. Haddad, S. Mobashery // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2000. – V. 44. – P. 3249-3256.
19. Disaccharide mimetics of the aminoglycoside antibiotic neamine / A. Venot, E. E. Swayze, R. H. Griffey, G. J. Boons // *ChemBioChem.* – 2004. – V. 5. – P. 1228-1236.
20. Design and synthesis of new 1,4-aminocyclitol aminoglycosides: use of maltose as the key starting material / N. Sakairi, M. Hayashida, A. Amano, H. Kuzuhara // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1990. – P. 1301-1313.
21. Design of bifunctional antibiotics that target bacterial rRNA and inhibit resistance-causing enzymes / S. J.W. Sucheck, A. L. Wong, K. M. Koeller, D.D. Boeher, K.-A. Draker, P. Sears, G.D. Wright, C.-H. Wong // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – P. 5230-5231.

22. Synthesis of linked carbohydrates and evaluation of their binding for 16S RNA by mass spectrometry / B. Wu, J. Yang, D. Robinson, S. Hofstadler, R. Griffey, E. E. Swayze, Y. He // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – V. 13. – P. 3915-3918.
23. Antibacterial aminoglycosides with a modified mode of binding to the ribosomal-RNA decoding site / B. Francois, J. Szychowski, S. S. Adhikari, K. Pachamuthu, E. E. Swayze, R. H. Griffey, M. T. Migawa, E. Westhof, S. Hannesian // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 2004. – V. 43. – P. 6735-6738.
24. An efficient synthesis of mimetics of neamine for RNA recognition / Y. Ding, S. A. Hofstadler, E. E. Swayze, R. H. Griffey // *Org. Lett.* – 2001. – V. 3. – P. 1621-1623.
25. The synthesis and 16S A-site rRNA recognition of carbohydrate-free aminoglycosides / X. Wang, M. T. Migawa, K. A. Sannes-Lowery, E. E. Swayze // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – P. 4919-4922.
26. Identification and evaluation of improved 4'-O-(alkyl) 4,5-disubstituted 2-deoxystreptamines as next-generation aminoglycoside antibiotics / S. Duscha, H. Boukari, D. Shcherbakov, S. Salian, S. Silva, A. Kendall, T. Kato, R. Akbergenov, D. Perez-Fernandez, B. Bernet, S. Vaddi, P. Thommes, J. Schacht, D. Crich, A. Vasella, E. C. Bottger // *MBio.* – 2014. – V. 5. – P. 1-10.
27. Hamasaki, K., Woo M.C., Ueno A. An aminoglycoside antibiotic, neamine, and its aromatic ring-substituted derivatives as potential inhibitors for HIV-1 RRE-Rev / K. Hamasaki, M. C. Woo, A. Ueno // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 8327-8332.
28. Kirk, S. R. Neomycin-acridine conjugate: a potent inhibitor of Rev-RRE binding / S. R. Kirk, N. W. Luedtke, Y. Tor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – P. 980-981.
29. Guanidinoneomycin B recognition of an HIV-1 RNA helix / D. W. Staple, V. Venditti, L. Elson-Schwab, N. Niccolai, Y. Tor, S. E. Butcher // *Chembiochem.* – 2008. – V. 9. – P. 93-102.
30. Multisite modification of neomycin B: combined Mitsunobu and click chemistry approach / S. Quader, S. E. Boyd, I. D. Jenkins, T. A. Houston // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 1962-1979.

31. A straightforward preparation of aminoglycoside-dinucleotide and –diPNA conjugates via click ligation assisted by microwaves / J. Alguacil, S. Defaus, A. Claudio, A. Trapote, M. Masides, J. Robles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – P. 3102-3109.
32. An approach to enhance specificity against RNA targets using heteroconjugates of aminoglycosides and chloramphenicol (or linezolid) / J. Lee, M. Kwon, K. H. Lee, S. Jeong, S. Hyun, K. J. Shin, J. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – P. 1956-1957.
33. Parallel synthesis of a small library of novel aminoglycoside analogs based on 2-amino-2-deoxy-D-glucose and D-ribose scaffolds / C. Rosenbohm, B. D. Vanden, A. Vlietinck, J. Wengel // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – P. 6277-6287.
34. A library approach to the discovery of small molecules that recognize RNA: use of a 1,3-hydroxyamine motif as core / C.-H. Wong, M. Hendrix, D. D. Manning, C. Rosenbohm, W. A. Grennberg // *J. Am. Chem. Soc.* – 1998. – V. 120. – P. 8319-8327.
35. Sicherl, F. Orthogonally protected sugar diamino acids as building blocks for linear and branched oligosaccharide mimetics / F. Sicherl, V. Wittmann // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* – 2005. – V. 44. – P. 2096-2099.
36. Conformational constraint as a means for understanding RNA-aminoglycoside specificity / K. F. Blount, F. Zhao, T. Hermann, Y. Tor // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 9818-9829.
37. Design and synthesis of a structurally constrained aminoglycoside / D. Kling, E. Heseck, Q. Shi, Mobashery S. // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 5450-5453.
38. Haddad, J. An antibiotic cloaked by its own resistance enzyme / J. Haddad, S. Vakulenko, S. Mobashery // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 1922-11923.
39. Comparison of the nextgenerationaminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin / G. G. Zhanel, C. D. Lawson, S. Zelenitsky, B. Findlay, F. Schweizer, H. Adam, A. Walkty, E. Rubinstein, A. S. Gin, D. J. Hoban, J. P. Lynch, J. A. Karlowisky // *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* – 2012. – V. 10. – P. 459-473.

40. Armstrong, E. S. Combating evolution with intelligent design: the neoglycoside ACHN-490 / E. S. Armstrong, G. H. Miller // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2010. – V. 13. – P. 565-573.
41. The synthesis and 16S A-site rRNA recognition of carbohydrate-free aminoglycosides / X. Wang, M. T. Migawa, K. A. Sannes-Lowery, E. E. Swayze // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – P. 4919-4922.
42. Sequence-specific recognition of the major groove of RNA by deoxystreptamine / S. Yoshizawa, D. Fourmy, R. G. Eason, J. D. Puglisi // *Biochemistry.* – 2002. – V. 41. – P. 6263-6270.
43. Busscher, G. F. 2-Deoxystreptamine: central scaffold of aminoglycoside antibiotics / G. F. Busscher, F. P. J. T. Rutjes, F. L. Delft // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – №3. – P. 775-791.
44. Baer, H. H. Synthesis of three stereoisomers of 2-deoxystreptamine / H. H. Baer, R. J. Yu // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – V. 9. – P. 807-809.
45. Synthesis of orthogonally protected 2-deoxystreptamine stereoisomers / S. H. L. Verhelst, T. Wennekes, G. A. Marel, H. S. Overkleeft, C. A. A. Boeckel, J. H. Boom // *Tetrahedron.* – 2004. – V. 60. – P. 2813-2822.
46. Chemistry of the neomycins. XIII. Synthesis of aminocyclitols and aminosugars via nitromethane condensations / S. Ogawa, K. L. Rinehart, G. Kimura, R. P. Johnson // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 39. - № 6. – P. 812-821.
47. Inositol derivatives. VI. Convenient synthesis of DL-profo-quercitol from myo-inositol / T. Suami, T. Ueda, H. Uchino, S. Ogawa // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1972. – V.45. - № 10. – P. 3226-3227.
48. Aminocyclitols. 35. Synthesis of deoxystreptamines / S. Ogawa, T. Ueda, Y. Funaki, Y. Hongo, P. Kasuga, T. Suami // *J. Org. Chem.* – 1977. – V. 42. - № 18. – P. 3083-3088.
49. Kavadias, G. Aminocyclitols. 2,5-dideoxystreptamine and derivatives / G. Kavadias, S. Velkof, B. Belleau // *Can. J. Chem.* – 1978. – V. 56. – P. 404-409.



50. Synthesis of neomycin analogs to investigate aminoglycoside-RNA interactions / P. H. Seeberger, M. Baumann, G. T. Zhang, T. Kanemitsu, E. E. Swayze, S. A. Hofstadler, R. H. Griffey // *Synlett.* – 2003. – V. 9. – P. 1323-1326.
51. Kolb, H. C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions / H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2001. – V. 40. – P. 2004-2021.
52. Hasegawa, A. Studies on cyclitols. XII. New syntheses of 2-deoxystreptamine and triaminocyclohexanediols / A. Hasegawa, H. Z. Sable // *Tetrahedron.* – 1969. – V. 25. – P. 3567-3578.
53. Novel 2,5-dideoxystreptamine derivatives targeting the ribosomal decoding site RNA / D. Vourloumis, M. Takahashi, G. C. Winters, K. B. Simonsen, B. K. Ayida, S. Barluenga, S. Qamar, S. Shandrick, Q. Zhao, T. Hermann // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – V. 12. – P. 3367-3372.
54. Synthesis of 2,4,5-triaminocyclohexanecarboxylic acid as a novel 2-deoxystreptamine mimic / R. Roberts, M. Chittapragada, K. Pendem, B. J. Leavitt, J. W. Mahler, Y. W. Ham // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – P. 1779-1781.
55. Guan, L. Recent advances in developing small molecules targeting RNA / L. Guan, M. D. Disney // *ACS Chem. Biol.* – 2012. – V. 7. – P. 73-86.
56. Novel acyclic deoxystreptamine mimetics targeting the ribosomal decoding site / D. Vourloumis, G. C. Winters, M. Takahashi, K. B. Simonsen, B. K. Ayida, S. Shandrick, Q. Zhao, T. Hermann // *ChemBioChem.* – 2003. – V. 4. - № 9. - P. 879-885.
57. Structure-guided discovery of novel aminoglycoside mimetics as antibacterial translation inhibitors / Y. Zhou, V. E. Gregor, Z. Sun, B. K. Ayida, G. C. Winters, D. Murphy, K. B. Simonsen, D. Vourloumis, S. Fish, J. M. Froelich, D. Wall, T. Hermann // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2005. – V. 49. - № 12. – P. 4942-4949.
58. Zhou, Y. Synthesis and SAR of 3,5-diaminopiperidine derivatives: novel antibacterial translation inhibitors as aminoglycoside mimetics / Y. Zhou, V. E. Gregor, B. K. Ayida // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – № 5. – P. 1206-1210.

59. Zhou, Y. Antibacterial activity in serum of the 3,5-diamino-piperidine translation inhibitors / Y. Zhou, C. Chow, D. E. Murphy // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. V. – 18. - № 11. – P. 3369-3375.
60. Polyhydroxylated alkaloids - natural occurrence and therapeutic applications / A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash // *Phytochemistry.* – 2001. – V. 56. - № 3. – P. 265-295.
61. An enantioselective entry to substituted 6-membered nitrogen heterocycles from chiral pyridinium salts via selective epoxidation of tetrahydropyridine intermediates / L. Gil, D. Compère, B. Guilloteau-Bertin, A. Chiaroni, C. Marazano // *Synthesis.* – 2000. - № 14. – P. 2117-2126.
62. Syntheses of the enantiomers of 1-deoxynojirimycin and 1-deoxyaltronojirimycin via chemo- and diastereoselective olefinic oxidation of unsaturated amines / S. K. Bagal, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, P.M. Scott, J. E. Thomson // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 8133-8146.
63. An oxidation and ring contraction approach to the synthesis of ( $\pm$ )-1-deoxynojirimycin and ( $\pm$ )-1-deoxyaltronojirimycin / S. K. Bagal, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, P.M. Scott, J. E. Thomson // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. - № 1. – P. 136-139.
64. Development of two diastereoselective routes towards trans-4-aminomethylpiperidin-3-ol building blocks / H. J. M. Gijzen, M. J. A. De Cleyn, C. J. Love, M. Surkyn, S. F. A. Van Brandt, M. G. C. Verdonck, L. Moens, J. Cuypers, R. M. A. Bosmans // *Tetrahedron.* – 2008. –V. 64. – P. 2456-2464.
65. Ouchi, H. A new route to diverse 1-azasugars from *N*-*boc*-5-hydroxy-3-piperidene as a common building block / H. Ouchi, Y. Mihara, H. Takahata // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 5207-5214.
66. Asymmetric syntheses of (–)-3-*epi*-fagomine, (2*R*,3*S*,4*R*)-dihydroxypipicolinic acid, and several polyhydroxylated homopipicolinic acids / K. Csatayová, S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. G. Ford, D. J. Klauber, P. M. Roberts, J. E. Thomson // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 10932-10944.

67. Rational design of azepane-glycoside antibiotics targeting the bacterial ribosome / S. Barluenga, K. B. Simonsen, E. S. Littlefield, B. K. Ayida, D. Vourloumis, G. C. Winters, M. Takahashi, S. Shandrick, Q. Zhao, Q. Han, T. Hermann // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. - № 3. – P. 7137-7138.
68. Farr, R. A. Synthesis of 1s,2r,3s,4r,5r-methyl[2,3,4-trihydroxy-5-(hydroxymethyl)-cyclopentyl]amine: a potent  $\alpha$ -mannosidase inhibitor / R. A. Farr, N. P. Peet, M. S. Kang // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – P. 7109-7112.
69. Bojstrup, M. Aminocyclopentanols as sugar mimics. Synthesis from unsaturated bicyclic lactones by Overman rearrangement / M. Bojstrup, M. Fanefjord, I. Lundt // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – V. 5. – P. 3164-3171.
70. Bojstrup, M. Synthesis of aminocyclopentanols:  $\alpha$ -D-*galacto* configured sugar mimics / M. Bojstrup, I. Lundt // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 1738-1745.
71. Alegret, C. Stereodivergent syntheses of conduramines and aminocyclitols / C. Alegret, J. Benet-Buchholz, A. Riera // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. - № 14. – P. 3069-3072.
72. Dey, R. T. On the [3+2] annulation of cyclic allylsilanes with *N*-phenyltriazolinedione: an enantio- and diastereoselective synthesis of *cis*-1,3-diaminocyclitols / R. T. Dey, T. K. Sarkar // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 4521-4529.
73. Cong, X. RCM approaches toward the diastereoselective synthesis of vicinal *trans*-diaminocyclitols from L-serine / X. Cong, Q.-J. Liao, Z.-J. Yao // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 5314-5321.
74. Pandey, G. Use of enantiomerically pure 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol as a chiral template for the synthesis of aminocyclitols / G. Pandey, K. N. Tiwari, V. G. Puranik // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. - № 16. – P. 3611-3614.
75. Mehta, G. A norbornyl route to aminocyclohexitols: syntheses of diverse aminocarbasugars and ‘confused’ aminocarbasugars / G. Mehta, S. Lakshminath, P. Talukdar // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 335-338.

76. Chattopadhyay, S. K. A stereo-divergent route to aminocyclopentitol derivatives / S. K. Chattopadhyay, A. Bandyopadhyay // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 3942-3944.
77. Chemoenzymatic synthesis of novel adenosine carbanucleoside analogues containing a locked 3'-methyl-2',3'- $\beta$ -oxirane-fused system / Y. Aubin, G. Audran, N. Vanthuyne, H. Monti // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – P. 5050-5055.
78. *Streptomyces citricolor* nov. sp. and a new antibiotic, aristeromycin / T. Kusaka, H. Yamamoto, M. Shibata, M. Muroi, T. Kishi // *J. Antibiot.* – 1968. – V. 21. - № 4. – P. 255-263.
79. Studies on neplanocin A, new antitumor antibiotic. I. Producing organism, isolation and characterization / S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani // *J. Antibiot.* – 1981. – V. 34. - № 4. – P. 359-366.
80. Crimmins, M. T. New developments in the enantioselective synthesis of cyclopentyl carbocyclic nucleosides / M. T. Crimmins // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 9229-9272.
81. Synthesis of carbonucleoside analogues by [3+2] annulation of aminocyclopropanes / S. Racine, F. Nanteuil, E. Serrano, J. Waser // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – P. 1-5.
82. C-5'-Triazolyl-2'-oxa-3'-aza-4'-a-carbanucleosides: synthesis and biological evaluation / R. Romeo, C. Carnovale<sup>1</sup>, S. V. Giofrè, M. A. Chiacchio, A. Garozzo, E. Amata, G. Romeo, U. Chiacchio // *Beil. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 11. – P. 328-334.
83. Synthesis of 4-substituted-1,2,3-triazole carbanucleoside analogues of ribavirin via click chemistry / I. Perez-Castro, O. Caamano, F. Fernandez, M. D. Garcia, C. Lopeza, E. De Clercq // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – V. 5. – P. 3805-3813.
84. Synthesis of non glycosidic nucleobase-sugar mimetics / W. Hatton, D. Arosio, M. Re, D. Giudici, A. Bernardi, P. Seneci // *C. R. Chimie.* – 2010. – V. 13. – P. 1284-1300.
85. Synthesis of methyl-substituted bicyclic carbanucleoside analogs as potential antiherpetic agents / K. R. Kim, A.-Y. Park, H.-R. Lee, J.-A. Kang, W. H. Kim, P.

- Chun, J. H. Bae, L. S. Jeong, H. R. Moon // Bull. Korean Chem. Soc. – 2008. – V. 29. - № 10. – P. 1977-1982.
86. Structure-activity relationships of truncated C2- or C8 substituted adenosine derivatives as dual acting A<sub>2A</sub> and A<sub>3</sub>adenosine receptor ligands / X. Hou, M. S. Majik, K. Kim, Y. Pyee, Y. Lee, A. Varughese, H.-J. Chung, H. W. Lee, G. Chandra, S. Park, W. J. Choi, H. O. Kim, K. Phan, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, L. S. Jeong // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – P. 342-356.
87. Methanocarba analogues of purine nucleosides as potent and selective adenosine receptor agonists / K. A. Jacobson, X. Ji, A.-H. Li, N. Melman, M. A. Siddiqui, J. Shin, V. E. Marquez, R. G. Ravi // J. Med. Chem. – 2010. – V. 43. – P. 2196-2203.
88. Synthesis of conformationally locked versions of puromycin analogues / H. Saneyoshi, B. Y. Michel, Y. Choi, P. Strazewski, V. E. Marquez // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – P. 9435-9438.
89. Advances in the enantioselective synthesis of carbocyclic nucleosides / O. Boutureira, M. I. Matheu, Y. Diaz, S. Castillon // Chem. Soc. Rev. – 2013. – V. 42. – P. 5056-5072.
90. Trost, B. M. Transition-metal-controlled synthesis of (.+-.)-aristeromycin and (.+-.)-2',3'-diepi-aristeromycin. An unusual directive effect in hydroxylations / B. M. Trost, G.-H. Kuo, T. Benneche // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. - № 2. – P. 621-622.
91. Jeong, L. S. Use of a cyclic sulfite as an epoxide surrogate in the regioselective synthesis of a carbocyclic ring-enlarged 4',1'-A-methanooxetanocin analog / L. S. Jeong, V. E. Marquez // Tetrahedron Lett. – 1996.– V. 37. – P. 2353-2356.
92. Facile syntheses of *pseudo*- $\alpha$ -D-arabinofuranose, and two *pseudo*-D-arabinofuranosyl nucleosides, (+)-cyclaradine and (+)-1-*pseudo*- $\beta$ -D-arabinofuranosyluracil, from D-arabinose / M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Inoue, S. Yamaguchi, N. Murakami, I. Kitigawa // Tetrahedron. – 1994. – V. 50. - № 33. – P. 9961-9974.

93. Tietze, L. F. Improved synthesis of (E)-3-alkoxy- and (E)-3-phenoxyacryloyl chlorides / L. F. Tietze, C. Schneider, M. Pretor // *Synthesis*. – 1993. – P. 1079-1080.
94. Synthesis and anti-HIV activity of 9-[c-4,t-5-bis(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-yl]-9H-adenine / N. Katagiri, M. Nomura, H. Sato, C. Kaneko, I. L. Yusa, T. Tsuruo // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. - № 10. – P. 1882-1886.
95. Enantiomeric synthesis of D- and L-cyclopentenyl nucleosides and their antiviral activity against HIV and west nile virus / G. Y. Song, V. Paul, H. Choo, J. Morry, R. W. Sidwell, R. F. Schinazi, C. K. Chu // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44. – P. 3985-3993.
96. Practical synthesis of D- and L-2-cyclopentenone and their utility for the synthesis of carbocyclic antiviral nucleosides against orthopox viruses (smallpox, monkeypox, and cowpox virus) / Y. H. Jin, P. Liu, J. Wang, R. Baker, J. Huggins, C. K. Chu // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. - № 23. – P. 9012-9018.
97. Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars / O. Arjona, A. M. Gomez, J. C. Lopez, J. Plumet // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – P. 1919-2036.
98. Henbest, H. B. *Aspects of stereochemistry. Part I. Stereospecificity in formation of epoxides from cyclic allylic alcohols* / H. B. Henbest, R. A. L. Wilson // *J. Chem. Soc.* – 1959. – P. 1958-1965.
99. Bartlett, P. D. Stereoselective epoxidation of allylic alcohols / P. D. Bartlett // *Rec. Prog. Chem.* – 1950. – V. 11. – P. 47-51.
100. Henbest, H. B. Stereoselectivity in the reactions of cyclic compounds / H. B. Henbest // *Proc. Chem. Soc.* – 1963. – P. 159-165.
101. Chamberlain, P. Epoxidation of allylic alcohols with peroxy-acids. Attempts to define transition state geometry / P. Chamberlain, M. L. Roberts, G. H. Whitham // *J. Chem. Soc. B.* – 1970. – P. 1374-1381.
102. McKittrick, B. A. Syn-stereoselective epoxidation of allylic ethers using  $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$  / B. A. McKittrick, B. Ganem // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – P. 4895-4898.

103. Stereospecific syntheses of the four diastereomeric 2-amino-5-phenoxy-cyclopentanol / J. R. McCarthy, P. E. Wiedeman, A. J. Schuster, J. P. Whitten, R. J. Barbuch // *J. Org. Chem.* – 1985. – V. 50. – P. 3095-3103.
104. General synthesis of carbanucleosides via regiospecific epoxide opening by the aglycone / H. Baumgartner, C. Marschner, R. Pucher, H. Griengl // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – P. 611-614.
105. Diastereoselectivity in the epoxidation of substituted cyclohexenes by dimethyldioxirane / R. W. Murray, M. Singh, B. L. Williams, H. M. Moncrieff // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 1830-1841.
106. A stereodivergent synthesis of ( $\pm$ )-cyclophellitol and (1*R*\*,6*S*\*)-cyclophellitol from the 7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-5-ene-2-*endo*-carboxylic acid / J. L. Acena, E. Alba, O. Arjona, J. Plumet // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 3043-3044.
107. Preparation of building blocks for carba-oligosaccharides related to cell-surface glycans / S. Ogawa, T. Tonegawa, T. Nishi, J. Yokoyama // *Carb. Res.* – 1992. – V. 229. – P. 173-182.
108. Chemistry of 3-(*N*-acetylureido)-4,5-oxidoandrostane-17 $\beta$ -ol acetates / D. K. Fukushima, M. Smulowitz, J. S. Liang, G. Lukacs // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – № 9. – P. 2702-2707.
109. Kocovsky, P. Steric control of epoxidation by allylic and homoallylic carbamate groups / P. Kocovsky // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – № 10. – P. 2475-2478.
110. Highly diastereoselective *anti*-dihydroxylation of 3-*N,N*-dibenzylaminocyclohex-1-ene *N*-oxide / C. Aciro, S. G. Davies, W. Kurosawa, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson // *Org. Lett.* – 2011. – V. 11. – № 6. – P. 1333-1336.
111. Sharpless, K. B. High stereo- and regioselectivities in the transition metal catalyzed epoxidations of olefinic alcohols by *tert*-butyl hydroperoxide / K. B. Sharpless, R. C. Michelson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – V. 95. – № 18. – P. 6136-6137.
112. Opposite regioselectivity in the epoxidation of geraniol and linalool with molybdenum and tungsten peroxo complexes / A. Arcoria, F. P. Ballistreri, G. A.

- Tomaselli, F. D. Furia, G. Modena // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. - № 12. – P. 2374-2376.
113. Sharpless, K. B. Metal-catalyzed highly selective oxygenations of olefins and acetylenes with tert-butylhydroperoxide / K. B. Sharpless, T. R. Verhoeven // *Aldrichmicha Acta.* – 1979. – V. 12. – P. 63-74.
114. Dehnelt, R. B. Stereochemical aspects of the vanadium-catalysed epoxidation of conformationally biased cyclohex-2-en-1-ols by alkyl hydroperoxides / R. B. Dehnelt, G. H. Whitham // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1979. – P. 953-955.
115. Rossiter, B. E. Stereoselective epoxidation of acyclic allylic alcohols / B. E. Rossiter, T. R. Verhoeven, K. B. Sharpless // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 20. - № 49. – P. 4733-4736.
116. Rodriguez-Berrios, R. R. Stereoselective VO(acac)<sub>2</sub> catalyzed epoxidation of acyclic homoallylic diols. Complementary preparation of C2-syn-3,4-epoxy alcohols / R. R. Rodriguez-Berrios, G. Torres, J. A. Prieto // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – P. 830-836.
117. Rotella, D. P. Homoallylically controlled epoxidation of 4-cis-1,2-disubstituted cyclohexenes / D. P. Rotella // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. - № 15. – P. 1913-1916.
118. Mohamadi, F. Carbonyl directed epoxidation in  $\gamma,\delta$ -unsaturated acid derivatives / F. Mohamadi, M. M. Spees // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. - № 11. – P. 1309-1310.
119. Sanchez, E. G. Synthesis and transformations of alkyl N-(1-cyclohex-3-enyl)carbamates prepared from cyclohex-3-ene carboxylic acid via Curtius rearrangement / E. G. Sanchez, J. Marco-Contelles // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – P. 1207-1219.
120. New route to 4-aminocyclopent-2-en-1-ols: synthesis and enantioselective rearrangement of 4-amino-substituted cyclopentene oxides / S. Barrett, P. O'Brien, H. C. Steffens, T. D. Towers, M. Voith // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56. – P. 9633-9640.



121. Asami, M. An asymmetric synthesis of (-)-carbovir / M. Asami, J. Takahashi, S. Inoue // Tet. Asym. – 1994. – V. 5. - № 9. – P. 1649-1652.
122. Ammonium-directed oxidation of cyclic allylic and homoallylic amines / C. W. Bond, A. J. Cresswell, S. G. Davies, A. M. Fletcher, W. Kurosawa, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, J. E. Thomson // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – P. 6735-6748.
123. Ammonium-directed dihydroxylation of 3-aminocyclohex-1-enes: development of a metal-free dihydroxylation protocol / C. Aciro, T. D. W. Claridge, S. G. Davies, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6. – P. 3751-3761.
124. Ammonium-directed dihydroxylation: metal-free synthesis of the diastereoisomers of 3-aminocyclohexane-1,2-diol / C. Aciro, S. G. Davies, P. M. Roberts, A. J. Russell, A. D. Smith, J. E. Thomson // Org. Biomol. Chem. – 2008. – V. 6. – P. 3762-3770.
125. Kinetic resolution of racemic  $\beta$ -hydroxy amines by enantioselective N-oxide formation / S. Miyano, L. D. L. Lu, S. M. Viti, K. B. Sharpless // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – № 22. – P. 4350-4360.
126. H-Bonding interactions in the epoxidation of alkenylammonium salts with dimethyldioxirane and *m*-chloroperbenzoic acid: kinetic study / G. Asensio, C. Boix-Bernardini, C. Andreu, M. E. Gonzalez-Nunez, R. Mello, J. O. Edwards, G. B. Carpenter // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – P. 4705-4711.
127. Davies, S. G. Hydrogen bond directed epoxidation: diastereoselective olefinic oxidation of allylic alcohols and amines / S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. E. Thomson // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – P. 4544-4549.
128. Ammonium-directed olefinic epoxidation: kinetic and mechanistic insights / M. B. Brennan, T. D. W. Claridge, R. G. Compton, S. G. Davies, A. M. Fletcher, M. C. Henstridge, D. S. Hewings, W. Kurosawa, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. K. Schoonen, J. E. Thomson // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – P. 7241-7261.
129. Asymmetric syntheses of methyl *N,O*-diacetyl-D-3-*epi*-daunosaminide and methyl *N,O*-diacetyl-D-ristosaminide / K. Csatajová, S. G. Davies, G. Ford, J. A.

- Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 12397-12408.
130. Asymmetric syntheses of (–)-isoretronecanol and (–)-trachelantamidine / M. Brambilla, S. G. Davies, A. M. Fletcher, P. M. Roberts, J. E. Thomson // *Tetrahedron*. – 2014. - V. 70. – P. 204-211.
131. Enantiospecific total synthesis of (+)-tanikolide via a key [2,3]-meisenheimer rearrangement with an allylic amine *N*-oxide-directed epoxidation and a one-pot trichloroisocyanuric acid *N*-debenzylation and *N*-chlorination / Y. Xie, M. Sun, H. Zhou, Q. Cao, K. Gao, C. Niu, H. Yang // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 10251-10263.
132. Stereoselective synthesis of 4-substituted 4-hydroxypiperidines via epoxidation-ring opening of 4-methylenepiperidines / V. A. McKay, S. J. Thompson, P. M. Tran, K. J. Goodall, M. A. Brimble, D. Barker // *Synlett*. – 2010. – V. 17. – P. 2631-2635.
133. Asymmetric and enantiospecific syntheses of 1-hydroxymethyl pyrrolizidine alkaloids / M. Brambilla, S. G. Davies, A. M. Fletcher, J. E. Thomson // *Tetrahedron Asym.* – 2014. – V. 25. – P. 387-403.
134. Syntheses of dihydroconduramines (+/-)-B-1, (+/-)-E-1 and (+/-)-F-1 via diastereoselective epoxidation of *N*-protected 4-aminocyclohex-2-en-1-ols / M. B. Brennan, K. Csatayova, S. G. Davies, A. M. Fletcher, W. D. Green, J. A. Lee, P. M. Roberts, A. J. Russell, J. E. Thomson // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. - № 13. – P. 6609-6618.
135. Ghosal, P. A chiron approach to aminocytitols by Petasis-borono-Mannich reaction: formal synthesis of (+)-conduramine E and (–)-conduramine E / P. Ghosal, A. K. Shaw // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 7627-7632.
136. Parker, R. E. Mechanisms of epoxide reactions / R. E. Parker, N. S. Isaac // *Chem. Rev.* – 1959. – V. 59. - № 4. – P. 737-799.
137. A catalytic asymmetric synthesis of cyclohexylnorstatine / M. Pasto, P. Castejon, A. Moyan, M. A. Pericas, A. Riera // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. - № 17. – P. 6033-6037.

138. Schaus, S. E. Practical synthesis of enantiopure cyclic 1,2-amino alcohols via catalytic asymmetric ring opening of meso epoxides / S. E. Schaus, J. F. Larrow, E. N. Jacobsen // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – P. 4197-4199.
139. Jacobsen, E. N. Asymmetric catalysis of epoxide ring-opening reactions / E. N. Jacobsen // *Acc. Chem. Res.* – 2000. – V. 33. – P. 421-431.
140. Serrano, P. An unexpected chelation-controlled Yb(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed aminolysis and azidolysis of cyclitol epoxides / P. Serrano, A. Llebaria, A. Delgado // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 7165-7167.
141. Chini, M. Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes / M. Chini, P. Crotti, F. Macchia // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. - № 32. – P. 4661-4664.
142. Ching, B. L. Solution-phase synthesis of a  $\beta$ -amino alcohol combinatorial library / B. L. Ching, A. Ganesan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1997. – V. 7. - № 12. – P. 1511-1514.
143. Synthesis and biological evaluation of amino alcohol derivatives of 2-methylbenzimidazole as antitubercular and antibacterial agents / S. S. Birajdara, G. D. Hatnapurea, A. P. Kechea, V. M. Kamblea // *J. Chem. Pharm. Res.* – 2013. – V. 5. - № 11. – P. 583-589.
144. Pujala, B. Zinc tetrafluoroborate hydrate as a mild catalyst for epoxide ring opening with amines: scope and limitations of metal tetrafluoroborates and applications in the synthesis of antihypertensive drugs (RS)/(R)/(S)-metoprolols / B. Pujala, S. Rana, A. K. Chakraborti // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 8768-8780.
145. Synthesis of non glycosidic nucleobase-sugar mimetics / W. Hatton, D. Arosio, M. Re, D. Giudici, A. Bernardi, P. Seneci // *C. R. Chimie.* – 2010. – V. 13. – P. 1284-1300.
146. Sekar, G. An efficient method for cleavage of epoxides with aromatic amines / G. Sekar, V. K. Singh // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – P. 287-289.
147. Chandrasekhar, S. TaCl<sub>5</sub>-Catalyzed cleavage of epoxides with aromatic amines / S. Chandrasekhar, T. Ramachandar, S. J. Prakash // *Synthesis.* – 2000. – V. 13. – P. 1817-1818.

148. Vanadium(III) chloride-catalyzed preparation of  $\beta$ -amino alcohols from epoxides / G. Sabitha, G. S. K. K. Reddy, K. B. Reddy, J. S. Yadav // *Synthesis*. – 2003. – V. 15. – P. 2298-2300.
149. Liu, Q. Synthesis of new potential aminopeptidase inhibitors by Lewis acid induced rearrangement of 2,3-epoxy amines and regiospecific nucleophilic trapping of aziridinium ion intermediates with  $\alpha$ -amino esters / Q. Liu, A. P. Marchington, C. M. Rayner // *Tetrahedron* – 1997. – V. 53. – P. 15729-15742.
150. Rapid and efficient ring opening of epoxides catalyzed by a new electron deficient tin (IV) porphyrin / M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, R. Shaibani // *Tetrahedron* – 2004. – V. 60. – P. 6105-6111.
151. Reeve, W. The reaction of styrene oxide with methanol / W. Reeve, I. Christoffel // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. – V. 72. – P. 1480-1483.
152. Moberg, C. Stereospecific Lewis acid catalyzed methanolysis of styrene oxide / C. Moberg, L. Rakos, L. Tottie // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – V. 33. – P. 2191-2194.
153. Lewis acid-catalyzed regiospecific opening of vinyl epoxides by alcohols / G. Prestat, C. Baylon, M. P. Heck, C. Mioskowski // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 3829-3831.
154. Bradley, D. Aluminium triflate: a remarkable Lewis acid catalyst for the ring opening of epoxides by alcohols / D. Bradley, G. Williams, M. Lawton // *Org. Biomol. Chem.* – 2005. – V. 3. – P. 3269-3272.
155. Iranpoor, N. 2,3-dichloro-5,6-diceano-p-benzoquinone, an efficient, mild, neutral and highly regioselective catalyst for alcoholysis of epoxides / N. Iranpoor, I. M. Baltork // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – P. 735-738.
156. Masaki, Y. Alcoholysis of epoxides catalyzed by tetracyanoethylene / Y. Masaki, T. Miura, M. Ochiai // *Synlett.* – 1993. – V. 11. – P. 847-849.
157. Zeynizadeh, B. A green protocol for catalytic conversion of epoxides to 1,2-diacetoxy esters with phosphomolybdic acid alone or its supported on silica gel / B. Zeynizadeh, L. Sadighnia // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – V. 31. - № 9. – P. 2644-2648.

158. Fan, R. Tributylphosphine-catalyzed ring opening reaction of epoxides and aziridines with acetic anhydride / R. Fan, X. Hou // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – P. 4411-4413.
159. Ready, J. M. Asymmetric catalytic synthesis of  $\alpha$ -aryloxy alcohols: kinetic resolution of terminal epoxides via highly enantioselective ring-opening with phenols / J. M. Ready, E. N. Jacobsen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – P. 6086-6087.
160. Duprez, V. An efficient synthesis of  $\beta$ -hydroxyethylpyrazoles from propylene and styrene oxide using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  / V. Duprez, A. Heumann // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 5697-5701.
161. Heumann, A. Oxidation with palladium salts: catalytic preparation of allyl acetates from monoolefins with a three-component oxidation system / A. Heumann, B. Aakermark // *Angew. Chem.* – 1984. – V. 96. - № 6. – P. 443-444.
162. Wang, Y. Highly regio- and enantioselective palladium-catalyzed allylic amination with sodium diformylamide / Y. Wang, K. Ding // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – № 9. – P. 3238-3241.
163. Palladium(0)-catalyzed azidation of allyl esters. Selective synthesis of allyl azides, primary allylamines, and related compounds / S. Murahashi, Y. Taniguchi, Y. Imada, Y. Tanigawa // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – № 14. – P. 3292-3303.
164. Hidekazu, O. A new route to diverse 1-azasugars from *N*-boc-5-hydroxy-3-piperidene as a common building block / O. Hidekazu, M. Yukiko, T. Hiroki // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 5207-5214.
165. Construction of carbo- and heterocycles using radical relay cyclizations initiated by alkoxy radicals / H. Zhu, J. G. Wickenden, N. E. Campbell, J. C. T. Leung, K. M. Johnson, G. M. Sammis // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. - № 9. – P. 2019-2022.
166. Chesneya, A. Synthetic approaches towards manzamine. An easy preparation of  $\beta$ -amino aldehydes / A. Chesneya, I. E.V. Markóa // *Syn. Commun.* – 1990. – V. 20. – P. 3167-3180.

167. Grugel, H. Novel olefin-phosphorus hybrid and diene ligands derived from carbohydrates / H. Grugel, T. Minuth, M. M. K. Boysen // *Synthesis*. – 2010. - № 19. – P. 3248-3258.
168. Enantioselective ring opening of epoxides with silicon tetrachloride in the presence of a chiral Lewis base / S. E. Denmark, P. A. Barsanti, K.-T. Wong, R. A. Stavenger // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. - № 8. – P. 2428-2429.
169. Arbelo, D. O. Cesium propionate as an epoxide cleavage and inversion reagent / D. O. Arbelo, J. A. Prieto // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – P. 4111-4114.
170. *cis*- and *trans*-Stereoselective epoxidation of N-protected 2-cyclohexen-1-ylamines / P. O'Brien, A. C. Childs, G. J. Ensor, C. L. Hill, J. P. Kirby, M. J. Dearden, S. J. Oxenford, C. M. Rosser // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. - № 26. – P. 4955-4957.
171. A hydrogen-bonded model for the *syn* epoxidation of cyclic allylic ethers under Payne conditions / C. Bachmann, J. P. Gesson, B. Renoux, I. Tranoy // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – P. 379-382.
172. Synthesis of model morpholine derivatives with biological activities by laccase catalysed reactions / V. Hahn, A. Mikolash, K. Wende, H. Bartrow, U. Lindequist, F. Schauer // *Biotechnol. Appl. Biochem.* – 2009. – V. 54. - № 4. – P. 187-195.
173. Palchikov, V. A. Morpholines. Synthesis and Biological Activity / V. A. Palchikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 49. - № 6. – P. 787-814.
174. Shelini, K. Imidazole and its biological activities: A review / K. Shelini, P. K. Sharma, N. Kumar // *Der Chemica Sinica*. – 2010. – V. 1. - № 3. – P. 36-47.
175. Kumar, J. R. Review of imidazole heterocyclic ring containing compounds / J. R. Kumar // *Pharmacophore*. – 2010. – V. 1. - № 3. – P. 167-177.
176. Design, synthesis, and biological activity of novel 1,4-disubstituted piperidine/piperazine derivatives as CCR5 antagonist-based HIV-1 entry inhibitors / M. X. Dong, L. Lu, X. Wang, H. Lu, S. Jiang, Q. Y. Dai // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. - № 9. – P. 3284-3286.

177. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of some 4-substituted-1-(4-substituted phenyl) piperazine derivatives / V. K. Jain, B. Jain, U. K. Sharma, D. Saha // *Int. J. Curr. Pharm. Res.* – 2011. – V. 3. – P. 66-70.
178. Isono, K. Current progress on nucleoside antibiotics / K. Isono // *Pharmacol. Ther.* – 1991. – V. 52. - № 3. – P. 269-286.
179. Knapp, S. Synthesis of Complex Nucleoside Antibiotics / S. Knapp // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. - № 6. – P. 1859-1876.
180. Antimicrobial nucleoside antibiotics targeting cell wall assembly: recent advances in structure-function studies and nucleoside biosynthesis / M. Winn, R. J. Goss, K. Kimura, T. D. Bugg // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – V. 27. - № 2. – P. 279-304.
181. Merino, P. Current developments in the synthesis and biological activity of azac-nucleosides: immucillins and related compounds / P. Merino, T. Tejero, I. Delso // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – V. 15. - № 10. – P. 954-957.
182. Choi, J. S. Nucleoside transporters: biological insights and therapeutic applications / J. S. Choi, A. J. Berdis // *Future Med. Chem.* – 2012. – V. 4. - № 11. – P. 1461-1478.
183. Chakraborti, A. K.  $ZrCl_4$  as a new and efficient catalyst for the opening of epoxide rings by amines / A. K. Chakraborti, A. Kondaskar // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. - № 45. – P. 8315-8319.
184. On the regio- and stereoselective synthesis of aminocyclitols from cyclitolepoxides: the effect of Li as a chelating agent / P. Serrano, A. Llebaria, J. Vazquez, J. Pablo, J. M. Anglada, A. Delgado // *Chem. Eur. J.* – 2005. – V. 11. – P. 4465-4472.
185. Pujala, S. B. Zinc(II) perchlorate hexahydrate catalyzed opening of epoxide ring by amines: applications to synthesis of (RS)/(R)-propranolol and (RS)/(R)/(S)-naftopidils / S. B. Pujala, A. K. Chakraborti // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 3713-3722.
186. Zirconium (IV) chloride catalyzed ring opening of epoxides with aromatic amines / N. S. Swamy, T. V. Gouda, S. M. Reddy, P. Krishnaiah, Y. Venkateswarlu // *Syn. Commun.* – 2004. – V. 34. - № 4. – P. 727-734.

187. Ollevier, T. Microwave-Enhanced Bismuth Triflate Catalyzed Epoxide Opening with Aliphatic Amines / T. Ollevier, E. Nadeau // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 9. – P. 1546-1550.
188. Dijkstra, G. An assessment of the causes of the “cesium effect” / G. Dijkstra, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – P. 4230-4234.
189. Flessner, T. Cesium carbonate: a powerful inorganic base in organic synthesis / T. Flessner, S. Doye // *J. Prakt. Chem.* – 1999. – V. 341. – № 2. – P. 186-190.
190. Fink, D. M. Cesium carbonate promoted N-alkylation of indoles / D. M. Fink // *Synlett.* – 2004. – № 13. – P. 2394-2396.
191. The ring opening of cyclopentene oxides by pyrimidines and purines as a pathway to carbocyclic nucleoside analogues / H. Kapeller, H. Baumgartner, C. Marschner, R. Pucher, H. Griengl // *Monatsh. Chem.* – 1997. – V. 128. – P. 953-960.
192. Cesium hydroxide promoted chemoselective *N*-alkylation for the generally efficient synthesis of secondary amines / R. N. Salvatore, A. S. Nagle, S. E. Schmidt, K. W. Jung // *Org. Lett.* – 1999. – V. 1. – № 12. – P. 1893-1896.
193. Chaubey, A. Pyridine, a versatile nucleuse in pharmaceutical field / A. Chaubey, S.N. Pandeya // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2011. – V. 4. – P. 5-8.
194. Spanevello, R.A. Improved synthesis of methyl 4,6-O-benzylidene-3-cyano-2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranoside and 4,6-O-benzylidene-2,3-dideoxy-3-C-formyl- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranoside / R.A. Spanevello, S.C. Pellegrinet // *Syn. Commun.* – 1995. – V. 25. – P. 3663-3670.
195. Пальм, В. А. Строение и реакционная способность органических соединений / В. А. Пальм // *Успехи химии.* – 1961. – Т. 30. – № 9. – С. 1069-1123.
196. Черкасов, А. Р. Индуктивный эффект заместителей в корреляционном анализе: проблема количественной оценки / А. Р. Черкасов, В. И. Галкин, Р. А. Черкасов // *Успехи химии.* – 1996. – Т. 65. – № 8. – С. 695-711.



197. Caron, M. Ti(OiPr)<sub>4</sub>-Mediated nucleophilic openings of 2,3-epoxy alcohols. A mild procedure for regioselective ring-opening / M. Caron, K. B. Sharpless // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – P. 1557-1560.
198. Chong, J. M. Nucleophilic opening of 2,3-epoxy acids and amides. Reliable C-3 selectivity opening / J. M. Chong, K. B. Sharpless // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – P. 1560-1563.
199. Transition state geometry in the scission and formation of cyclopentane and cyclohexane oxiranes. Use of the dilatometer in studying mixed reactions of different orders / J. W. Bovenkamp, E. J. Langstaff, R. Y. Moir, R. A. B. Bannard // Can. J. Chem. – 1979. – V. 57. – P. 2444-2457.
200. Epoxides and trans-chlorohydrins of 3-methoxycyclopentene and their use in conformational studies in the cyclopentane system / E. J. Langstaff, R. Y. Moir, R. A. B. Bannard, A. A. Casselman // Can. J. Chem. – 1968. – V. 46. – P. 3649-3658.
201. Hendrickson, J. B. Molecular geometry. I. Machine computation of the common rings / J. B. Hendrickson // J. Am. Chem. Soc. – 1961. – V. 83. - № 22. – P. 4537-4547.
202. Wolinsky, J.  $\alpha,\alpha'$ -Dibromocycloalkanols and 3-bromocycloalkene oxides / J. Wolinsky, J. H. Thorstenson, T. A. Killinger // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. - № 5. – P. 875-881.
203. Cyclohexane compounds. VII. Nucleophilic scission of the stereoisomeric 3-methoxycyclohexene oxides / R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, E. J. Langstaff, R. Y. Moir // Can. J. Chem. – 1968. – V. 46. – P. 35-42.
204. Eliel, E. L. Basic organic stereochemistry / E. L. Eliel, S. H. Wilen, M. P. Doyle. - New York : Wiley-Interscience, 2001. - 702 p.
205. Regioselective and stereoselective syntheses of 1,2,3-triaminocyclohexane derivatives / S. Zhao, J. P. Freeman, C. G. Chidester, P. F. VonVoigtlander, S. A. Mizesak, J. Szmuszkowicz // J. Org. Chem. – 1993. – V. 58. – P. 4043-4048.
206. Shing, T. K. M. Facile and enantiospecific syntheses of (6*S*,7*R*)-6-chloro-7-benzyloxy-, (7*S*)-halo-, and (7*S*)-hydroxy-cocaine and natural (-)-cocaine from D-(-

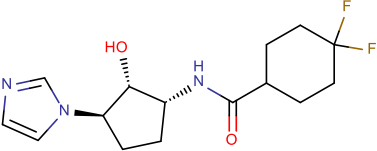
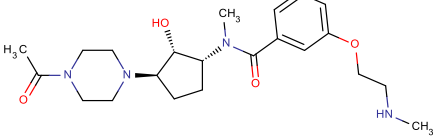
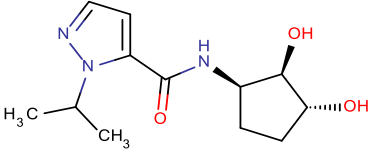
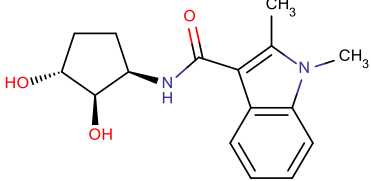
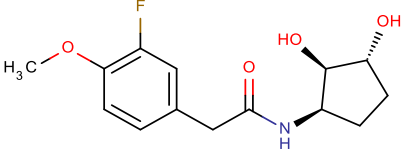
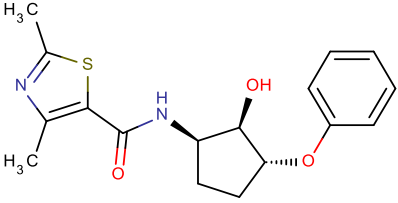
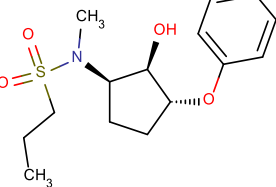
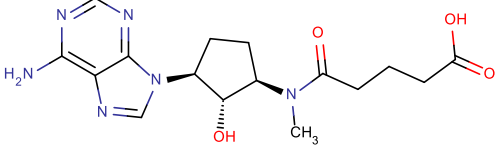
- )-ribose / T. K. M. Shing, K. H. So // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. - № 11. – P. 2916-2919.
207. Substituent, reagent and solvent effects on the steric course of additions initiated by electrophilic bromine to 3-bromocyclohexene. A comparison with the stereoselectivity of epoxidation and the regioselectivity of ring opening of epoxides / P. L. Barili, G. Bellucci, F. Marioni, V. Scartoni // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. - № 23. – P. 3331-3336.
208. Huffman, J. W. Stereochemistry of the cycloheptane ring. Synthesis and deamination of cis and trans-2-aminocycloheptanol / J. W. Huffman, J. E. Engle // *J. Org. Chem.* – 1959. – V. 24. – P. 1844-1847.
209. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Conformational equilibration of cycloheptane and cycloheptene derivatives / E. S. Glazer, R. Knorr, C. Ganter, J. D. Roberts // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – P. 6026-6032.
210. Conformational analysis, Part 31. A theoretical and lanthanideinduced shift (LIS) investigation of the conformations of some epoxides / R. J. Abraham, I. Castellazzi, F. Sancassan, T. A. Smith // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1999. – P. 99-106.
211. Traetteberg, M. The molecular structures of gaseous cyclopentene oxide, cyclohexene oxide and cycloheptene oxide as determined by electron diffraction / M. Traetteberg, T. W. Sandnes, P. Bakken // *J. Mol. Struct.* – 1980. – V. 67. – P. 235-244.
212. Conformational analysis of cycloheptene oxide by  $^{13}\text{C}$  and  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy / K. L. Servis, E. A. Noe, N. R. J. Easton, F. A. L. Anet // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – P. 4185-4188.
213. Pitea, P. Molecular conformation of mono-and bi-cyclic derivatives. Part 6. Theoretical and experimental study of derivatives with a seven-membered ring / P. Pitea, G. Moro, G. Favini // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1987. – P. 313-317.
214. Christl, M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy. Conformational analysis of methyl-substituted cycloheptanes, cycloheptanols, and cycloheptanones / M. Christl, J. D. Roberts // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. - № 22. – P. 3443-3452.

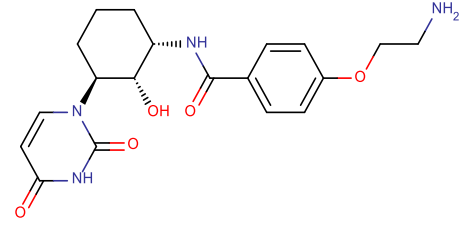
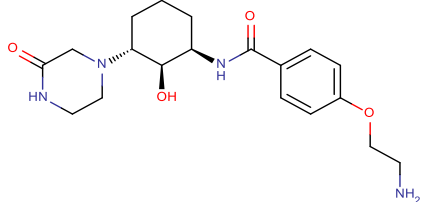
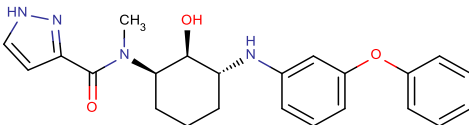
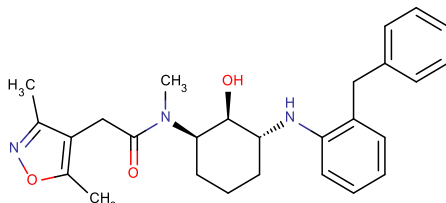
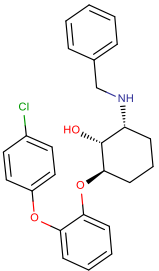
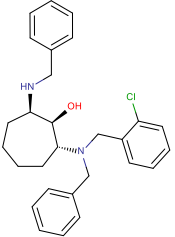
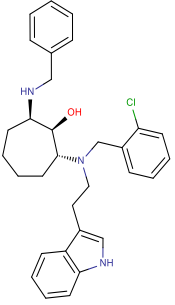
215. Resolution of racemic 2-aminocyclohexanol derivatives and their application as ligands in asymmetric catalysis / I. Schiffers, T. Rantanen, F. Schmidt, W. Bergmans, L. Zani, C. Bolm // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – P. 2330-2331.
216. Ami, E. Lipase-catalyzed kinetic resolution of ( $\pm$ )-*trans*- and *cis*-2-azidocycloalkanols / E. Ami, H. Ohruai // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1999. – V. 63. - № 12. – P. 2150-2156.
217. An, I. Enzymatic kinetic resolution of  $\alpha$ -hydroxysilanes / I. An, E. N. Onyeozili, R. E. Maleczka // *Tetrahedron: Asymm.* – 2010. – V. 21. – P. 5271-534.
218. Bornscheuer, U. T. *Hydrolases in Organic Synthesis. Regio- and Stereoselective Biotransformations* / U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas. - 2nd ed. - Weinheim : Wiley-VCH, 2006. – 368 p.
219. Manna, M. S. Catalytic asymmetric desymmetrization approaches to enantioenriched cyclopentanes / M. S. Manna, S. Mukherjee // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – P. 18-24.
220. Crimmins, M. T. Formal total synthesis of (+)-trehazolin. Application of an asymmetric aldol-olefin metathesis approach to the synthesis of functionalized cyclopentenones / M. T. Crimmins, E. A. Tabet // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66.- № 11. – P. 4012-4018.
221. Blaser, A. Stereoselective synthesis of an aminocyclopentitol analog of  $\alpha$ -L-fucose via an allylic bromohydrin / A. Blaser, J. L. Reymond // *Synlett.* – 2000. – V. 6. – P. 817-819.
222. Regio- and stereoselective behavior of L-arabinal-derived vinyl epoxide in nucleophilic addition reactions. Comparison with conformationally restricted D-galactal-derived analogs / V. D. Bussolo, I. Frau, L. Favero, G. Uccello-Barretta, F. Balzano, P. Crotti // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – P. 6276-6284.
223. Walker, H. G. Complete methylation of reducing carbohydrates / H. G. Walker, M. Gee, R. M. McCready // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27.- № 6. – P. 2100-2102.
224. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. Sect. C.* – 2015. – V. 71. - № 1. – P. 3-8.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1П

Результаты тестов ряда полученных соединений на антибактериальную активность по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям

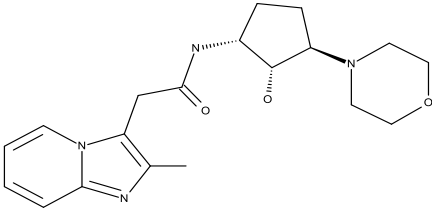
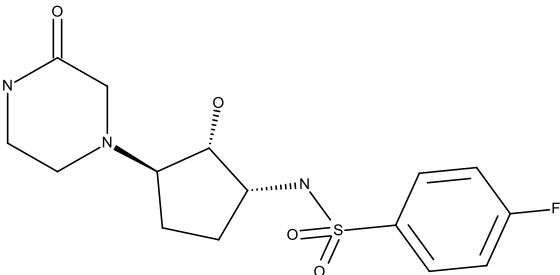
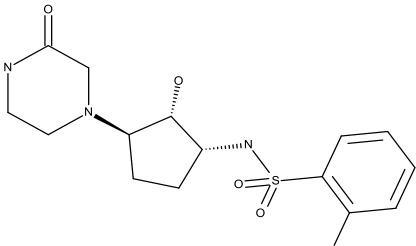
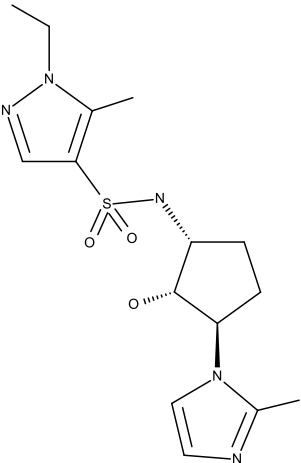
| Соединение                                                                          | С, мкМ | Изменение популяции бактерий, % (24 ч, 37 °С) |         |               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|---------|---------------|-----------|
|                                                                                     |        | A. baumannii                                  | E. coli | P. aeruginosa | S. aureus |
|    | 100    | -13.8                                         | +12.0   | -1.0          | -11.2     |
|                                                                                     | 10     | -16.3                                         | +10.7   | -4.1          | -14.6     |
|                                                                                     | 5      | -9.9                                          | +13.0   | -1.2          | -10.0     |
|    | 100    | -6.5                                          | -5.4    | +2.7          | -4.7      |
|    | 100    | -10.2                                         | +0.2    | +3.1          | -11.2     |
|                                                                                     | 10     | -4.3                                          | -5.0    | +3.6          | -2.8      |
|                                                                                     | 5      | -6.5                                          | -8.5    | +7.7          | -0.8      |
|  | 100    | -8.1                                          | -9.5    | -3.1          | -15.0     |
|  | 100    | -9.1                                          | +4.0    | -2.0          | -9.9      |
|  | 100    | -6.4                                          | +23.9   | +12.4         | +4.8      |
|                                                                                     | 10     | -7.9                                          | +22.5   | +15.1         | -5.0      |
|                                                                                     | 5      | -0.6                                          | +4.6    | +15.3         | +2.6      |
|  | 100    | -11.2                                         | +12.0   | +14.4         | -5.0      |
|                                                                                     | 10     | -8.8                                          | +29.3   | +22.9         | -42.8     |
|                                                                                     | 5      | -3.7                                          | +46.8   | +9.4          | -2.7      |
|  | 100    | -7.0                                          | -5.3    | -2.8          | +4.3      |
|                                                                                     | 10     | +6.2                                          | +3.0    | -14.6         | -0.1      |
|                                                                                     | 5      | +4.0                                          | +4.8    | -4.8          | -9.1      |

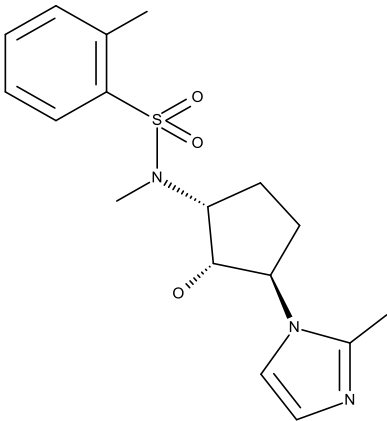
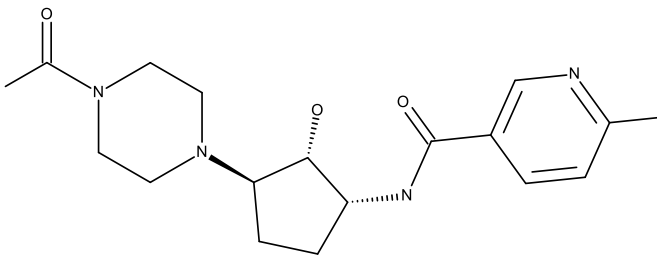
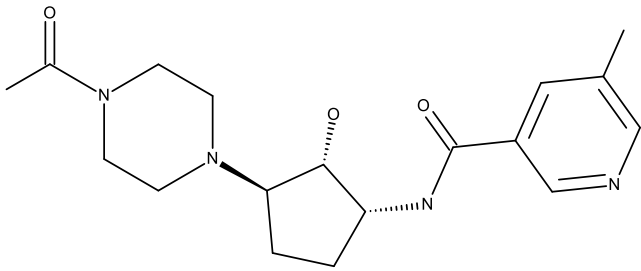
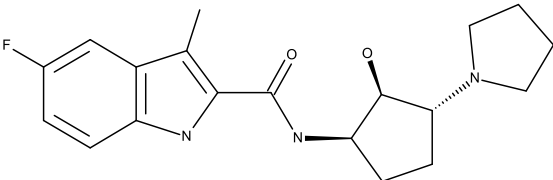
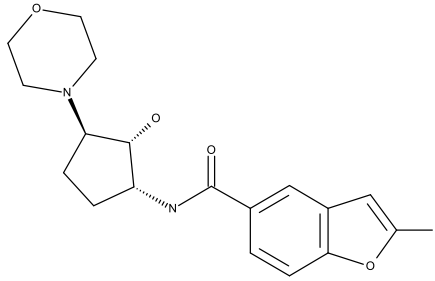
|                                                                                     |                         |         |                  |           |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------|------------------|-----------|-------|
|    | 100                     | -9.9    | +14.2            | +4.6      | -3.1  |
|                                                                                     | 10                      | -7.8    | +16.3            | +5.0      | -2.6  |
|                                                                                     | 5                       | -1.9    | +9.1             | +10.7     | -9.3  |
|    | 100                     | +10.9   | +11.9            | +7.4      | +12.5 |
|                                                                                     | 10                      | +2.7    | +14.3            | -         | +6.1  |
|                                                                                     | 5                       | +1.7    | +12.2            | +4.7      | +4.9  |
|    | 100                     | -2.2    | -2.4             | +6.1      | +2.6  |
|                                                                                     | 10                      | -3.2    | +19.1            | -13.9     | -9.3  |
|                                                                                     | 5                       | +0.4    | -0.3             | +4.1      | +1.5  |
|   | 100                     | -9.6    | -2.8             | +9.7      | +3.1  |
|                                                                                     | 10                      | +10.3   | +0.6             | +8.8      | -8.7  |
|                                                                                     | 5                       | -0.5    | +29.5            | +9.0      | -3.6  |
|  | 100                     | -15.5   | -5.5             | -38.2     | -17.1 |
|  | 100                     | -4.6    | +0.1             | -8.3      | -2.8  |
|  | 100                     | -6.4    | +0.2             | -4.9      | -2.3  |
| Asin580<br>(референсное соединение)                                                 | MIC <sub>99</sub> , мкМ |         |                  |           |       |
|                                                                                     | A.<br>baumannii         | E. coli | P.<br>aeruginosa | S. aureus |       |

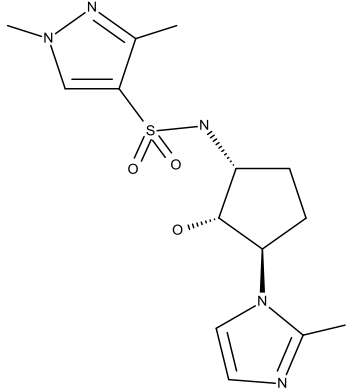
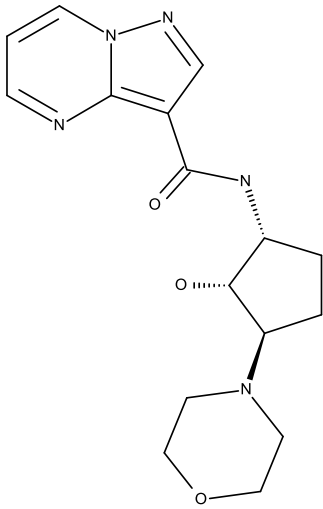
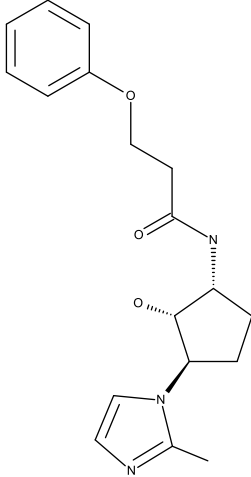
|  |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|
|  | 1.25 | 2.75 | 5.50 | 0.15 |
|--|------|------|------|------|

Таблица 2П

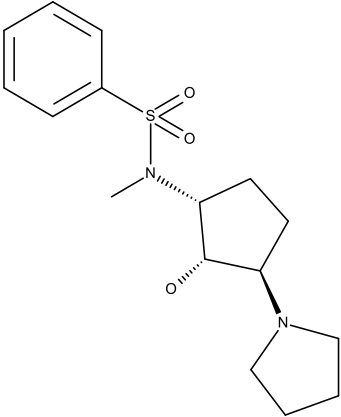
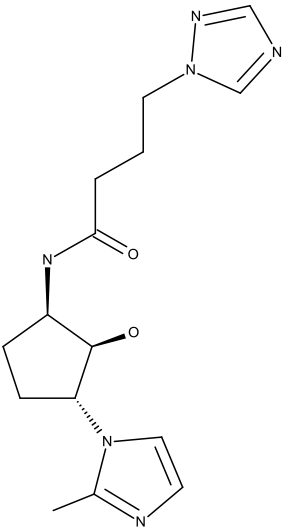
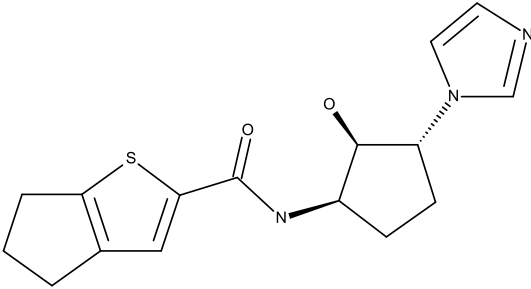
Результаты биоскрининга выживаемости HepG2 раковых клеток человека (ингибирование активации STAT3)<sup>a</sup>

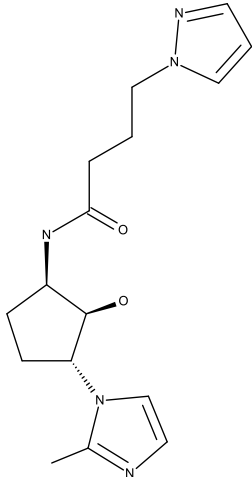
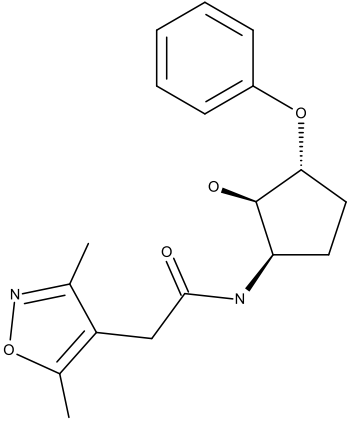
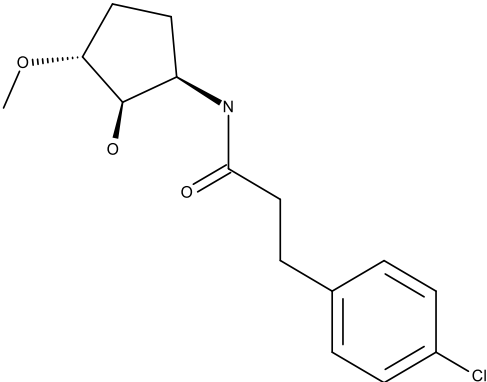
| Соединение                                                                          | Тип           | Значение, % | Описание         |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------------|------------------|
|    | Ингибирование | -1.29       | Human HepG2 cell |
|    | Ингибирование | 4.31        | Human HepG2 cell |
|   | Ингибирование | -4.42       | Human HepG2 cell |
|  | Ингибирование | -5.15       | Human HepG2 cell |

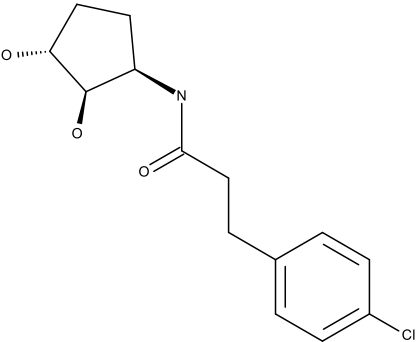
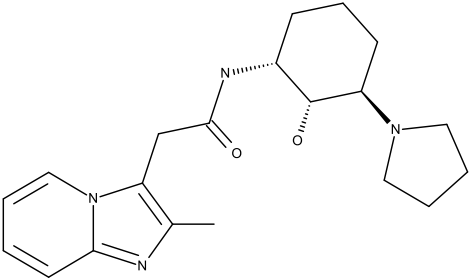
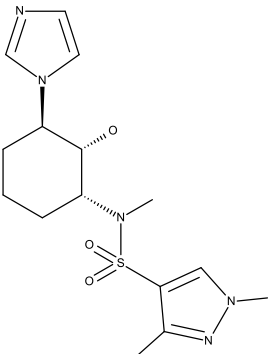
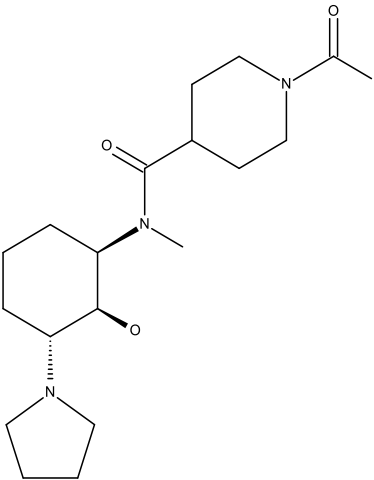
|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | 53.39 | Human<br>HepG2 cell |
|    | Ингибирование | -5.95 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | 23.97 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 6.16  | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 24.81 | Human<br>HepG2 cell |

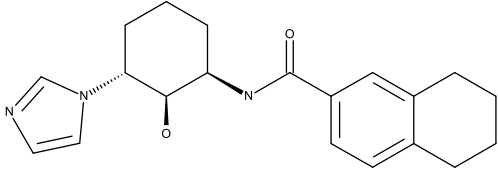
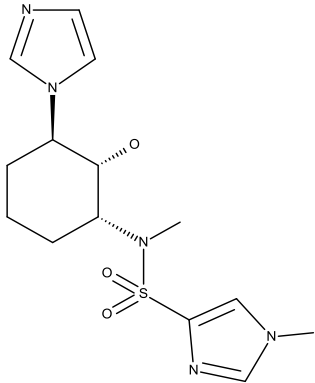
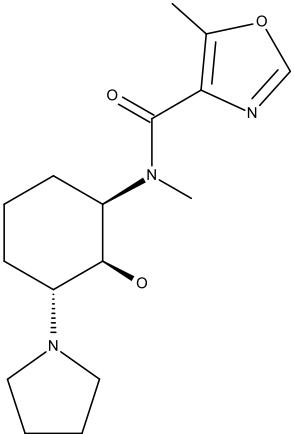
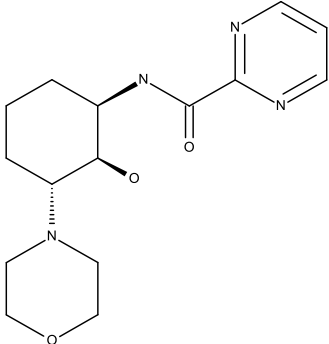
|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | 17.74 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | 21.80 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 16.90 | Human<br>HepG2 cell |

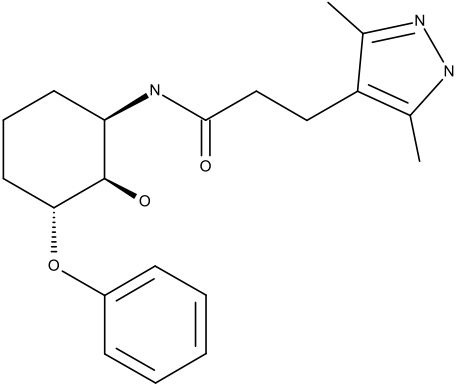
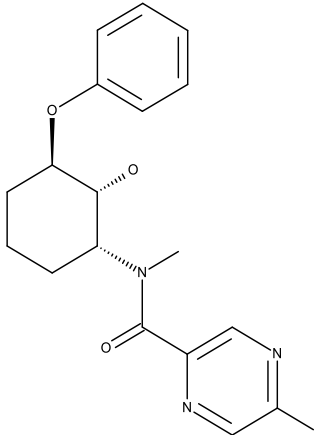
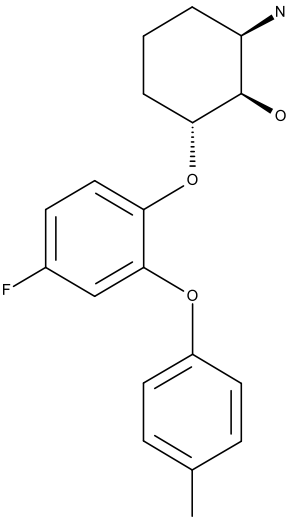


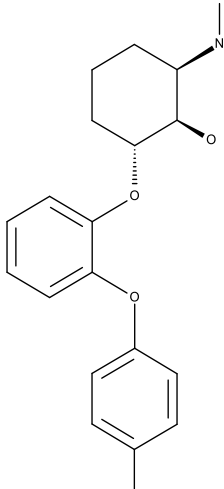
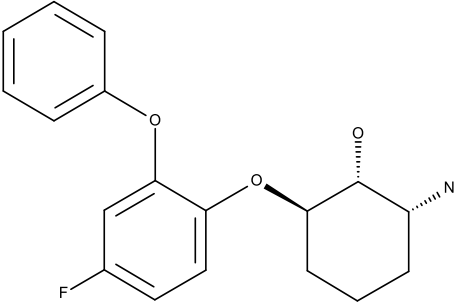
|                                                                                                                                                              |               |       |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
| <br><chem>CN(C)C1CCC(C1)C(=O)O[C@H]2CCCN2S(=O)(=O)c3ccccc3</chem>           | Ингибирование | 24.70 | Human<br>HepG2 cell |
| <br><chem>CN1C=CN=C1CC[C@H]2C[C@@H](C)C(C2)C(=O)NCCN3C=NC=N3</chem>        | Ингибирование | 16.12 | Human<br>HepG2 cell |
| <br><chem>O=C1C[C@H](C1)C(=O)Nc2cc3ccccc3s2[C@H]4C=CC=C4C5C=CC=CC5</chem> | Ингибирование | 1.51  | Human<br>HepG2 cell |

|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | 19.28 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | -3.35 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | -7.81 | Human<br>HepG2 cell |

|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | -6.03 | Human<br>HepG2 cell |
|    | Ингибирование | -1.64 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | 19.11 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 41.35 | Human<br>HepG2 cell |

|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | 30.87 | Human<br>HepG2 cell |
|    | Ингибирование | 19.93 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | 25.23 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 6.75  | Human<br>HepG2 cell |

|                                                                                     |               |       |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|    | Ингибирование | 21.58 | Human<br>HepG2 cell |
|   | Ингибирование | 16.95 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 16.04 | Human<br>HepG2 cell |

|                                                                                    |               |       |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------|
|   | Ингибирование | 22.18 | Human<br>HepG2 cell |
|  | Ингибирование | 20.84 | Human<br>HepG2 cell |

<sup>a</sup>Условия: С = 50 мкМ, дозировка - 125 нл, метод регистрации - флуоресценция, реагент - ресазурин, время 70.5 ч.