

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

им. М. В. ЛОМОНОСОВА

Химический факультет

Кафедра органической химии



Кутовая Ирина Валериевна

НОВЫЕ РЕАКЦИИ ИМИНОВ И ИМИНИЕВЫХ СОЛЕЙ С
С-НУКЛЕОФИЛАМИ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д. х. н., проф. Ненайденко В. Г.

МОСКВА 2019

Содержание.

1. Введение.....	4
2.1. Пятикомпонентные реакции.....	8
2.1.1. Циклоприсоединение	8
2.1.1.1. Присоединение азометиновых илидов.....	8
2.1.1.2. Медь-катализируемое [1,3]-диполярное циклоприсоединение.	11
2.1.2. Реакции с изоцианидами.....	15
2.1.2.1. Реакция Уги.....	15
2.1.2.2. Реакция азидо-Уги.....	22
2.1.2.3. Конденсации с кислотой Мельдрума.....	25
2.1.2.4. Другие реакции с изоцианидами.....	28
2.1.3. Реакции типа Михаэля	34
2.1.4. Реакции типа Манниха.....	38
2.1.4.1. Двойная реакция Манниха.....	38
2.1.4.2. Другие превращения на основе реакции Манниха.....	40
2.1.5. Реакции типа Кневенагеля.....	44
2.5.1.1. Тандем реакций циклоприсоединение –Кневенагеля – Михаэля.....	44
2.5.1.2. Реакции Кневенагеля-Михаэля	45
2.5.1.3. Другие превращения на основе реакции Кневенагеля	56
2.1.6. Реакции циклоконденсации	59
2.1.7. Тандемные превращения, включающие реакцию Соногаширы.....	63
2.1.8. Другие реакции.....	66
2.2. Шестикомпонентные реакции.....	70
2.3. Семикомпонентные реакции	81
2.4. Восьмикомпонентные реакции	88
2.5. Реакции с девятью и более компонентами.....	90
2.6. Реакции олиго- и полимеризации.....	93
2.7. Заключение.....	98
3. Обсуждение результатов	99
3.1. Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги	100
3.2. Псевдошестикомпонентная реакция азидо-Уги.....	106
3.3. Реакция аза-Анри.....	111
3.3.1. Реакция аза-Анри с имидами гексафторацетона.....	112
3.3.2. Реакция аза-Анри с имидами трифторацетона.....	115
3.3.3. Реакция аза-Анри с имидами трифторпирувата.....	117

3.3.4. Реакция аза-Анри с циклическими имидами	119
3.3.5. Синтетические возможности нитроаминов	120
3.3.5.1. Восстановление нитроаминов до диаминов	120
3.3.5.2 Восстановление нитроаминов до аминоксимов	121
3.3.5.3. Реакция Нефа	122
3.4. Синтез макроциклических псевдопептидов при помощи Уги-«click» стратегии... ..	123
3.5. Синтез макроциклических псевдопептидов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты, при помощи Уги-«click» стратегии.....	133
3.6. Синтез макроциклических депсипептидов при помощи Пассерини – «click» стратегии	139
4. Экспериментальная часть	145
Очистка используемых растворителей и реагентов.....	145
4.1. Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги.	145
4.2. Псевдошестикомпонентная реакция азидо-Уги	153
4.3. Реакция аза-Анри.....	159
4.4. Синтез макроциклических псевдопептидов при помощи Уги-«click» стратегии... ..	175
4.5. Синтез макроциклических псевдопептидов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты, при помощи Уги-«click» стратегии.....	191
4.6. Синтез макроциклических депсипептидов при помощи Пассерини – «click» стратегии.	200
5. Выводы	209
6. Список литературы.....	211

1. Введение

Актуальность и цели работы. Несмотря на бурное развитие органической химии, поиск новых синтетических подходов к построению углерод-углеродных связей, несомненно, остается актуальным. Практическая важность химического превращения определяется многими факторами, например, количеством образовавшихся новых связей за одну стадию, затратами различных ресурсов (времени, труда, реагентов, растворителей и т.д.) и объемом отходов. Многокомпонентные реакции (МКР) позволяют получать продукты с высокой молекулярной сложностью, а также минимизируют расходы. Именно поэтому МКР являются очень эффективным инструментом в органической химии. Одной из основных целей этой работы было изучение псевдосеми- и шестикомпонентных реакций азидо-Уги с участием иминиевых солей и циклических иминов. Такие реакции являются удобными методами синтеза бистетразолов, которые в свою очередь представляют интерес для медицинской и координационной химии.

Не менее активно развивается химия фторорганических соединений. Особенно велико значение фторсодержащих соединений в создании новых лекарств – около 25% всех медикаментов содержат в своей структуре фтор. Однако прямое фторирование зачастую не представляется возможным, потому прибегают к альтернативным подходам. Реакция аза-Анри является удобным методом построения новой С-С связи и позволяет одновременно ввести амино- и нитрогруппу в целевую молекулу. Поэтому следующей целью данной работы является изучение реакции аза-Анри с фторированными кетиминами, а также исследование синтетического потенциала полученных нитроаминов.

Другой ключевой целью этой работы стало изучение подхода МКР-«click» для синтеза макроциклических депсипептидов и пептидомиметиков. Реакции Уги и Пассерини были использованы для синтеза линейных азид-ацетилен-содержащих линейных прекурсоров, которые в процессе медь-катализируемой ацетилен-азидной циклизации превращаются в соответствующие макроциклические продукты.

Научная новизна. Впервые подробно изучены псевдосеми- и шестикомпонентные реакции азидо-Уги. На их основе разработан эффективный метод синтеза бистетразолов, содержащих в своей структуре фрагмент линейного или циклического амина. Показано, что полученные *N*-бензилбистетразолы могут быть легко превращены в соответствующие *NH*-бистетразолы. Разработан новый эффективный подход к синтезу фторированных нитроаминов при помощи реакции аза-Анри. Показано, что полученные нитроамины обладают большим синтетическим потенциалом и могут быть использованы для синтеза различных классов органических соединений, таких как диамины, аминоксиды,

аминокетоны и аминокислоты. Выявлены особенности подходов Уги-«click» и Пассерини-«click» к синтезу псевдопептидных и депсипептидных макроциклов. Изучено влияние исходных реагентов в реакциях Уги и Пассерини на направление макроциклизации.

Теоретическая и практическая значимость работы. Описанные в работе МКР представляют интерес, как с фундаментальной, так и с практической точки зрения. Они были успешно применены для синтеза сложных полифункциональных соединений и существенно упрощают процесс получения бистетразолов. Как известно, фторсодержащие соединения обладают повышенной метаболической стабильностью по сравнению с нефторированными аналогами. Предложенные в работе методы позволяют эффективно получать разнообразные перфторалкилзамещенные нитроамины, которые могут быть легко превращены в диамины, аминоксиды и аминокислоты, активно используемые в качестве строительных блоков для синтеза лекарств. Изученные в работе МКР-«click» подходы для синтеза макроциклических депсипептидов и псевдопептидов лишены многих недостатков классических методов получения циклических пептидомиметиков и значительно упрощают их синтез. Получение новых производных бистетразолов и макроциклических депсипептидов и пептидомиметиков представляет большой интерес для медицинской химии.

Положения, выносимые на защиту:

- Синтез аминоксодержащих производных бистетразолов при помощи псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с аминами.
- Синтез бистетразольных производных пяти-, шести- и семичленных циклических аминов при помощи нового псевдошестикомпонентного варианта реакции азидо-Уги с циклическими кетиминами.
- Реакция аза-Анри нитроалканов с α -перфторалкилзамещенными кетиминами. Получение фторированных диаминов, аминоксидов, аминокетонов и аминокислот из фторсодержащих нитроаминов – продуктов реакции аза-Анри.
- Синтез макроциклических пептидомиметиков и депсипептидов, в том числе содержащих фрагмент пролина или пипеколиновой кислоты, на основе реакций Уги и Пассерини.
- Получение ацетилен- и азидсодержащих пептидомиметиков и депсипептидов на основе медь катализируемой «click»-макроциклизации. Выявление влияния структуры линейного предшественника на ход макроциклизации.

Личный вклад автора. Автор выполнил все приведенные в работе эксперименты, обработал полученные результаты, подготовил обзор литературных данных и принял

непосредственное участие в интерпретации и обобщении полученных экспериментальных данных, а также в подготовке статей и тезисов для публикаций.

Апробация работы. Основные результаты исследования были опубликованы и представлены на российских и международных научных конференциях.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 8 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ и рекомендованных диссертационным советом МГУ.

2. Литературный обзор

В связи с растущим интересом к биологически активным малым молекулам применение многокомпонентных реакций (МКР) для создания библиотек малых лекарствоподобных молекул развивается очень интенсивно. Согласно общепринятому определению, «МКР – реакция с участием трех и более исходных молекул, при которой большинство атомов исходных молекул входит в состав продукта».¹ МКР, в которых участвует более одного эквивалента какого-либо из исходных соединений, называют псевдомногокомпонентными реакциями (Рисунок 1).² Важно учесть, что комбинации МКР в одной колбе, к примеру, если один или несколько реагентов прибавляют спустя некоторое время без выделения промежуточных продуктов, тоже относятся к МКР и только увеличивают разнообразие и потенциальную пользу реакции.^{3,4,5,6} По сравнению с традиционными многостадийными синтезами МКР имеют ряд очевидных преимуществ. «Идеальный синтез» должен приводить к желаемому продукту в минимальное количество стадий, иметь высокие выходы и не требовать реагентов, вредных для окружающей среды.⁷ В реальной жизни на эффективность химической реакции влияют многие параметры: время реакции, трудоемкость, стоимость реагентов, общий выход, простота аппаратного оформления, а также безопасность процесса. С учетом этих факторов эффективность многостадийных синтезов существенно понижается при увеличении числа стадий, в то время как МКР зачастую лишены большинства недостатков многостадийных синтезов. Высокая «атомная экономичность» и малостадийность делают МКР более предпочтительными при планировании синтеза, нежели использование многостадийных подходов. Кроме того, при использовании МКР значительно сокращается количество расходуемых растворителей и энергии, что, безусловно, приводит МКР в соответствие с принципами «зеленой» химии.⁸

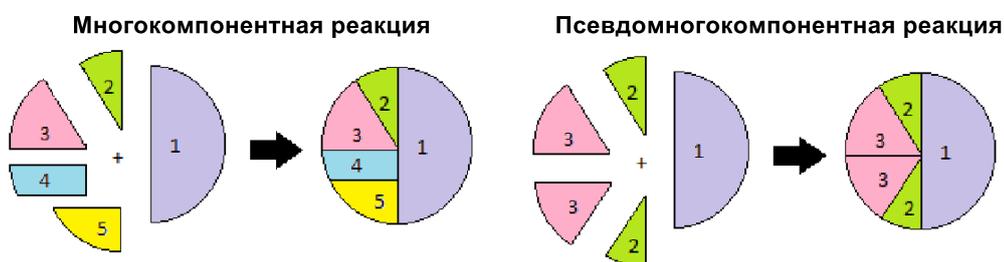


Рисунок 1.

МКР, безусловно, являются наиболее успешным классом реакций, приводя к высокому структурному разнообразию и молекулярной сложности за одну синтетическую стадию. В рамках продолжающегося поиска биологически активных структур полученное структурное разнообразие позволяет быстро исследовать большой массив информации.

Неудивительно, что за последние несколько десятилетий получила развитие разработка МКР, являющихся основой синтеза лекарственных средств и природных молекул,⁹ различных гетероциклических соединений,^{10,11,12,13,14} используемых для функционализации материалов,¹⁵ а также применяемых для создания больших библиотек соединений при диверсифицированно-ориентированном синтезе.^{16,17,18}

Хотя МКР превосходны для создания молекулярных библиотек соединений, они обычно приводят к образованию одинаковых молекулярных каркасов. Для преодоления этого недостатка обычно прибегают к постмодификации продуктов МКР (например, «click»-реакции, циклизация Дильса-Альдера, реакции кросс-сочетания и т.д.).^{19,20} Увеличение количества компонентов реакции, очевидно, приведет к возрастанию структурного разнообразия и позволит решить эту проблему.²¹ Например, если варьировать каждый из компонентов в трехкомпонентной реакции, комбинация десяти различных исходных реагентов каждого типа приводит к образованию 1000 различных соединений. В то же время, при варьировании десяти различных исходных соединений в шестикомпонентной реакции количество различных продуктов увеличивается до 1000000. Наиболее важными представителями трех- и четырехкомпонентных МКР являются реакции Пассерини и Уги. В большинстве своем, эти МКР хорошо изучены и в литературе имеется большое количество монографий и обзоров по трех- и четырехкомпонентным МКР.^{14,22,23,24,25,26} Данный обзор посвящен МКР с участием пятью и более компонентов.

2.2. Пятикомпонентные реакции

2.2.1. Циклоприсоединение

2.2.1.1. Присоединение азометиновых илидов.

Ряд высокофункционализированных спиропирролидиновых гетероциклов был получен при помощи пятикомпонентной реакции, ключевой стадией в которой является [3+2] циклоприсоединение азометиновых илидов к различным производным бис-арилметиленциклоалканонов (Схема 1).²⁷ Взаимодействие диполярофильных бис-арилметиленциклоалканонов, 1,2-фенилендиамина, саркозина, нингидрина и гидразина протекает при кипячении в метаноле, в результате чего целевые продукты **1** были выделены с высокими выходами (80-88%).

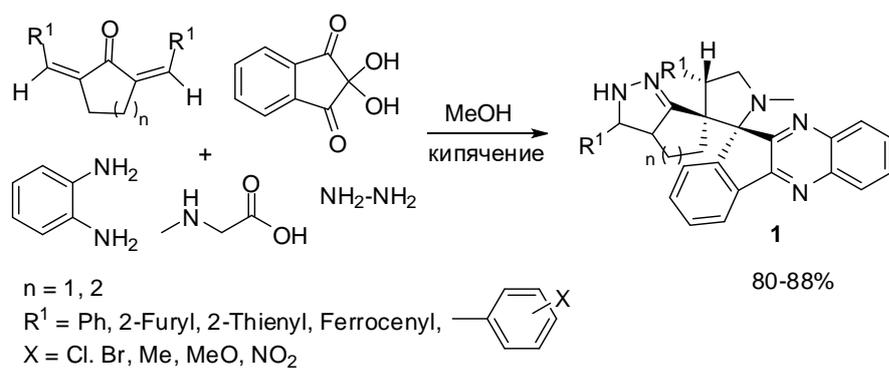


Схема 1.

Реакция представляет собой сложную последовательность превращений, которая включает образование инденохиноксалин-11-она **II** из нингидрина и фенилендиамина на первой стадии (Схема 2). После чего происходит конденсация инденохиноксалин-11-она **3** с саркозином, термическое декарбоксилирование которого дает 1,3-диполь - азометиновый илид **6**. Азометиновый илид **6** претерпевает циклоприсоединение по одной из двойных связей диполярофила образуя интермедиат **8**, циклизация которого с гидразином приводит к образованию продукта **1** в виде единственного диастереомера. Объяснения наблюдаемой стереохимии в работе не приводятся.

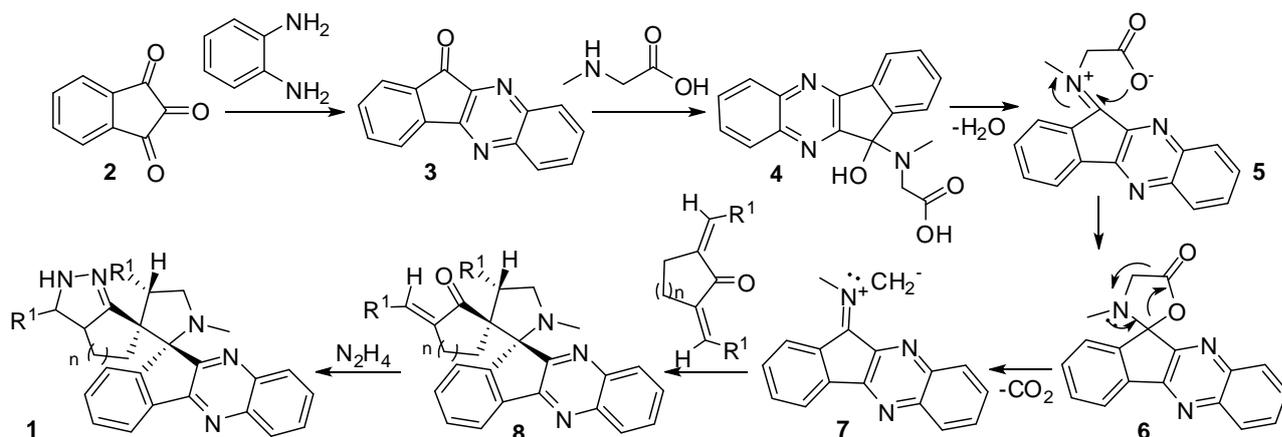
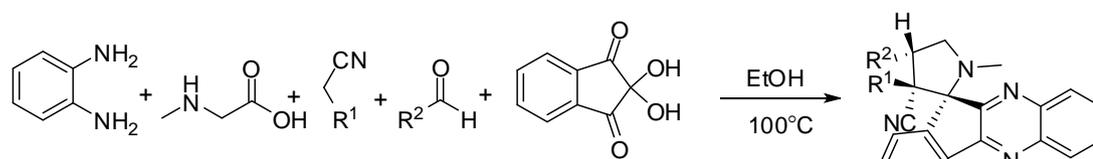


Схема 2.

Похожий подход к синтезу спиропирролидинов **9** был описан авторами работ (Схема 3).^{28,29} В данном случае осуществлялось [3+2]-циклоприсоединение азометиновых илидов к диполярофилу, полученному по реакции Кневенагеля между производным малоновой кислоты и арилальдегидом. Реакция проводилась при нагревании до 100°C этанольного раствора реагентов, продукты **9** были выделены с высокими выходами (55-92%). Механизм процесса аналогичен вышеописанному с той лишь разницей, что реакция останавливается на стадии [3+2]-циклоприсоединения.

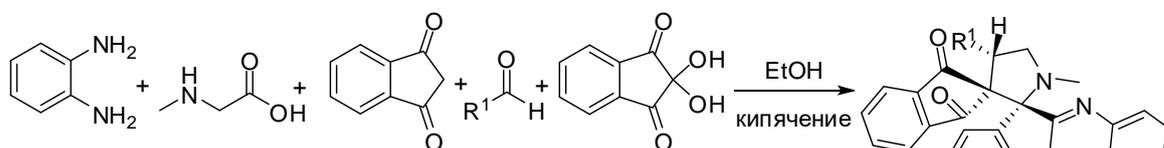


$R^1 = \text{CN, COOEt, CO-3-Indolyl}$
 $R^2 = \text{Ph, 2-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4,$
 $3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3,$
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4,$
 $3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-Furyl, 1-Naphtyl, 2-Thienyl}$

9 55-92%

Схема 3.

Замена производных малоновой кислоты на 1,3-индандион открывает доступ к более напряженным каркасным спиропирролидонам **10** (Схема 4), которые были получены с высокими выходами в виде единственного диастереомера (80-92%).³⁰ Объяснения наблюдаемой стереохимии в работе не приводятся.

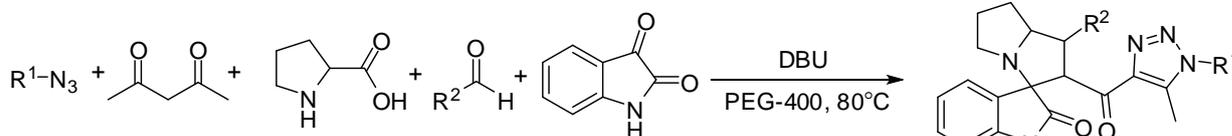


$R^1 = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-FC}_6\text{H}_4,$
 $3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4,$
 $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3,$
 $2\text{-Furan-yl-C}_6\text{H}_4, n\text{Pr, 4-OHC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$

10 80-92%

Схема 4.

Пятикомпонентная реакция [3+2] циклоприсоединения азотиновых илидов позволяет получить другой тип интересных полициклических соединений – производных триазолилспироциклических оксиндолов **11** (Схема 5).³¹ Взаимодействие ацетилацетона, арилизидов, ароматических альдегидов, изатина и *L*-пролина в присутствии 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундецен-7-ена (DBU) в качестве катализатора в полиэтиленгликоле PEG-400 при 80°C привело к образованию желаемых продуктов с выходами до 93%.



$R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 3\text{-Cl-4-FC}_6\text{H}_3,$
 7-Cloroquinoline
 $R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

11 86-93%

Схема 5.

Схема реакции выглядит следующим образом. Триазол **12**, образующийся из ацетилацетона и азида в присутствии DBU (реакция Димрота), вступает в альдольную конденсацию с ароматическим альдегидом, давая при этом производное халкона **14** (Схема 6). Конденсация изатина с *L*-пролином приводит к образованию спиросоединения **13**, декарбоксилирование которого приводит к интермедиату **15**. Затем **14** претерпевает

[3+2] циклоприсоединение к илиду **15**, переходное состояние которого стабилизируется вторичными орбитальными взаимодействиями между двойной связью триазольного кольца и карбонильной группой изатинового фрагмента в **15**. В результате образуется спироциклический оксиндол **11**. Стереохимия процесса в работе не обсуждается.

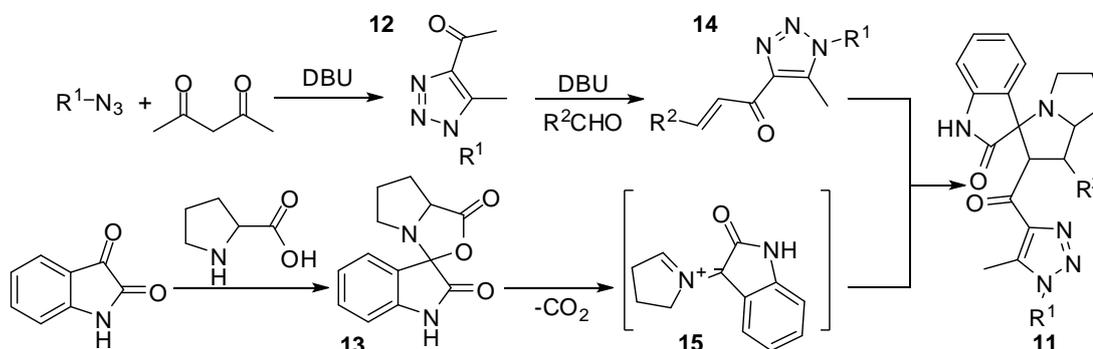


Схема 6.

Известны примеры аналогичных псевдопятикомпонентных реакции, в которых халконовая компонента получается не *in situ*, а синтезируется заранее из терефталевого альдегида и ацетофенона (Схема 7).³² После конденсации производных изатина с α,β -непредельным кетоном в реакцию вводили две аминокислотных компоненты, *L*-пролин и саркозин, в результате чего получили две серии бис-спирооксиндолопирролидинов **16** и **17** с высокими выходами (90-95% для *L*-пролина и 80-87% для саркозина). Стереохимия процесса в работе не обсуждается.

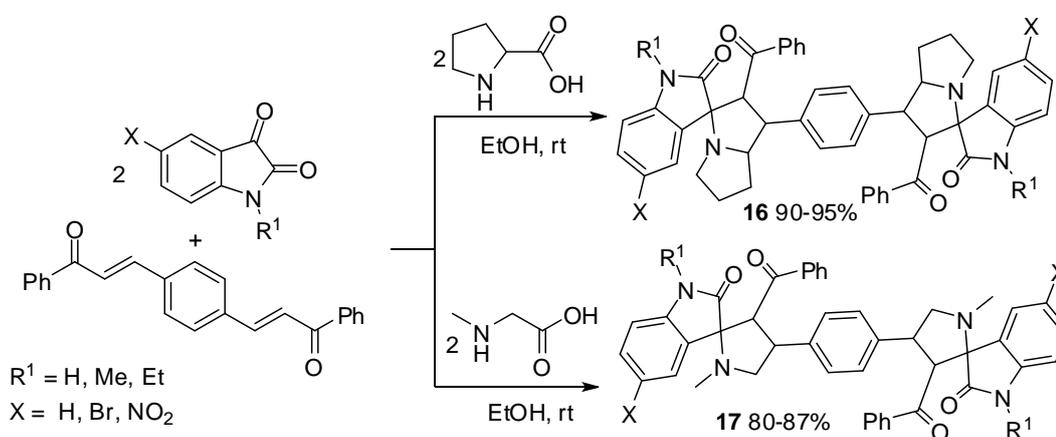


Схема 7.

2.1.1.2. Медь-катализируемое [1,3]-диполярное циклоприсоединение.

Медь(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC) является удобным методом построения 1,2,3-триазольного кольца и широко используется для введения линкеров в биологически-активных молекулах. Этим преимуществом CuAAC воспользовались авторы работы³³ для создания гликозид-содержащих производных дигидропиримидинона **18** при помощи пятикомпонентной реакции (Схема 8).

Взаимодействие ацетоуксусного эфира, мочевины, пропаргилового спирта, замещенного бензальдегида и глюкозида в водной среде в присутствии ацетата меди (II) и аскорбата натрия позволяет получить целевые продукты **18** с высокими выходами (60-78%).

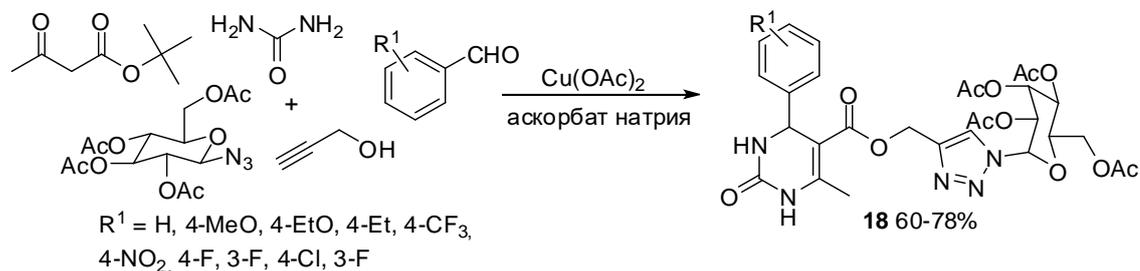


Схема 8.

В ходе реакции осуществляется последовательность превращений: переэтерификация-реакция Биджинелли-CuAAC (Схема 9). По предположению авторов на первой стадии образуется ацетилкетен **19**, который подвергается нуклеофильной атаке пропаргиловым спиртом, давая при этом пропаргил ацетоацетат **20**. Имин, получающийся из мочевины и бензальдегида, вступает в реакцию с кетоэфиром **20**, после элиминирования молекулы воды превращаясь в производное дигидропириимидинона **22**, фрагмент терминального алкина которого вступает в реакцию CuAAC, давая конечный продукт **18**.

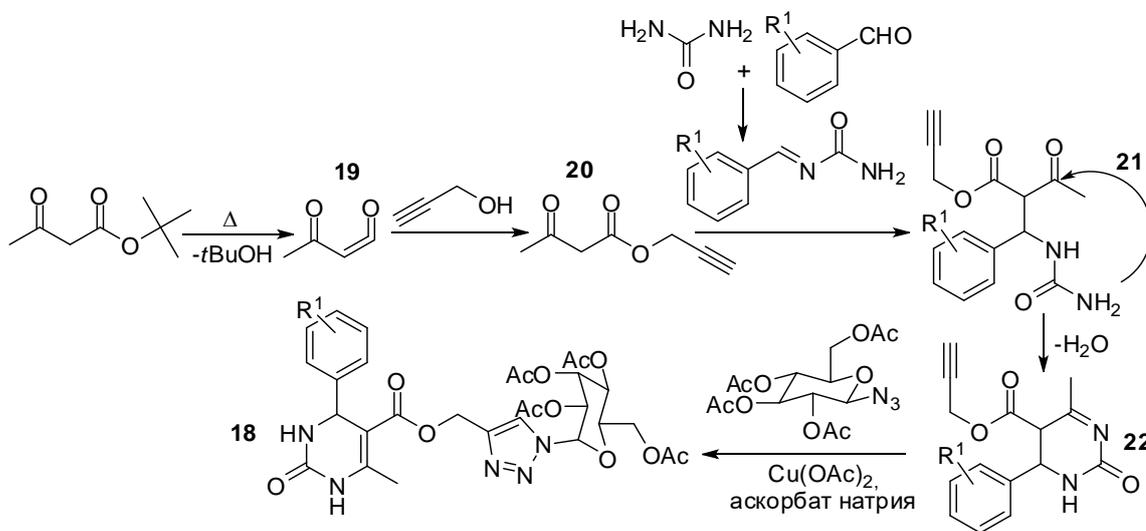


Схема 9.

Пятикомпонентный подход к синтезу противоопухолевых и противотуберкулезных препаратов на основе спирохроменокарбазолов с 1,2,3-триазольным фрагментом **23**, **24** и **25** был предложен Саркарсом и соавторами (Схема 10).^{34,35} Ключевой стадией синтеза является CuAAC с использованием в качестве катализатора наночастиц CuI на целлюлозной подложке (Cell-CuI NPs, 7.4% мольных CuI). Нагревание реакционной смеси, содержащей пропаргиллизитины, малонитрил, $R^2\text{CH}_2\text{Br}$, азид натрия, а также димедон, 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-он либо 3-гидроксикарбазол, при 70°C были

выделены целевые спирохроменокарбазолы с 1,2,3-триазольным фрагментом **23**, **24** и **25** с выходами до 94%.

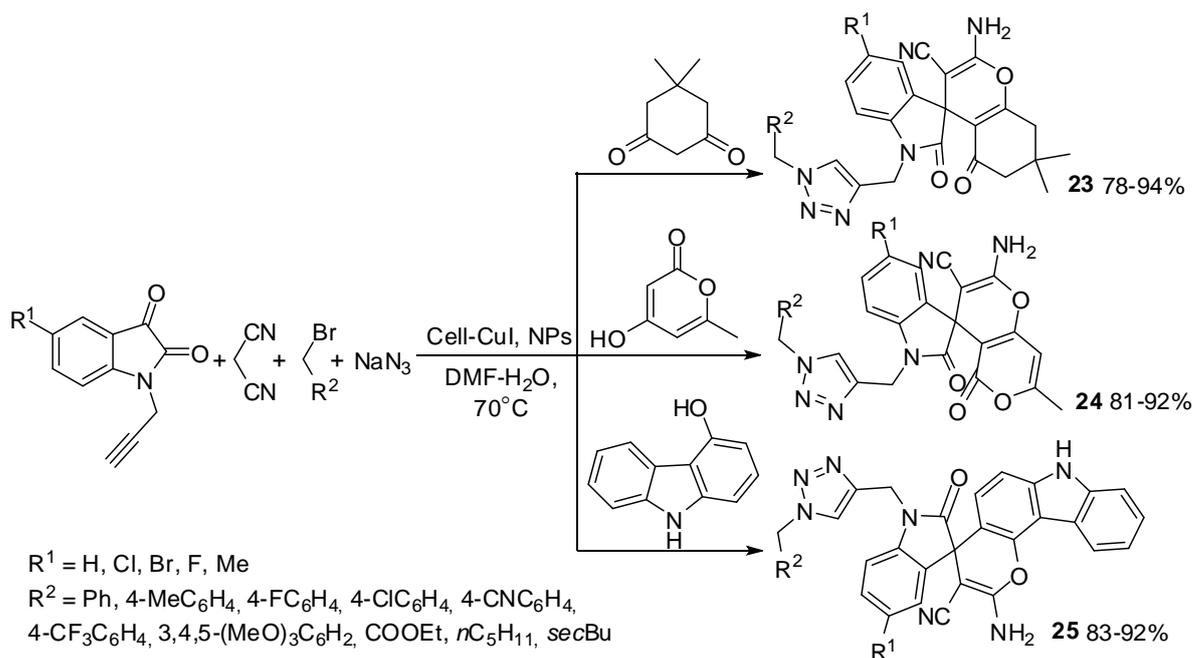


Схема 10.

Предложена следующая схема реакции на примере с димедоном (Схема 11). Первоначально образовавшийся продукт конденсации Кневенагеля **26** между пропаргилизатином и малонитрилом взаимодействует с енольной формой димедона, давая интермедиат **27**. Затем интермедиат **27** вступает в реакцию CuAAC алкилазидом, получающимся *in situ* из $R^2\text{CH}_2\text{Br}$ и азиды натрия, после чего образуется конечный продукт **23**.

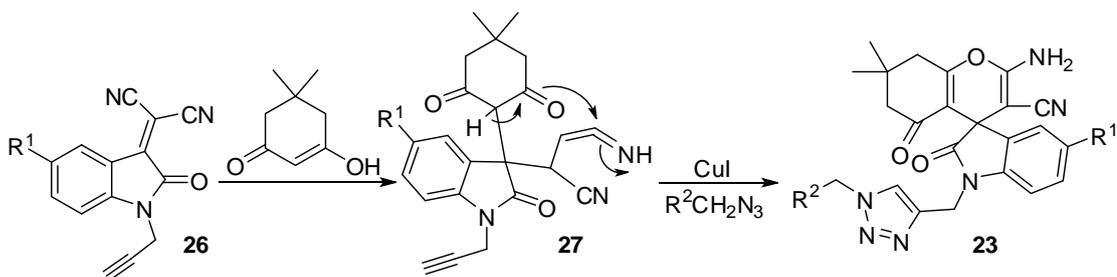


Схема 11.

Другой тип пятикомпонентных реакций, включающих CuAAC, был направлен на синтез производных акридина **28** исходя из пропаргилоксибензальдегидов, азидов, аминов и димедона в присутствии ацетата меди (II) и аскорбата натрия (Схема 12).³⁶ В качестве кислотного катализатора использовался 1-метилимидазолийтрифторацетат ([Hmim]TFA), целевые продукты **28** были получены с высокими выходами (74-93%). Стоит отметить, что без [Hmim]TFA пятикомпонентная реакция не наблюдалась, вместо этого был выделен триазол – продукт присоединения азиды к пропаргилоксибензальдегиду.

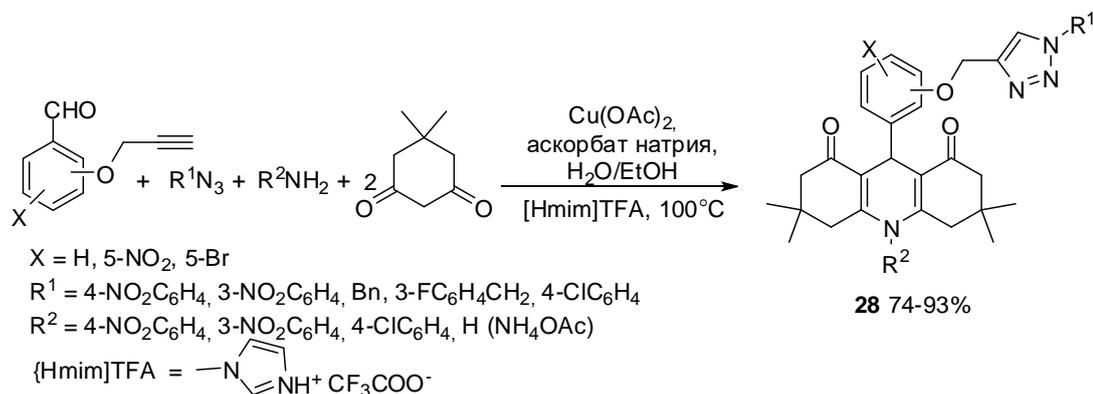


Схема 12.

Реакция включает образование триазола **29**, который вступает в конденсацию Кневенагеля с димедоном в присутствии кислой ионной жидкости [Hmim]TFA, после чего получается соединение **30**, которое после отщепления воды превращается в **31** (Схема 13). Далее следует присоединение второй молекулы димедона к ненасыщенному кетону **31** по Михаэлю, и, наконец, нуклеофильное присоединение амина к соединению **32**, которое после циклизации и дегидратации превращается в целевой продукт **28**.

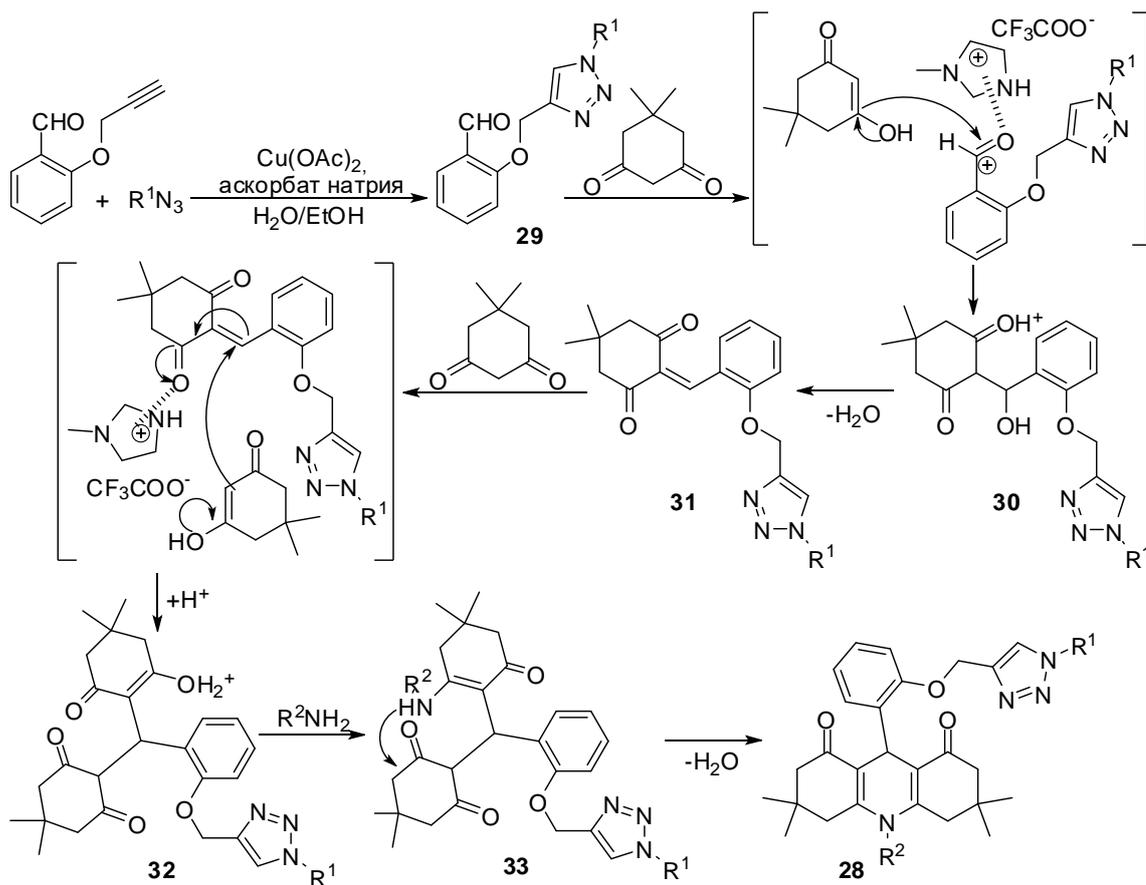


Схема 13.

2.2.2. Реакции с изоцианидами

МКР с использованием изоцианидов являются одним из наиболее многочисленных классов МКР. Наличие в изоцианогруппе стабильного двухвалентного атома углерода делает ее привлекательным строительным блоком. Несмотря на то, что изоцианиды способны вступать в радикальные реакции и реакции металлизации, для них наиболее характерны реакции нуклеофильного и электрофильного присоединения. Именно это их свойство лежит в основе таких широкоиспользуемых МКР как реакции Уги, азидо-Уги, Пассерини, Михаэля и некоторых других.³⁷

2.2.2.1. Реакция Уги

Открытая Иваром Уги в 1959 году четырех компонентная реакция между амином, карбонильным соединением (или имином), изоцианидом и кислотой за шестьдесят лет своего существования стала одной из наиболее используемых многокомпонентных реакций.^{38,39} Механизм реакции Уги включает образование иминиевой соли **34**, присоединение к ней изоцианида и последующее присоединение карбоксилат иона к интермедиату **35** (Схема 14). Конечной стадией является перегруппировка Мамма с миграцией ацильной группы, в результате чего получается конечный продукт – диамид **37**. Имин может быть синтезирован *in situ* из амина и карбонильного соединения или приготовлен заранее.

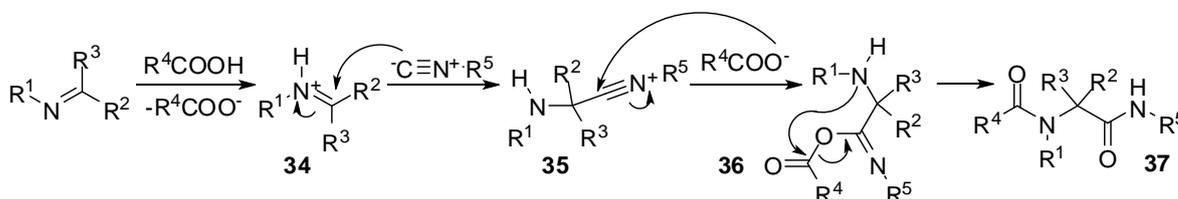


Схема 14.

Пятикомпонентная вариация реакции Уги была применена для синтеза производных триамидов **39** в водной среде с использованием производных оксазолонов в качестве кислотной компоненты (Схема 15).⁴⁰ Ряд Z-оксазолонов **38** предварительно был получен из замещенных бензальдегидов и 2-ацетидамоуксусной кислоты в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия. Реакция Уги проводилась в смеси этанола и воды в присутствии алюмокалиевых квасцов, в результате чего необходимые триамиды **38** были получены с высокими выходами (78-93%). Роль алюмокалиевых квасцов авторами не обсуждается, но вероятно они используются в роли кислотного катализатора.

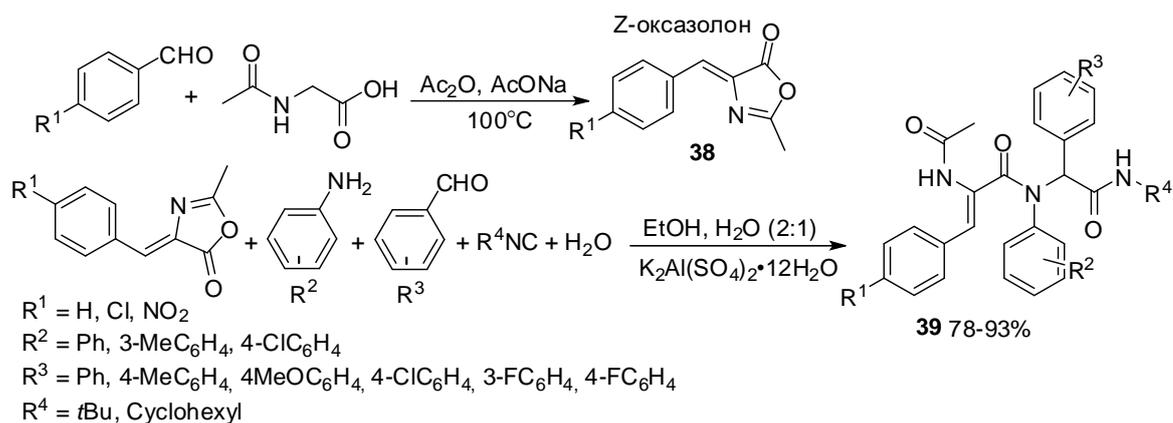


Схема 15.

Синтетические возможности реакции Уги могут быть существенно расширены, если сочетать ее с другими превращениями в варианте *one-pot*. К примеру, для синтеза аналогов маримастата **40**, ингибиторов пролиферации эндотелиоцитов, применялся пятикомпонентный подход на основе реакции Уги (Схема 16).⁴¹ Синтез включал четырехкомпонентную реакцию между ацетонидом алкилированной яблочной кислоты, аммиаком, альдегидом и изоцианидом, после чего к реакционной смеси прибавлялся гидросиламин. Образующиеся гидроксамовые кислоты **40**, аналоги маримастата, были выделены преимущественно с высокими выходами (13-73%) в виде смеси диастереомеров с соотношением 1:1. При использовании избытка аммиака на ряду с целевыми соединениями также получались нежелательные метиловые эфиры **41**, образования которых можно избежать при использовании строго эквивалентного количества аммиака.

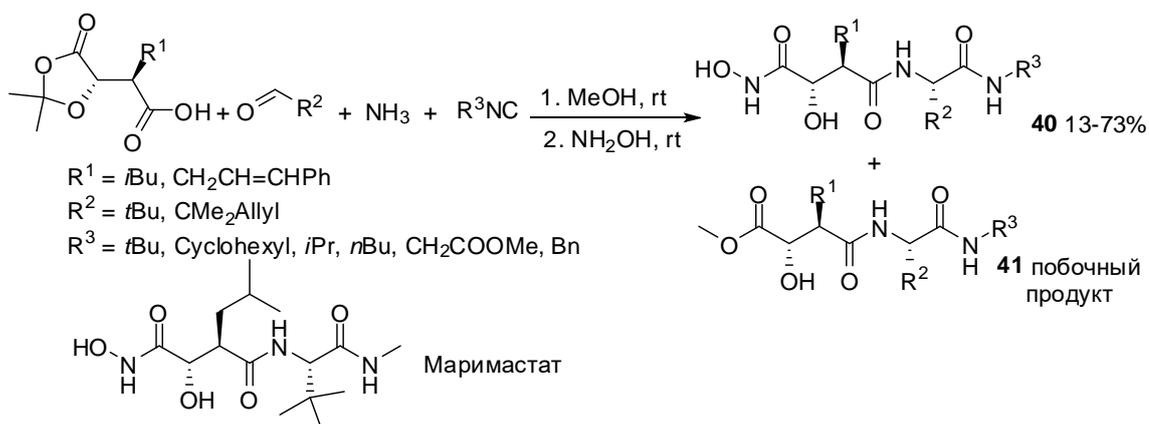


Схема 16. Синтез аналогов маримастата.

Комбинация четырехкомпонентной реакции Уги с последующим каталитическим аминолизом была использована для синтеза диамидов **42** (Схема 17).⁴² В качестве катализатора аминолиза, протекающего при комнатной температуре, использовался Novozyme 435 представляющий собой иммобилизованный энзим *Candida antarctica* липаза В. Целевые триамиды **42** были выделены с выходами от 25 до 100% при использовании достаточно нуклеофильных аминов.

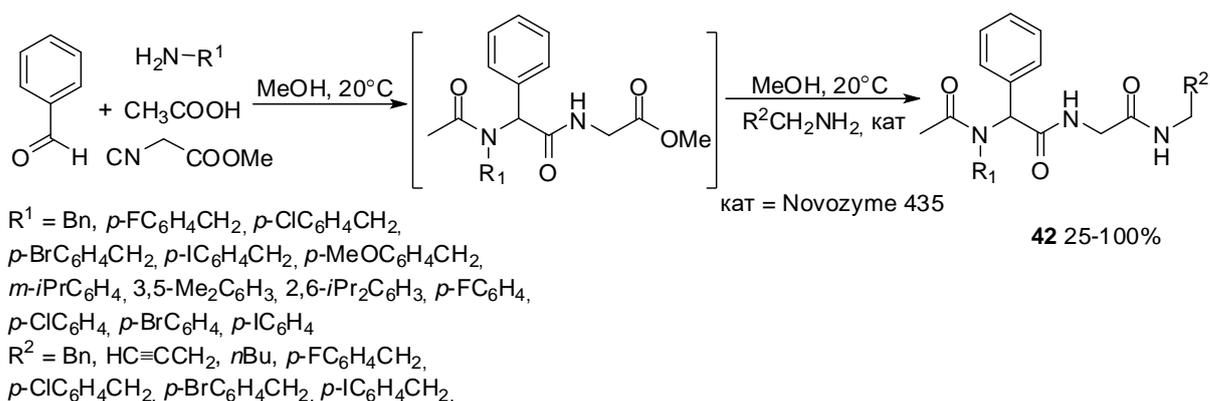


Схема 17.

Авторы предлагают совмещать такой подход с медь-катализируемым азид-алкиновым циклоприсоединением (CuAAC), кросс-сочетанием по Сузуки с целью получения более сложных производных триамидов **43** и **44** (Схема 18). Для этого в реакции аминотриазолиза использовали амины, содержащие ацетиленовый или пара-йодфениленовый фрагмент. Таким образом, при помощи шестикомпонентных *one-pot* комбинаций реакций Уги-аминолиза-CuAAC и Уги-аминолиза-Сузуки был синтезирован ряд триамидов **43** и **44** с выходами 68-76% и 36% соответственно.

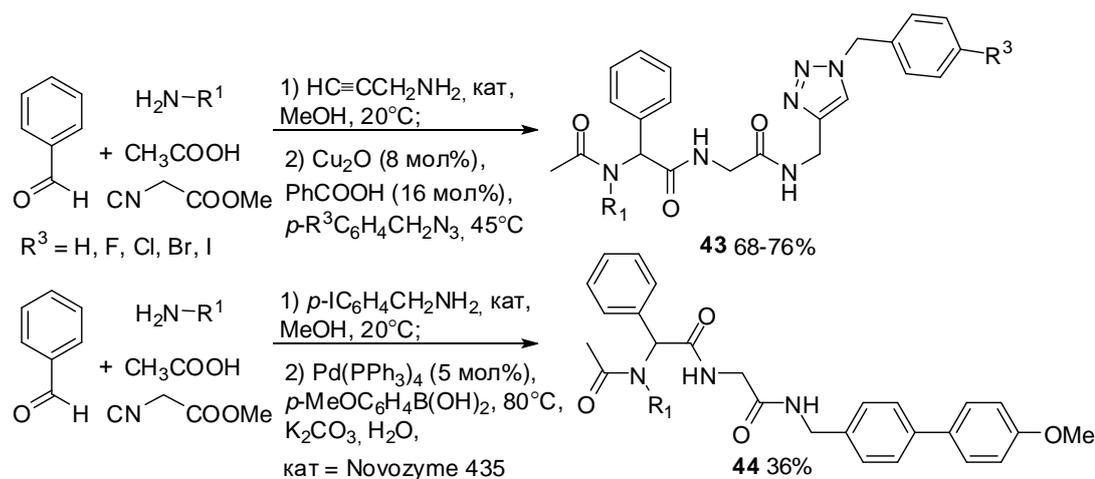


Схема 18.

Тандемная *one-pot* комбинация реакции Уги и нуклеофильного замещения использовалась для синтеза прекурсоров биогибридных амфифильных производных кумарина **45** (Схема 19).⁴³ Пятикомпонентное превращение позволяет получить желаемые диамиды **45** с высокими выходами (64-97%). Полученные органические азиды **45** в дальнейшем были использованы как субстраты в реакции CuAAC.

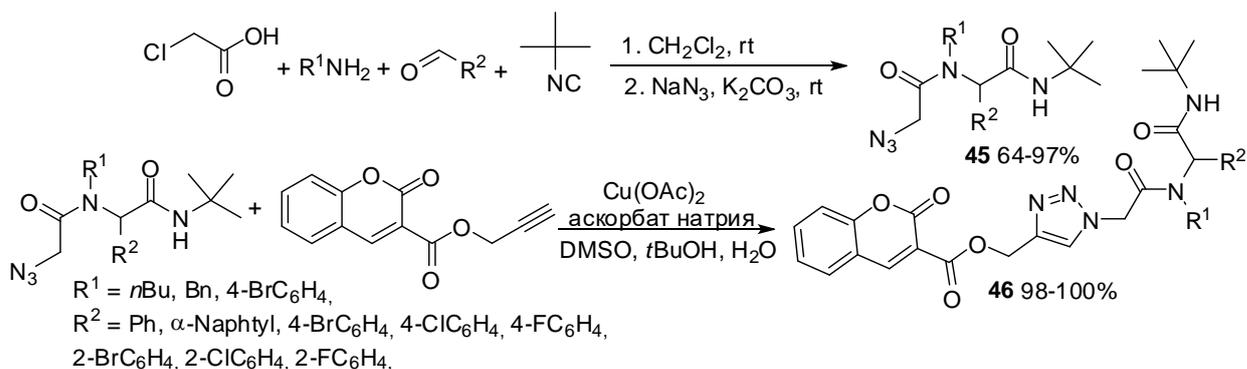


Схема 19.

Пятикомпонентная пятицентровая вариация реакции Уги была описана в 2017 году и применена для синтеза пептидов **48** и пептидомиметиков **47**, содержащих фрагмент аналогов метионина (Схема 20).⁴⁴ При помощи реакции тиола, кислоты, изонитрила и акрилового альдегида с изопропиламином и анилином с выходами 18-78% были получены метионин-содержащие пептидомиметики **47**, в то время как для синтеза пептидов **48** в качестве источника аммиака был использован карбонат аммония (выходы 24-33%).

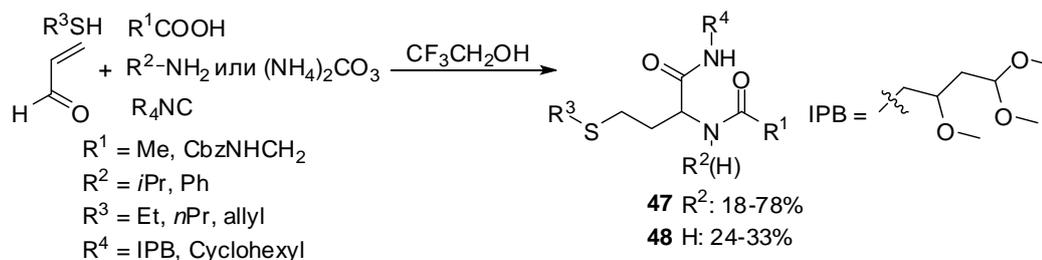


Схема 20.

Аналогичным образом с умеренными выходами были получены пептидомиметики содержащие фрагмент селенометионина **49** (Схема 21), однако выходы были несколько ниже (27-55%). В данном случае селенолы генерировали *in situ* восстановлением диселенидов боргидридом натрия.

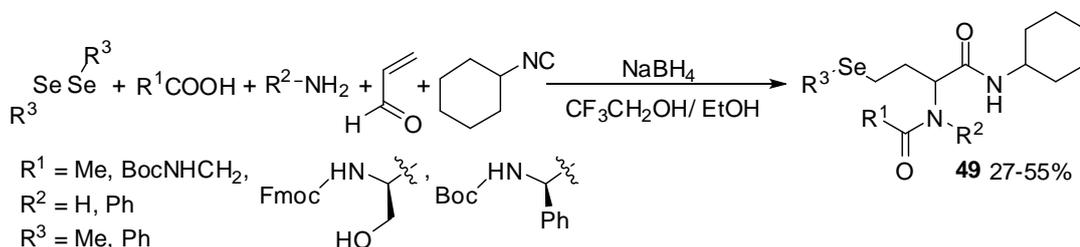


Схема 21.

Другой вариант пятикомпонентной реакции нуклеофильного присоединения-Уги был использован для синтеза различных производных мочевины **50** (Схема 22).⁴⁵ В условиях синтеза без растворителя была получена серия различных диамидов **50**, содержащих фрагмент мочевины с высокими выходами (73-98%).

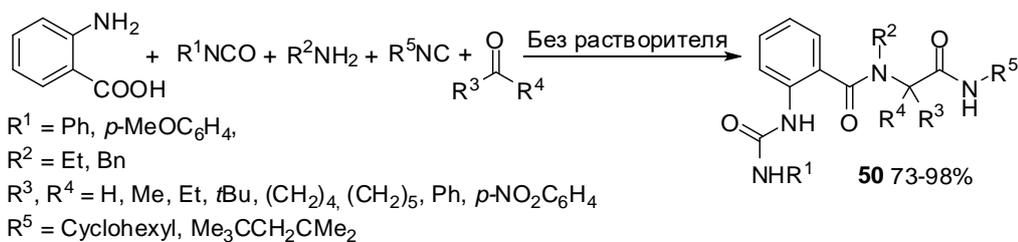


Схема 22.

Синтез производных *S*-дипептидоурацила **51** посредством пятикомпонентного тандема реакций нуклеофильного присоединения-Уги был описан Шахвелаяти и Эсмаили (Схема 23).⁴⁶ Особенностью предложенного метода является его соответствие требованиям «зеленой» химии, поскольку реакция проводилась в ионной жидкости (1-бутил-3-метилимидазолий бромиде). Кроме того, авторы существенно упростили процедуру синтеза производных *S*-дипептидоурацила **51** в сравнении с описанными ранее подходами и сократили время реакции до 30 минут. Как результат, целевые продукты **51** были получены с выходами 62-90%. Такой процесс включает алкилирование урацила хлоруксусной кислотой и последующую четырехкомпонентную реакцию Уги.

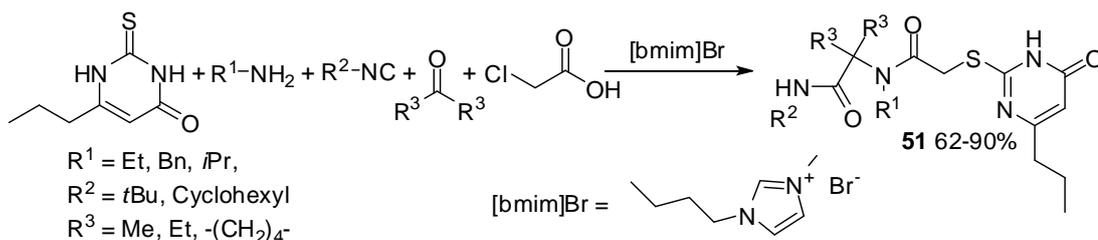


Схема 23.

Обратная последовательность, реакция Уги, а затем нуклеофильное присоединение, была применена для получения 1,4-дизамещенных пиперазинов **52**, которые являются потенциальными антагонистами рецепторов белков, регулирующих трансмембранное связывание гуаниновых нуклеотидов (Схема 24).⁴⁷ Реакция проводилась последовательно *one-pot*, целевые 1,4-дизамещенные пиперазины **52** были выделены с выходами 88-97% в виде *E*-изомеров.

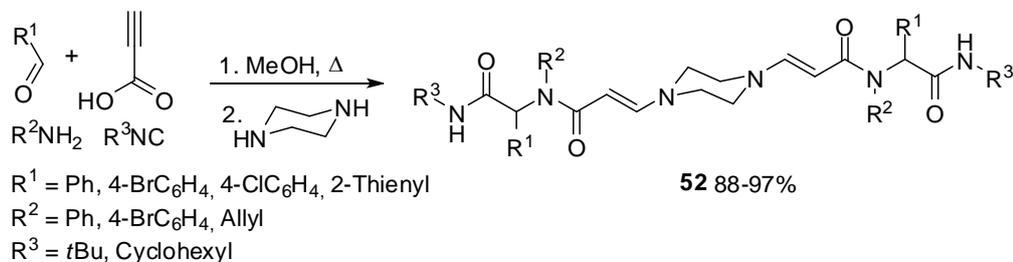


Схема 24.

Пятикомпонентный тандем реакций Уги-нуклеофильное присоединение успешно использовали для синтеза высокофункционализированных псевдопептидов **55** с использованием пропиоловой кислоты. Присоединение гидразидов по активированной

тройной связи промежуточно образующихся продуктов реакции Уги **53** проводилось в присутствии активатора диизопропилэтиламина (Схема 25).⁴⁸ С хорошими выходами (40-72%) были выделены соответствующие гидразоны, образующиеся в результате таутомерного превращения первичных продуктов присоединения по Михаэлю **54**.

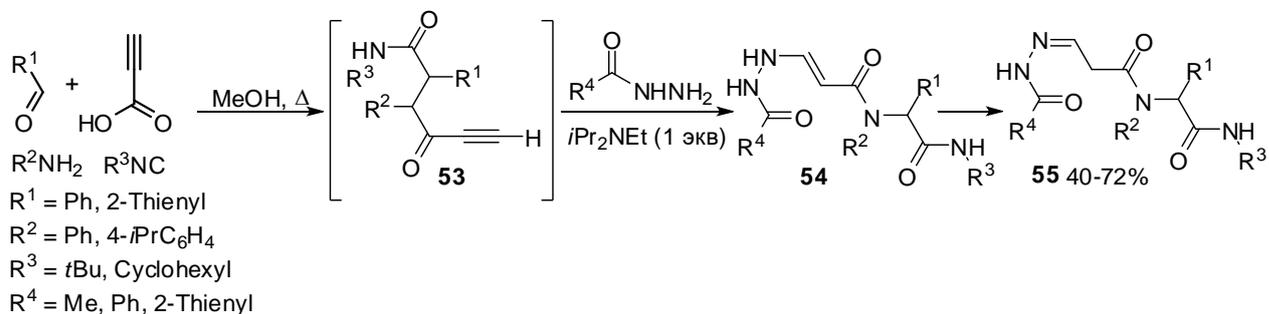


Схема 25.

Круг субстратов реакции Уги был расширен с использованием присоединения реактивов Гриньяра к нитрилам (Схема 26).⁴⁹ Для этого использовался *one-pot* синтез, после присоединения магнийорганического соединения к нитрилу в реакционную смесь вводили аллил амин, и наконец прибавляли карбоновую кислоту и изоцианид. Целевые диамиды **56** были выделены с выходами 40-60%.

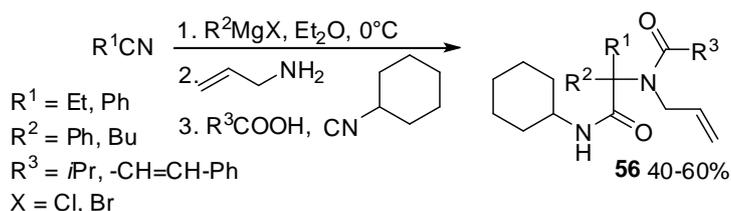


Схема 26.

Четырехкомпонентная реакция Уги с последующим *one-pot* аминированием была адаптирована для синтеза высокофункционализированных циклических структур **58** (Схема 27). Производные спиропирролидинонхроманона **58** были выделены в виде смеси диастереомеров (соотношение 1:1) с выходами до 74%.⁵⁰

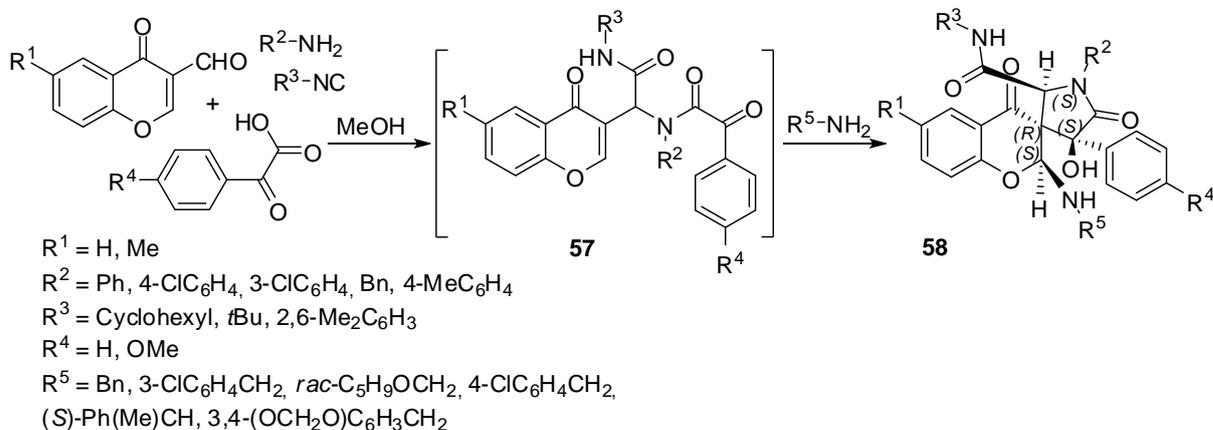


Схема 27.

Пятикомпонентная *one-pot* комбинация реакций Кневенагеля и Уги успешно использовалась для синтеза производных кумарина **60** (Схема 28).⁵¹ Для этого кислоту Мельдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион) и салициловый альдегид предварительно смешивали в этаноле для синтеза кумарин-3-карбоновой кислоты **59**, к которой затем прибавили амин, альдегид и изоцианид. Полученные кумарин-содержащие диамиды **60** были выделены с высокими выходами (81-92%). Некоторые из них продемонстрировали высокие показатели противомикробной активности.

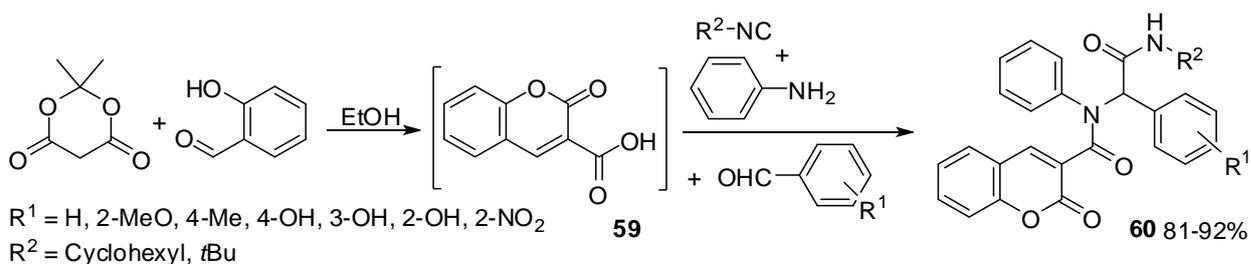


Схема 28.

Более сложная модификация комбинации реакций Уги-Кневенагеля, включающая «click»-конденсацию с образованием триазольного цикла, была использована для синтеза 3-триазолил-хинолин-2-(1*H*)-онов **63** (Схема 29).⁵² Описанный подход включает в себя последовательные *one-pot* четырехкомпонентную реакцию Уги, ацетилен-азидное циклоприсоединение в присутствии ацетата меди (II) и аскорбата натрия, а также внутримолекулярную конденсацию типа Кневенагеля (циклизацию Кэмпса). Для ускорения реакции последнюю стадию проводили при повышенной температуре (60°C). В результате была получена серия 3-триазолил-хинолин-2-(1*H*)-онов **63** с выходами до 75%.

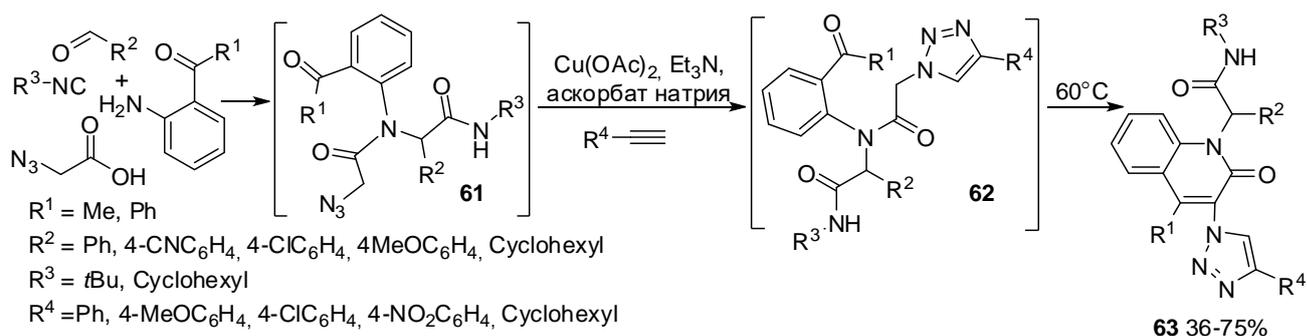


Схема 29.

Тандем реакций Уги и Пассерини с использованием L-глутаминовой и L-аспаргиновой кислот, изомаляного альдегида и трет-бутилизоцианида в качестве исходных соединений позволяет получить депсипептиды **64** и **65** с выходами 81 и 85% (Схема 30).⁵³ В случае L-аспаргиновой кислоты наблюдается лактамизация, в результате чего образуется 2,6-пиперазиндион **64**.

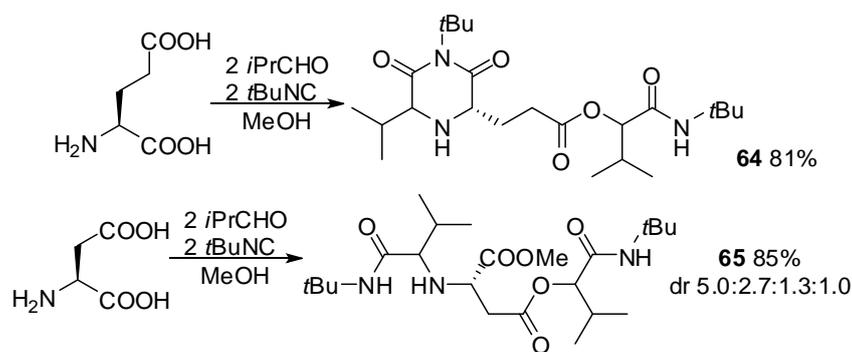


Схема 30.

2.2.2.2. Реакция азидо-Уги

Реакция азидо-Уги – модификация классической реакции Уги, в которой вместо карбоновой кислоты используется азидоводородная кислота (Схема 31). Продуктом такого взаимодействия является соответствующий 1,5-дизамещенный тетразол **66**. Обычно реакция азидо-Уги проводится в спиртах, поэтому азидоводородная кислота генерируется *in situ* из триметилсилилазида и спирта (чаще всего используют метанол).

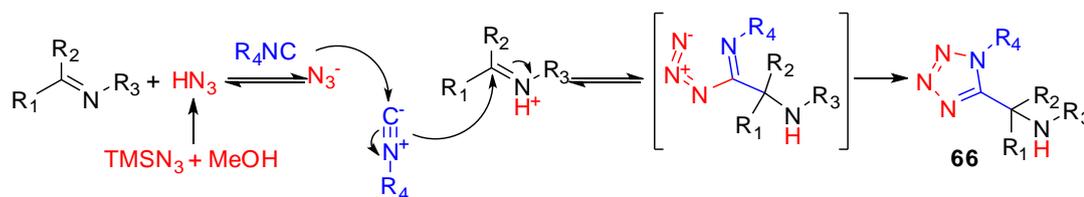


Схема 31.

Известно, что тетразолы являются биоизостерами карбоновых кислот, а 1,5-дизамещенные тетразолы – биоизостерами цис-амидной связи в пептидах, обладая при этом гораздо более высокой метаболической стабильностью и сопоставимой биологической активностью,⁵⁴ что обеспечивает высокую востребованность тетразолов в медицинской химии.⁵⁵ Многокомпонентные реакции, в том числе азидо-Уги, являются наиболее простым и распространенным методом сборки тетразольного кольца.^{56,57}

Пятикомпонентная модификация реакции азидо-Уги была использована Дёмлингом и соавторами для синтеза 1,3-оксазинов **67**, содержащих в своей структуре фрагмент тетразола (Схема 32).⁵⁸ В результате с умеренными выходами (25-60%) и высокой диастереоселективностью (от 78:22 до 96:4) были получены 4-(тетразолил)-1,3-оксазины **67**.

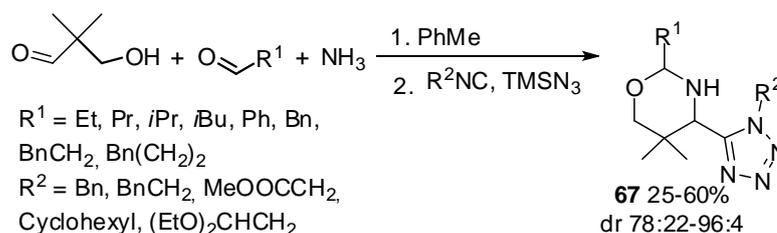


Схема 31.

Для объяснения высоких показателей диастереоселективности был предложен механизм реакции, в котором на первой стадии осуществляется реакция Азингера, между альдегидом, аммиаком и 3-гидроксипивальдегидом (Схема 33). Асимметрично замещенный продукт реакции Азингера, 5,6-дигидро-2Н-1,3-оксазин, может принимать конформации полу-кресло **68** и **69**, причем энергетически более выгоден конформер **68**. Затем изоцианид атакует аксиальное положение шестичленного цикла 5,6-дигидро-2Н-1,3-оксазина, в результате уменьшается стерическое напряжение и образуется интермедиат **70**. После взаимодействия интермедиата **70** с азид-ионом образуется целевой продукт **71**. Соотношение диастереомеров в такой реакции находится в прямой зависимости от стерической затрудненности исходных альдегида и изоцианида. Стоит также отметить, что попытки осуществить использовать в реакции кетоны в качестве карбонильной компоненты не увенчались успехом.

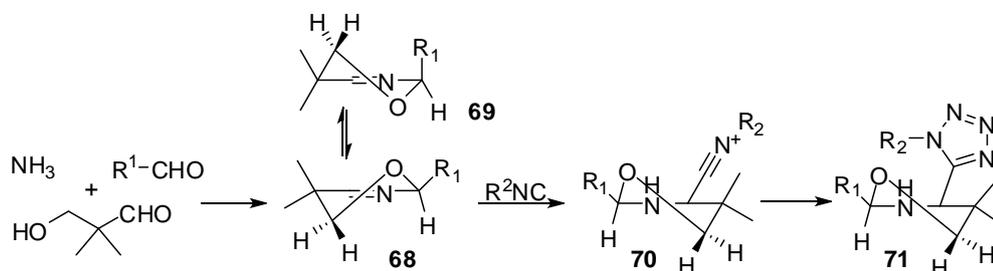


Схема 33.

Другой пример диастереоселективной псевдопятикомпонентной реакции азидо-Уги был описан в работе Ромингера и соавторов (Схема 34).⁵⁹ α -Гидразинтетразолы **72** были получены в виде единственного диастереомера с преимущественно высокими выходами (48-92%) путем взаимодействия замещенных циклогексанонов (2 эквивалента), гидразина (1 эквивалент), изоцианида (1 эквивалент) и триметилсилилазида (1 эквивалент) в качестве источника азидоводородной кислоты в этаноле. Отмечается, что замена TMSN_3 на азид натрия приводит к существенному снижению выходов, в то время как в качестве растворителя вместо этанола с равным успехом может быть использован метанол.

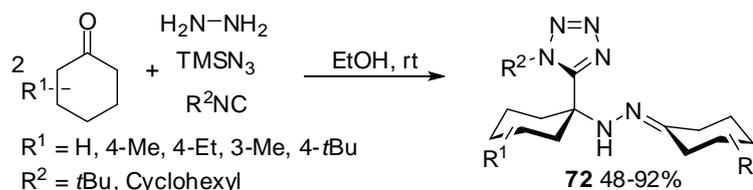


Схема 34. Синтез α -гидразинтетразолов.

Механизм реакции включает образование азина **73** на первой стадии, после чего происходит его протонирование и последовательная атака изоцианидом и азид-ионом, образующийся интермедиат **74** претерпевает циклизацию и превращается в

конечный продукт **72** (Схема 35). Все продукты имеют *S,E*-конфигурацию, что подтверждено рентгеноструктурным анализом.

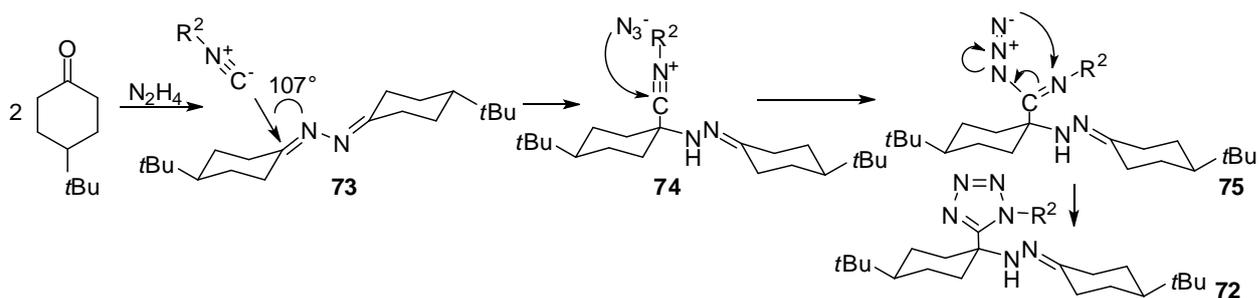


Схема 35.

Ключевой стадией, определяющей пространственное строение целевого α -гидразинтетразола, является атака азина изоцианидом, которая может осуществляться по аксиальному (путь а) или экваториальному (путь b) положению (Схема 36). Авторы утверждают, что экваториальная атака сопровождается повышенным торсионным напряжением из-за взаимодействия гидразона с β -С-Н протонами в заслоненной конформации, а также из-за более низкой термодинамической стабильности продукта, потому ее протекание маловероятно и вместо этого имеет место аксиальная атака. Кроме того, согласно модели Чепляка⁶⁰ аксиальное присоединение изоцианида более предпочтительно в связи со стабилизирующими орбитальными взаимодействиями (связь С-Н более донорная в сравнении с С-С связью).

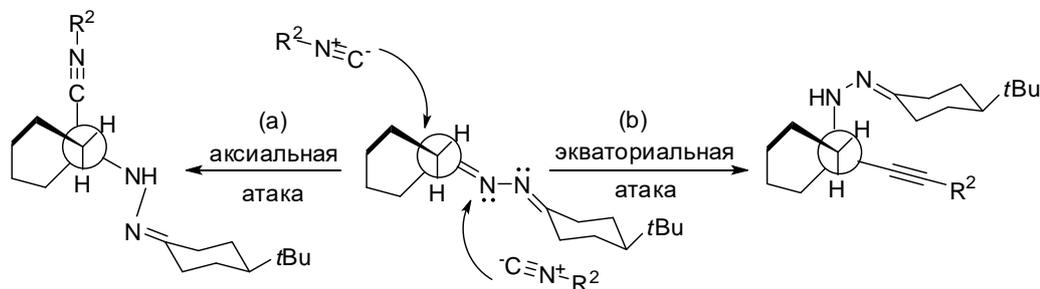


Схема 36.

Псевдопятикомпонентная реакция азидо-Уги - S_NAr – азидо-таутомеризация была применена для синтеза тетразольных производных хинолина **77** (Схема 37).⁶¹ Проведение синтеза в микроволновой печи при 85°C обеспечивает выходы целевых 3-имидазо[1,2-*a*]пиридинтетразол[1,5-*a*]хинолинов **77** до 90%.

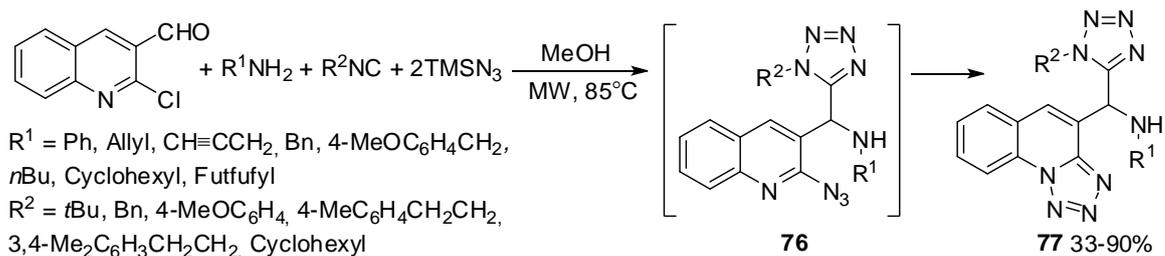


Схема 37.

2.2.2.3. Конденсации с кислотой Мельдрума

Обширный класс органических гелеобразователей на основе диалкил 2-(1-(алкиламино)-1,3-диоксо-3-фенилпропан-2-ил)малонатов **78** был синтезирован при помощи псевдопятикомпонентной реакции с кислотой Мельдрума (Схема 38).⁶² В качестве нуклеофильной компоненты преимущественно использовались спирты с длинным неразветвленным алкильным заместителем, поскольку они проявляют наилучшие гелирующие свойства. Целевые диалкил 2-(1-(алкиламино)-1,3-диоксо-3-фенилпропан-2-ил)малонаты **78** были выделены с выходами до 83%.

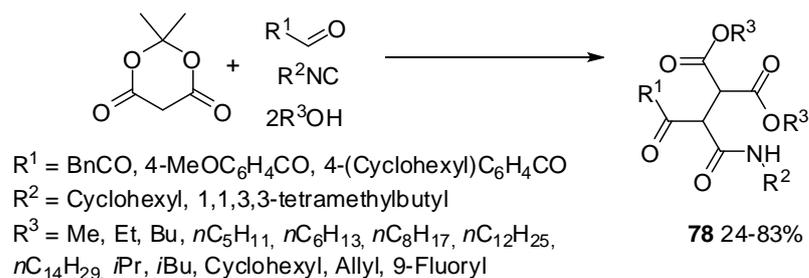


Схема 38.

Предполагаемый механизм реакции (Схема 39) включает конденсацию Кневенагеля между 2-оксо-2-арил ацетальдегидом и кислотой Мельдрума, что приводит к формированию α,β -непредельного производного **80**. После чего образуется интермедиат **81**, являющийся продуктом присоединения изонитрила к активированной двойной связи **80**. Затем последовательно происходит циклизация с образованием иминолактона **88**, который преобразуется в аминифуран **83**. Атака нестабильного интермедиата **V** спиртом приводит к образованию интермедиата **84**. Замещенное фурановое кольцо раскрывается и получается активное соединение **84**, которое после взаимодействия со второй молекулой спирта и таутомеризации превращается в конечный продукт **78**.

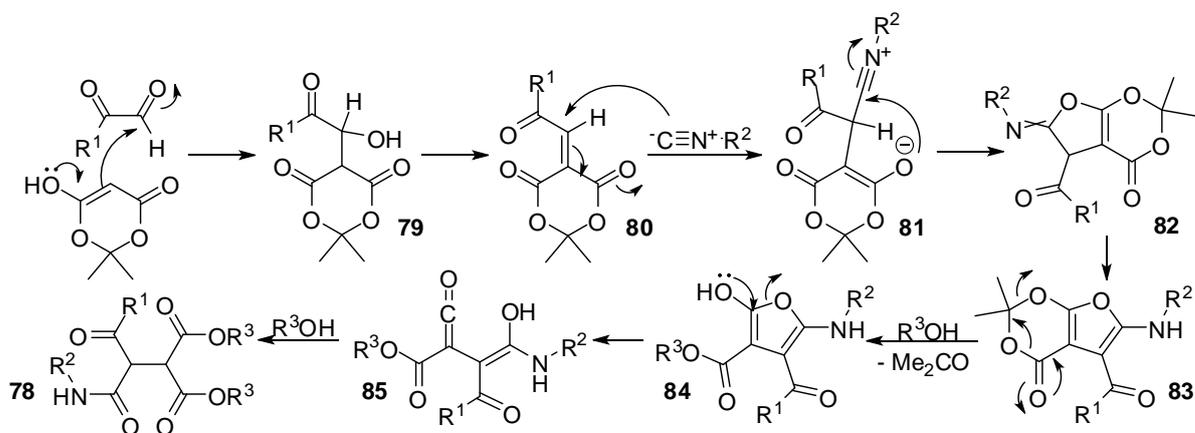


Схема 39.

Аналогичная псевдопятикомпонентная реакция с кислотой Мельдрума была применена для синтеза псевдопептидов **86** на основе малонового эфира, которые также

были изучены в качестве гелеобразователей (Схема 40).⁶³ В данном случае роль нуклеофилов выполняли аминокислоты глицин и фенилаланин. Целевые продукты **86** были выделены с хорошими выходами (54-76%). Механизм процесса повторяет вышеописанный, с той лишь разницей, что вместо спирта происходит присоединение аминокислот по аминогруппе.

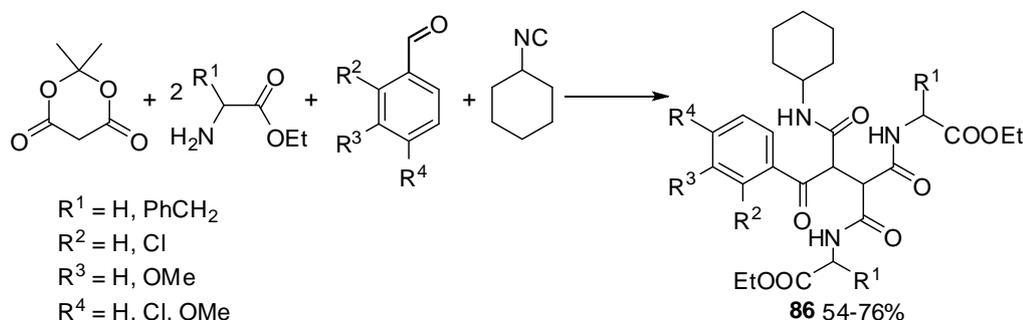


Схема 40.

Использование псевдопятикомпонентной реакции на основе кислоты Мельдрума для синтеза ферроцен-триамидных конъюгатов **87** было показано Теимури и соавторами (Схема 41).⁶⁴ На очень широком круге алифатических и ароматических изоцианидов и аминов был продемонстрирован общий характер реакции, а также установлено, что желаемые ферроцен-триамидные конъюгаты **87** получаются с высокими выходами (73-95%) вне зависимости от стерических и электронных факторов.

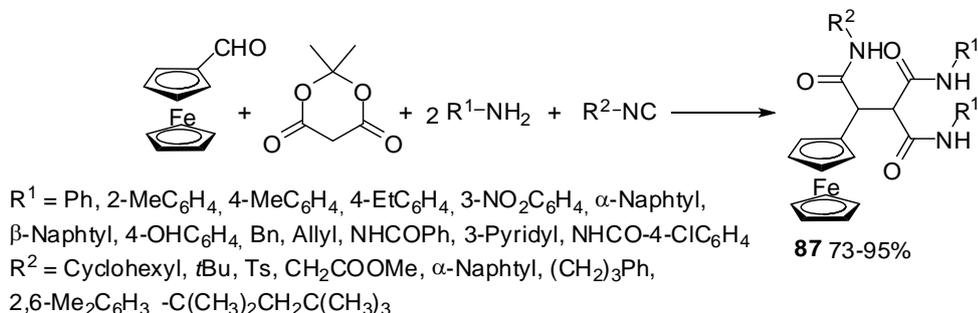


Схема 41.

Авторы предыдущей работы также исследовали другой тип альдегидной компоненты, а именно 3-формилхромоны, в псевдопятикомпонентной реакции с кислотой Мельдрума (Схема 42).⁶⁵ В результате этого с высокими выходами (75-95%) была получена серия из двадцати целевых хромонов содержащих пептидомиметиков **88**. Известно, что фрагмент хромонов является ключевым в ряде флавоноидов, потому предполагается, что образующиеся соединения **88** будут представлять интерес для фармакологии.

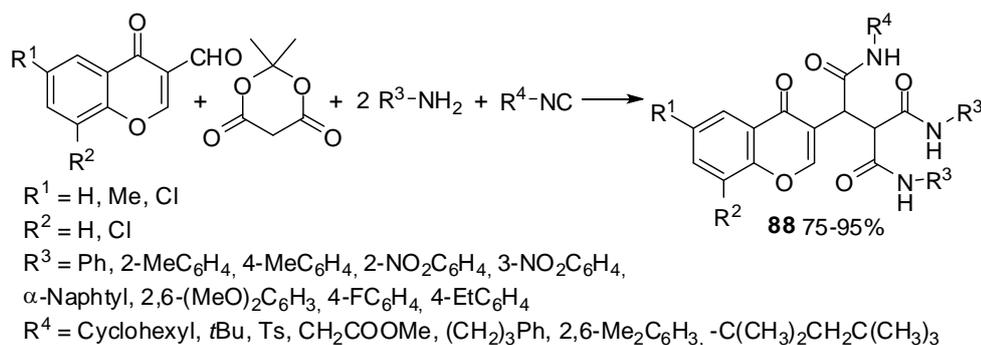


Схема 42.

Другая модификация пятикомпонентной реакции с кислотой Мельдрума включала использование замещенного 2-бензилиденмалононитрила (Схема 43).⁶⁶ На примере пятнадцати производных малонамидов была продемонстрирована эффективность этой реакции, и целевые продукты **89** были получены с высокими выходами (53-83%).

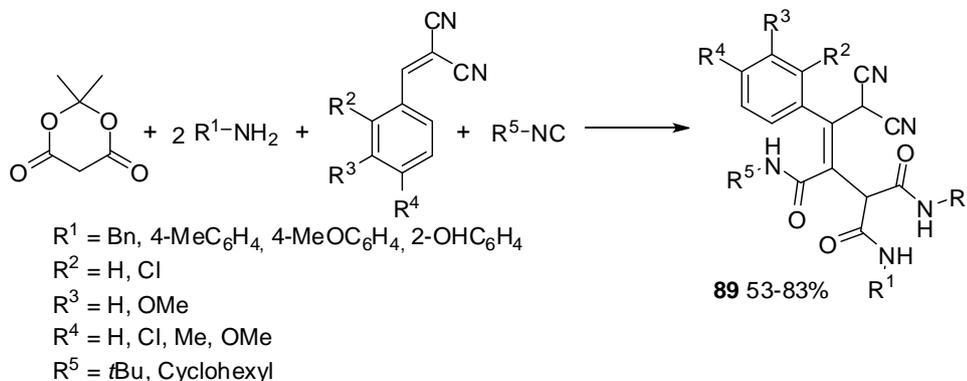


Схема 43.

Пятикомпонентный синтез 1,2,4,5-тетрагидро-2,4-диоксобензо[*b*][1,4]дiazепинов **90** был описан в работе (Схема 44).⁶⁷ Обработка раствора кислоты Мельдрума, бензальдегида, изонитрила, малононитрила и 1,2-фенилендиамина триэтиламином проводит к образованию желаемых гетероциклов **90** с выходами до 71%.

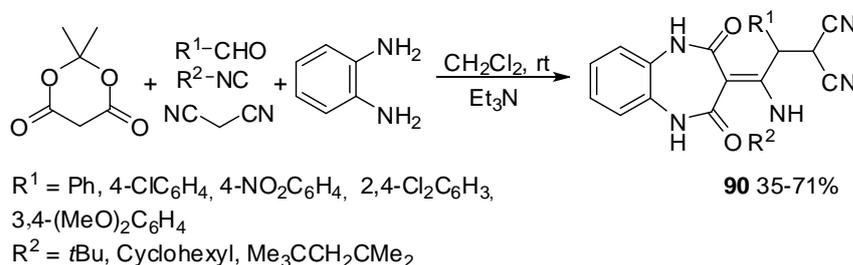


Схема 44.

Вероятный механизм процесса включает образование интермедиата **91** из 1,2-фенилендиамина и кислоты Мельдрума, атака **91** цвиттер-ионным продуктом последовательных реакций Кневенагеля-Михаэля **93**, после чего образовавшийся аддукт **94** таутомеризуется и превращается в **90** (Схема 45).

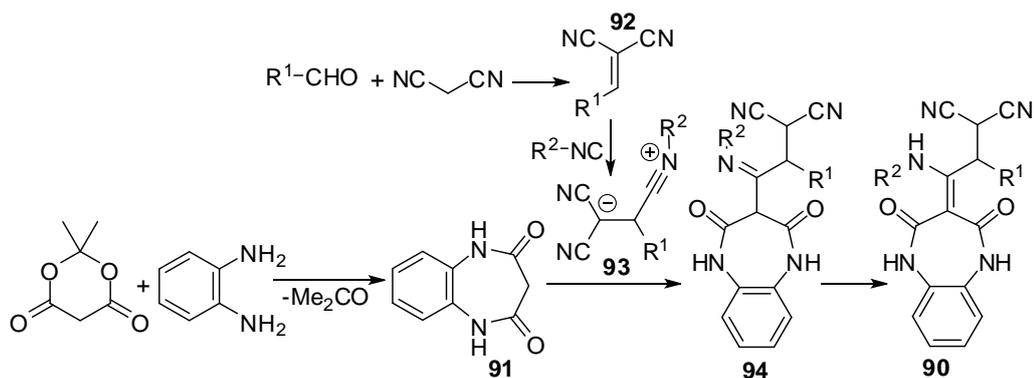


Схема 45.

Алкилиден-замещенная кислота Мельдрума может быть использована для синтеза спироциклических структур **95** (Схема 46).⁶⁸ Реакция этого активированного алкена, изоцианида и дианилида в соотношении 2:2:1 приводит к образованию соответствующих симметричных карбоксамидов **95** с выходами до 81%.

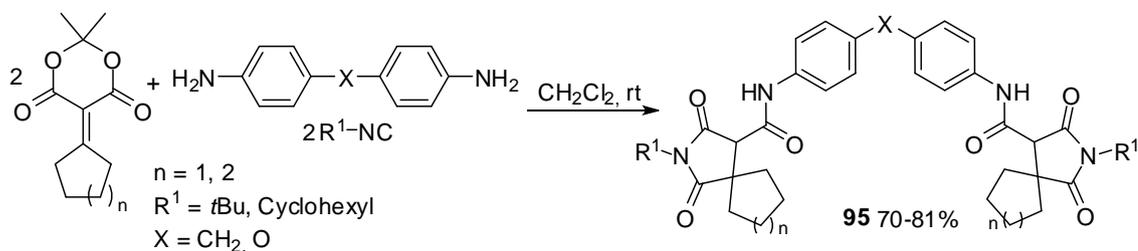


Схема 46.

На первой стадии превращения происходит присоединение изоцианида к производному кислоты Мельдрума с образованием спироциклического интермедиата **96** (Схема 47). Затем два эквивалента **97** взаимодействуют с дианилидом и после отщепления ацетона дают продукт **95**.

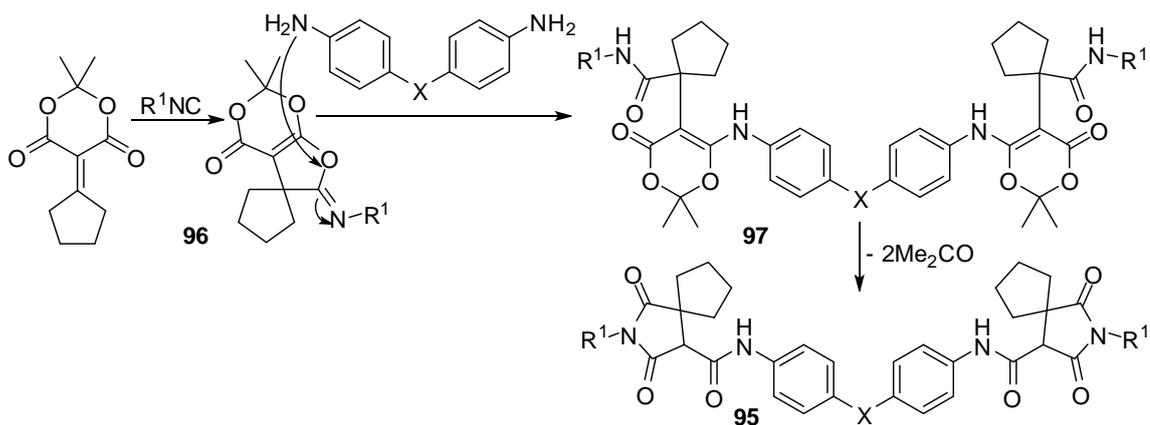


Схема 47.

2.2.2.4. Другие реакции с изоцианидами

Помимо получения диамидов, тетразолов и производных малонитрила многокомпонентные реакции на основе изоцианидов активно используются и в синтезе

полициклических соединений. Так в работе ⁶⁹ представлен псевдопятикомпонентный подход к диастереоселективному синтезу замещенных 3-оксациклобута[*cd*]пенталенов **98** (Схема 48). Целевые соединения **98** были выделены с высокими выходами (50-79%). В образующихся сильно напряженных 3-оксациклобута[*cd*]пенталенах **98** присутствует пять хиральных центров, а это значит, что возможно существование тридцати двух стереоизомеров (или шестнадцати пар энантиомеров). Однако из шестнадцати возможных диастереомеров в реакции образуется лишь единственный изомер, что подтверждается рентгеноструктурным анализом. Таким образом, реакция является высокостереоселективной и приводит к образованию чашеобразных структур, в которых все карбоксильные и арильные заместители при пяти хиральных центрах расположены по одну сторону трициклического каркаса.

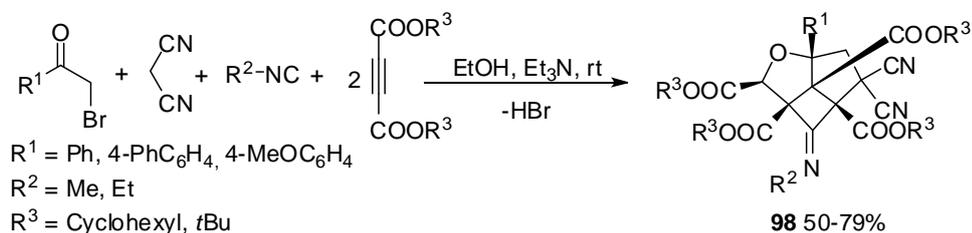


Схема 48.

Механизм реакции можно описать следующим образом (Схема 49). На первой стадии в реакции между малонитрилом и фенацилбромидом в присутствии триэтиламина образуется 2-(2-арил-2-оксоэтил)малонитрил **99**, при этом отщепляется молекула бромоводорода. После этого активный цвиттерионный интермедиат **100**, полученный *in situ* путем присоединения к изонитрилу двух молекул диалкилацетилендикарбоксилата, протонируется соединением **99** и превращается в **102**. Молекула **100** представляет собой электронодефицитный положительно заряженный изонитрил-1,3-бутадиен, который атакуется молекулой **99** с образованием аддукта **101**, который в дальнейшем претерпевает циклизацию и превращается в циклопентоксид **102** путем реакции нуклеофильного присоединения стабилизированного аллильного аниона, примыкающего к карбонильной группе. Сопряженное присоединение алкоксид-иона к соседней α,β -ненасыщенной системе и последующее взаимодействие полученного енолята с нитрильным фрагментом приводит к образованию 3-оксациклобута[*cd*]пенталена **95**.

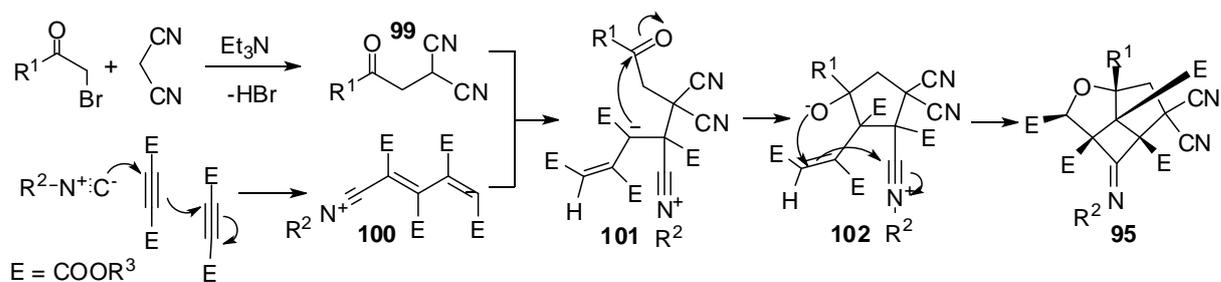


Схема 49.

Другие полициклические структуры 2,6-бис(алкиламино-)бензофуоро[5,6-*b*]фуран-4,8-дионы **103** были получены при помощи псевдопятикомпонентной реакции 2,5-дигидрокси-1,4-бензохинона с алифатическими и ароматическими альдегидами и изонитрилами (Схема 50).⁷⁰ Благодаря такому подходу была получена серия из тринадцати целевых 2,6-бис(алкиламино-)бензофуоро[5,6-*b*]фуран-4,8-дионов **103** с выходами от 80 до 87%.

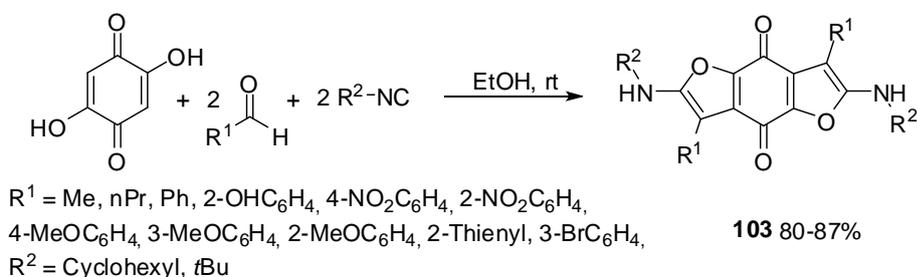


Схема 50.

Подробное исследование механизма реакции не проводилось, однако авторы предлагают следующую схему в качестве одного из возможных вариантов (Схема 51). 2,5-Дигидрокси-1,4-бензохинон реагирует с молекулой альдегида с образованием интермедиата **104**, который представляет собой высокоактивный метид орто-хинона (oQm). После этого электрондефицитный гетеродиен **104** вступает в реакцию [1+4] циклоприсоединения с изонитридом, в результате чего образуется интермедиат **105**. Затем происходит таутомеризация имина **105** в енамин **106** и вышеописанная последовательность превращений повторяется и образуется целевое соединение **103**.

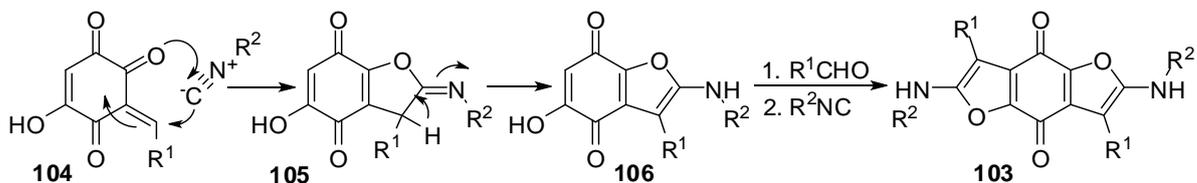


Схема 51.

Другой пример синтеза полициклических соединений при помощи псевдопятикомпонентной реакции был продемонстрирован для производных диспиро[фуран-2,1'-нафталин-4',2''-фуран]ов **106** (Схема 52).⁷¹ При взаимодействии двух

эквивалентов диалкил ацетилендикарбоксилата, одного эквивалента 2,3-дихлорнафталин-1,4-диона и двух эквивалентов изоцианида в ацетонитриле образуются соответствующие спиропроизводные **106** с высокими выходами (85-96%). Стоит отметить, что при использовании *трет*-бутил ацетилендикарбоксилатов, желаемые продукты не были выделены.

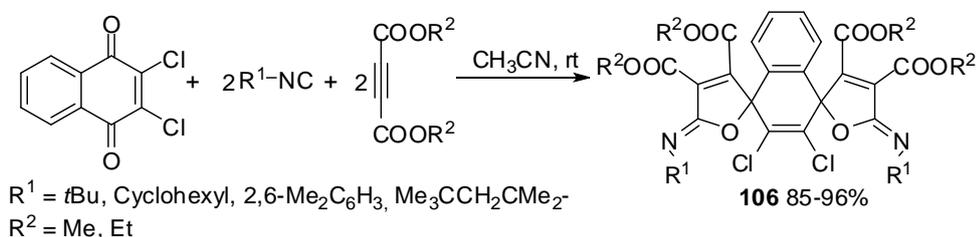


Схема 52.

Механизм реакции предусматривает образование цвиттер-ионного интермедиата из изоцианида и диалкил дикарбоксилата на первой стадии, который затем присоединяется к 2,3-дихлорнафтален-1,4-диону, превращаясь в дипольный интермедиат **108** (Схема 53). После этого происходит внутримолекулярная циклизация с образованием полупродукта **109** и описанная последовательность реакций протекает по второй карбонильной группе. Стереохимия превращения не обсуждается.

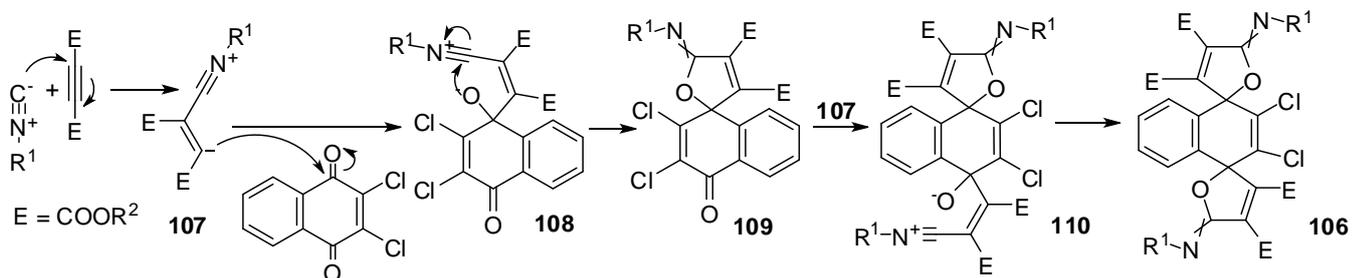


Схема 53.

Подобная псевдопятикомпонентная реакция получения полициклических соединений, спироциклопента[*b*]хроменов **111**, была описана авторами работы (Схема 54).⁷² При взаимодействии 4-оксо-4*H*-хромен-3-карбонитрила с диалкил дикарбоксилатами или метилпропиолатом, а также изоцианидом были выделены спироциклопента[*b*]хромены **111** либо же их таутомерные формы **112** с высокими выходами (63-88% и 63-85% соответственно).

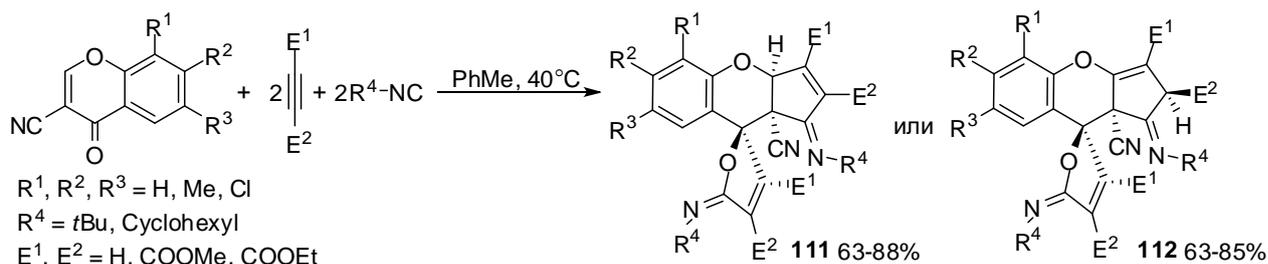


Схема 54.

Помимо этого, в случае ряда спироциклопента[*b*]хроменов **111** наблюдалась перегруппировка, в результате которой с высокими выходами (71-92%) были получены соответствующие продукты **113** (Схема 55). Для ускорения процесса использовались каталитические количества *para*-толуолсульфокислоты (2 мольных %). Стоит отметить, что в случае $R^4 = \textit{tert}$ -бутил перегруппировка не протекала.

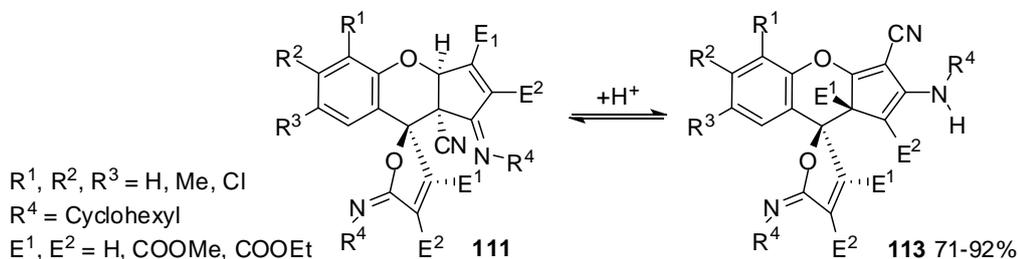
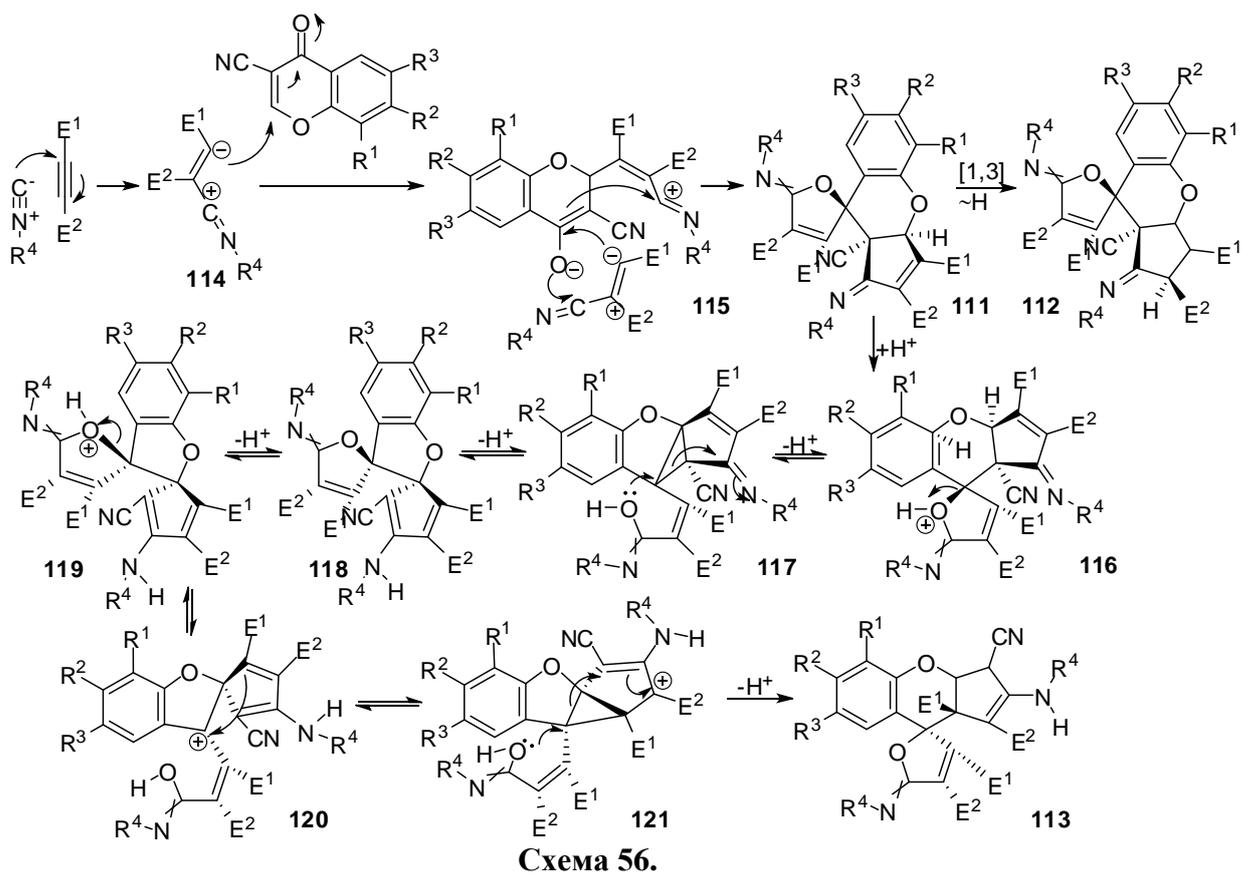


Схема 55.

Механизм реакции включает образование цвиттериона **114** на первой стадии, который затем атакует С-2 положение хромона в результате чего образуется активированный интермедиат **115** (Схема 56). Если предположить, что атака цвиттерионом **114** происходит с верхней стороны хромонового кольца, то на следующей стадии вторая молекула **114** предпочтительнее будет атаковать хромон-4-карбонильный фрагмент с противоположной стороны от хромонового кольца с образованием устойчивого продукта **111**. Таким образом можно объяснить *cis*-конфигурацию на стыке циклопентена с пирановым кольцом и *trans*-конфигурацию CN-группы по отношению к кислороду спирофуранового кольца. Превращение **111** в таутомер **112** путем [1,3]-гидридного сдвига обусловлено энергетически (структура **112** выгоднее на 7.57 ккал/моль). Кислотно-катализируемая изомеризация соединения **111** в соединение **113** вероятно начинается с протонирования кислорода фуранового кольца, поскольку, согласно расчетам, кислород имеет больший отрицательный заряд нежели азот в иминной группе. После расщепления связи С-О и отщепления протона образуется нестабильный интермедиат **117**, который после повторного протонирования и разрыва С-О связи превращается в карбокатион **120**. Наконец, после отрыва протона и перегруппировки образуется продукт **113**.



Аналогичная схема превращений была адаптирована для синтеза высокофункционализированных бис(4Н-хроменов) **122** (Схема 57).⁷³ Псевдопятикомпонентные реакции с 2,5-дигидроксициклогекса-2,5-диен-1,4-дионом и 2-гидрокси нафталин-1,4-дионом приводят к образованию бис(4Н-хроменов) **122** с высокими выходами (62-86%).

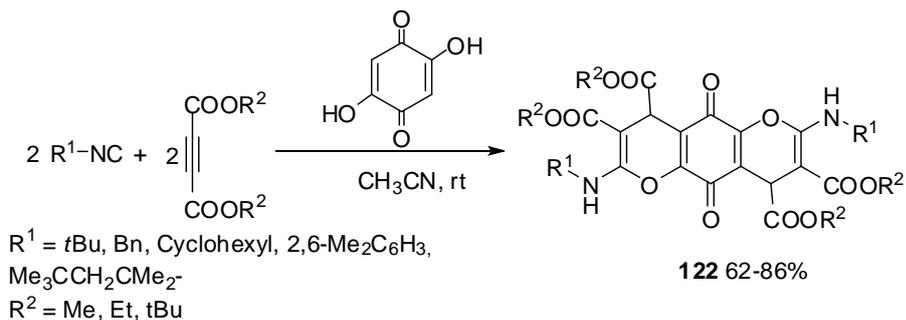


Схема 57.

Многокомпонентная реакция на основе изоцианидов была успешно применена для синтеза замещенных бензодиазепинов **123** (Схема 58).⁷⁴ Бензодиазепиновый фрагмент часто встречается в лекарственных средствах, а также является ключевым в некоторых пептидных гормонах, таких как холецистокинин,⁷⁵ ингибитор интерлейкин-1В-конвертирующего фермента (ICE), а также некоторых других.⁷⁶ Реакция проводилась в присутствии хлорида магния в качестве катализатора (20 мольных %) и целевые функционализированные бензодиазепины **123** были выделены с выходами до 95%.

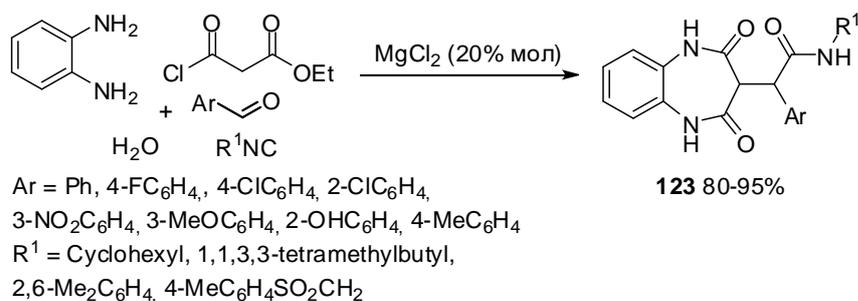


Схема 58.

Механизм превращения включает образование бензодиазепина **124** из 1,2-фенилендиамина и хлорпроизводного малонового эфира на первой стадии, после чего происходит реакция Кневенагеля соединения **124** с бензальдегидом (Схема 59). Присоединение изоцианида к интермедиату **125** и последующий гидролиз приводят к формированию продукта **123**.

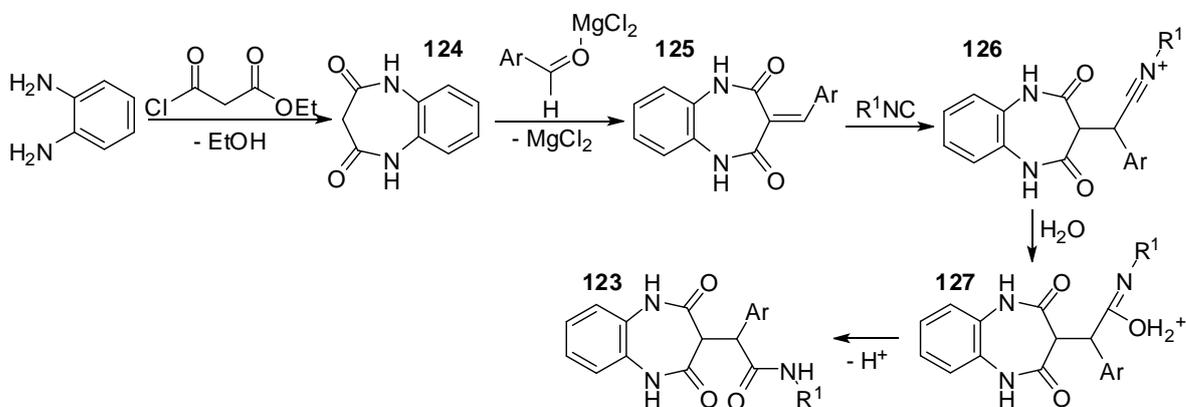


Схема 59.

2.1.3. Реакции типа Михаэля

Универсальность и простота осуществления реакции Михаэля способствует ее чрезвычайной распространенности в лабораторной практике, промышленности и биологических процессах, а также позволяет с легкостью использовать эту реакцию как одну из стадий более сложных многокомпонентных превращений. Так псевдопятикомпонентный тандем реакций иодирования-окисления по Корнблему-Михаэля был использован для синтеза дигидрооксепинов **128** (Схема 60).⁷⁷ При взаимодействии ацетофенона, арилгидразина и ацетоуксусного эфира в соотношении 1:2:2 в присутствии молекулярного иода и трифторметансульфоновой кислоты в кипящем ДМСО были получены пиразол-содержащие производные дигидрооксепинов **128** с умеренными и высокими выходами (35-73%).



Схема 60.

Возможный механизм такого превращения включает образование арилглиоксала **130** из ацетофенона путем реакции иодирования-окисления по Корнблему на первой стадии, который после этого протонируется трифторметансульфоновой кислотой (Схема 61). Параллельно с этим арилгидразин взаимодействует с ацетоуксусным эфиром давая гидразон **131**, который при элиминировании молекулы спирта циклизуется превращаясь в ключевой интермедиат **132** – пиразолон. После этого активированный протонированный арилглиоксаль **130** последовательно присоединяет две молекулы пиразолона **132** по Михаэлю, получившийся интермедиат **135** иодируется *in situ* и после внутримолекулярной циклизации превращается в конечный дигидрооксепин **128**.

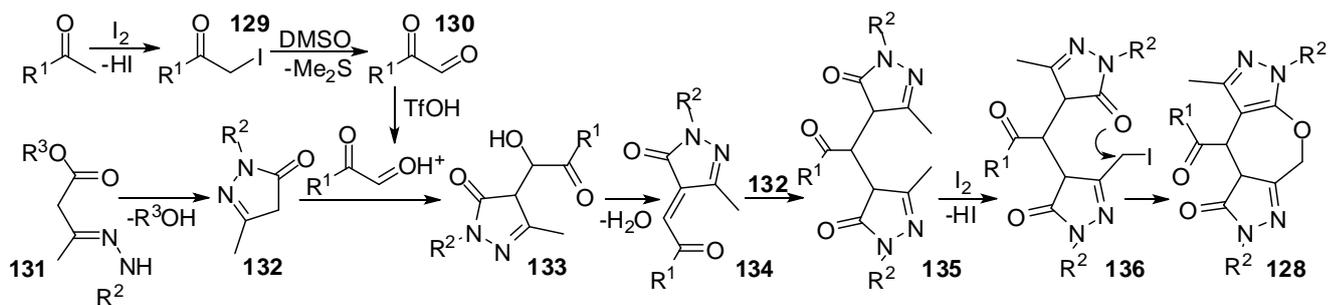


Схема 61.

Уникальный пример псевдопятикомпонентной реакции, повторяющей биосинтез природного соединения **137**, был предложен в работе Спенсера и Джоржа (Схема 62).⁷⁸ Поликетид *ent*-пенилактон А **137**, содержащийся в глубоководных грибах Антарктики *Penicillium crustosum* PRB-2, был получен с выходом 46% из тетроновой кислоты, формальдегида и производного резорцина клаватола при помощи нагревания смеси компонентов в ацетатном буферном растворе.

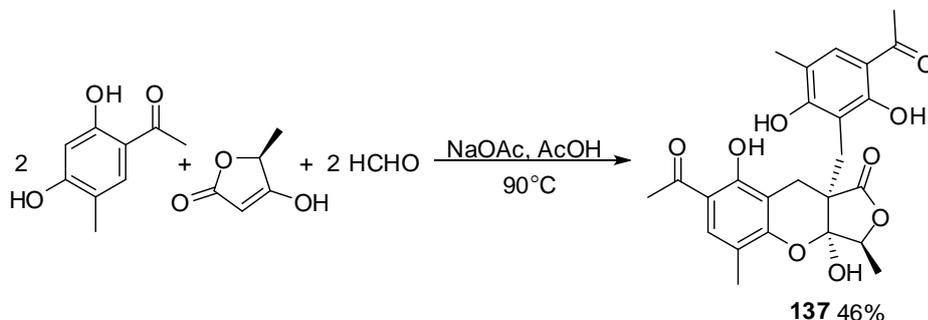


Схема 62.

Как биосинтез, так и лабораторный подход с точки зрения механизма представляют собой следующую последовательность превращений (Схема 63). На первой

стадии из 1-(2,4-дигидрокси-5-метилфенил)этанона и формальдегида образуется клаватол **138**, выделенный из *Penicillium griseoroseum*,⁷⁸ который затем окисляется до *орто*-хинонметида **139**. После этого две молекулы *орто*-хинонметида **139** последовательно вступают в конденсацию Михаэля с тетроновой кислотой, также содержащейся в грибах *Penicillium griseoroseum*, в результате чего образуется *ент*-пенилактон А **137**. В таком процессе образуется четыре новых С-С связи и одна новая С-О связь, а также формируется два новых стереоцентра.

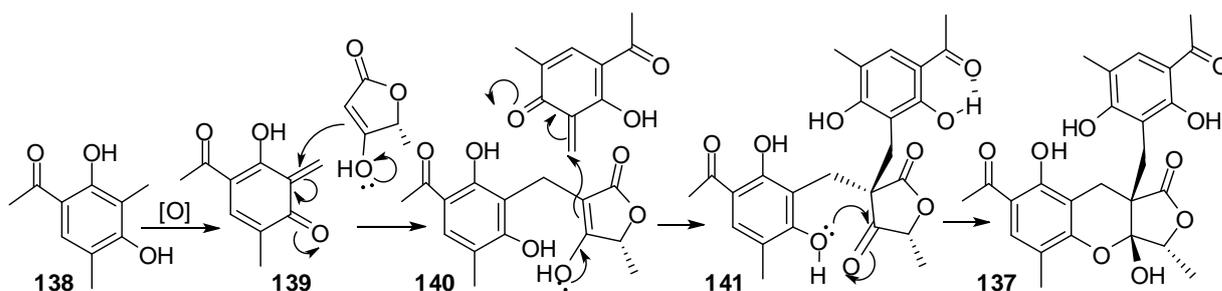


Схема 63.

Двойная псевдопятикомпонентная реакция Михаэля была применена для синтеза полифункционализированных бис-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилатов **142** и **143** (Схема 64).⁷⁹ Варьирование аминной и альдегидной компоненты позволяет получить 2- и 3-аминозамещенные производные бис-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилатов **142** и **143**. При взаимодействии одного эквивалента *пара*-фенилендиамина, двух эквивалентов диметилацетилендикарбоксилата и двух бензальдегида образуются симметричные диметил-4,4'-(1,4-фениленбис(азандиил))бис(5-оксо-2-фенил-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат)ы **142** с высокими выходами (77-85%), в то время как реакция между терефталевым альдегидом, диметил ацетилендикарбоксилатом и анилином (соотношение реагентов 1:2:2) дает производные диметил-2,2'-(1,4-фенилен)бис(5-оксо-4(фениламино)-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилат)ов **143** (выходы 77-86%).

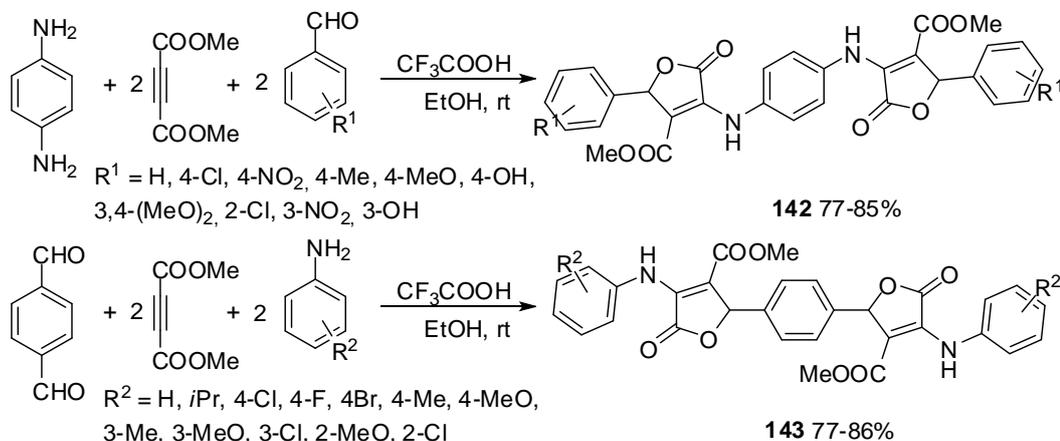
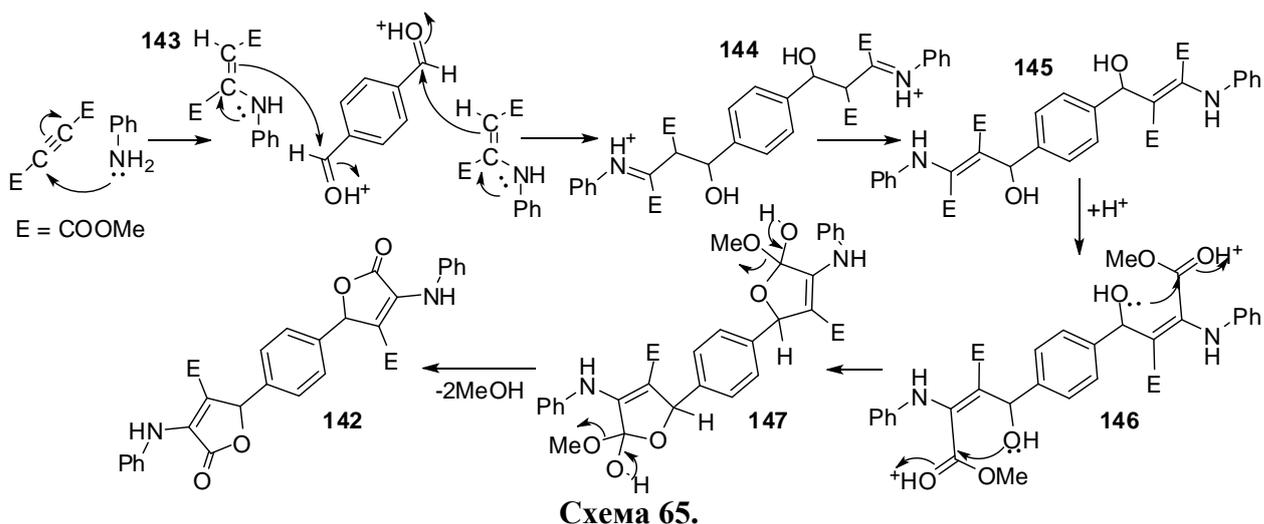


Схема 64.

Обе реакции протекают по аналогичному механизму (Схема 65). Первая стадия заключается в присоединении по Михаэлю ацетиленового эфира к ароматическому амину с образованием енамиона **143**. Затем протонированный терефталевый альдегид подвергается нуклеофильной атаке енамионом **143** и превращается в бис-иминиевый интермедиат **144**, который таутомеризуется в интермедиат **145**. И, наконец, при γ -лактонизации интермедиата **145** получается целевое производное бис-2,5-дигидрофуран-3-карбоксилата **142**.



Ряд полизамещенных пиперидинов **148** был синтезирован из β -нитростирола, кислоты Мельдрума, ароматических альдегидов и ацетата аммония при помощи псевдопятикомпонентной реакции (Схема 66).⁸⁰ Такой каскадный процесс в мягких условиях позволяет получить 2,4,6-триарил-3-нитропиперидины **148** с широким разнообразием заместителей в ароматических кольцах с высокими выходами (53-75%).

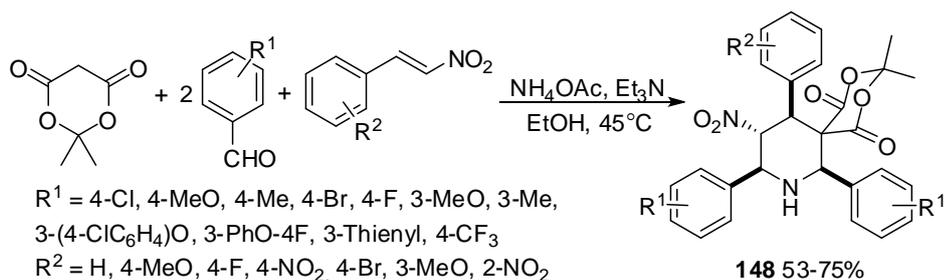


Схема 66.

На первой стадии предложенного авторами механизма в основных условиях происходит присоединение кислоты Мельдрума к нитростиролу (Схема 67). После этого продукт реакции Михаэля **149** вступает в реакцию с образовавшимся из бензальдегида и ацетата аммония иминном, превращаясь в нитроамин **150**. Затем второй эквивалент бензальдегида образует с нитроамином **150** имин **151**, который после внутримолекулярной реакции нитро-Манниха дает полизамещенный пиперидин **148**.

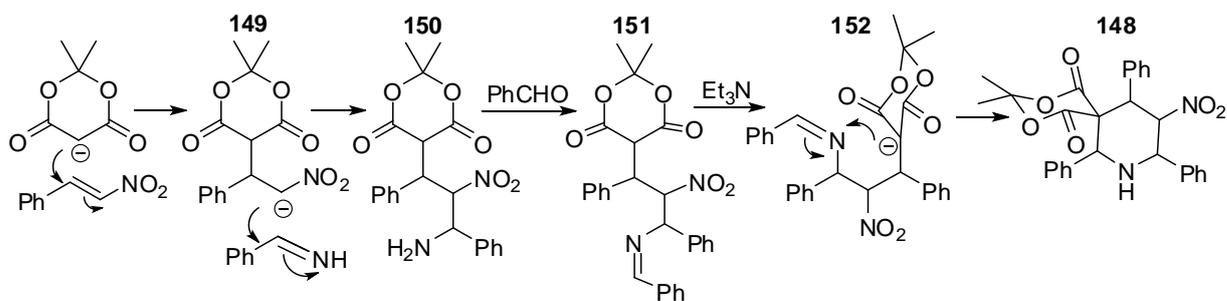


Схема 67.

В подобной манере был проведен синтез ряда функционализированных циклических β -аминоэфиров **153** (Схема 68).⁸¹ При нагревании в этаноле в присутствии триэтиламина цианоацетата, арилкарбальдегида и нитрометана в соотношении 2:2:1 были получены целевые циклических β -аминоэфиры **153** с выходами до 76%.

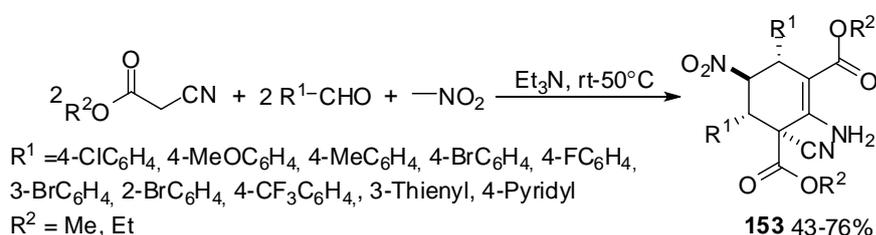


Схема 68.

Предполагаемый механизм реакции заключается в образовании β -нитростирола **154** на первой стадии, который затем происходит присоединение аниона цианоацетата по Михаэлю и дает интермедиат **155** (Схема 69). Впоследствии интермедиат **155** вступает в реакцию Михаэля с продуктом реакции Кневенагеля между цианоацетатом и арилкарбальдегидом, после внутримолекулярного нуклеофильного присоединения к цианогруппе образовавшегося анионного интермедиата **156** получается циклогексанимин **157**, который далее таутомеризуется в конечный продукт **153**.

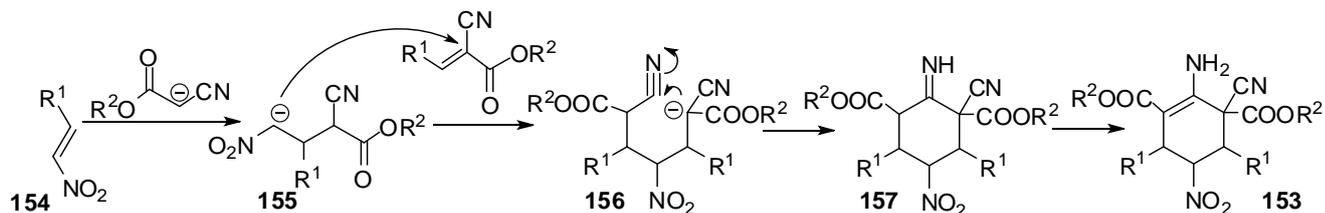


Схема 69.

2.1.4. Реакции типа Манниха

2.1.4.1. Двойная реакция Манниха

Реакция Манниха является одним из наиболее используемых в лабораторной практике способов создания новых С-С связей. Помимо классического варианта реакции Манниха известно множество вариаций, которые расширяют ее синтетические возможности. Пятикомпонентная комбинация двух реакций Манниха весьма широко

используется для синтеза полифункционализированных тетрагидропиридинов и их производных **158**. Известны примеры реакций, катализируемых кремний-серной кислотой $\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}_2$,^{82,83} сульфаминовой кислотой,⁸⁴ молочной кислотой,⁸⁵ дигидратом щавелевой кислоты,⁸⁶ этилендиаммонийдиформиатом,⁸⁷ цианурхлоридом,⁸⁸ молекулярным иодом,⁸⁹ нанокристаллическим ZrP_2O_7 ,⁹⁰ хлоридом индия (III),⁹¹ комплексами висмута (III),⁹² а также без катализатора (Схема 70).⁹³ Несмотря на то, что обычно двойная конденсация Манниха приводит к образованию тетрагидропиридинов с относительной *цис*-конфигурацией, некоторые каталитические системы (гексаферритовый магнитный нанокатализатор $\text{PbCr}_x\text{Fe}_{12-x}\text{O}_{19}$,⁹⁴ диоктилсульфосукцинат натрия⁹⁵ и производные BINOLa⁹⁶) позволяют получать *транс*-изомеры.

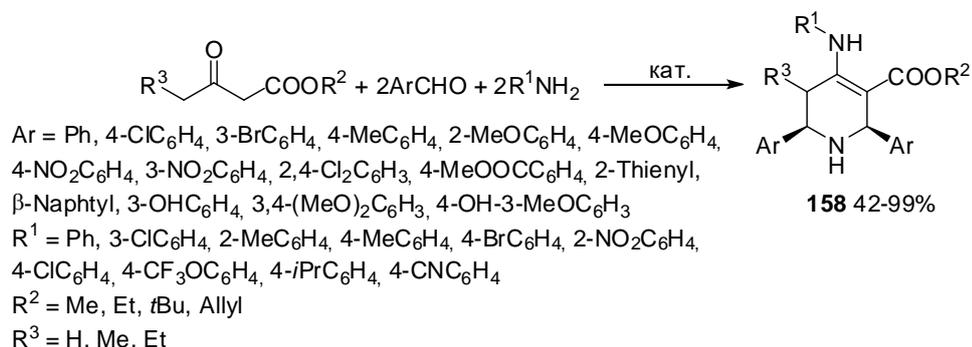


Схема 70.

Механизм реакции включает образование имина **159**, который вступает в реакцию Манниха, после чего взаимодействует с альдегидом и дает иминиевую соль **161** (Схема 71). Последовательная таутомеризация интермедиата **161** и внутримолекулярная реакция Манниха приводит к образованию продукта **158**.

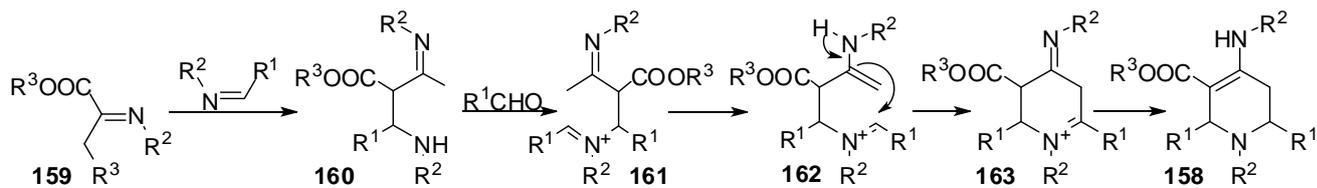


Схема 71.

С другой стороны, некоторые авторы рассматривают это превращение как тандем реакций Кневенагеля - аза-Дильса-Альдера (Схема 72). Согласно такой логике, на первой стадии происходит реакция Кневенагеля, после чего к интермедиату **164** присоединяется анилин, который вступает в реакцию [4+2] циклоприсоединения с имином.

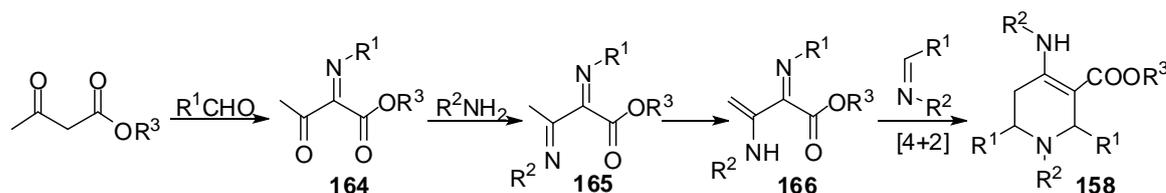


Схема 72.

Описан псевдопятикомпонентный синтез 5,7-диарил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*][1,4]-тиазин-2(3*H*)-онов **167**, включающий двойную реакцию Манниха и внутримолекулярную циклизацию (Схема 73).⁹⁷ Реакция между этил-2((оксопропил)тио)ацетатом, бензальдегидом и ацетатом аммония оказалась чувствительной к природе и положению заместителя в бензальдегиде, в результате чего тиазины **167** были выделены в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров (в случае *пара*-замещенных бензальдегидов, где R¹ = H, Cl, Me, F, соотношение *транс*:*цис* ~ 1:0.7), либо же в виде чистого *транс*-изомера (для *орто*-замещенных бензальдегидов, где R¹ = Cl, Me, MeO) с общим выходом до 67%.

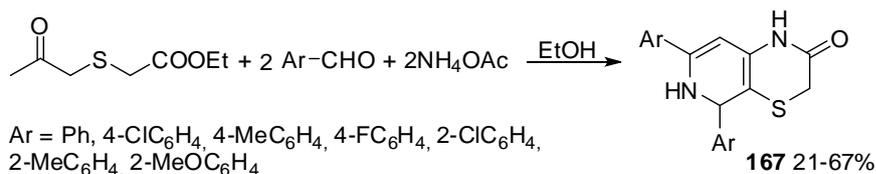


Схема 73.

Возможный механизм процесса включает две последовательные реакции Манниха, образование енамина **170**, который превращается в *цис*-изомер, либо же претерпевает инверсию в результате раскрытия и повторного замыкания цикла, после чего получается *транс*-изомер (Схема 74).

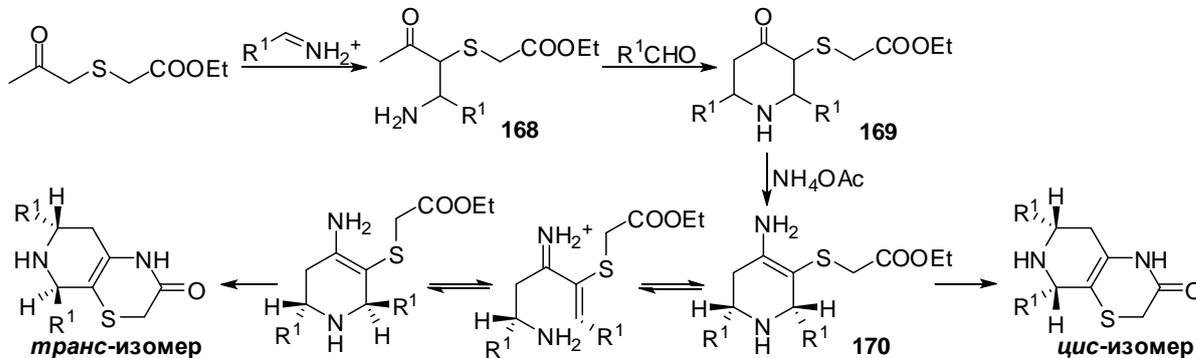


Схема 74.

2.1.4.2. Другие превращения на основе реакции Манниха

Органокатализируемый псевдопятикомпонентный подход был использован для синтеза полифункционализированных 1,2,3,4-тетрагидропиридинов **171** и **172** (Схема 75).⁹⁸ В реакции между 1,3-арилдизамещенным пропионом, первичным алифатическим амином, активной метиленовой компонентой и формальдегидом при использовании *L*-пролина в качестве катализатора были получены производные тетрагидропиридина **171** с высокими выходами (64-89%). Схожие результаты были получены при использовании ацетоуксусного эфира в присутствии *L*-пролина и хлорида железа (III). (выходы 64-93%).

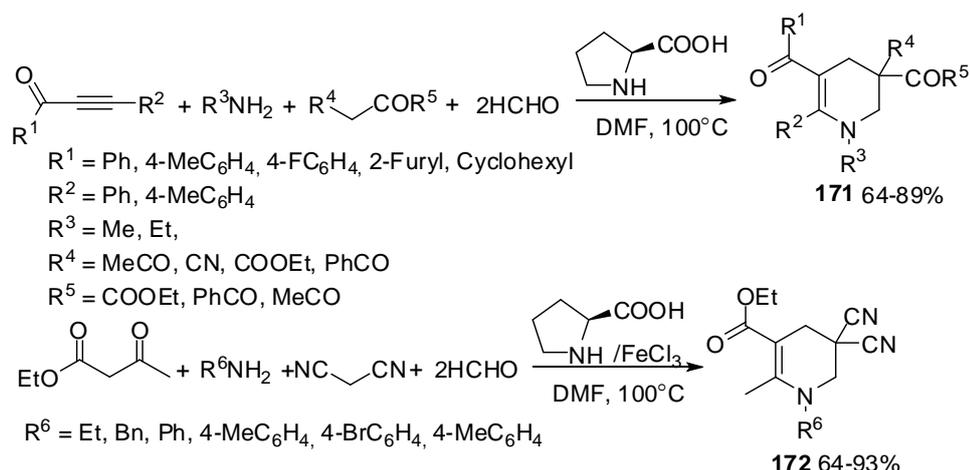


Схема 75.

Механизм реакции включает гидроаминирование на первой стадии, реакцию Принса с получившимся продуктом **173**, затем происходит реакция Манниха, в которой участвуют интермедиат **174**, СН-кислота и формальдегид. Завершает процесс внутримолекулярная конденсация с образованием конечного продукта **171** (Схема 76).

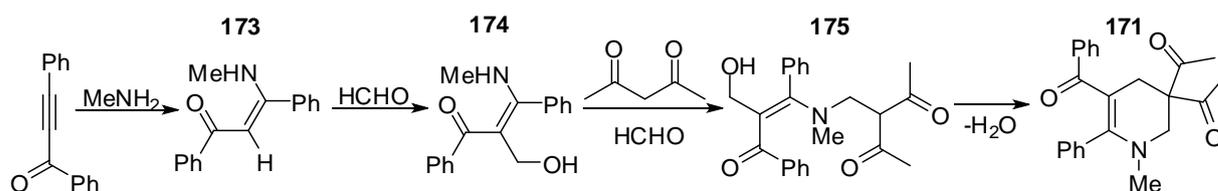


Схема 76.

Каркасные спиро[индол-3.2'-пирролы] **176** были получены при помощи диастереоселективной псевдопятикомпонентной реакции (Схема 77).⁹⁹ При кипячении этанольного раствора анилина, изатина и ацетоуксусного эфира (соотношение реагентов 2:2:1) в присутствии 10 мольных процентов влажной пикриновой кислоты была получена серия спиро[индол-3.2'-пирролов] **176** со средними и высокими выходами (45-91%) в виде *син*-изомеров.

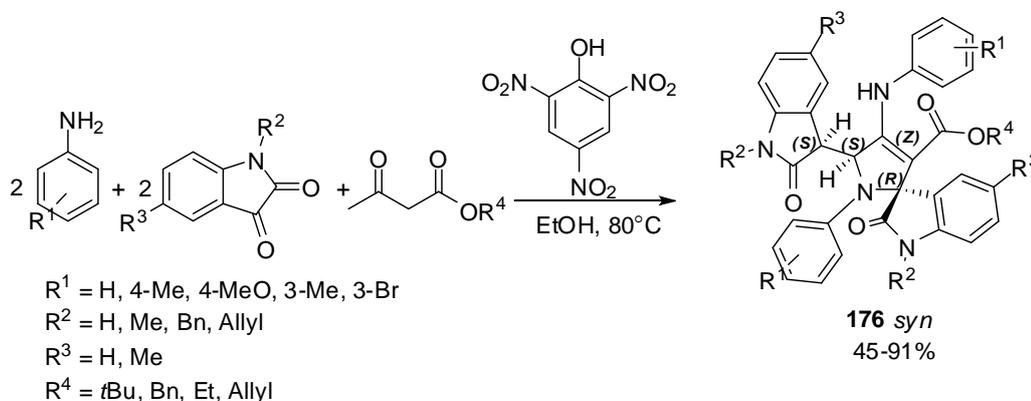


Схема 77.

На первой стадии происходит альдольная конденсация изатина по менее стерически нагруженному фрагменту ацетоуксусного эфира, после чего к интермедиату

177 присоединяется анилин и происходит реакция Манниха с молекулой **179** (Схема 78). Пикриновая кислота в данном процессе не только обеспечивает необходимый pH, но и стабилизирует переходное состояние **180** за счет стекингвых взаимодействий между ароматическими системами, в результате чего образуется именно *син*-изомер **176**.

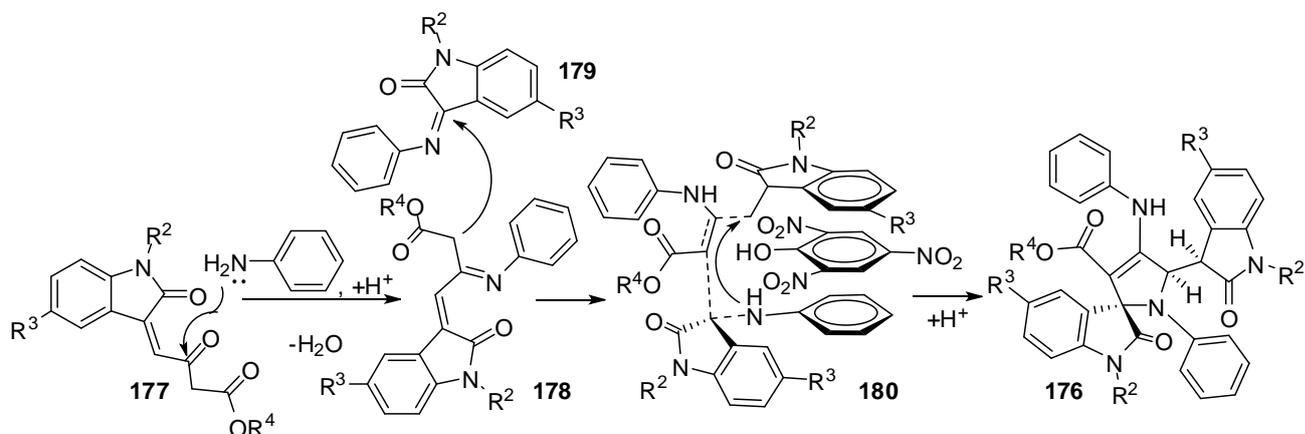


Схема 78.

Псевдопятикомпонентный тандем реакций Михаэля – элиминирования - Манниха успешно был применен в синтезе 5-ароил-1,3-диарилгексагидропиримидинов **181** (Схема 79).¹⁰⁰ При нагревании реакционной смеси α,β-непредельного кетона, формальдегида и анилина (соотношение 1/2/2) в ДМФА удалось получить 1,3-дизамещенные гексагидропиримидины **181** с высокими выходами (58-72%).

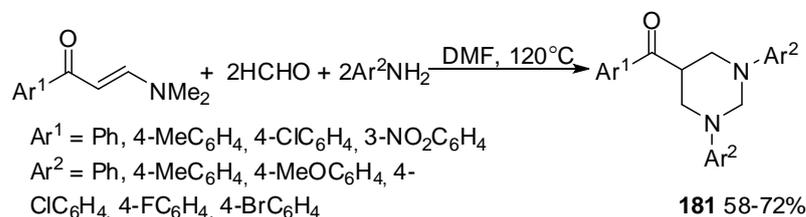


Схема 79.

Первой стадией этого домино процесса является реакция присоединения-элиминирования по Михаэлю между α,β-непредельным кетоном и анилином, в которой отщепляется диметиламин (Схема 80). Ключевая стадия синтеза – реакция Манниха с образованием интермедиата **183**, после чего следуют аннелирование-конденсация, протонирование образовавшегося 1,2,3,4-тетрагидропиримидина **184**, а также восстановление соединения **181** формальдегидом, сопровождающееся декарбоксилированием.

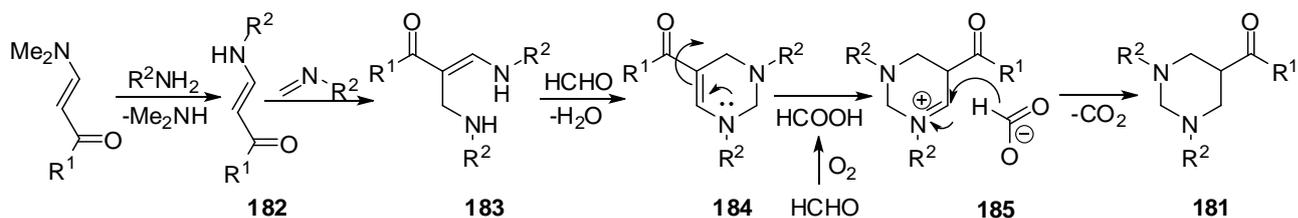


Схема 80.

Реакция Бетти – разновидность конденсации Манниха, в которой вместо формальдегида используется ароматические альдегиды, а в качестве нуклеофилов выступают фенолы. На первой стадии фенол протонирует имин, полученный из амина и альдегида, после чего происходит региоселективное присоединение иминиевой соли по *орто*-положению фенолят-иона **188** (Схема 81).

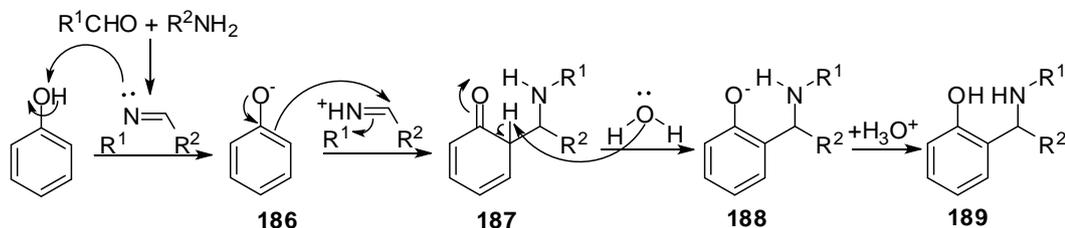


Схема 81.

Псевдопятикомпонентная реакция аминобензилирования нафтолов, где в качестве аминной компоненты использовались производные пиридина, пиримидина и оксазола (Схема 82) без растворителя позволяет получить целевые продукты **190** с высокими выходами (83-91%).^{101,102}

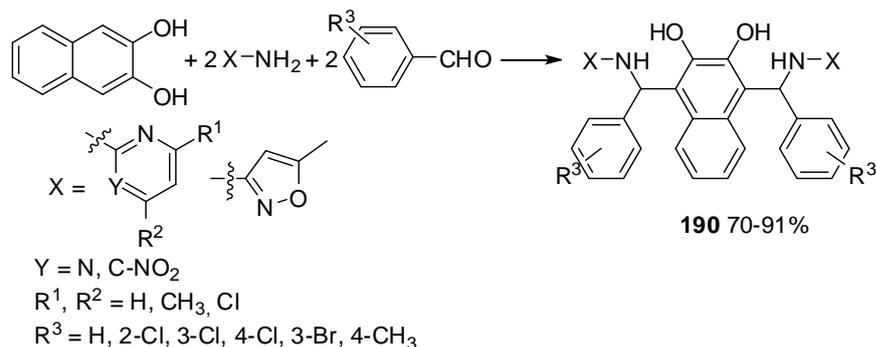


Схема 82.

Псевдопятикомпонентный тандем превращений: реакция Бетти-кратоновая конденсация наблюдался в качестве побочного процесса при использовании алифатических альдегидов в синтезе 3-семикарбазоноалкил-2-нафтолов **191** (Схема 83).¹⁰³ Несмотря на то, что изначально изучение этого процесса не являлось главной задачей работы, авторам работы удалось оптимизировать условия и добиться хороших выходов соединений **191** (54-63%).

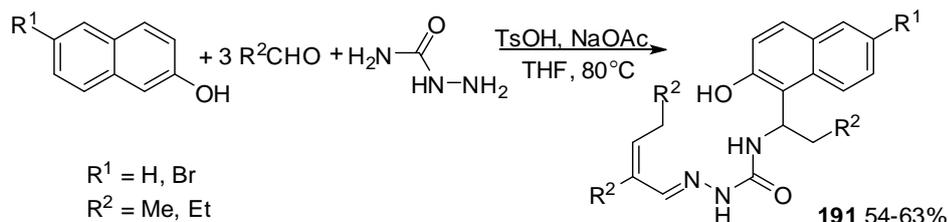
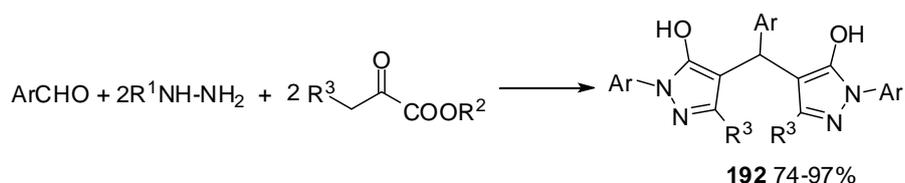


Схема 83.

2.1.5. Реакции типа Кневенагеля.

2.5.1.1. Тандем реакций циклоприсоединение –Кневенагеля – Михаэля.

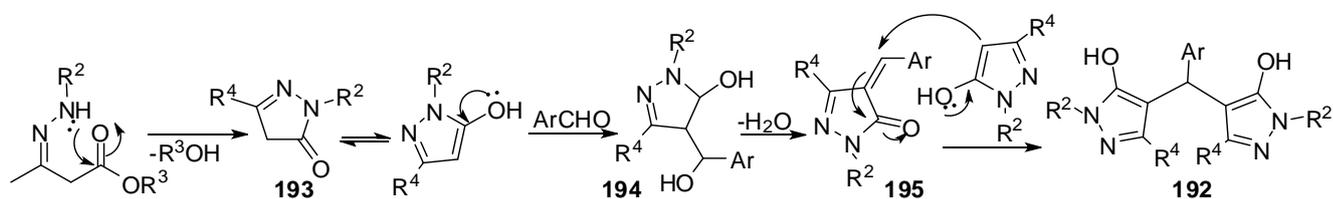
Тандемная пятикомпонентная реакция циклоконденсации – Кневенагеля – Михаэля активно используется для синтеза симметричных производных бис(пиразол-5-олов) **192** (Схема 84). Взаимодействие арилкарбальдегида, (арил)гидразина и ацетоуксусного эфира в соотношении 1:2:2 приводит к образованию производных бис-пиразольных производных с выходами до 97%. Количество вариантов проведения превращения достаточно велико, часто реакция не требует присутствия катализатора^{104,105,106}, однако существуют реакции катализируемые 1,4-дiazобикарбонатами, ¹⁰⁷ функционализированными солями пиридиния,¹⁰⁸ N,2-дибром-6-хлор-3,4-дигидро-2H-бензо[e][1,2,4]тиазидин-7-сульфонамид 1,1-диоксидом (DCDBTSD),¹⁰⁹ гидросульфатом N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин-N,N'-дисульфоновой кислоты,¹¹⁰ карбонатом калия,¹¹¹ а также наночастицами CuCr₂O₄¹¹² и ZnAl₂O₄.¹¹³



Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-MeOOC₆H₄, 2-Furyl, 2-Thienyl, β-Naphtyl, 3-OHC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 4-OH-3MeOC₆H₃, 4-CHOC₆H₄, 4-Me₂NC₆H₄, 4-CNC₆H₄
R¹ = H, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-Thienyl
R² = Me, Et, *i*Pr, *t*Bu
R³ = H, Me, Et, Ph

Схема 84.

На первой стадии образуется 1H-пиразол-5-он **193** (Схема 85). Затем происходит конденсация Кневенагеля и присоединение второй молекулы 1H-пиразол-5-она **193** по Михаэлю, в результате чего образуется бис(1H-пиразол-5-он) **192**.



В таком типе превращений вместо алкилкарбоксилатов также могут быть использованы ацетилендикарбоксилаты (Схема 86).¹¹⁴ Взаимодействие бензальдегидов, диметил ацетилендикарбоксилата и фенилгидразина в соотношении 1:2:2 в присутствии наноразмерных частиц диоксида церия (CeO₂ NPs) приводит к образованию биспиразол-5-олов **196** с высокими выходами (83-90%).

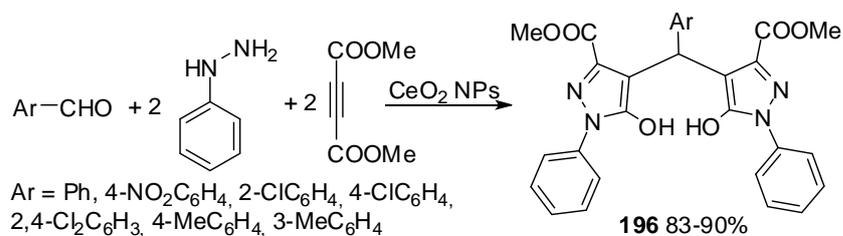


Схема 86.

Реакция аналогична вышеописанному тандемному циклоприсоединению-реакции Кневенагеля-Михаэля. Предполагаемый механизм процесса представляет собой последовательные образование 5-гидроксипирозол-3-карбоксилата **198** из фенилгидразина и диметил ацетилендикарбоксилата, реакцию Кневенагеля, а также присоединение по Михаэлю второй молекулы **198** (Схема 87). Катализатор в данном процессе активирует карбонильное соединение **197** и альдегидную компоненту в реакции Кневенагеля.

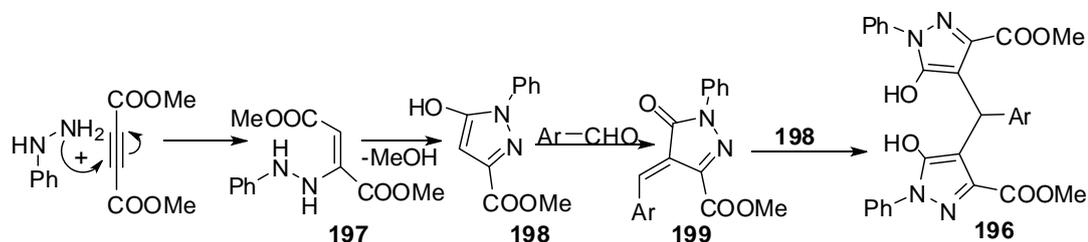


Схема 87.

2.5.1.2. Реакции Кневенагеля-Михаэля

Универсальность реакций Кневенагеля и Михаэля, а также разнообразие используемых субстратов способствует большой вариабельности получаемых продуктов. В основном такой подход используют для синтеза различных гетероциклических структур. Подход, включающий комбинацию этих превращений, был использован в синтезе бис(4-гидрокси-тиазол-2-онов) **200** (Схема 88).¹¹⁵ При обработке трифторэтанольного раствора арилкарбальдегида, тиоцианата аммония и хлоруксусной кислоты ультразвуком были получены целевые гетероциклы **200** с выходами до 98%.

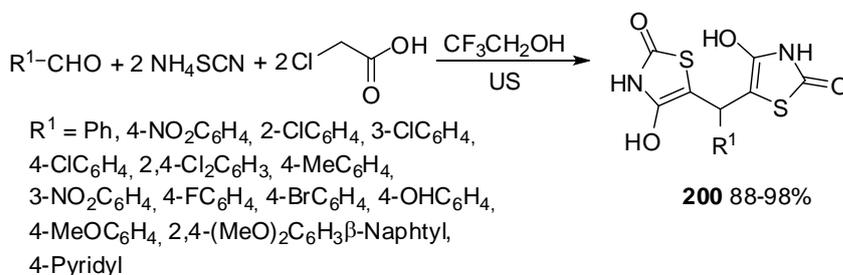


Схема 88.

На первой стадии из роданида аммония и хлоруксусной кислоты образуется 2-тиоцианоуксусная кислота **201**, гидролиз которой приводит к образованию тиазолидин-

2,4-диона **203** (Схема 89). Затем происходит конденсация Кневенагеля и присоединение второго эквивалента **203** по Михаэлю.

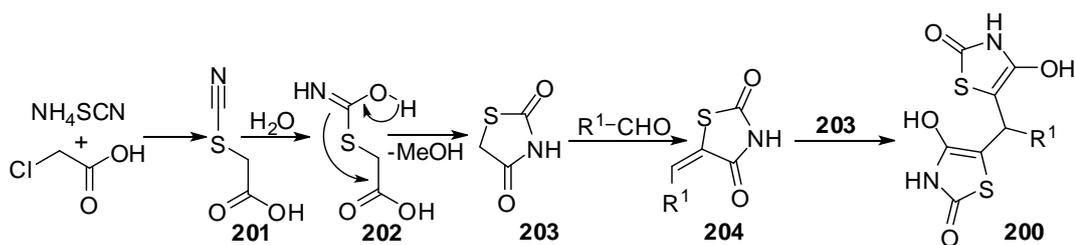


Схема 89.

На основе коммерчески доступного дикетена, 4-метиленоксетан-2-она, малонитрила, первичных аминов и замещенных бензальдегидов была разработана пятикомпонентная стратегия для синтеза высокофункционализированных 1,4-дигидропиридинов **205** с высокими выходами (74-93%, Схема 90).¹¹⁶

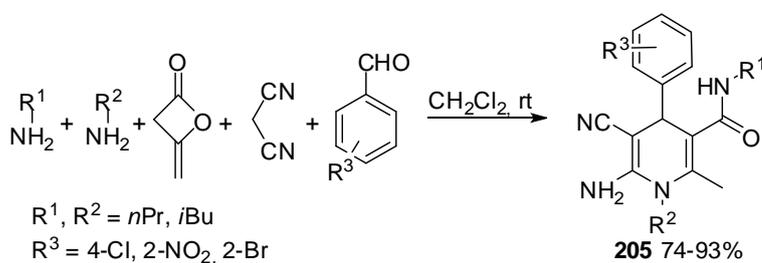


Схема 90.

Схема механизма реакции включает последовательные раскрытие цикла дикетена с образованием активной метиленовой компоненты **206**, синтез имида, реакцию Кневенагеля, присоединение по Михаэлю и 6-экзо-тет циклизацию (Схема 91). В таком процессе формируется две новых С-С и три С-Н связи.

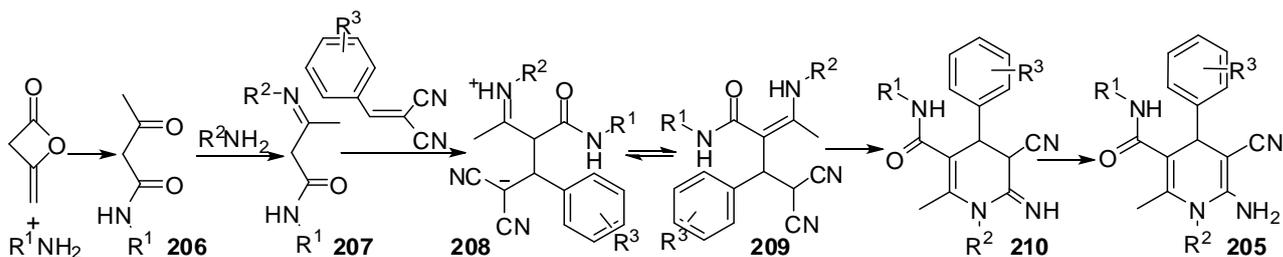


Схема 91.

Тот же принцип лежит в основе диастереоселективного синтеза пиридо[1,2-*a*]пиримидинов **211** по методу, предложенному авторами работы (Схема 92).¹¹⁷ Пятикомпонентная реакция позволяет получить желаемые вещества **211** с выходами до 90%, соотношение диастереомеров при этом достигает 87:13 (преимущественно образуется 1*R*,2*R*,3*S* изомер).

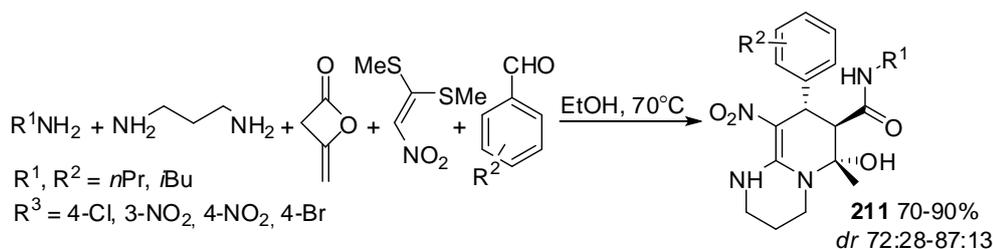


Схема 92.

Описанное превращение включает последовательные образование ацетоуксусного эфира, реакцию Кневенагеля, присоединение по Михаэлю кетенаминаля, полученного из прапандиамина и нитрокетена, а также внутримолекулярную N-циклизацию (Схема 93). Таким образом помимо трех стереоцентров в ходе реакции образуется четыре новых C-N и две C-C связи.

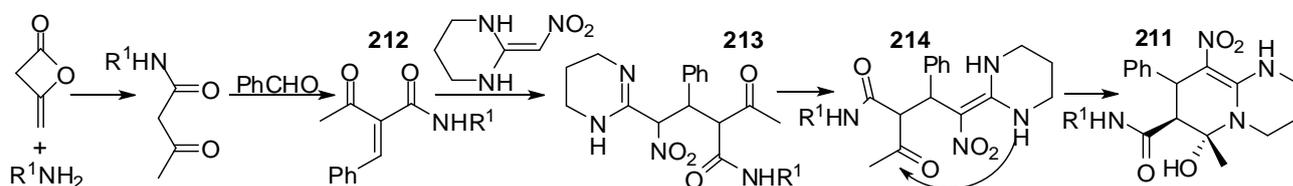


Схема 93.

Универсальный *one-pot* подход к получению полизамещенных 1,6-нафтиридинов **215** был разработан на основе метилкетонов, малононитрила, спиртов либо тиолов. Целевые 1,6-нафтиридины **215** синтезированы со средними и высокими выходами (38-75%). Стоит отметить, что в случае использования тиолов выходы были несколько ниже, нежели в случае спиртов (Схема 94).¹¹⁸

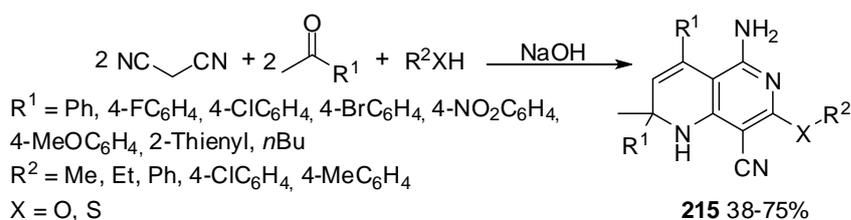


Схема 94.

Реакция включает конденсацию Кневенагеля между альдегидом и малононитрилом с образованием непредельного динитрила **216**, затем протекает реакция двух молекул **216**, и последующая внутримолекулярная циклизация. Образовавшееся соединение **218** присоединяет малононитрил по Михаэлю, и после нуклеофильного присоединения R^2XH , внутримолекулярной конденсации и ароматизации превращается в полизамещенный нафтиридин **215** (Схема 95).

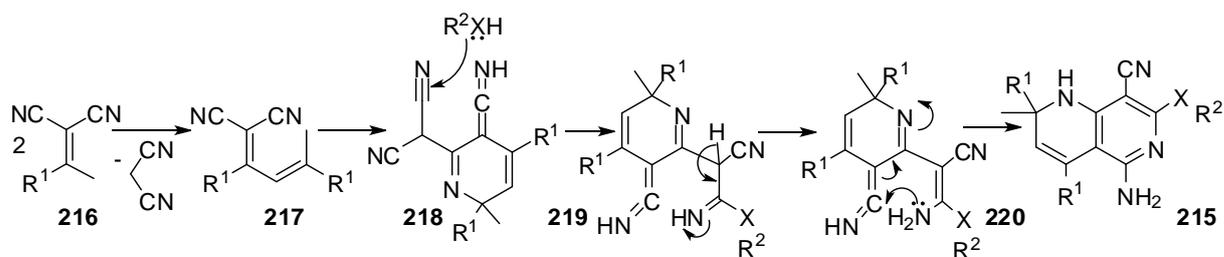


Схема 95.

Синтез производных 3-метил-4-фенил-4,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **221** был описан в работах (Схема 96).^{119,120} Реакция получения пиразол-содержащих пиридо[2,3-*e*]пиримидин-дионов проводилась в водной среде с использованием наноразмерных частиц оксида цинка, и целевые соединения получались с высокими выходами (85-91%). Процесс с участием 2-арилацетинитрила протекает аналогичным образом и катализировалась аminosахаридом меглумином, в результате чего гетероциклические продукты **222** были выделены с выходами до 97%.

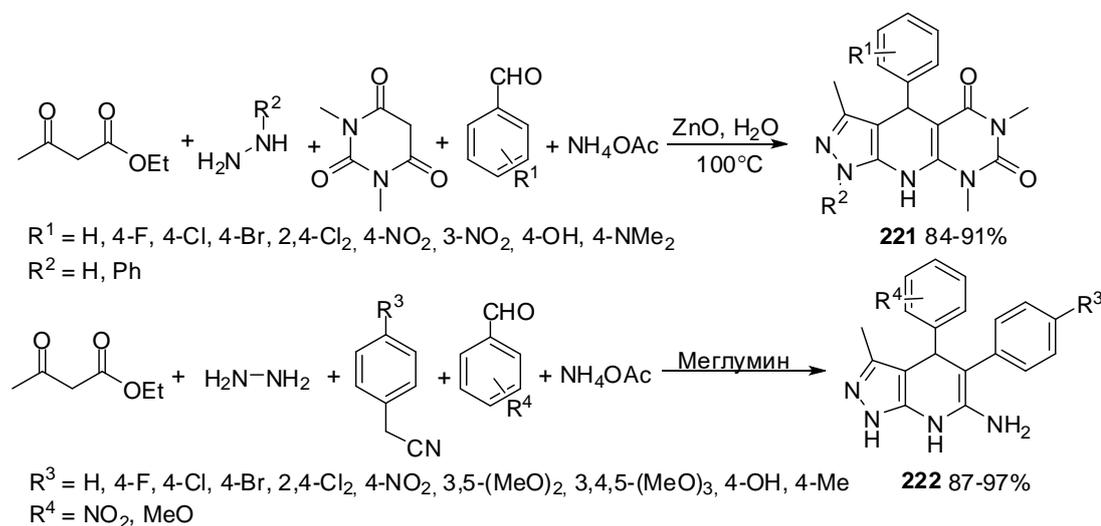


Схема 96.

Механизм реакции включает циклоконденсацию ацетоуксусного эфира с гидразином, реакцию Кневенагеля и присоединение по Михаэлю аминопроизводного пиридина (Схема 97). Вторая реакция протекает аналогичным образом.

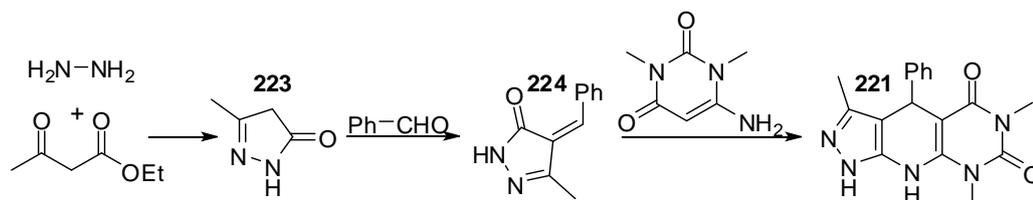


Схема 97.

Дикетен также нашел применения в синтезе производных циклогексан-1,3-дикарбоксамидов **225** (Схема 98).¹²¹ Псевдопятикомпонентная реакция между амином,

дикетеном и бензальдегидом в соотношении 2:2:1 протекала в мягких условиях, в результате чего продукты **225** были выделены с выходами до 90%.

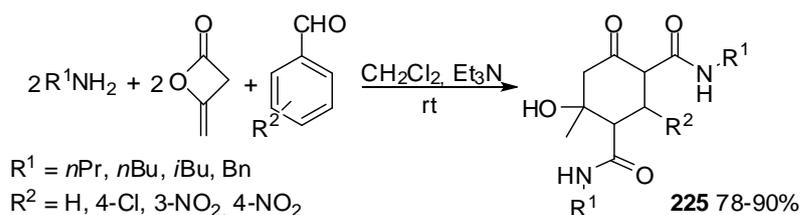
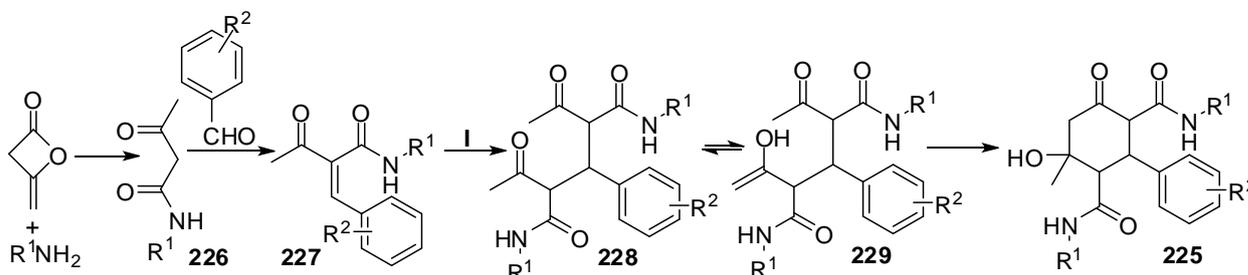


Схема 98.

Механизм данного превращения включает последовательные *one-pot* реакции раскрытия дикетена, Кневенагеля, Михаэля и альдольная конденсация приводят к образованию целевого циклогексан-1,3-дикарбоксиамида **225** (Схема 99). В ходе такого превращения образуется пять новых С-С связей.



Удобный метод синтеза производных 4*H*-тиопирана **230** основан на псевдопятикомпонентной реакции между арилкарбальдегидом, малонитрилом, первичным амином и сероуглеродом приводит к образованию полифункционализированных 4*H*-тиопиранов **230** с высокими выходами (78-91%, Схема 100).¹²²

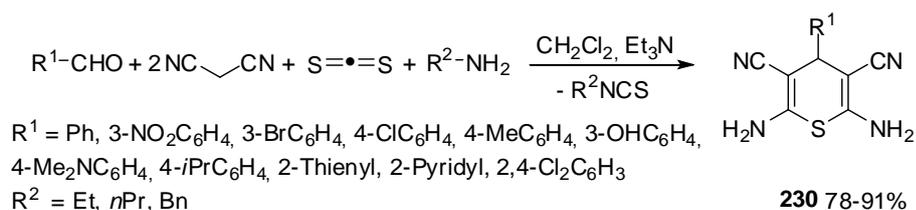
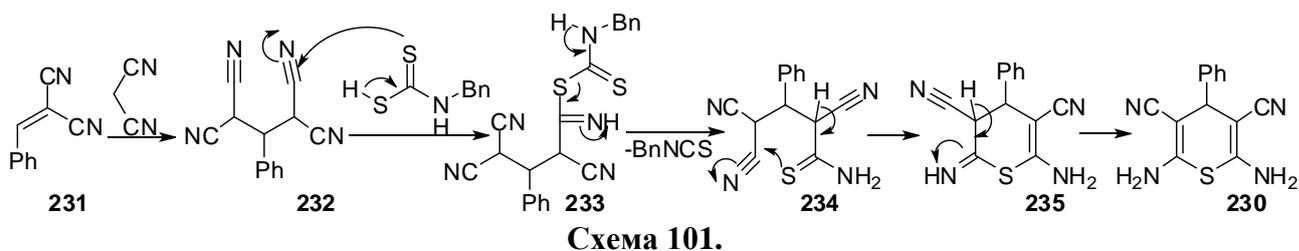


Схема 100.

На первой стадии протекает реакция Кневенагеля между бензальдегидом и малонитрилом, после чего осуществляется присоединение по Михаэлю второй молекулы малонитрила к интермедиату **231**. Затем последовательно происходит нуклеофильная атака соединения **233** бензилкарбамодинитиоевой кислотой, полученной из бензиламина и сероуглерода, отщепление бензилтиоизоцианида, внутримолекулярная конденсация и гидридный сдвиг. (Схема 101).¹²³



Аналогичная последовательность превращений был использована в диастереоселективном синтезе полизамещенных 2-пиперидинов **236** (Схема 102).¹²⁴ Псевдопятикомпонентная реакция малонового эфира, арилкарбальдегида, нитрометана и ацетата аммония приводит к образованию производных 2-пиперидинов **236** в виде единственного диастереомера с умеренными и высокими выходами (27-86%).

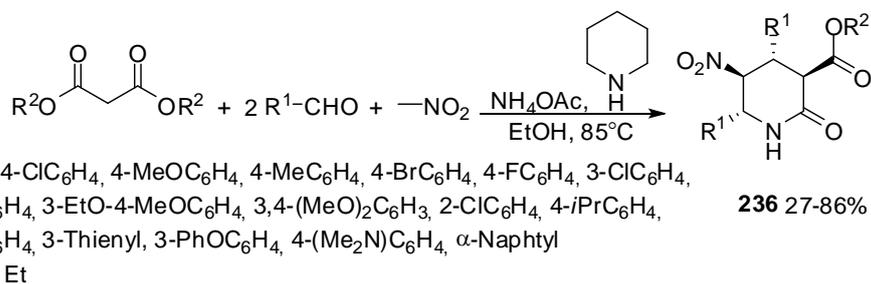
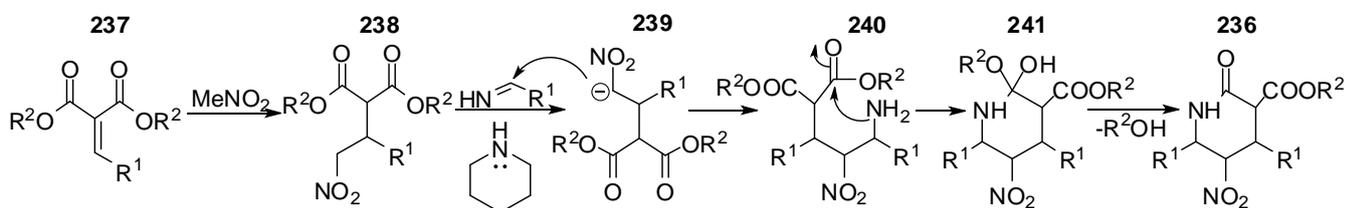


Схема 102.

Механизм процесса предполагает присоединение по Михаэлю нитрометана к продукту реакции Кневенагеля **237** и последующее нуклеофильное присоединение арилиминного интермедиата в присутствии пиперидина в качестве основания с образованием 2-(3-амино-1,3-диарил-2-нитро пропил)малоната **240** (Схема 103). Затем следует внутримолекулярная лактамизация интермедиата **240** с элиминированием молекулы спирта, в результате чего получается конечный продукт **236**. Высокий диастереомерный избыток реакции, по-видимому, объясняется тем, что экваториальная ориентация в положениях С-3, С-4 и С-6 формирующегося 2-пиперидинового кольца является более предпочтительной.



Флуорен-содержащие производные имидазопиридинов **242** были синтезированы на основе 2-(нитрометил)имидазолидина (Схема 104).¹²⁵ Пятикомпонентная реакция 2-цианоацетогидразина, этилендиамина, бензальдегидами, 9-флуореноном и 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтиленом позволяет получать целевые продукты **242** с высокими

выходами (65-87%). Соединения **242** могут использоваться для синтеза лекарственных средств на основе имидазопиридинов.

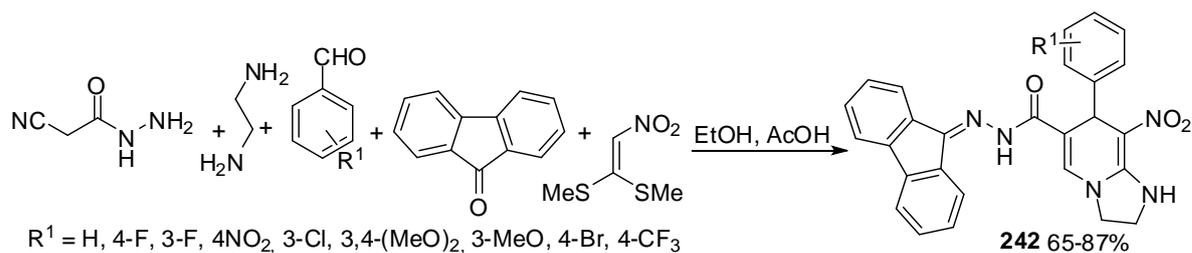


Схема 104.

Процесс представляет собой домино последовательность, включающую образование гидразона **243**, конденсацию Кневенагеля, присоединение по Михаэлю гетероциклического кетен-аминала, полученного из этилендиамина и бис(метилтио)-2-нитроэтилена, и внутримолекулярную циклоконденсацию с образованием конечного продукта **242** (Схема 105).

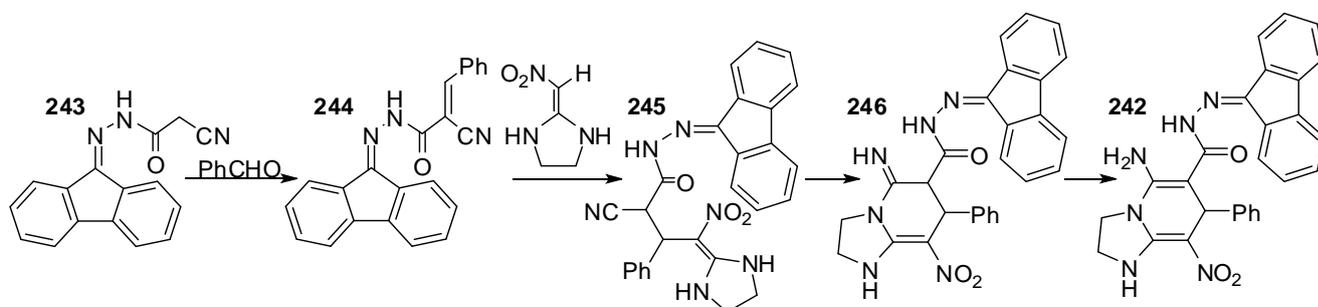


Схема 105.

Получение высокофункционализированных пиранопиразолов **247**, катализируемое наночастицами иодида меди было реализовано на основе пятикомпонентной реакции, включающей взаимодействие малонитрила, гидразина, кислоты Мельдрума, ароматических альдегидов и хлорангидридов (Схема 106).¹²⁶ Серия пиранопиразолов **247** была получена с умеренными выходами (30-50%) при кипячении реакционной смеси в водной среде с добавлением катализатора.

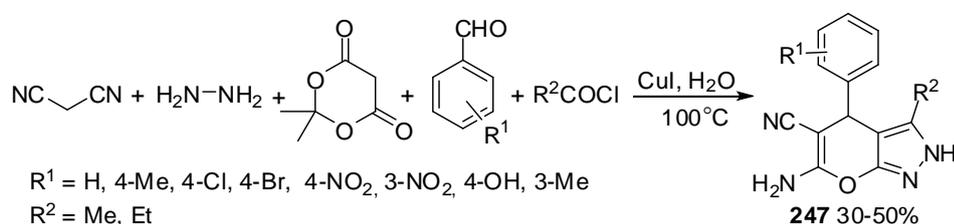


Схема 106.

Согласно механизму, из кислоты Мельдрума и хлорангидрида *in situ* получается кетоэфир **249**, который затем превращается в пиразолон **250**, который вступает в реакцию Михаэля с дицианостиролом полученным из альдегида и малондинитрила (Схема 107). После конденсации типа Торпа-Циглера аддукт **251** превращается в пиранопиразол **247**.

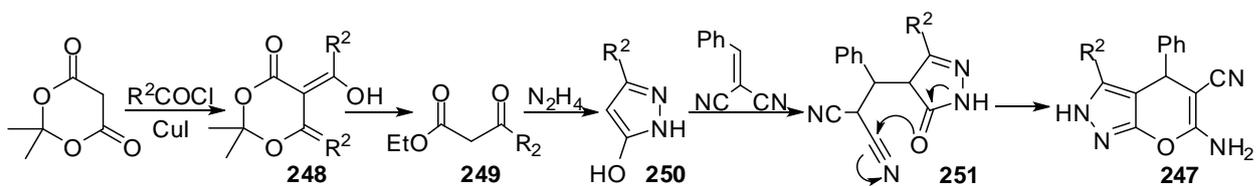


Схема 107.

Сочетание схожего подхода с реакцией Сузуки позволяет получать пиранопиразолы **252**, содержащие бифенильный фрагмент (Схема 108).¹²⁷ При нагревании реакционной смеси с палладием на угле и фторидом калия целевые продукты **252** образуются с преимущественно высокими выходами (до 92%).

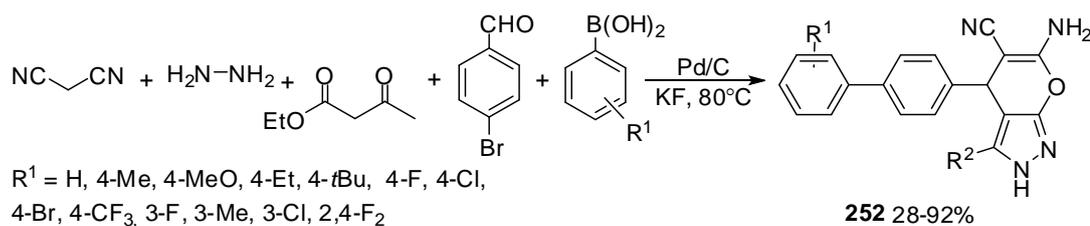


Схема 108.

Пятикомпонентный *one-pot* синтез гексагидробензофуранов **253** и сульфенилиминных производных хроменов **254** был реализован на основе реакции бензальдегидов, малонитрила и димедона с последующей обработкой реакционной смеси анилином (либо тиофенолом) и *N*-хлорсукцинимидом (Схема 109).¹²⁸ Данный многокомпонентный подход позволяет получить необходимые пяти- и шестичленные гетероциклические соединения **253** и **254** с выходами до 93%.

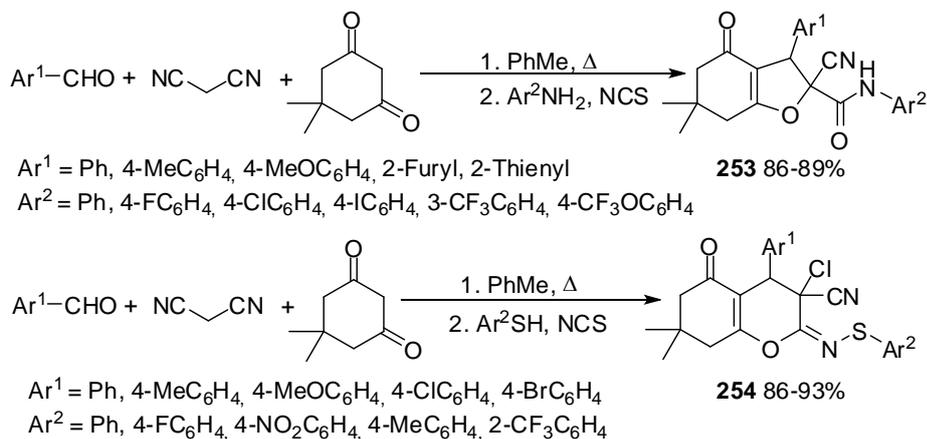


Схема 109.

Первые стадии превращения представляют собой последовательные конденсацию Кневенагеля, нуклеофильное присоединение димедона по Михаэлю и внутримолекулярную циклизацию (Схема 110). После добавления NCS и нуклеофильной компоненты (анилина или тиола) к замещенному тетрагидрохроменкарбонитрилу **257** происходит хлорирование, раскрытие и рециклизация с образованием амидов **253** в случае анилинов, либо хлорирование и замещение в случае тиофенола.

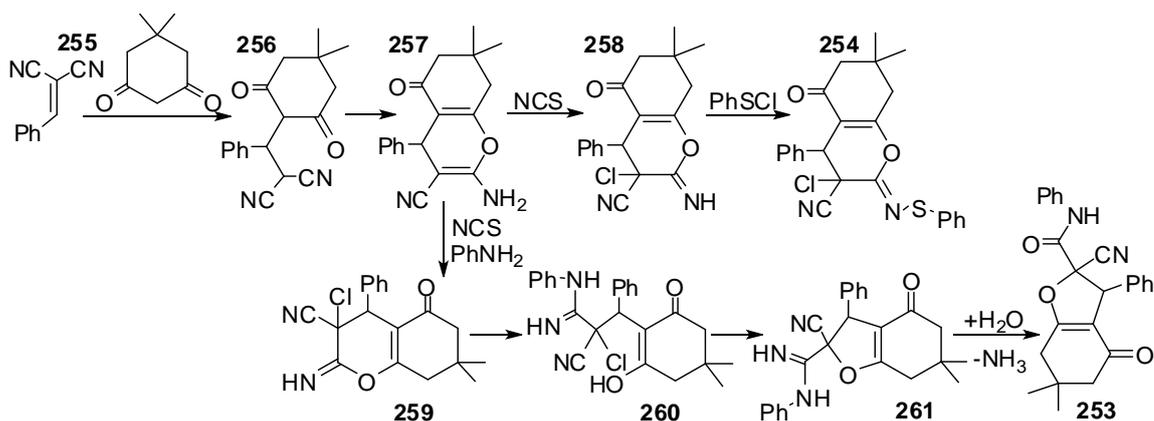


Схема 110.

Полициклические бис-2-амино-4*H*-пираны **262** удалось получить при помощи псевдопятикомпонентной тандемной реакции (Схема 111).¹²⁹ Терефталевый и изофталеваый альдегиды были введены в реакцию с малонитрилом и 4-гидроксикумарином в присутствии алюмокалиевых квасцов, в результате чего соответствующие продукты **262** удалось получить с выходами 78 и 79% соответственно. Квасцы в данном процессе способствуют коагуляции продукта.

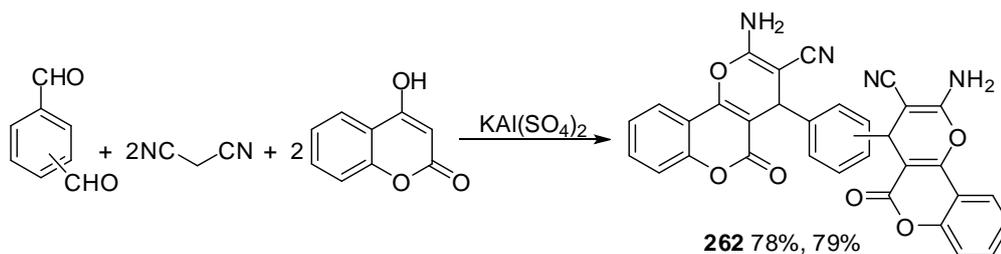


Схема 111.

Этот процесс представляет собой последовательные реакцию Кневенагеля с малонитрилом, последующее присоединение 4-гидроксикумарина по Михаэлю и внутримолекулярную циклизацию (Схема 112).

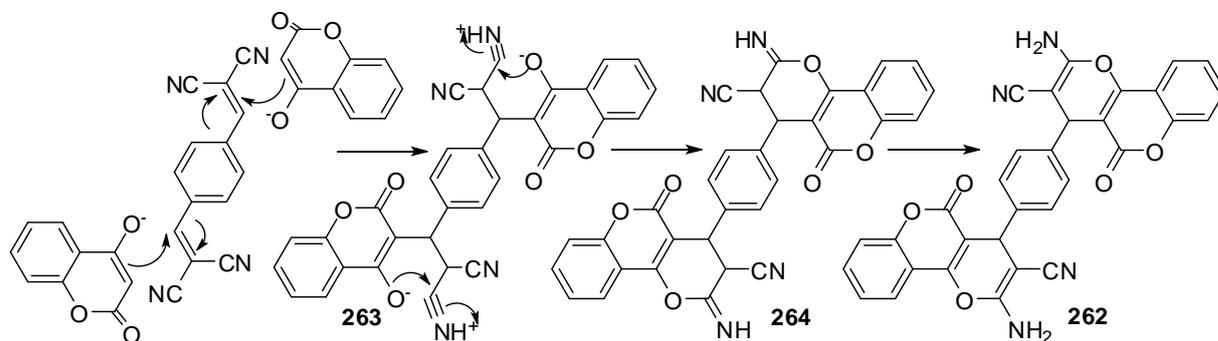


Схема 112.

Аналогичный процесс лежит в основе пятикомпонентного синтеза бис-спиро-2-амино-4*H*-пиранов **265** из производных изатина, малонитрила и 1,3-дикарбонильных соединений (Схема 113).¹³⁰ Использование в качестве катализатора магнитных

наночастиц Fe_3O_4 , покрытых SiO_2 и обработка реакционной смеси ультразвуком позволили получить целевые спирогетероциклы **265** с высокими выходами (76-79%).

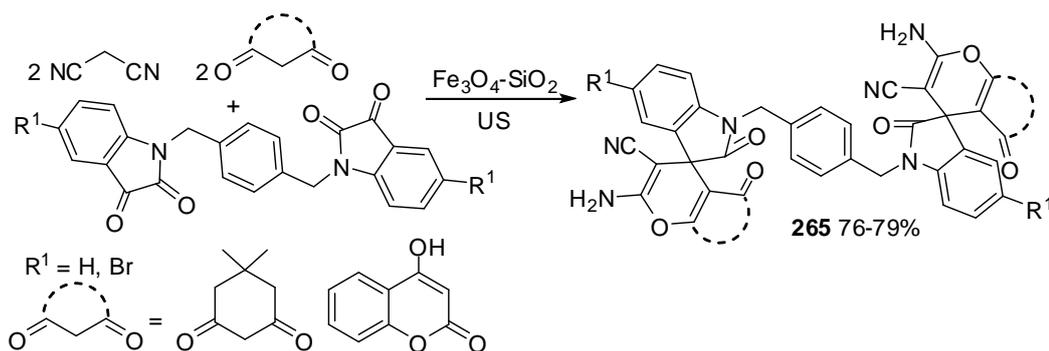


Схема 113.

Интересный вариант диастереоселективного получения производных тетрагидробензодифуран-4,8-диона **266** с использованием ионной жидкости в качестве исходного соединения показали авторы работы (Схема 114).¹³¹ Использование 2-[2-(4-хлорфенил)-2-оксоэтил]изохинолинбромида, бензальдегида и 2,5-дигидрокси-1,4-бензохинона в соотношении 2:2:1. Данное превращение приводит к образованию желаемого продукта **266** в виде одного диастереомера с выходом 94%.

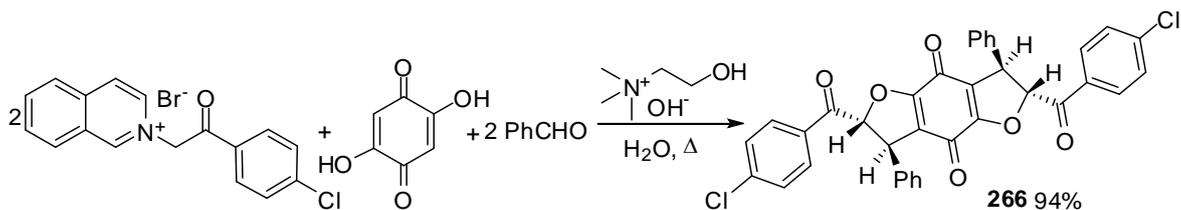


Схема 114.

Механизм реакции включает атаку продукта двойной реакции Кневенагеля двумя эквивалентами ильда изохинолиния с образованием цвиттерионного аддукта **267**, внутримолекулярная циклизация которого с элиминированием двух молекул изохинолина дает соединение **266** (Схема 115).

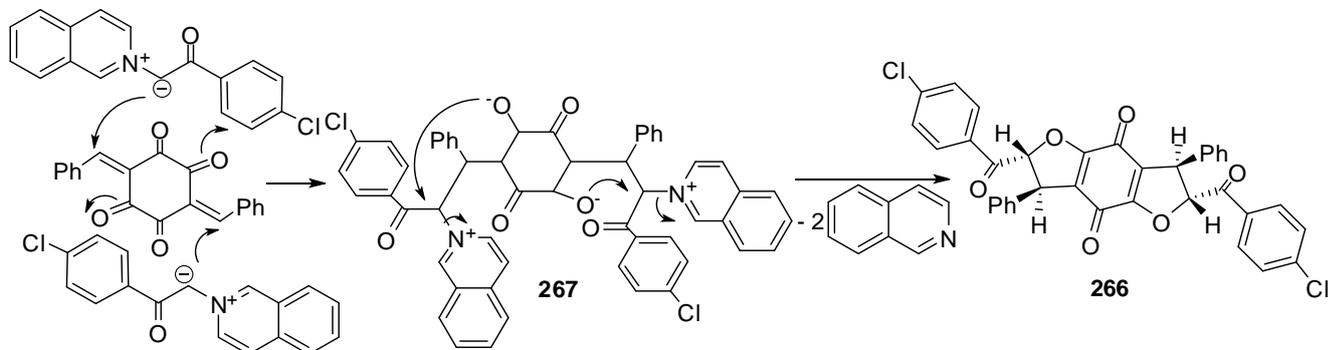


Схема 115.

Аналогичное превращение, в котором в роли СН-кислоты был выбран димедон, позволяет получать в псевдопятикомпонентном варианте конденсированные производные хрома **268** с высокими выходами (65-71%) (Схема 116).¹³² Мезопористые молекулярные

сита, содержащие алюминий (AlHMS), были использованы как катализаторы в этой реакции.

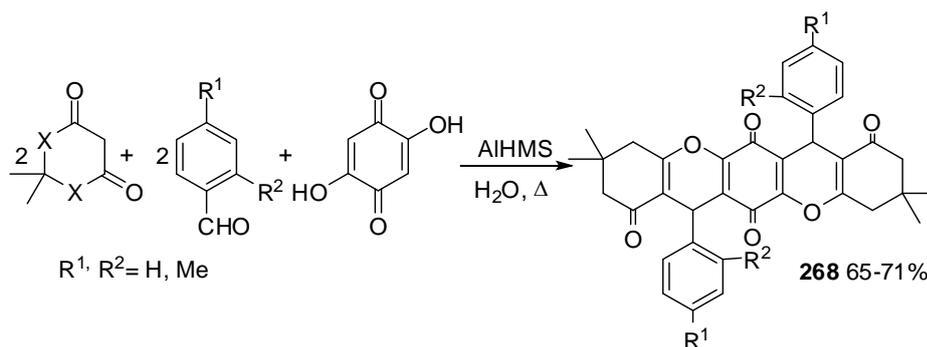


Схема 116.

Трехмерные гетероциклы сульфонил-[3,3,3]гетеропротелланы **269** были синтезированы из трихлорацетонитрила, арилсульфоната натрия, первичного амина, нингидрина и малонитрила на основе пятикомпонентной реакции (Схема 117).¹³³

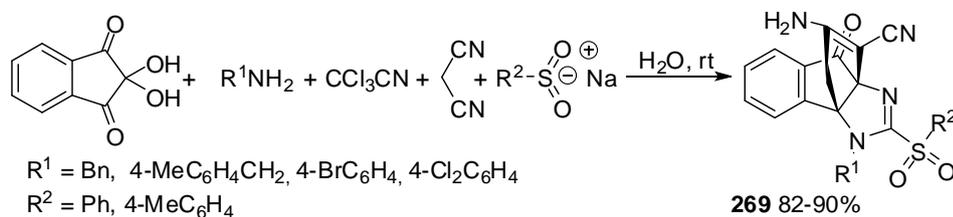


Схема 117.

Реакция первичного амина, трихлорацетонитрила и арилсульфоната натрия дает арилсульфонметаниминамид, который вступает в конденсацию Михаэля с аддуктом нингидрина и малонитрила **270**. Затем следует внутримолекулярная конденсация, приводящая к целевому продукту **269** (Схема 118).

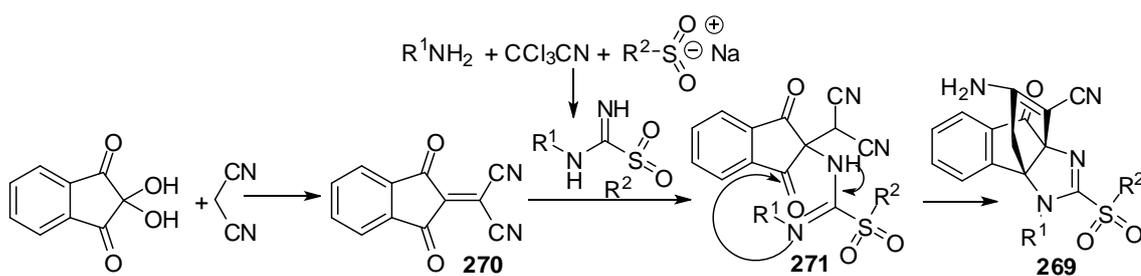


Схема 118.

«Зеленый» метод синтеза С3-пиранопиразолил-замещенных кумаринов **272** был предложен на основе пятикомпонентной реакции 4-гидроксипиранона, гидразина, салициловых альдегидов, ацетоуксусного эфира и бензальдегидов (Схема 119).¹³⁴ В результате обработки реакционной смеси микроволновым излучением в присутствии триэтиламина удалось получить одиннадцать новых производных кумарина **272** с высокими выходами (70-93%).

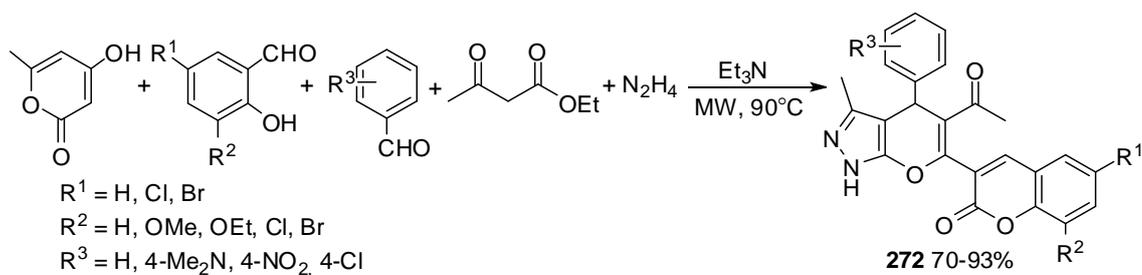


Схема 119.

Описанная пятикомпонентная реакция является комбинацией двух последовательных реакций Кневенагеля. Взаимодействие гидроксипиранона и салициловых альдегидов протекает как каскадное превращение, приводящее к образованию дикетонов ряда кумарина **274**. Другая реакция Кневенагеля протекает между бензальдегидами и образующимся из ацетоуксусного эфира и гидразина пиразолоном. Завершает домино превращение присоединение по Михаэлю и внутримолекулярная циклоконденсация (Схема 120).

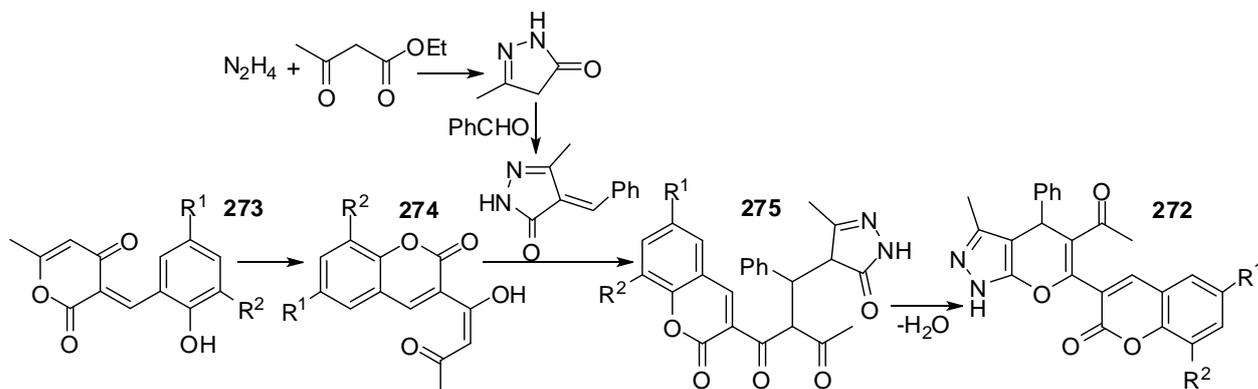


Схема 120.

2.5.1.3. Другие превращения на основе реакции Кневенагеля

Интересный пример псевдопятикомпонентной реакции циклоприсоединения с участием молекулярного иода был продемонстрирован в работе (Схема 121).¹³⁵ Данный подход основан на способности иода активировать иминные связи.¹³⁶ Кипячение в этаноле гидразона, диалкил ацетилендикарбоксилата, альдегида, малонитрила и молекулярного иода приводит к образованию 1,2,4-триазоло[1,5- α]пиридинов **276** с выходами до 76%.

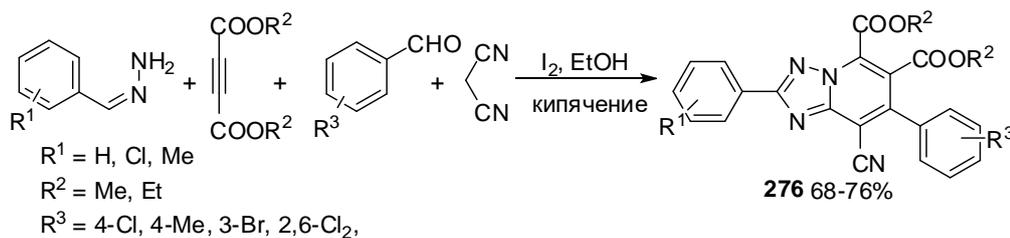


Схема 121.

Ключевой стадией тандемного превращения является атака соединения **277**, полученного из бензилиденгидразина и диметил ацетилендикарбоксилата, продуктом реакции Кневенагеля **278** (Схема 122). В результате образуется интермедиат **279**, иминный фрагмент которого при взаимодействии с молекулой I₂ подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке NH₂-группой. Окислительная ароматизация интермедиата **280** дает целевой продукт **276**.

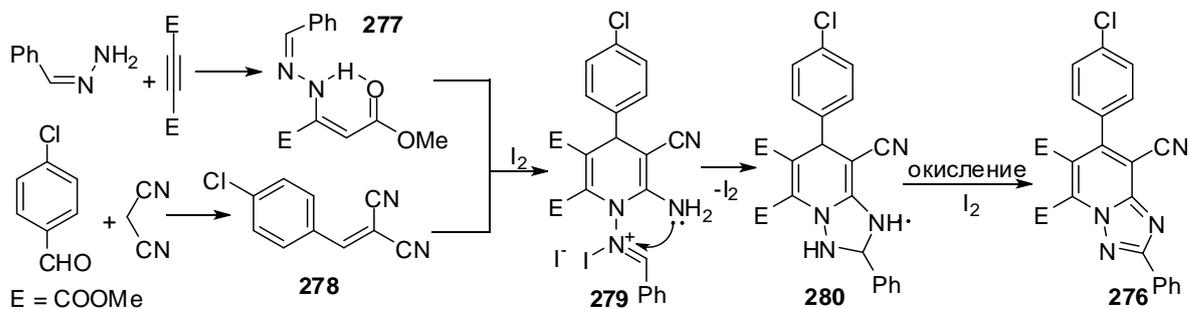


Схема 122.

Пятикомпонентный подход к синтезу производных N-арил-3-оксохромено[2,3-с]-пиразол-2(3H)-карботиоамидов **281** основан на реакции салициловых альдегидов с малонитрилом, гидразином, изотиоцианатами и водой (Схема 123).¹³⁷ Серия из семи желаемых гетероциклических соединений **281** была получена с выходами до 92%.

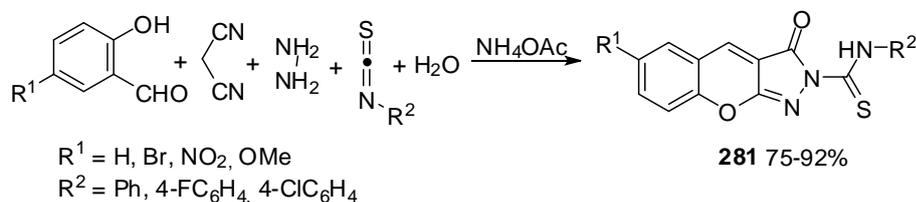


Схема 123.

Превращение включает конденсацию Кневенагеля салицилового альдегида и малонитрила, гетероциклизацию, реакцию с арилтиокарбазидом, полученным из изотиоцианата и гидразина, и гидролиз **285** с образованием продукта **281** (Схема 124).

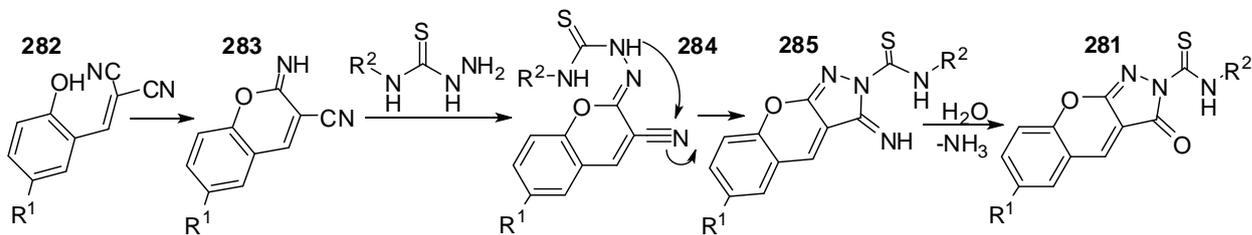


Схема 124.

Другие поликонденсированные гетероциклические соединения бензо[а]фталазино[2',3':1,2]пиразол[3,4-с]феназины **286** были синтезированы на основе пятикомпонентной реакции, катализируемой магнитными наночастицами Fe₃O₄ (Fe₃O₄ MNPs) (Схема 125).¹³⁸ Данный подход позволяет получить целевые продукты **286** с высокими выходами на основе доступных исходных соединений (75-86%).

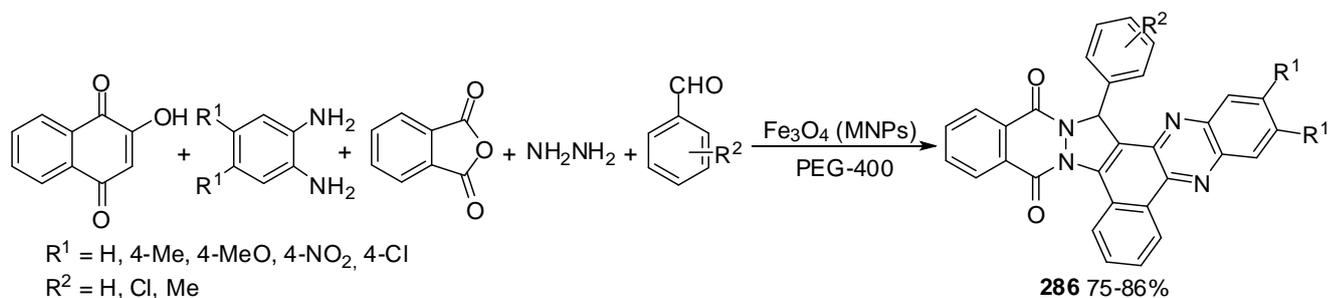


Схема 125.

Fe_3O_4 MNPs способствует конденсации 2-гидрокси-нафталин-1,4-диона с фенилендиамином, образующийся продукт **287** вступает в реакцию Кневенагеля с различными бензальдегидами, после чего присоединяет фталгидразид и претерпевает внутримолекулярную циклоконденсацию с образованием соединения **286** (Схема 126).

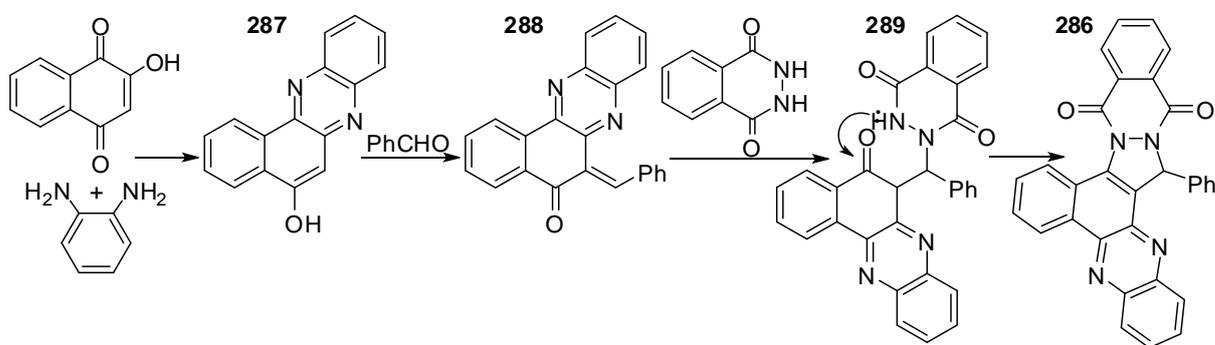


Схема 126.

Псевдопятикомпонентный вариант реакции Кневенагеля – аза-Дильса-Альдера был использован в синтезе спиропиридинов **290** (Схема 127).¹³⁹ Проведение реакции при воздействии микроволнового излучения в отсутствие растворителя позволяет получить желаемые продукты **290** с выходами до 85%.

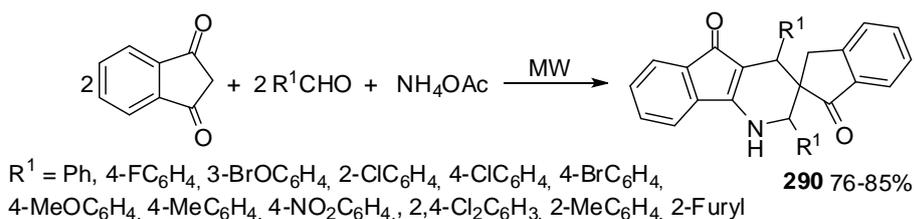


Схема 127.

Механизм процесса включает реакцию Кневенагеля между 1,3-индандионом и бензальдегидами с образованием непредельных кетонов **291**. Последовательность трансформаций завершают последующее превращение в имин **292** под действием ацетата аммония и реакция аза-Дильса-Альдера со второй молекулой непредельного кетона **292** (Схема 128). Стереохимия реакции не обсуждается.

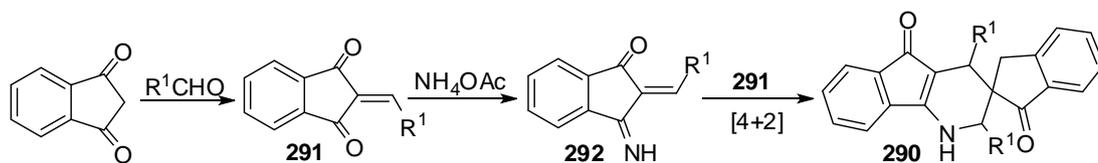


Схема 128.

2.1.6 Реакции циклоконденсации.

Псевдопятикомпонентный *one-pot* синтез бис[2-(арилимино)-1,3-тиазолидин-4-онов] **293** реализован при взаимодействии замещенных этилен- и пропилендиаминов, бензилизотиоциано и диалкилацетилендикарбоксилата в соотношении 1:2:2, при этом образовывались целевые продукты **293** с высокими выходами (80-85%). (Схема 129).¹⁴⁰

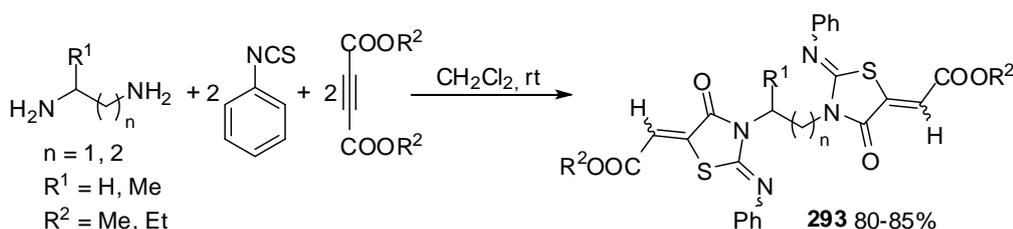


Схема 129.

Схема превращения подразумевает взаимодействие алифатического диамина с двумя молекулами бензилизотиоцианата с образованием бис-тиомочевины **294**, которая превращается в интермедиат **295** под действием диалкилацетилендикарбоксилата (Схема 130). Заключительной стадией является внутримолекулярная циклизация **295**, в результате чего получают целевые бис[2-(арилимино)-1,3-тиазолидин-4-оны] **293**.

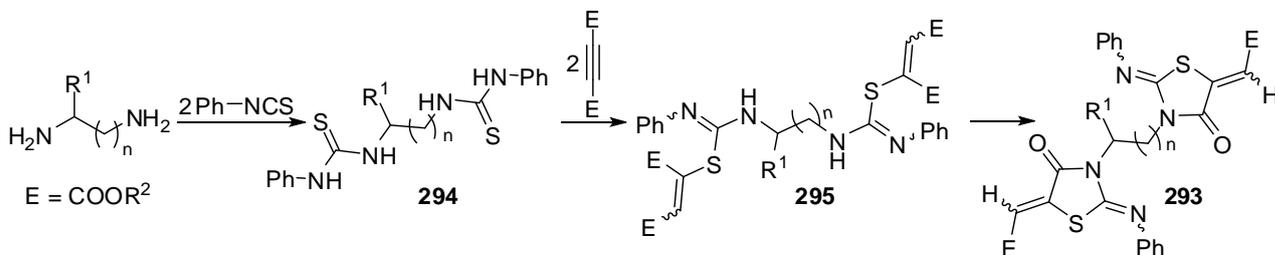


Схема 130.

Псевдопятикомпонентная циклоконденсация изатинового ангидрида, замещенных бензальдегидов и диаминов протекает в присутствии алюмокалиевых квасцов (Схема 131).¹⁴¹ Использование широкого спектра замещенных бензальдегидов, этилендиамина, 1,4-фенилендиамина и 1,6-гександиамина позволило получить серию из 18 целевых бисдигидрохиназолинонов **296** с выходами до 96%. Антиоксидантные, противоопухолевые и электрохимические свойства 1,4-фенилендиаминовых производных соединений **296** были изучены в работе.¹⁴²

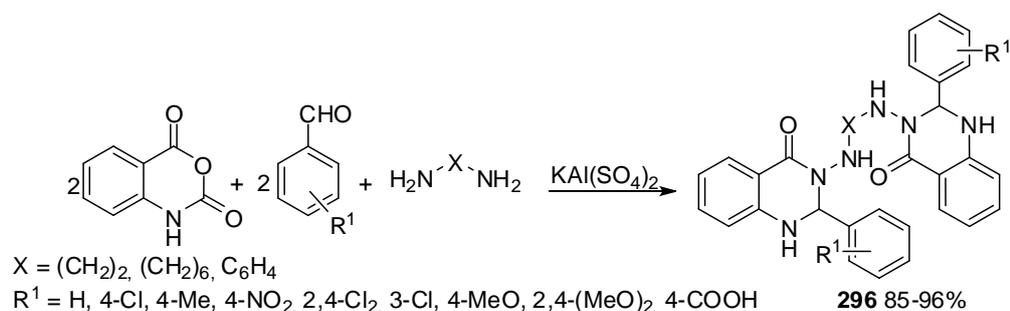


Схема 131.

Согласно схеме реакции на первой стадии из изатинового ангидрида и диамина получается диамид **297**, который вступает в реакцию с двумя эквивалентами бензальдегида, образуя диимин **298**. Внутримолекулярная циклизация **298** приводит к образованию целевого продукта **296** (Схема 132).

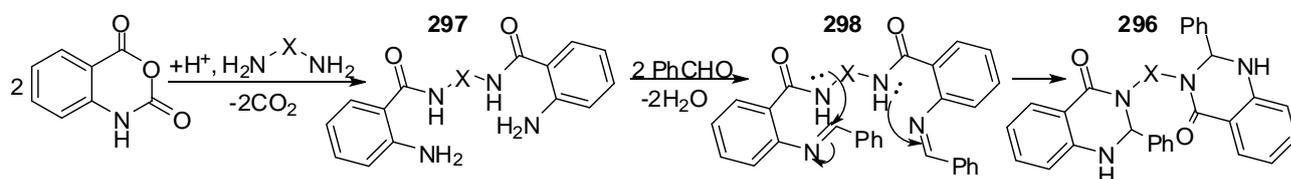


Схема 132.

Такой же подход был реализован в синтезе производных бис[спиро(хиназолин-оксиндололов)] **299** (Схема 133).¹⁴³ Использование в качестве карбонильной компоненты 5-замещенных изатинов позволяет получить спиро соединения **299** с выходами до 91%.

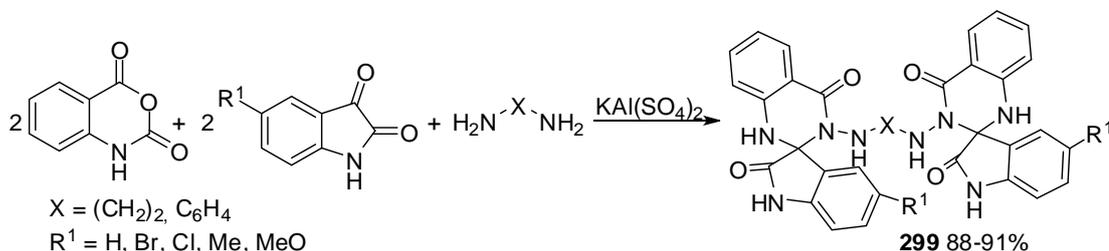


Схема 133.

Псевдопятикомпонентный *one-pot* подход к синтезу бисфурамов **300** был продемонстрирован при взаимодействии одного эквивалента диамина, двух эквивалентов diketena и двух эквивалентов дибензоилацетилена (Схема 134).¹⁴⁴ Желаемые бисфурамы **300** были выделены с выходами до 90%.

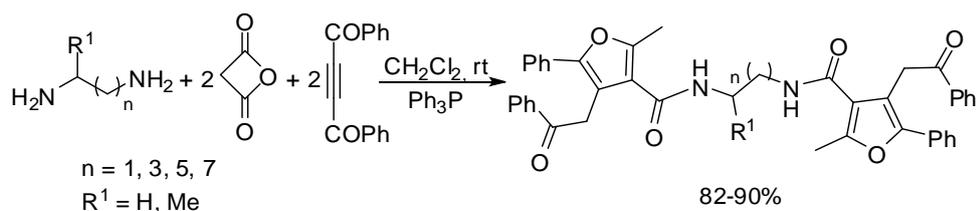
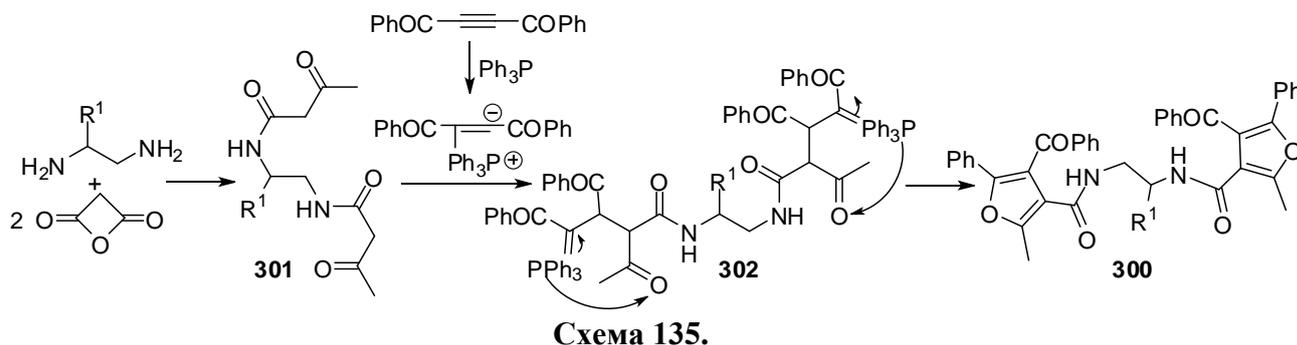
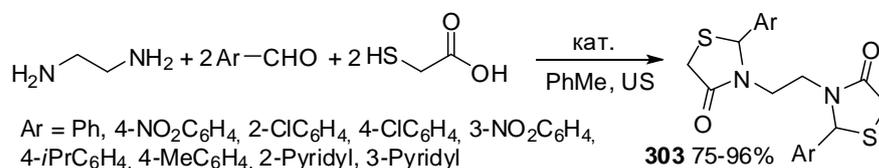


Схема 134.

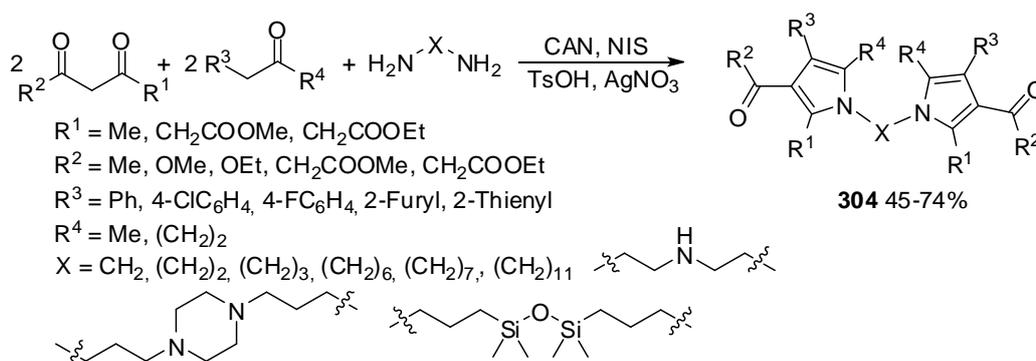
Механизм превращения включает образование диоксобутанамида **301**, присоединение бетаина, полученного из трифенилфосфина и дибензоилацетилена, и гетероциклизацию с образованием конечного продукта **300** (Схема 135).



Циклоконденсация диаминов с арилкарбальдегидами и 2-меркаптоуксусной кислотой была реализована в псевдопятикомпонентном варианте (Схема 136).^{145,146} Использование в качестве катализаторов нанокolloидных полиэдрических олигомерных силсесквиоксанов и наноразмерных частиц $\text{CdZr}_4(\text{PO}_4)_6$ позволяет повысить выходы бистиазолидинонов **303** до 96% в сравнении с некаталитическим вариантом (без катализатора выходы не превышали 34%). Такой процесс включает нуклеофильное присоединение 2-меркаптоуксусной кислоты к диимину и последующую внутримолекулярную лактамизацию.



Метод получения симметричных молекул **304**, содержащих два пиррольных фрагмента, был продемонстрирован в работе (Схема 137).¹⁴⁷ Конденсация между кетонами, ди- или трикетонами и диаминами в присутствии церий-аммоний нитрата (CAN), *N*-иодсукцинимиды (NIS), пара-толуолсульфо кислоты и нитрата серебра позволила получить широкое разнообразие бис-пирролов **304** с выходами до 74%.



В таком процессе параллельно протекают две реакции: присоединение двух молекул дикетона к диамину с образованием енамина **305**, а также йодирование кетона под действием NIS (Схема 138). После конденсации молекул **305** и **306** получается целевое соединение **304**.

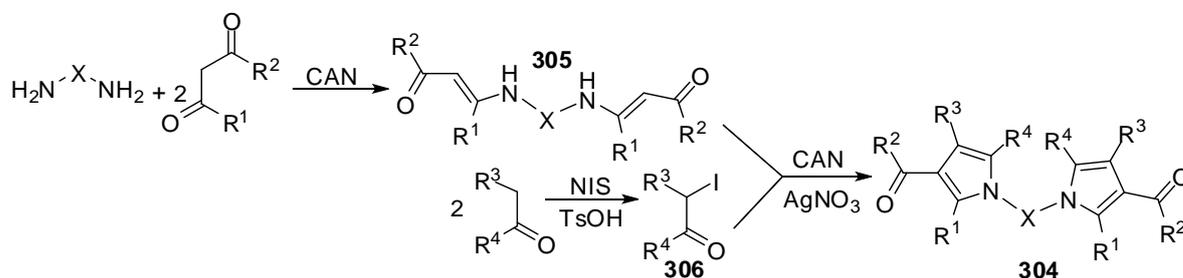


Схема 138.

Удобный метод синтеза бис-пиримидинов **307** базируется на псевдопятикомпонентной гетероциклизации и шивке образующихся пиримидиновых циклов (Схема 139).¹⁴⁸ Смесь одного эквивалента дибромалканов, двух эквивалентов ацетоуксусного эфира и двух эквивалентов бензамидина подвергалась ультразвуковому воздействию, в результате чего продукты были выделены с выходами (71-89%).

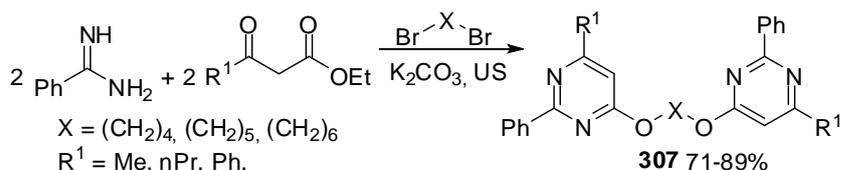


Схема 139.

Синтез замещенных терпирролов **308** был осуществлен на основе реакции между пирролом, β -енаминокарбонильными соединениями и арилглиоксалями в соотношении 1:2:2 с использованием бромиды железа (III) (Схема 140).¹⁴⁹ Псевдопятикомпонентное превращение приводит к образованию целевых гетероциклов **308** с выходами до 95%.

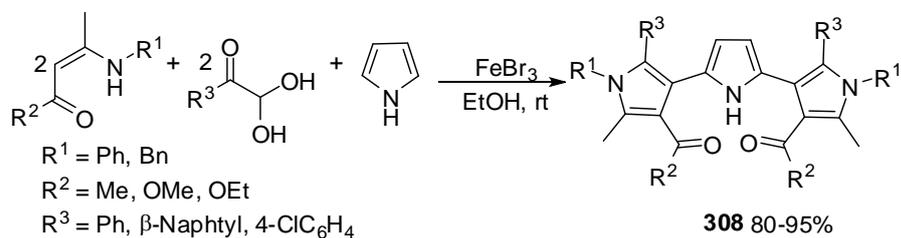


Схема 140.

Предполагаемый механизм включает алкилирование пиррола двумя эквивалентами арилглиоксаля в присутствии FeBr_3 , отщепление молекулы воды, промотируемое тем же FeBr_3 , присоединение енаминона с образованием интермедиата **311** и циклизацию с образованием бипиррола **312** (Схема 141). Повторение последовательности превращений между бипирролом **312** и енаминоном приводит к получению продукта **308**.

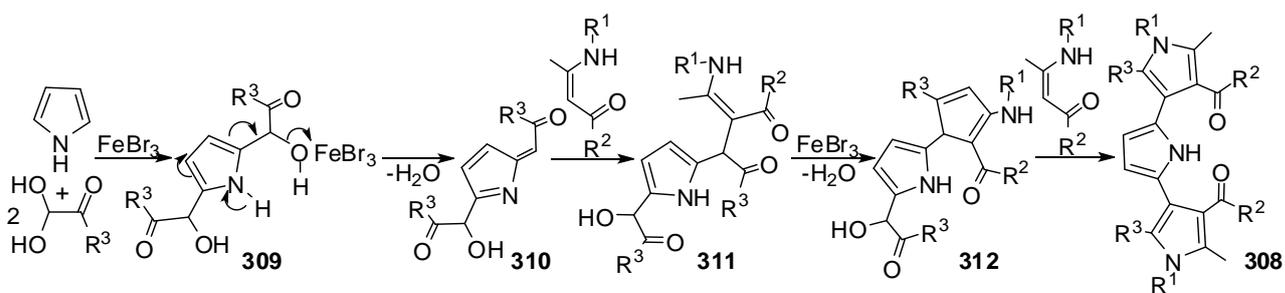


Схема 141.

2.1.7. Тандемные превращения, включающие реакцию Соногаширы

Псевдопятикомпонентный *one-pot* процесс, включающий реакцию Соногаширы, была применена для синтеза олиготиофенов **313** (Схема 142).¹⁵⁰ При использовании тиофен-2,5-дикарбоилдихлорида, ароилацетилен и этил-2-меркаптоацетата в качестве исходных соединений были получены β,β' -олиготиофены **313** с выходами до 84%.

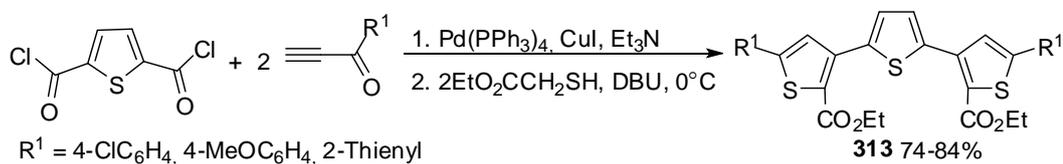


Схема 142.

Описанный подход представляет собой последовательность превращений реакция Соногаширы- синтез тиофенов по Фиссельману согласно следующему механизму (Схема 143). На первой стадии происходит кросс-сочетание тиофен-2,5-дикарбоилдихлорида с двумя эквивалентами ароилацетилен в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-CuI-Et}_3\text{N}$, в результате чего образуются дикетоны ацетиленового ряда **314**. Последующее присоединение по Михаэлю двух молекул этил-2-меркаптоацетата и внутримолекулярная альдольная конденсация приводят к целевым олиготиофенам **313**.

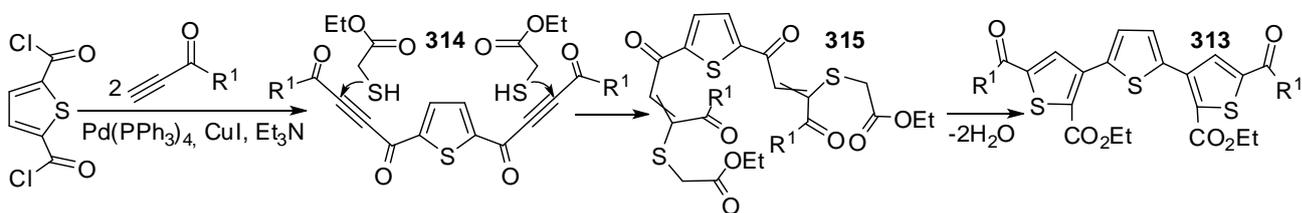


Схема 143.

Псевдопятикомпонентная комбинация реакций Соногаширы-Фиссельмана была модифицирована для синтеза α,α' -олиготиофенов **316** и других олигоариллов **317** и **318** (Схема 144).¹⁵¹ Для получения α,α' -дизамещенных тиофенов **316** использовался 2,5-диэтинилтиофен, в результате чего целевые продукты **316** были выделены с выходами от 47 до 84%, в то время как соединения с *para*-фениленовым мостиком **317** и **318** получались с выходами до 79%.

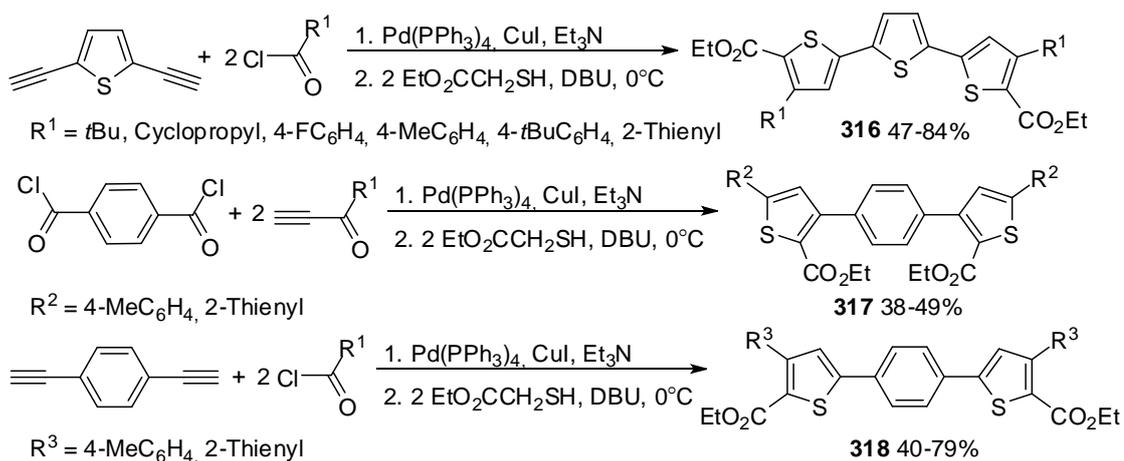


Схема 144.

Другой подход к синтезу политиофенов и других полиарильных соединений **319** позволяет синтезировать 2,5-ди(гетеро)арилтиофены из доступных реагентов в одну стадию (Схема 145).¹⁵² Тандем реакций Соногаширы-Глазера - гетероциклизация открывает доступ к олигоарильным соединениям **319** с умеренными и высокими выходами (31-72%), однако реакция с 3-йодиндолом дает целевой продукт с выходом всего 8%.

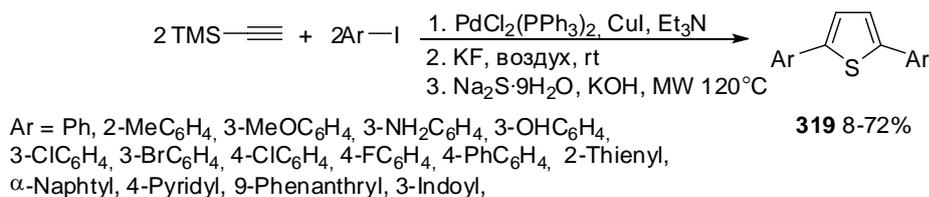


Схема 145.

Реакция представляет собой трехстадийный *one-pot* процесс, механизм которого можно описать следующим образом (Схема 146). На первой стадии протекает кросс-сочетание триметилсилилацетилена и (гетеро)арилиодида в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₄/CuI/Et₃N с образованием алкина **320**. После удаления TMS-защитной группы фторид-ионом получается терминальный алкин **322**, который в присутствии иодида меди (I) и кислорода воздуха претерпевает окислительное сочетание по Глазеру и превращается в диин **323**. После присоединения гидросульфид-иона образовавшийся непредельный тион **324** циклизуется, в результате чего получается продукт **319**.

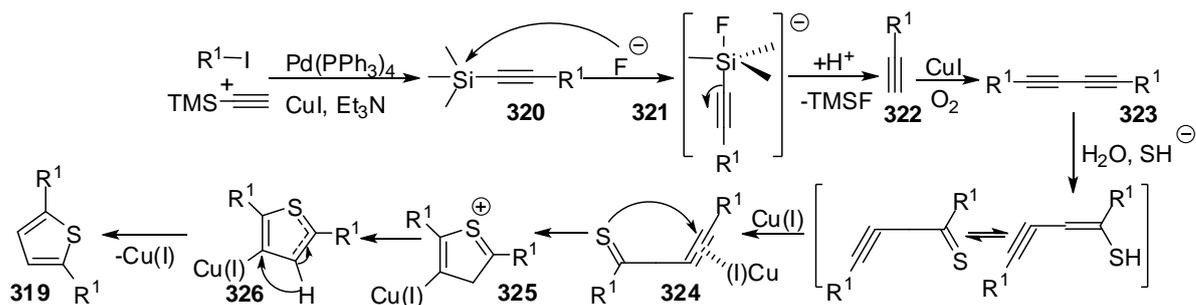


Схема 146.

Интересно, что при попытке адаптировать описанный метод для синтеза 2,3,5-замещенных тиофенов путем замены сульфида натрия на тиол, наблюдалось образование изомерного 3-(гетеро)арилметил-2,5-ди(гетеро)арилзамещенного тиофена **327** (Схема 147).¹⁵³ Замещенные тиофены были выделены с выходами до 74%.

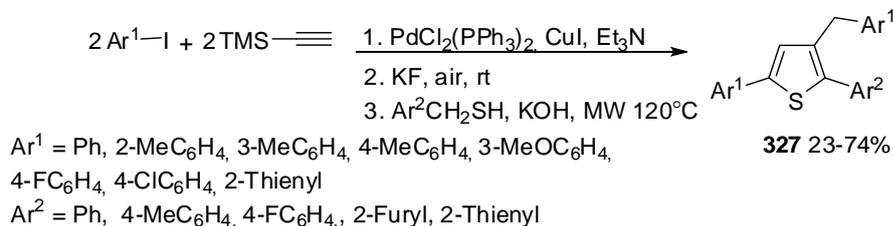


Схема 147.

Присоединение тиол-иона к бутадиину должно давать региоизомер с наибольшей резонансной стабилизацией аниона, в данном случае соотношение *E/Z* изомеров составляет 1:2. Известно, что *E*-изомер полностью превращается в *Z* под действием непрямого дневного света в течение примерно 1 года. Поскольку в силу стерических причин подвергаться циклизации с образованием тиофена может только *Z*-изомер, предполагается, что микроволновое воздействие существенно ускоряет изомеризацию. (Схема 148).¹⁵⁴

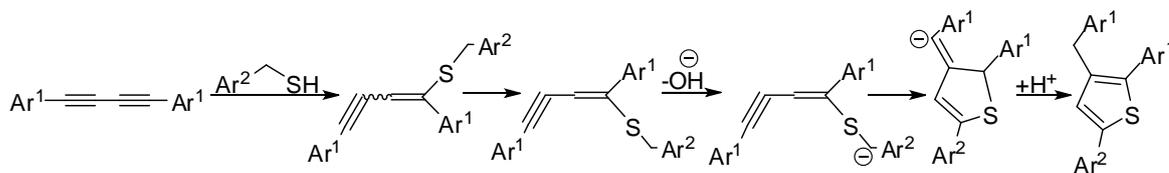


Схема 148.

Вышеописанный подход к синтезу 2,5-ди(гетеро)арилтиофенов был адаптирован для синтеза 2,5-ди(гетеро)арилфуранов **328** (Схема 149).¹⁵⁵ Псевдопятikomпонентная реакция Соногаширы-Глазеро-циклизации позволила получить целевые 2,5-ди(гетеро)арилфураны **328** с умеренными и хорошими выходами (19-65%).

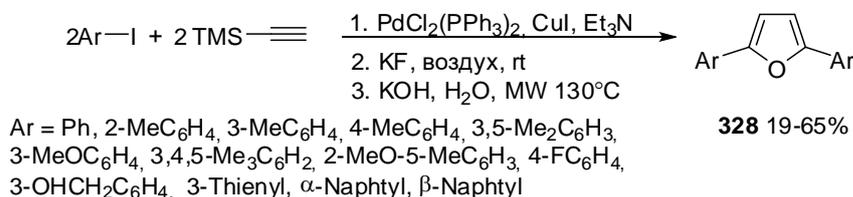


Схема 149.

Синтез производных 3-пирролидин- и 3-пиперидинвинилхиноксалинов **329** при помощи пятikomпонентного тандемного процесса, включающего реакцию Соногаширы, был описан в работе (Схема 150).¹⁵⁶ Реакция представляет собой сложный *one-pot* процесс, в котором исходными субстратами могут выступать гетероциклические соединения и арилглиоксилиевые кислоты. На первой стадии исходные субстраты

превращаются в хлорангидриды под действием оксалил хлорида, после чего последовательно вводятся в медь-катализируемую реакцию Соногаширы, а затем в реакцию циклоконденсации с 1,2-диаминоареном. К образовавшемуся 3-этинилхиноксалину **330** прибавляют пирролидин либо пиперидин, после чего выделяют целевые продукты **329** с выходами от 25 до 85%.

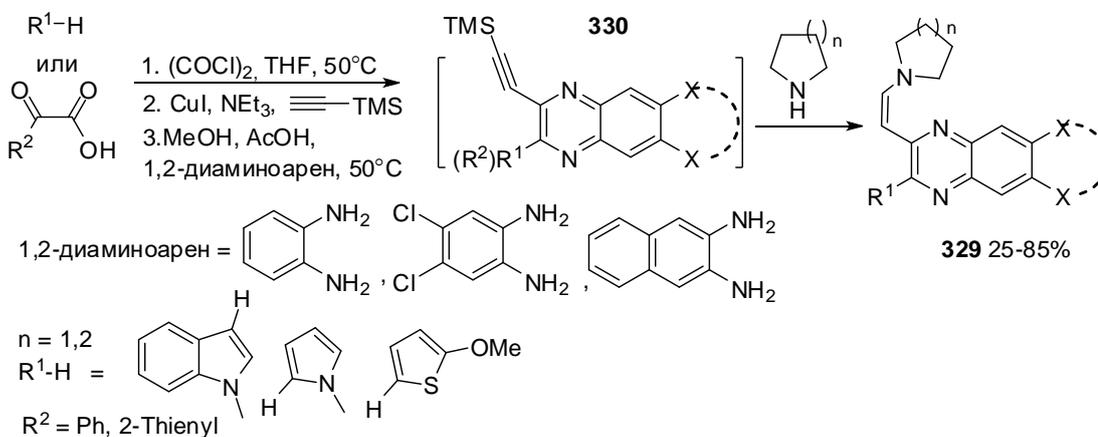


Схема 150.

2.1.8. Другие реакции.

2.1.8.1. Реакции A³-сочетания.

Псевдопятикомпонентный подход к получению биспропаргиламинов **331** был продемонстрирован в работе (Схема 151).¹⁵⁷ Реакция между первичным амином, формальдегидом и терминальным алкином проводилась в водной среде с использованием рутений-медного катализатора. Таким образом, удалось получить ряд N-замещенных биспропаргиламинов **331** преимущественно с умеренными и высокими выходами (45-84%). Неудовлетворительный результат для метиламина (15%) связан с его летучестью.

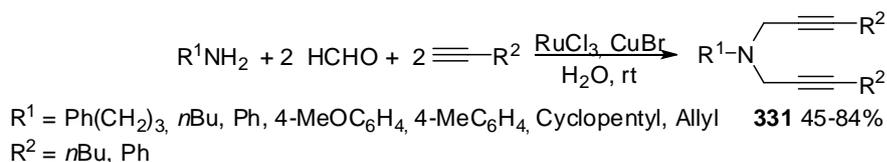


Схема 151.

Механизм реакции включает образование иминиевой соли **332**, к которой затем присоединяется комплекс ацетилена с медью (I), с образованием пропаргилацетилена **333** (Схема 152). После этого интермедиат **333** взаимодействует со вторым эквивалентом формальдегида и медь-ацетиленового комплекса.

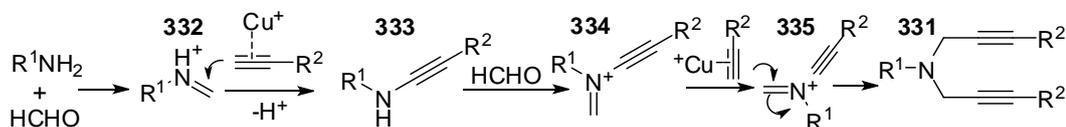


Схема 152.

Для получения биологически активных соединений в качестве субстратов в псевдопятикомпонентной реакции A³-сочетания использовались эфиры глицина и широкий круг альдегидов (Схема 153).¹⁵⁸ Целевые биспропаргиламины **336** были получены с выходами до 86%. Кроме того, в случае *para*-метил- и *para*-хлорбензальдегидов реакция оказалась диастереоселективной и соотношение диастереомеров составило 88:12 и 72:28.

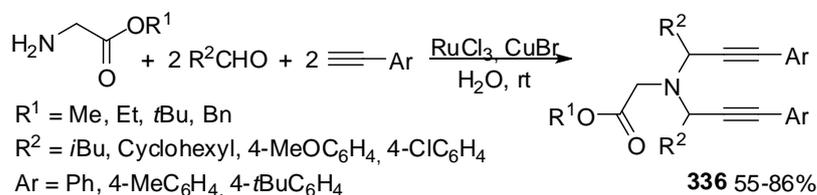


Схема 153. Синтез биспропаргиламинов.

Аналогичный подход лег в основу синтеза иодметиленоксазолидин-2-иминов **337** (Схема 154).¹⁵⁹ Для этого была разработана *one-pot* процедура, в которой сначала осуществлялась реакция A³-сочетания, катализируемая CuI. Затем реакционную смесь последовательно обрабатывали изоцианатом и смесью молекулярного иода с карбонатом натрия. Такой подход позволяет получить необходимые производные гетероциклов **337** с умеренными и высокими выходами (30-80%).

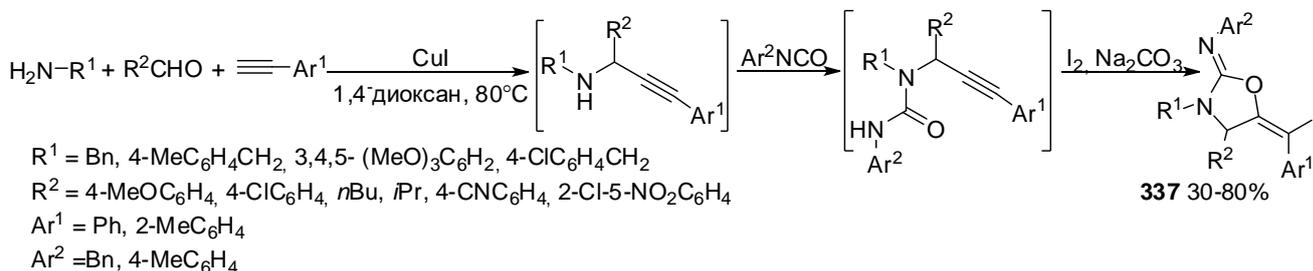


Схема 154.

2.1.8.2. Палладий-катализируемые реакции.

Палладий (0)-катализируемый синтез *Z,Z*-бисаллиламинов **338** был предложен в работе (Схема 155).¹⁶⁰ Ряд алленовых производных тимина, ксантина и хиназолинона, а также широкий спектр арилиодидов был введен в реакцию с тартратом аммония, как источником аммиака. В результате чего были получены *Z,Z*-бисаллиламины **338** с выходами вплоть до количественных (52-99%).

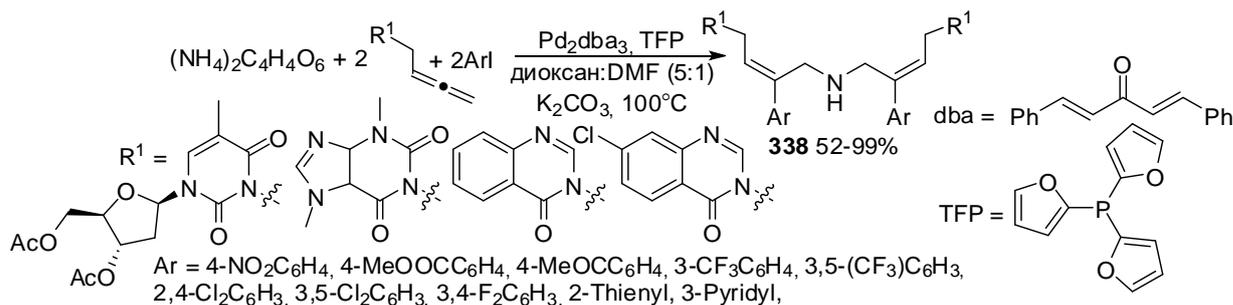


Схема 155.

Каталитический цикл процесса приведен на Схеме 156. Палладийорганическое соединение после присоединения к аллену **339** образует π -комплекс **340**, который взаимодействует с аммиаком, давая аллиламин **341**, присоединяющий второй эквивалент **340**.

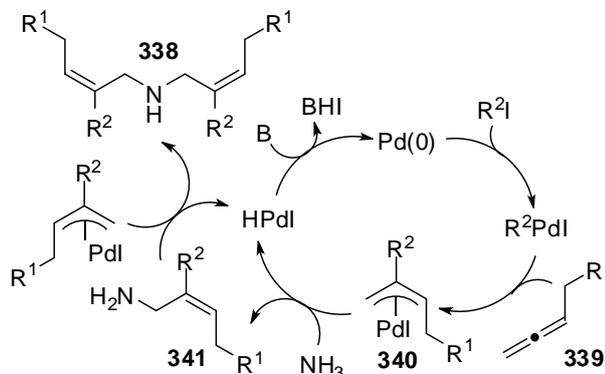


Схема 156.

В подобном превращении вместо аммиака возможно использование СН-кислот (Схема 157).¹⁶¹ Синтез α -замещенных стиролов **342** был осуществлен из *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты, аллена и арилиодидов. Желаемые продукты **342** были получены с высокими выходами (89-96%).

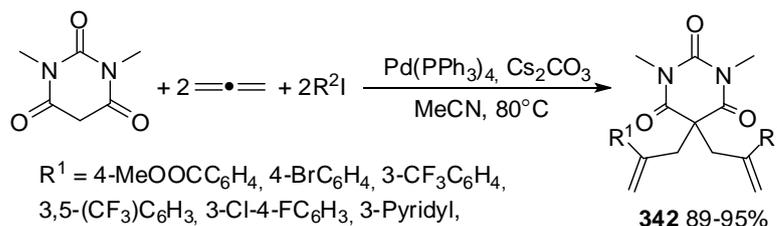


Схема 157.

2.1.8.3. Реакции аза-енового типа.

Пятикомпонентный способ получения октагидрохиназолин-5-онов **343** был реализован на основе реакции между димедоном, двумя разными аминами, бензальдегидом и формальдегидом в очень мягких условиях (30 мольных % мочевины в качестве катализатора, 2 эквивалента уксусной кислоты, водная среда, комнатная температура) (Схема 158).¹⁶² Этот метод позволяет получить целевые соединения **343** с выходами до 84%.

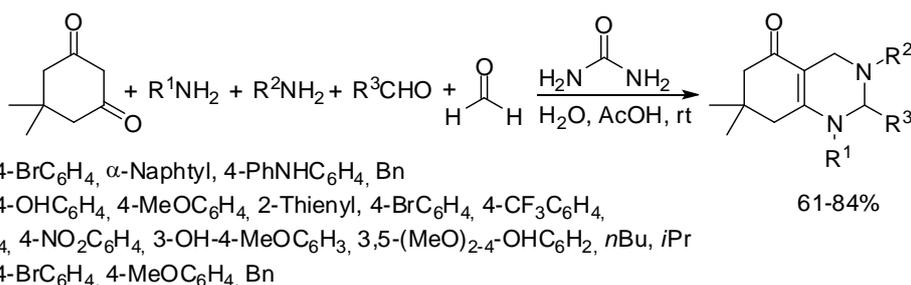


Схема 158.

На первой стадии этого процесса происходит конденсация димедона с первичным амином с образованием имида **344**, который после таутомеризации вступает в реакцию аза-енового типа с имином, полученным из формальдегида и другого амина, после чего получается диаминокетон **345** (Схема 159). Авторы настаивают, что данное превращение включает именно реакцию аза-енового типа нежели реакцию Манниха, поскольку в условиях постадийного синтеза при замене первичного амина на вторичный продукт реакции Манниха не образовывался бы, в то время как экспериментально было зафиксировано образование продукта **345** со вторичными аминами. Затем происходит нуклеофильное присоединение соединения **345** к бензальдегиду, таутомеризация и внутримолекулярная конденсация с элиминированием молекулы воды.

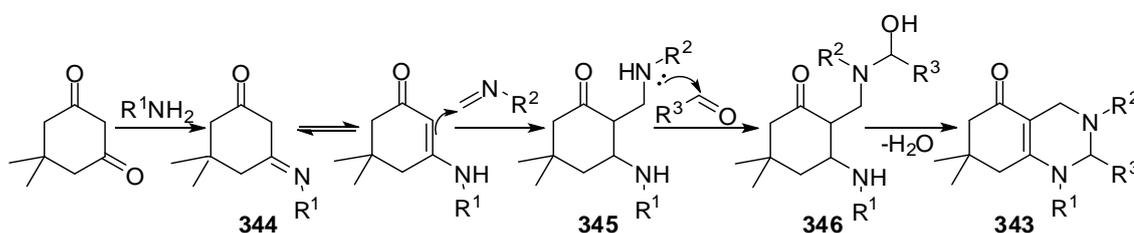


Схема 159.

Аналогичная пятикомпонентная реакция была реализована для синтеза тетрагидропиримидинов **347** (Схема 160).¹⁶³ При использовании диалкил ацетилендикарбоксилатов, ароматических аминов и бензальдегидов в качестве исходных соединений в присутствии мочевины удалось получить серию из 23 целевых гетероциклов **347** с умеренными и высокими выходами (21-63%). Предполагаемый механизм такого процесса повторяет вышеописанный с той лишь разницей, что енаминная компонента синтезируется присоединением амина к ацетилендикарбоксилату.

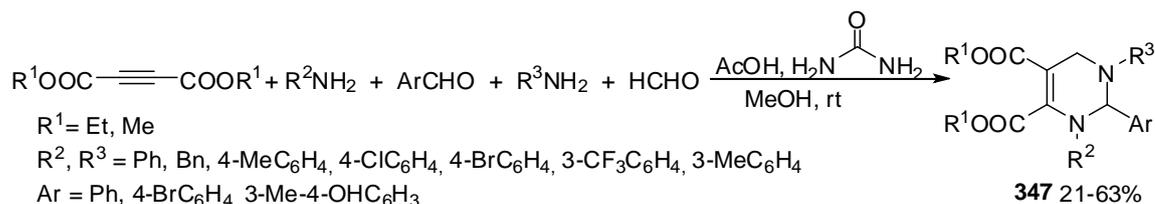


Схема 160.

2.1.8.4. Реакция нуклеофильного присоединения

Пятикомпонентный *one-pot* подход был применен для синтеза нерацемических сульфениминов **348** (Схема 161).¹⁶⁴ Для этого хиральное производное оксатиазолидинооксида последовательно обрабатывали мезитилмагнийбромидом и литийгексаметилдисилазидом при $-78^\circ C$, после этого реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и прибавляли альдегид и реактив Гриньяра. Такой метод

существенно ускоряет процесс синтеза и позволяет получать сульфинимины с выходами до 58% и очень высокой диастереомерной чистотой.

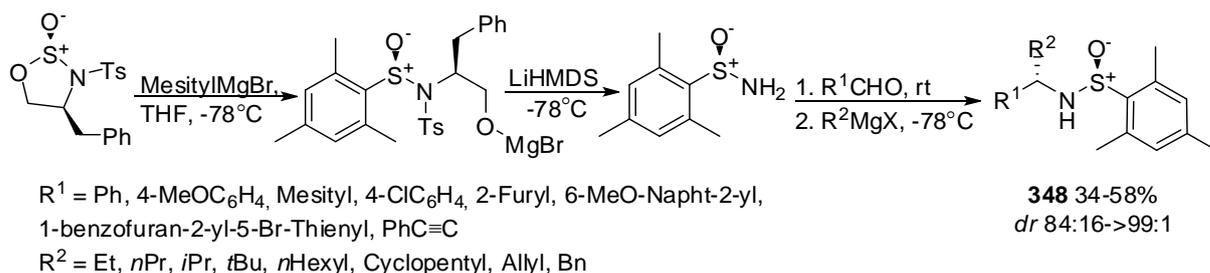


Схема 161.

2.2. Шестикомпонентные реакции

2.2.1. Реакции с изонитрилами.

Шестикомпонентный вариант реакции Уги с использованием солей аммония в качестве аминной компоненты был описан в работе (Схема 162).¹⁶⁵ Несмотря на относительно умеренные выходы (17-64%) и неэффективность реакции с *пара*-толилуксусной и трифторуксусной кислотами, целевой диамид **349** был получен даже для стерически нагруженных альдегидов, таких как изобутиральдегид.

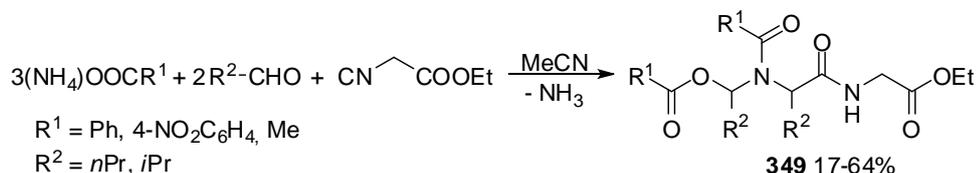


Схема 162.

Несмотря на то, что классическим растворителем в реакции Уги является метанол, авторы остановили свой выбор на апротонном ацетонитриле, так как наблюдался побочный процесс - образование соединения **352** (Схема 163). После варьирования растворителя на основании полученных экспериментальных результатов была предложена следующая схема механизма. Очевидно, что имин **350**, полученный на первой стадии не вступает в конденсацию Уги напрямую, а реагирует с нуклеофильным метанолом или карбоксилатом. Образовавшийся интермедиат «полуаминального» типа, такой как **IV** взаимодействует со вторым эквивалентом альдегида давая интермедиаты **351** и **353**. После этого протекает реакция Уги, приводя к продуктам **352** и **349**.

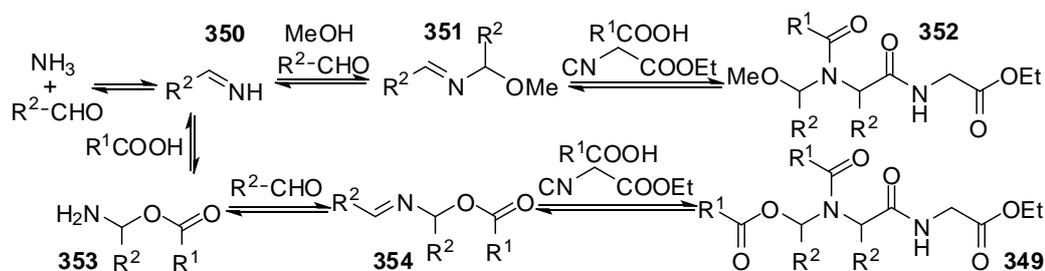


Схема 163.

Тандемная шестикомпонентная реакция Петасиса-Уги была использована для получения дипептидов **355** (Схема 164).^{166,167} Твердофазный синтез с использованием в реакции Уги иммобилизованных на смоле аминов или изонитрилов открывает путь к синтезу NH-диамидов **355** с выходами 30-73%.¹⁶⁸

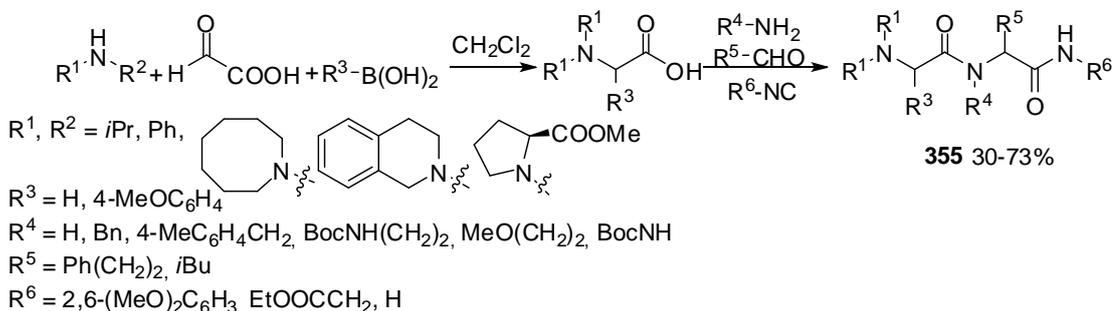


Схема 164.

Механизм включает атаку иминиевого катиона **356** боронатом, после чего образуется бифункциональное промежуточное соединение **357** (Схема 165). Реакция Уги II по карбоксильной группе позволяет получить продукт **355**.

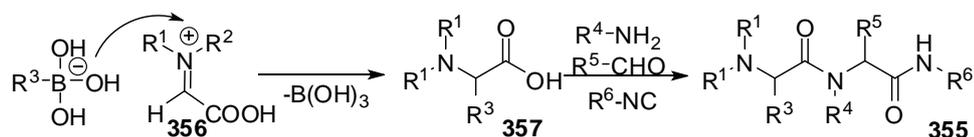


Схема 165.

Синтез псевдопептидов **358**, содержащих фрагмент роданина (4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазина), был реализован на основе реакции Уги (Схема 166).¹⁶⁹ Реакция проводилась в водной среде под действием ультразвука, в результате чего удалось получить целевые продукты с выходами до 85%.

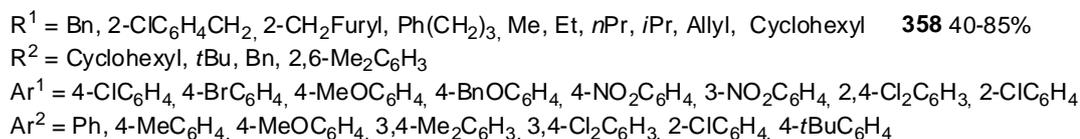
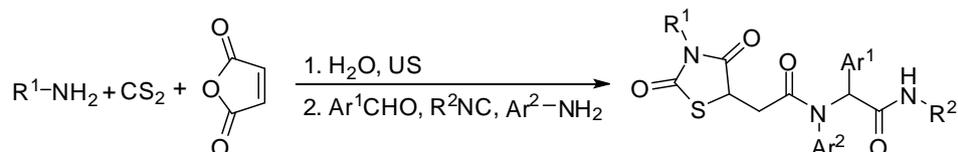


Схема 166.

Механизм такого процесса включает образование кислоты **359** из первичного амина и дисульфида (Схема 167). Затем происходит присоединение по Михаэлю образовавшегося *in situ* аддукта **360** малеинового ангидрида и **359**, который претерпевает внутримолекулярное образование амидной связи путем нуклеофильной атаки азотом ангидридной группы и превращается в роданин-5-карбоксикислоту **361**. После этого **361** вступает в классическую реакцию Уги и образуется конечный депсипептид **358**.

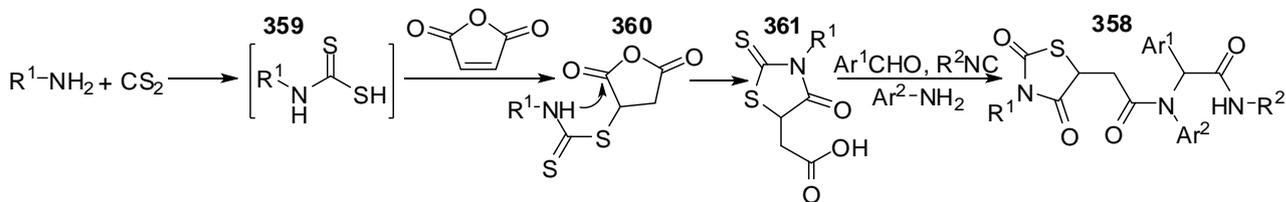


Схема 167.

Стереоселективный синтез 3-арилиден-2-оксиндолов **362** был продемонстрирован в работе (Схема 168).¹⁷⁰ Стабилизация за счет стекинговых взаимодействий между фенильными группами приводит к образованию *транс*-изомера **362** в качестве единственного продукта с высокими выходами (65-73%).

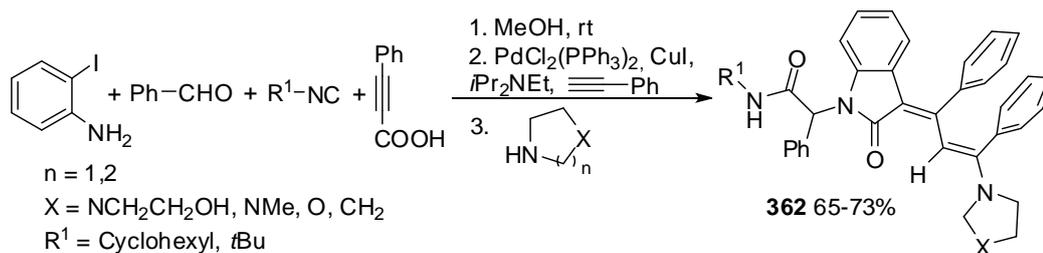


Схема 168.

На первой стадии происходит образование продукта реакции Уги **363**, который вступает в домино превращение - карбопалладирование и кросс-сочетание Соногаширы (Схема 169). Нуклеофильное присоединение вторичного амина по тройной связи дает продукт **362**.

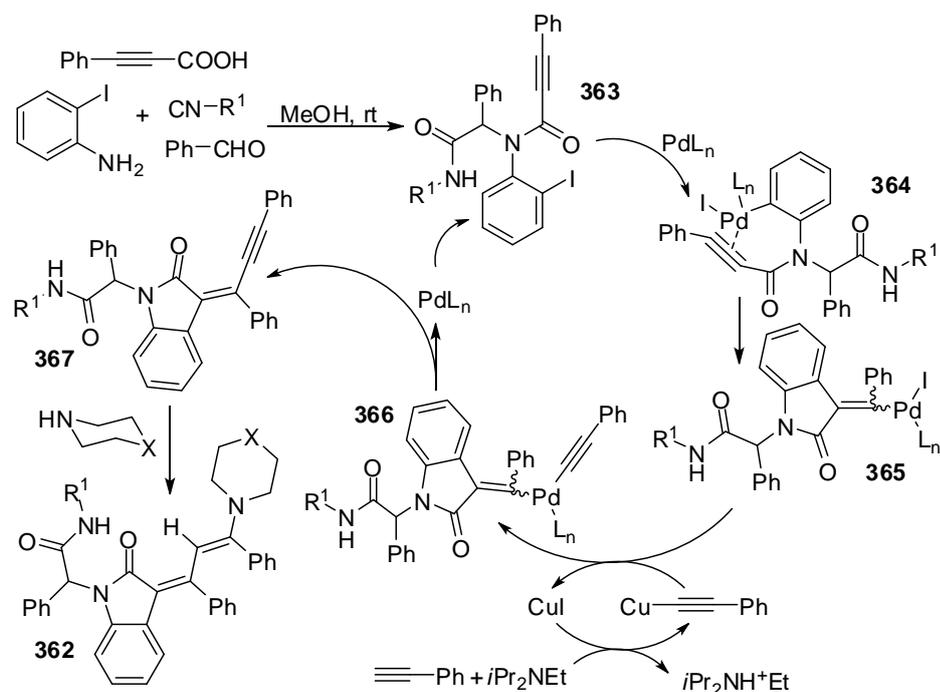


Схема 169.

Шестикомпонентное тандемное превращение, основанное на реакциях Кневенагеля – Уги - CuAAC было использовано для получения кумарин-3-карбоксамидов **368**, содержащих триазольный фрагмент (Схема 170).¹⁷¹ При использовании в качестве субстратов производных салицилового альдегида, пропаргил-салицилового альдегида, анилина, кислоты Мельдрума, изоцианида, а также алифатических и ароматических азидов удалось получить серию желаемых продуктов **368** с высокими выходами (81-92%).

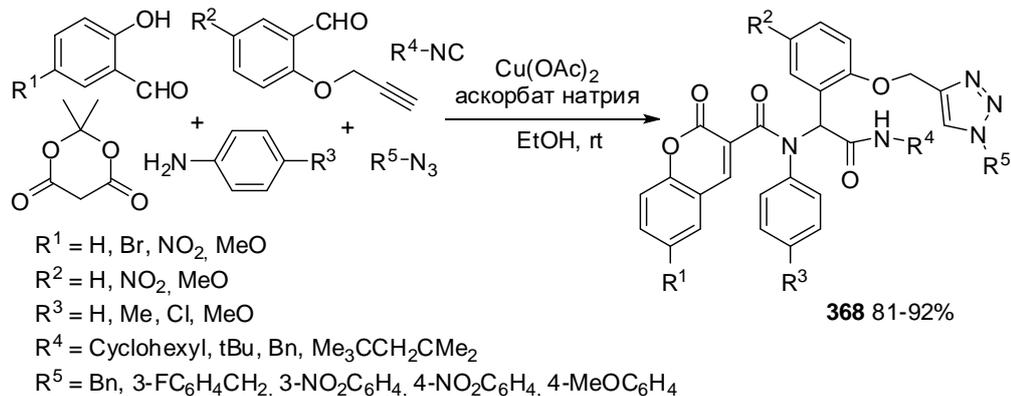


Схема 170.

Образующийся на первой стадии продукт реакции Кневенагеля салициловым альдегидом и кислотой Мельдрума **369** при отщеплении молекулы ацетона дает кислоту **370**, которая в условиях реакции Уги с анилином, О-пропаргилсалициловым альдегидом и изоцианидом превращается в диамид **371** (Схема 171). Затем алкиновая группа соединения **371** претерпевает 1,3-диполярное циклоприсоединение, давая конечный продукт **368**.

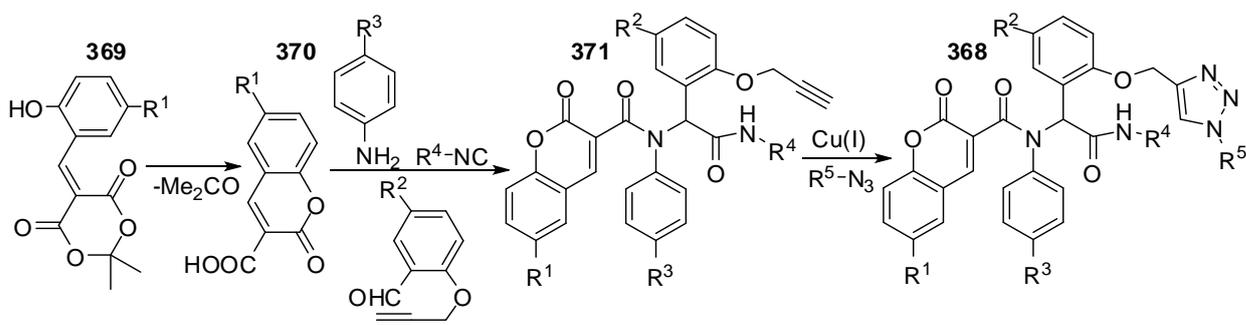


Схема 171.

В упомянутой ранее работе ⁶⁷ был предложен псевдощестькомпонентный синтез производных малонамидов **372** (Схема 172). Реакция между кислотой Мельдрума, арилкарбальдегидом, амином, изоцианидом и малононитрилом в соотношении 1:1:2:1:1 приводит к образованию диамидов **372** с умеренными и высокими выходами (33-80%).

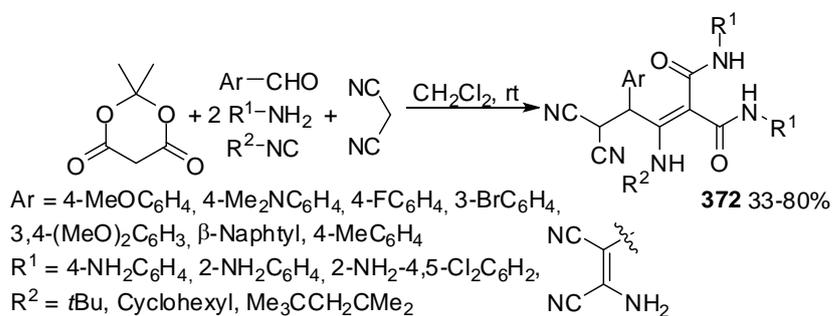


Схема 172.

Шестькомпонентная реакция азидо-Уги была модифицирована ¹⁷² для синтеза производных тетразол-спирохиназолинона **373** (выходы 55-70%) (Схема 173).

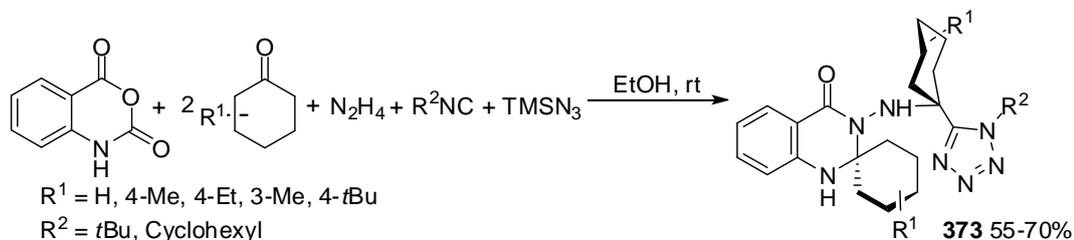


Схема 173.

Первая стадия превращения заключается в нуклеофильной атаке гидразином карбонильной группы изатинового ангидрида с последующим раскрытием цикла и декарбоксилированием, в результате чего образуется интермедиат **374**, который превращается в соединение **375**, одновременно содержащее в своей структуре фрагменты гидразона и иминиевой соли. Нуклеофильная атака иминной связи **375** амидным азотом гидразона приводит к образованию спироциклического аминаля **376**, который подвергается последовательной аксиальной нуклеофильной атаке изоцианидом и азидионом, и после внутримолекулярной циклизации превращается в продукт **373** (Схема 174).

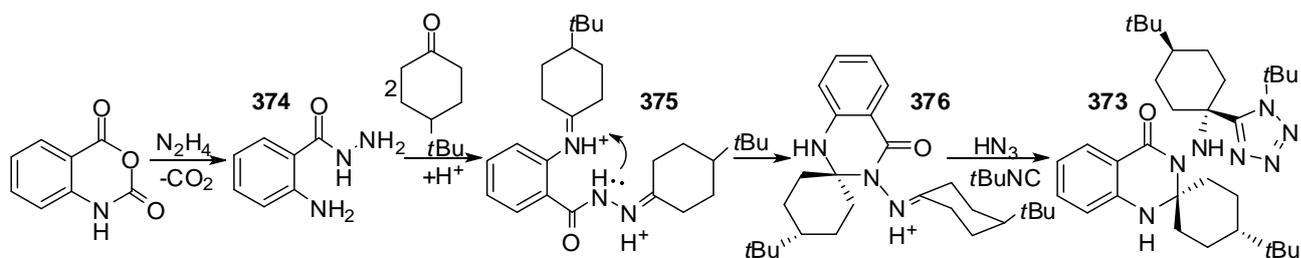


Схема 174.

Сочетание реакции азидо-Уги с другими многокомпонентными превращениями открывает доступ к разнообразным тетразолсодержащим соединениям. Взаимодействие между орто-аминобензойной кислотой, изомаляльным альдегидом, *tert*-бутилизоцианидом и азидоводородом в соотношении 1:2:2:1 включает реакцию азидо-Уги по аминогруппе и реакцию Пассерини по карбоксильной группе, в результате чего был выделен единственный продукт **377** с выходом 64% (Схема 175).¹⁷³ При введении в аналогичное превращение глицина в присутствии ионообменной смолы Dowex образуется 2,6-дикетопиперазин **378** с выходом 50%. Стереохимический аспект реакций не обсуждается.

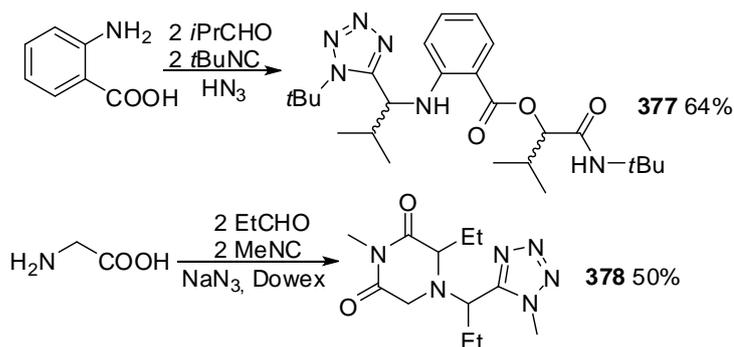


Схема 175.

Широкий спектр депсипептидов, содержащих дигидропиридиновый фрагмент **381**, был получен при помощи шестикомпонентного *one-pot* подхода (Схема 176).¹⁷⁴ Первая стадия подразумевает трехкомпонентную реакцию Хорнера-Уодсворда-Эммонса с образованием 1-азадиенового интермедиата **379**, который *in situ* реагирует с изоцианидом. Затем полученный дигидропиридинон-изоцианид **380** вступает в реакцию Пассерини, что позволяет выделить целевые продукты **381** с умеренными и высокими выходами (28-74%) с полной диастереоселективностью в пользу *цис*-изомера.

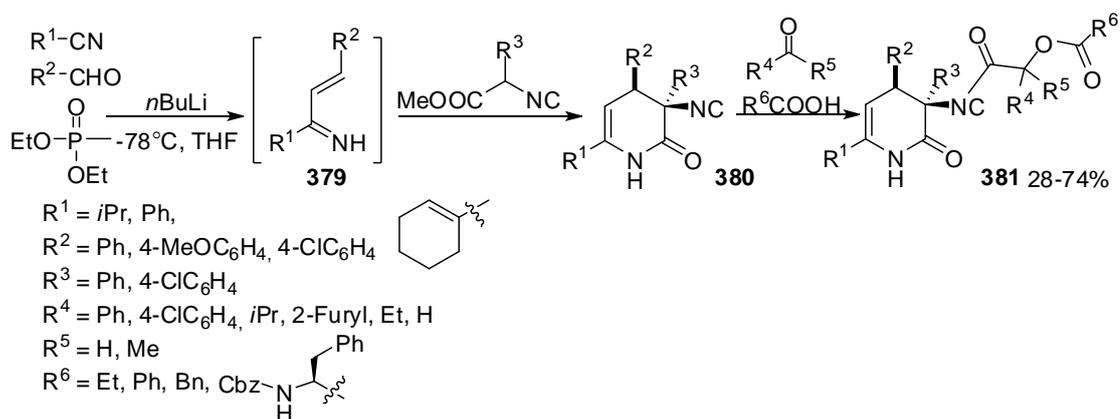


Схема 176.

Шестикомпонентная реакция Гребке-Блэкберна – Уги была использована для синтеза полифункциональных структур **382** и **383** (Схема 177).¹⁷⁵ В реакции был исследован широкий ряд субстратов, в результате чего целевые диамиды с гетероциклическим фрагментом **382** и **383** были выделены с выходами до 74%. Механизм превращения включает образование имина, присоединение изоцианида, сопровождающееся гетероциклизацией с образованием имидазольного фрагмента и реакцию Уги.

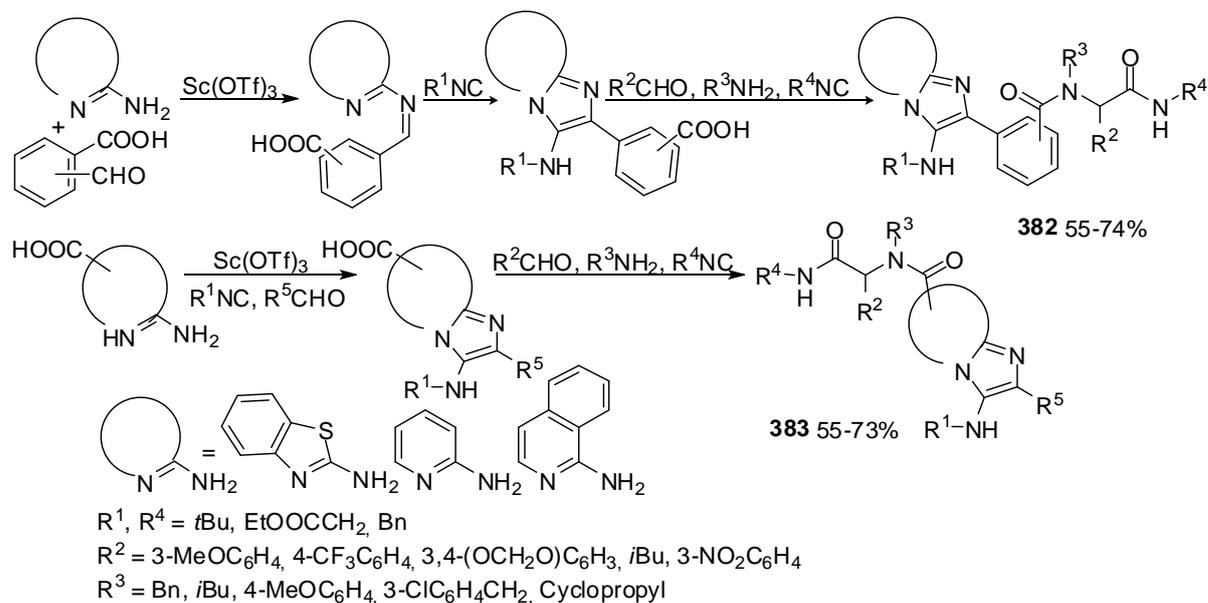


Схема 177.

Одностадийный синтез разнообразных макроциклических псевдопептидов **384** и **385** на основе псевдошестикомпонентной реакции Уги был осуществлен Весйоханом и соавторами (Схема 178).^{176,177,178} Использование диизоцианидов, диаминов и дикарбоновых кислот позволяет получить дипептидные макроциклы **384** и **385** с выходами до 51%. Спейсерами в бифункциональных реагентах могут служить алифатические, ароматические, гетероциклические фрагменты, а также остатки, содержащие стерановое ядро.

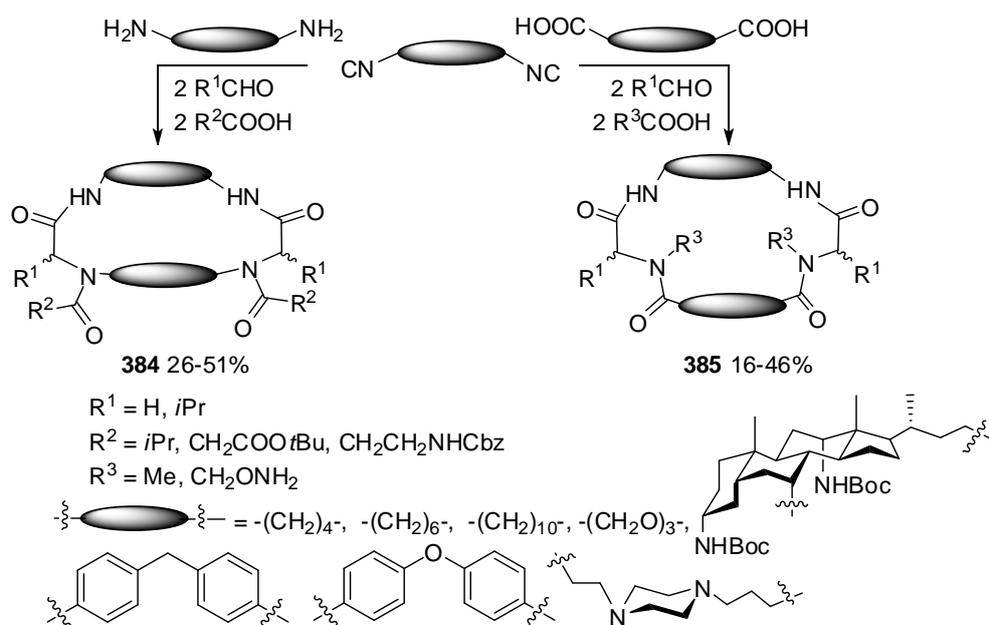


Схема 178.

При введении в аналогичную реакцию бифункциональных альдегидов реализуется псевдодвенадцатикомпонентное превращение и преимущественно образуются макроциклы **386** с размером цикла 24 атома (Схема 179).¹⁷⁹ Для повышения эффективности процесса авторы прибегли к темплатному синтезу и добавляли в реакционную смесь хлорид бария, таким образом, удалось повысить выход продуктов **386** с 2-21% до 23-61%.

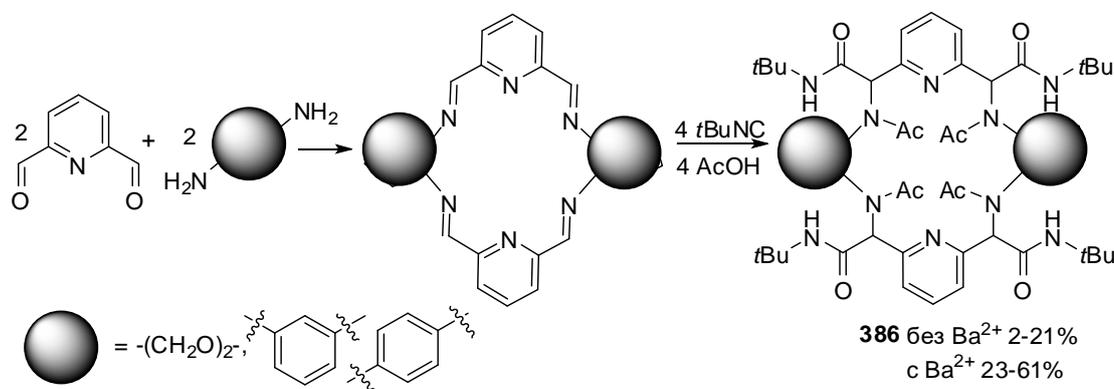


Схема 179.

Более сложные трехмерные структуры **387** могут быть получены при одновременном введении в реакционную смесь диизоцианида, диамина и дикарбоновой кислоты (Схема 180).¹⁸⁰ Такой подход позволяет получить каркасные макроциклы **387** с выходами до 49%.

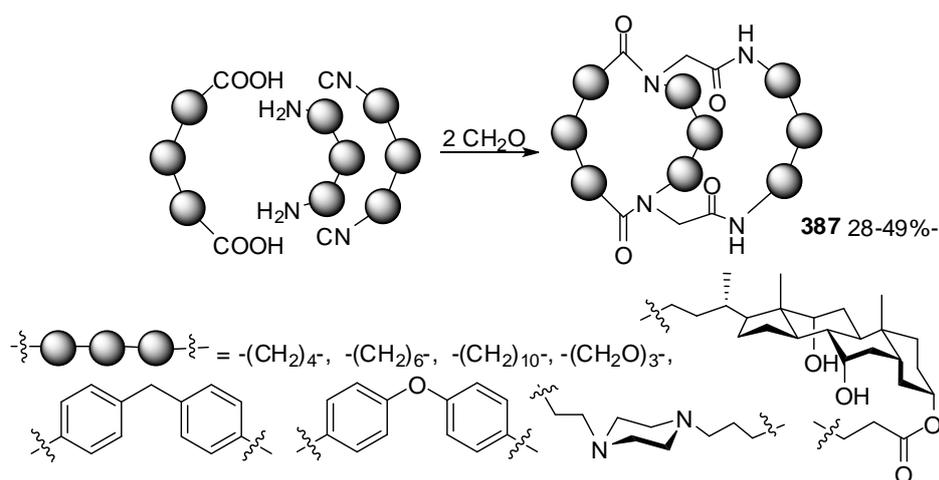


Схема 180.

2.2.2. Другие шестикомпонентные реакции

Псевдошестикомпонентная реакция Манниха катализируемая *L*-пролином была успешно применена для синтеза 1,3-диарил-5-спирогексангидропиримидинов **388** (Схема 181).¹⁸¹ Производные циклогексанона, анилина и формальдегид были введены в реакцию в соотношении 1:2:3, в результате чего были получены спироциклические продукты **388** с выходами до 80%.

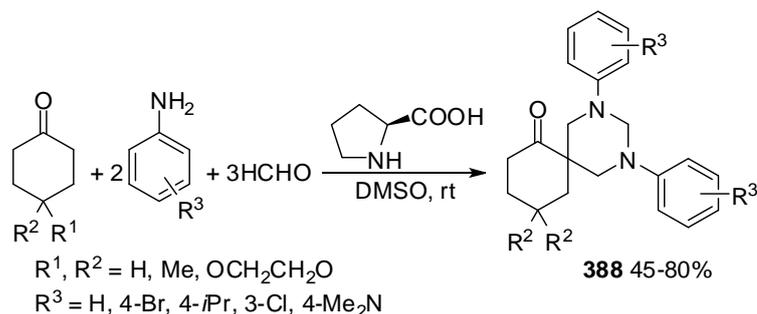


Схема 181.

Механизм процесса включает последовательные реакции α -аминометилирования по одному и тому же атому углерода с образованием 1,3-диамина **392**. Конденсация соединения **392** с формальдегидом дает конечный продукт **388** (Схема 182).

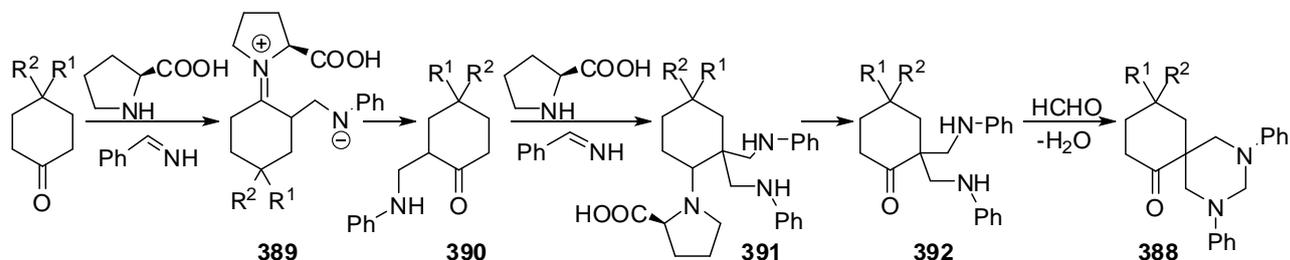


Схема 182.

Недавно при помощи псевдошестикомпонентной реакции типа Манниха были синтезированы более сложные структуры на основе спиропиперидинового каркаса **393** (Схема 183).¹⁸² Использование катализатора на основе комплексного соединения железа

(III), иммобилизованного на полистироле, позволяет выделить целевые производные спиропиперидинов **393** с высокими выходами (83-95%).

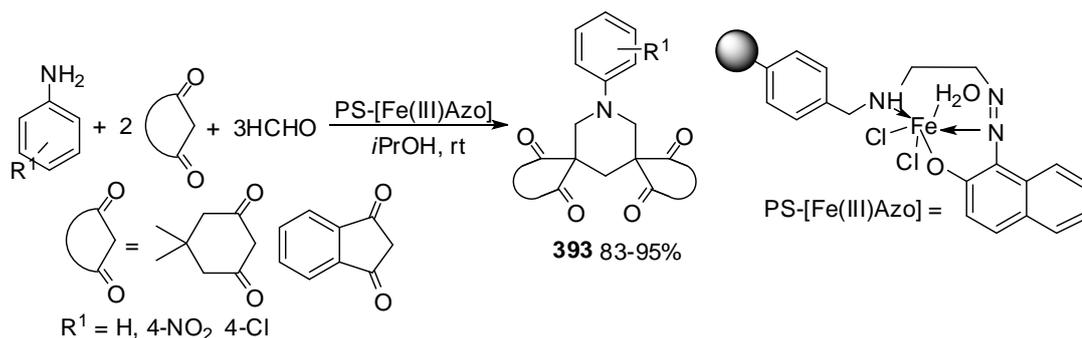


Схема 183.

С точки зрения механизма реакция представляет собой последовательность конденсация Кневенагеля - присоединение по Михаэлю – двойная реакция Манниха (Схема 184). На первой стадии катализатор PS-[Fe(III)Azo] активирует формальдегид и димедон, чтобы могла произойти реакция Кневенагеля, затем второй эквивалент активированного димедона **394** вступает в реакцию нуклеофильного присоединения по Михаэлю с интермедиатом **395**. После этого осуществляется реакция Манниха соединения **396** с активированным формальдегидом и анилином и на финальной стадии протекает вторая реакция Манниха с третьим эквивалентом активированного формальдегида. Гетерогенный катализатор удается извлечь из реакционной смеси и использовать повторно.

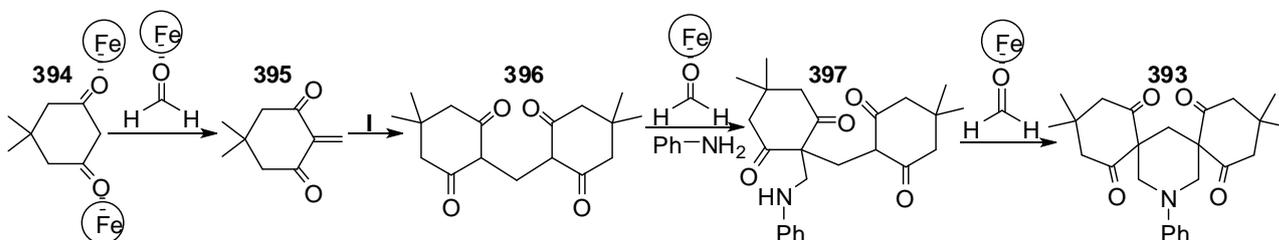


Схема 184.

Другой тип спироциклических соединений – спиропиразолины **398** – могут быть получены по псевдощестькомпонентной реакции Михаэля из изатинов, гидразина, нитрокетендитиоацетала и производных малоновой кислоты (Схема 185).¹⁸³ В мягких условиях (этанол, комнатная температура) была получена серия целевых спирогетероциклов **398** с высокими выходами (73-90%).

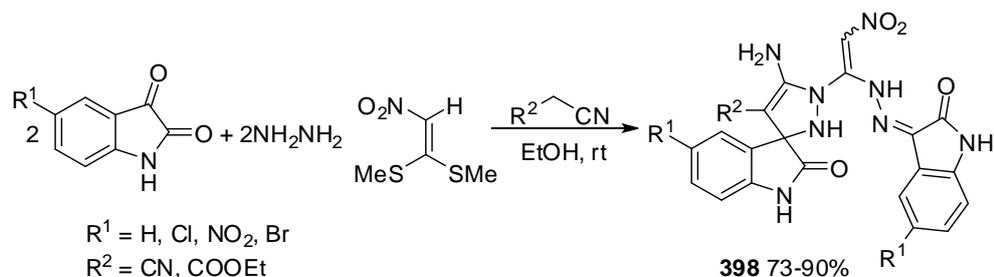
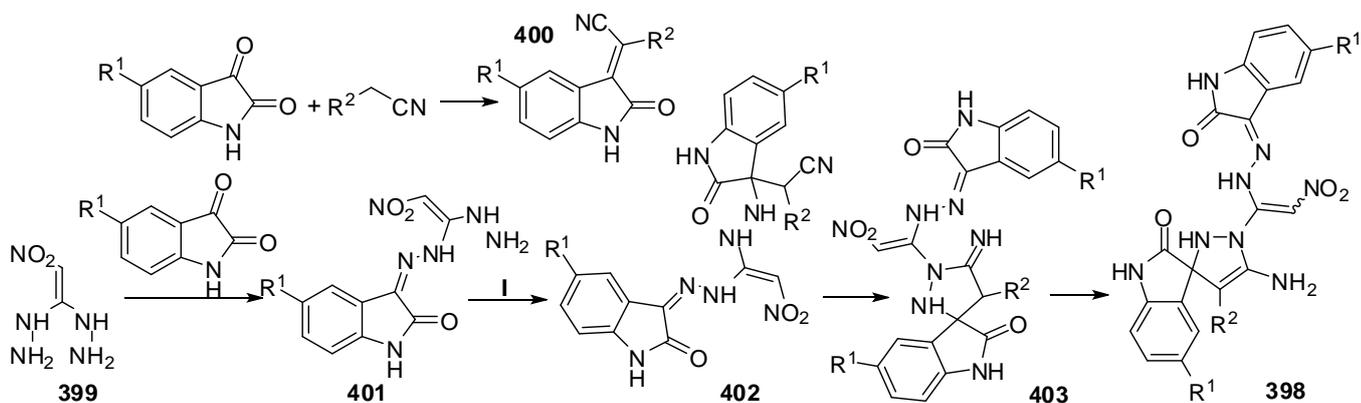


Схема 185.

На первой стадии реакции происходит реакция нуклеофильного замещения между гидразином и нитрокетендитиоацеталем **399**, который претерпевает последовательные конденсацию с изатином и нуклеофильное присоединение по Михаэлю продукта реакции Кневенагеля **400** (Схема 186). После внутримолекулярной циклоконденсации интермедиата **402** и таутомеризации образовавшегося соединения **V** получается спиропиразолин **398**.



Синтез производных изоиндола **404** при помощи тандемной реакции A^3 сочетания – [2+2+2] циклоприсоединения был предложен в работе (Схема 187).¹⁸⁴ Для этого смесь анилина, формальдегида и фенилацетилена в соотношении 1:2:3 нагревали в присутствии родий-медного катализатора, в результате чего целевые гетероциклы **404** были выделены преимущественно выходами до 86%. Лишь для *para*-метил- и *para*-метоксианилинов выходы оказались существенно ниже (15% и 33% соответственно). В ходе этого превращения образуется биспропаргиламин, [2+2+2] циклоприсоединение этинилбензола к которому дает конечный продукт.

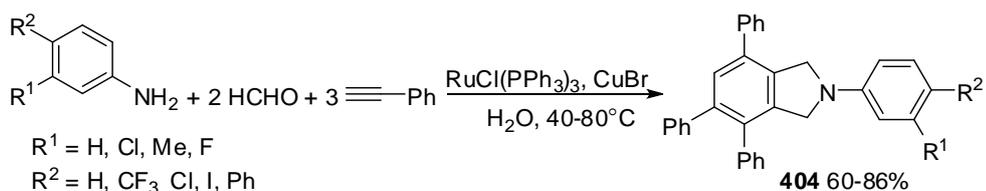


Схема 187.

Интересный пример синтеза *анти*-1,2-диарилэтилбензамидов **405** с помощью псевдошестикомпонентной реакции был описан в работе (Схема 188).¹⁸⁵ При нагревании смеси четырех эквивалентов замещенного бензальдегида и двух эквивалентов ацетата аммония в микроволновой печи без растворителя была получена серия из десяти *анти*-1,2-диарилэтилбензамидов **405** с высокими выходами (80-92%).

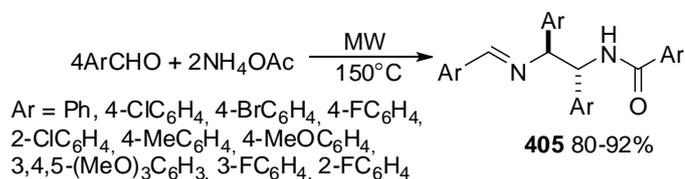


Схема 188.

На основе полученных экспериментальных данных авторы предполагают следующую схему механизма включающую образование имина **406**, нуклеофильное присоединение к нему альдегида, инверсию полярности с превращением **407** в **408**, нуклеофильное присоединение второй молекулы альдегида, дегидратацию с образованием кетона **410** и реакцию с аммиаком (Схема 188). Последней стадией является 1,3-гидридный сдвиг, при котором интермедиат **412** превращается в **413**, и после кето-енольной таутомеризации образуется наиболее термодинамически стабильный продукт **405**.

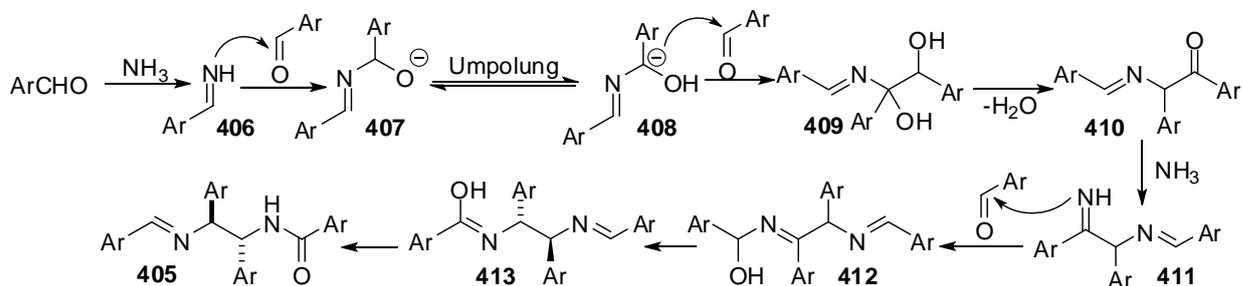


Схема 188.

2.3. Семикомпонентные реакции

Первым примером *one-pot* взаимодействия более четырех компонентов стала описанная в 1993 году Демлингом и Уги реакция Азингера-Уги (Схема 189).³ Взаимодействие между гидросульфидом натрия, 2-бром-2-метилпропаналем, аммиаком, изомаляльным альдегидом, диоксидом углерода и *трет*-бутилизоцианидом в метаноле привело к образованию тиазолидин-3-карбоксилата **414** с выходом 43% (соотношение диастереомеров 2:1). Аналогичная реакция ферроценкарбальдегида и изоцианукусного эфира в этаноле позволяет получить соответствующий продукт с выходом всего 18%.

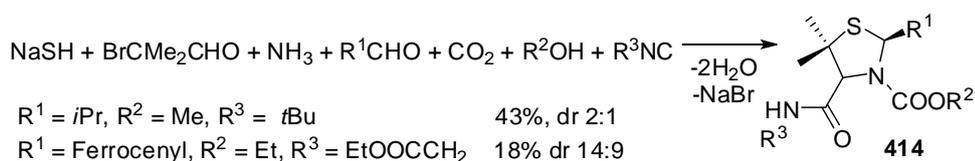


Схема 189.

На первой стадии процесса при конденсации Азингера между α -меркаптоальдегидом **415**, который получается из гидросульфида натрия и α -бромальдегида, аммиаком и альдегидом образуется циклический имин **416** (Схема 190). После его протонирования протекает реакция Уги с моноалкилкарбоксилатом, полученным *in situ* из диоксида углерода и спирта, и изоцианидом, в результате чего образуется конечный продукт **414**. Относительную конфигурацию двух стереоцентров определить невозможно, однако предполагается, что превалирует диастереомер, в котором заместители во втором и четвертом положениях находятся в *транс*-положении относительно друг друга.

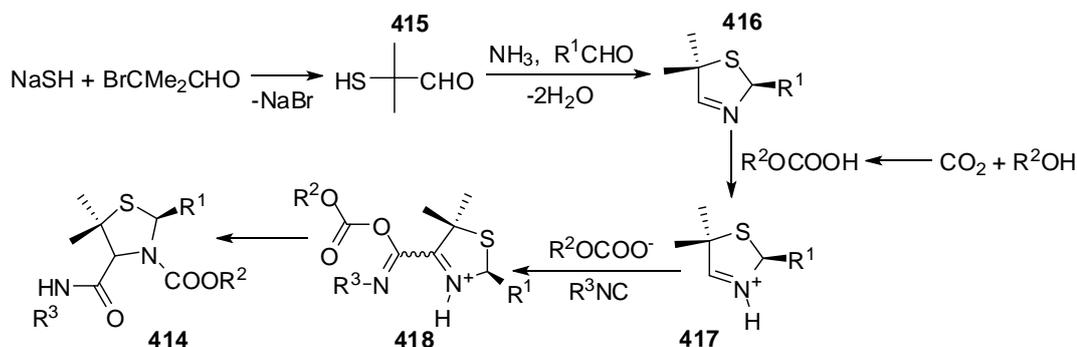


Схема 190.

Позже вышеописанный метод был модифицирован для синтеза шестичленных гетероциклов **419** (Схема 191).¹⁸⁶ При использовании 3-бром-2,2-диметилпропаналя, гидросульфида либо гидроксида натрия соответствующие рацемические 1,3-тиазинан- и оксазинан-3-карбоксилаты **419** были выделены с выходами до 40%.

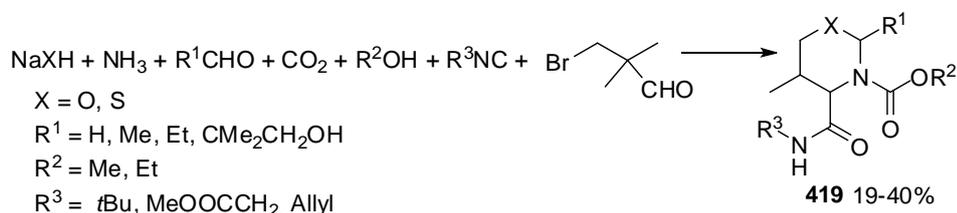


Схема 191.

Недавно при помощи псевдосемикомпонентной двойной реакции Уги был реализован синтез потенциальных ингибиторов мальтазы-глюкоамилазы **420** и **421** (Схема 192).¹⁸⁷ Несмотря на то, что были опробованы некоторые кислотные катализаторы (*para*-толуолсульфокислота, алюмокалиевые квасцы), наилучшие результаты были получены в метаноле без катализатора. Целевые тетраамиды на основе терефталевого

альдегида и 1,4-фенилендиамина **420** и **421** удалось выделить с выходами 74-86% и 65-90% соответственно.

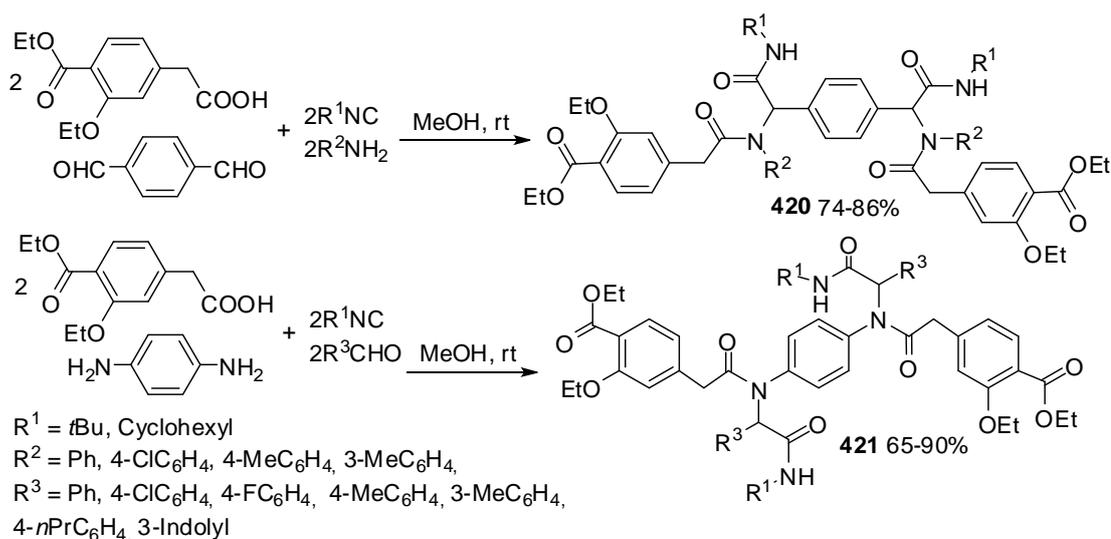


Схема 192.

Псевдосемикомпонентный тандем: реакция Уги-Мамма – Уги-Смайлса была изучена авторами работы (Схема 193).¹⁸⁸ Оказалось, что реакция практически не имеет ограничений с точки зрения используемых ароматических *para*-гидроксикислот, аминов и изоцианидов (выходы желаемых продуктов **422** 52-98%), в то время как замена формальдегида на пространственно затрудненный изомазляный альдегид приводит к снижению выхода до 34%.

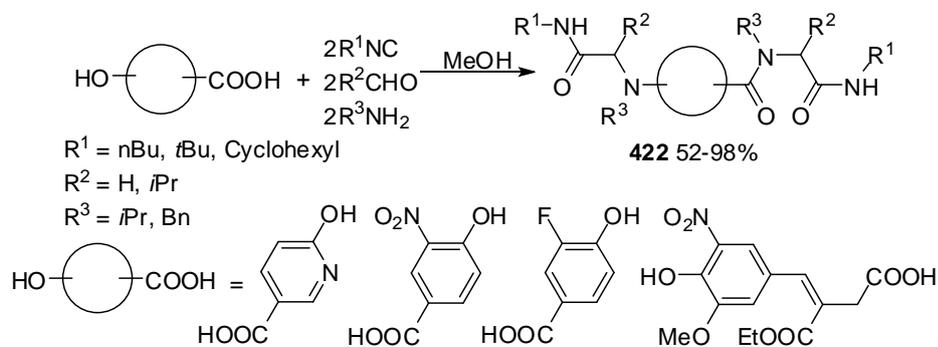


Схема 193.

Механизм процесса включает реакцию Уги по ОН-группе фенола, причем интермедиат **423** претерпевает перегруппировку Смэйлса с образованием полупродукта **424**. Фрагмент карбоновой кислоты **424** вступает в следующую реакцию Уги, и после перегруппировки Мамма дает продукт **422**. (Схема 194).

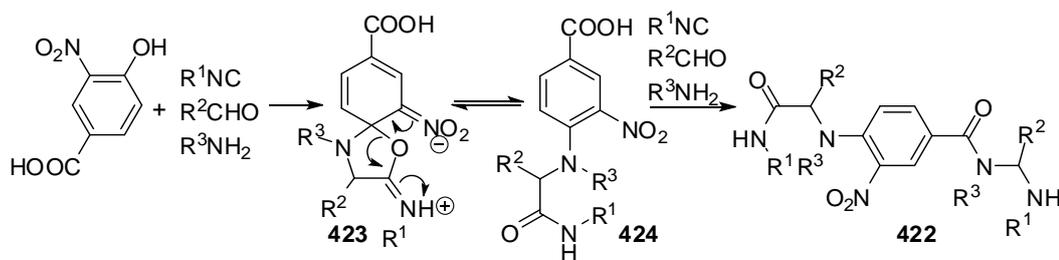


Схема 194.

Ряд тетразолсодержащих пептидомиметиков **425** был синтезирован при помощи последовательных реакций азидо-Уги и Уги (Схема 195).¹⁸⁹ Для этого в реакцию азидо-Уги были введены аминокислота, карбонильное соединение, изоцианид и азид натрия и после выдерживания в течение двенадцати часов к реакционной смеси прибавляли формальдегид, изоцианид и амин. После окончания реакции целевые тетразолопептидомиметики **425** были выделены в виде смеси диастереомеров с выходами до 64%.

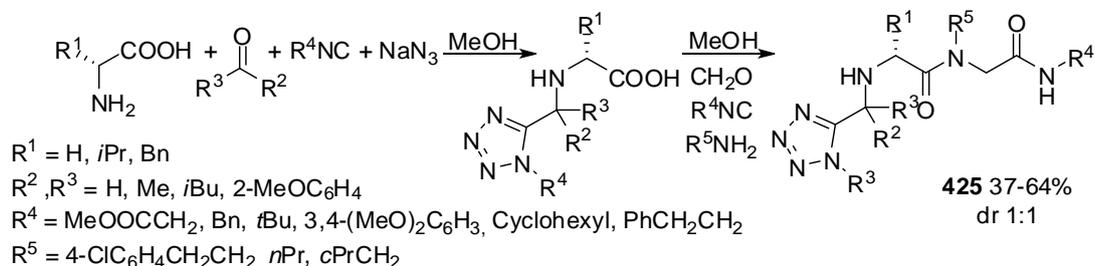


Схема 195.

На узком круге субстратов авторы работы¹⁹⁰ продемонстрировали возможность получения симметричных бистетразолов **426** при помощи псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги (Схема 196). Реакция в метаноле при комнатной температуре позволяет получить желаемые продукты **426** с высокими выходами (88-95%). Попытки повысить эффективность метода при использовании микроволнового излучения не увенчались успехом, выходы бистетразолов **426** были несколько ниже (80-89%).

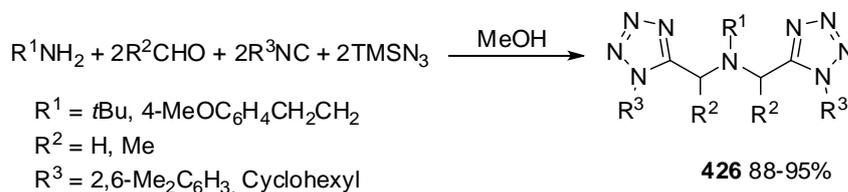


Схема 196.

Псевдосемикомпонентный диастереоселективный синтез фосфорсодержащих производных сукцинимиды **427** был предложен авторами работы (Схема 197).¹⁹¹ Обработка трифторуксусной кислотой смеси трифенилфосфина, воды, изоцианида и диалкил ацетилендикарбоксилата приводит к образованию желаемых соединений **427** в виде единственного диастереоизомера с выходами до 95%.

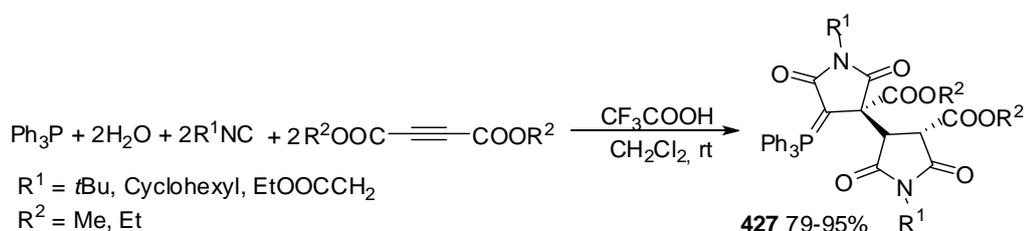


Схема 197.

Эта реакция может рассматриваться как последовательное присоединение двух молекул диалкил дикарбоксилата к трифенилфосфину с образованием цвиттер-ионного интермедиата **429**, который после протонирования трифторуксусной кислотой дает ион-спаренный интермедиат **430** (Схема 198). После присоединения изоцианида и воды к **430**, внутримолекулярной циклоконденсации и гидридного сдвига получается продукт **427**.

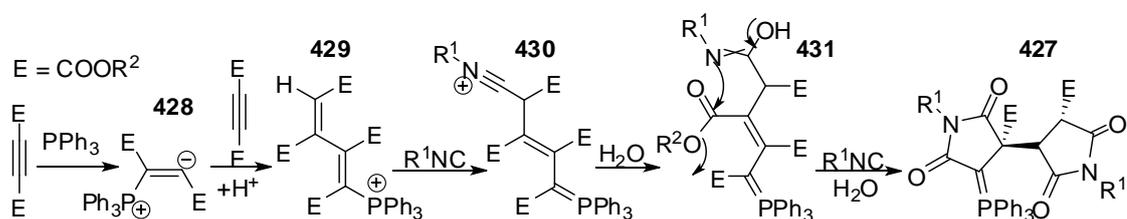


Схема 198.

Последовательный псевдосемикомпонентный *one-pot* синтез бистиазолов **428** и исследование их антибактериальных и антиоксидантных свойств были описаны в работе (Схема 199).¹⁹² Для этого смесь дибромида и гидроксиацетофенона в соотношении 1:2 кипятили с карбонатом калия в ДМФА, а затем обрабатывали раствором брома в хлороформе. После этого к образовавшимся бром-кетонам прибавляли по два эквивалента тиосемикарбазида и арилкарбальдегида. Целевые производные бистиазолов **428** были выделены с выходами 75-90%. В ходе реакции происходит алкилирование фенольного фрагмента, бромирование образовавшегося производного ацетофенона и конденсацию с тиосемикарбазидом с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией.

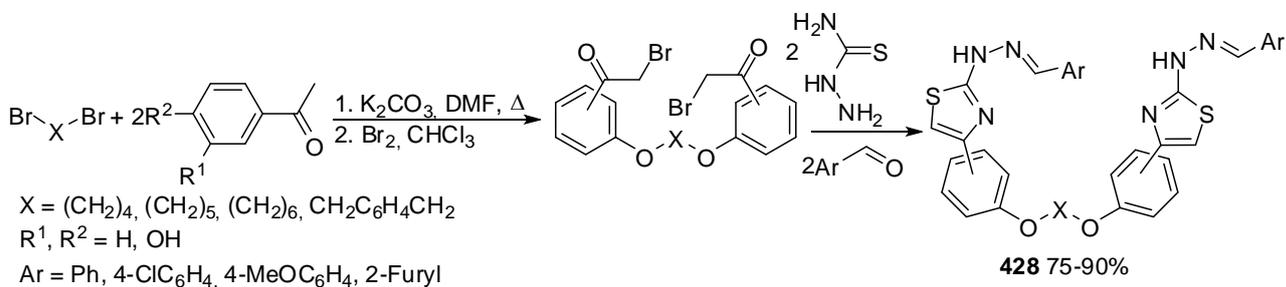


Схема 199.

Аналогично описанному в работе¹⁴⁷ пятикомпонентному методу построения симметричных молекул с двумя пиррольными фрагментами **429**, была проведена псевдосемикомпонентная реакция с N^1, N^1 -бис(2-аминоэтил)этан-1,2-диамином, в

результате чего соответствующий трипиррол был выделен с выходом 35% (Схема 200).
Механизм реакции аналогичен приведенному на схеме 138.

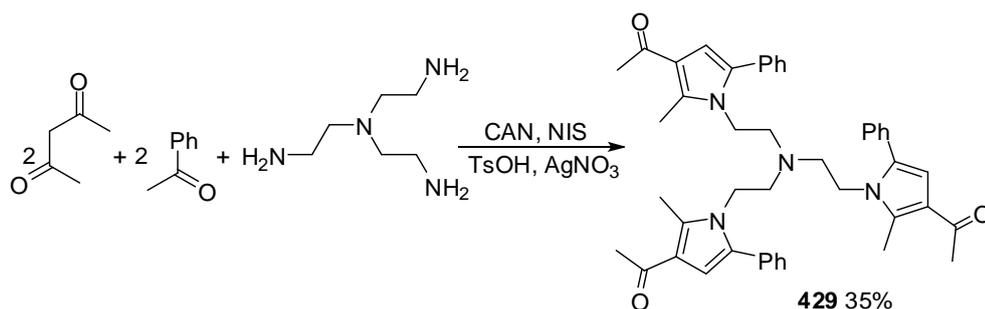


Схема 200.

Высокоэффективный метод синтеза полизамещенных производных пиразолил-1,2-дiazепинов **430** на основе псевдосемикомпонентной *one-pot* реакции между 1,1-бис(метилтио)-2-нитроэтиленом, гидразином, арилкарбальдегидом и малонитрилом в соотношении 1:2:2:2 в мягких условиях позволяет получить пиразолил-1,2-дiazепины **430** с выходами до 97% (Схема 201).¹⁹³

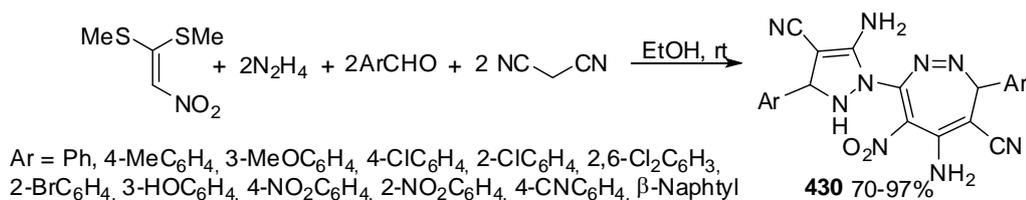


Схема 201.

Этот подход включает присоединение по Михаэлю двух молекул продукта реакции Кневенагеля **431** к 1,1-дигидразин-2-нитроэтилену **432** (Схема 202). Образовавшийся аддукт **433** после внутримолекулярной циклоконденсации, гидридного сдвига и окисления кислородом воздуха превращается в конечный гетероцикл **430**.

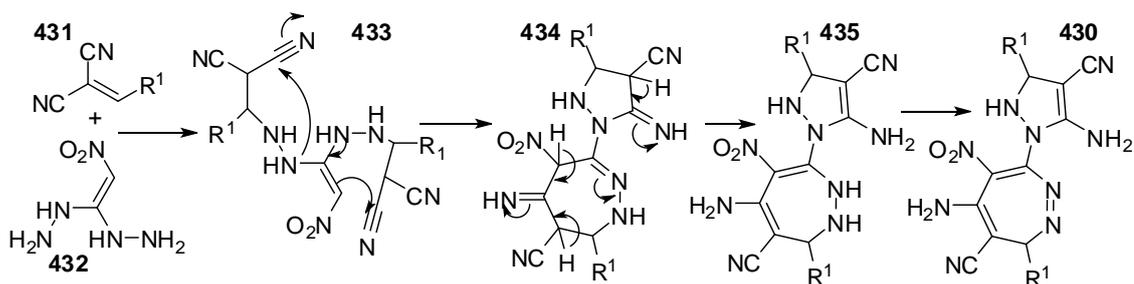


Схема 202.

Получение азотистых лигандов на основе производных трис(2-аминоэтил)амин **436** из *N*¹,*N*¹-бис(2-аминоэтил)этилен-1,2-диамина продемонстрировано в работе (Схема 203).¹⁹⁴ Тройное α-аминометилирование по Михаэлю с последующей ароматизацией приводят к образованию продуктов с умеренными выходами (14-32%).

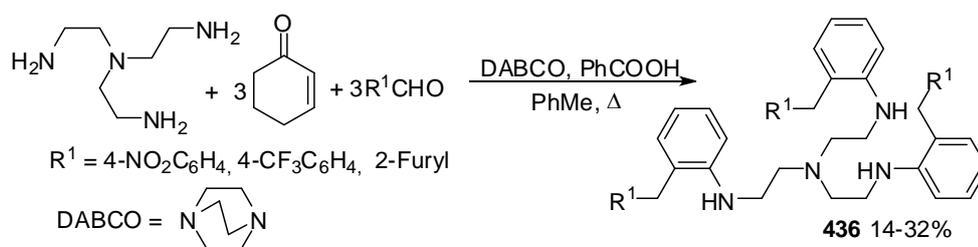


Схема 203.

Превращение включает образование неперделъного триимина **437**, после чего происходит взаимодействие соединения **437** с триимином, образовавшимся из арилкарбальдегида, с одновременным отщеплением трис(2-аминоэтил)аминa. После изоароматизации промежуточного соединения **438** получалось целевое соединение **436** (Схема 204).

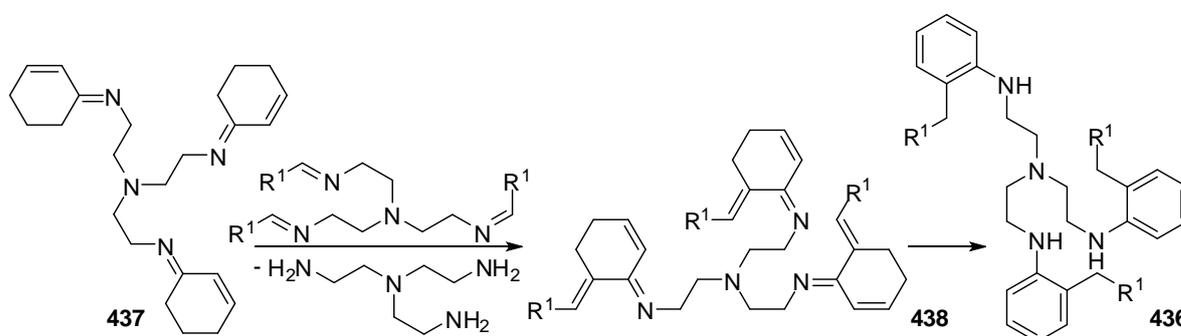


Схема 204.

Недавно была предложена псевдосемикомпонентная каскадная реакция с участием трис алленового производного изоциануровой кислоты (Схема 205).¹⁹⁵ Нагревание триаллена, синтезированного из циануровой кислоты, арилиодида и нуклеофила в соотношении 1:3:3 в присутствии палладиевого катализатора дает целевые гетероциклы **439** с выходами до 91% в виде единственного *Z,Z,Z*-изомера.

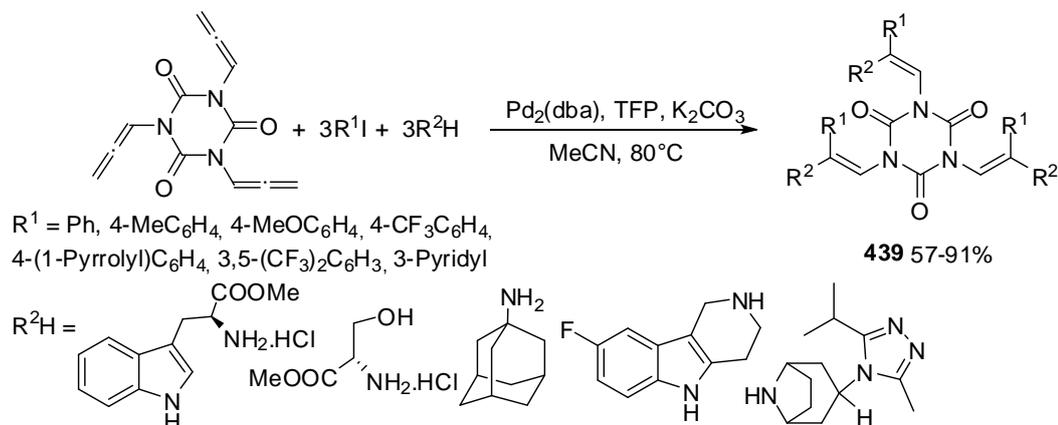
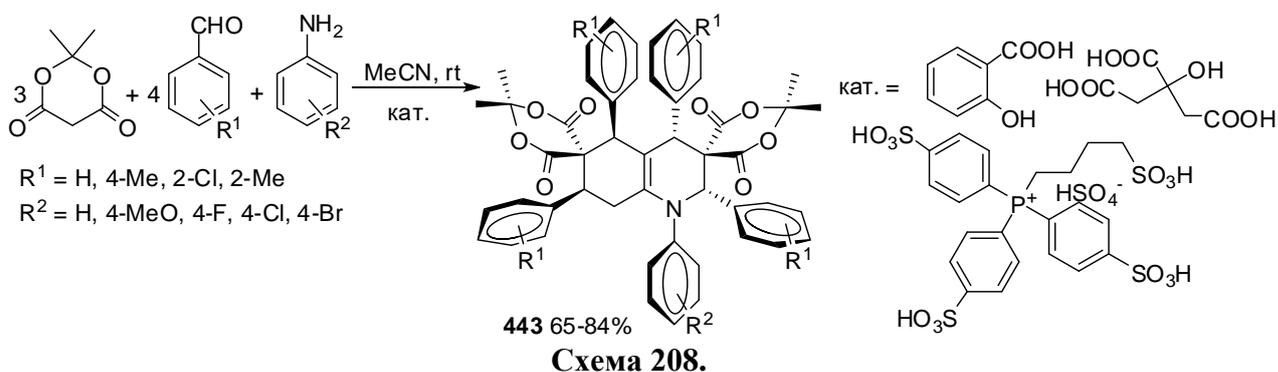


Схема 205.



В основе превращения лежит тандем реакций Кневенагеля и аза-Дильса-Альдера (Схема 209). На первой стадии образуется продукт конденсации Кневенагеля **444**, который после элиминирования молекулы ацетона превращается в 2-бензилиденмалоновую кислоту **445**. Затем ацетон реагируя с анилином образует енамин **446**, и после взаимодействия с бензальдегидом дает аминозамещенный диен **448**, который вступает в реакцию [4+2] циклоприсоединения с **445** и превращается в енамин **449**. Последовательные нуклеофильное присоединение второго эквивалента **445** по Михаэлю, последующая реакция с бензальдегидом и внутримолекулярная циклоконденсация приводят к образованию диспирогидроксихинолина **443**. Подробное исследование структурных и энергетических характеристик полученных спиро соединений приведено в работе.²⁰⁰

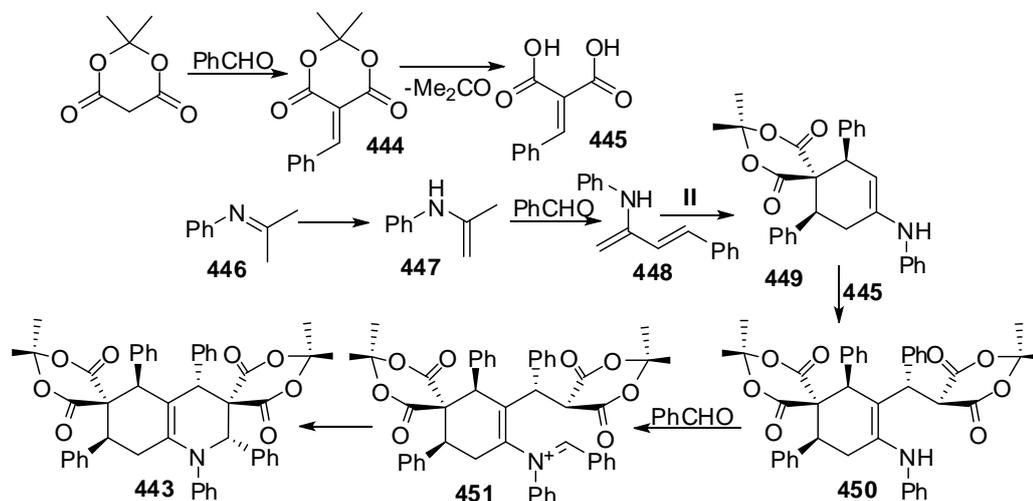


Схема 209.

Восьмикомпонентный метод синтеза 2*H*-2-имидазолин-содержащих псевдопептидов **452** был описан Орру и соавторами (Схема 210).²⁰¹ Процесс осуществлялся в три шага. Вначале параллельно были проведены две трехкомпонентные реакции между кетоном, амином и изонитрилом, реакционные смеси которых объединили и прибавили бензиламин к изомаляльному альдегиду, в результате чего получили рацемический продукт четырехкомпонентной реакции Уги **452с** выходом 24%.

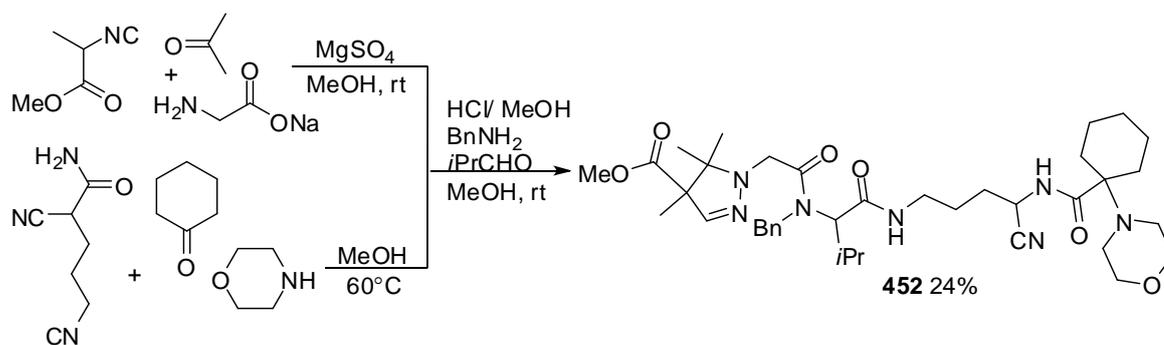


Схема 210.

2.5. Реакции с девятью и более компонентами.

Многокомпонентные реакции высшего порядка нашли применение в том числе в координационной химии и активно используются для синтеза металлокомплексных соединений. Метод получения 1,5-дизамещенного 1-*H*-тетразол-5-ил цинка **453** при помощи псевдодевятикомпонентной реакции предложен в работе (Схема 211).²⁰² Синтез проводился в две стадии в *one-pot* варианте, вначале димедон (или 1,3-циклопентандион) и дитетилформамид-диметилацеталь (DMF-DMA) смешивали без растворителя, а затем прибавляли раствор изоцианида, азид натрия и хлорида цинка в метаноле. В результате целевые комплексы цинка **453** были выделены с высокими выходами (75-83%).

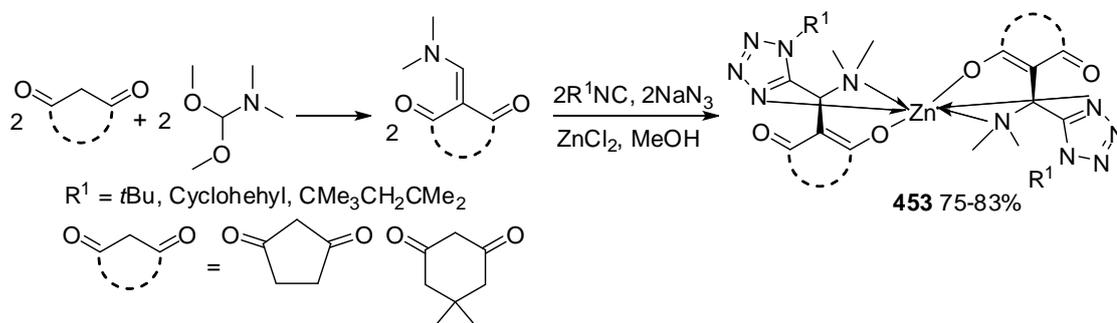


Схема 211.

Механизм процесса предположительно включает образование интермедиата **454** из 1,3-дикетона к DMF-DMA, который затем координируется с ионом Zn²⁺ и претерпевает присоединение по Михаэлю молекулы изоцианида (Схема 212). После этого происходит нуклеофильная атака нитрильного фрагмента **455** азид-ионом сопровождающаяся последующим 1,3-липолярным циклоприсоединением, в результате чего получается интермедиат **458**, который превращается в комплекс **459**. Повторное взаимодействие комплекса **459** с **454**, изоцианидом и азид-ионом дает конечный продукт **453**.

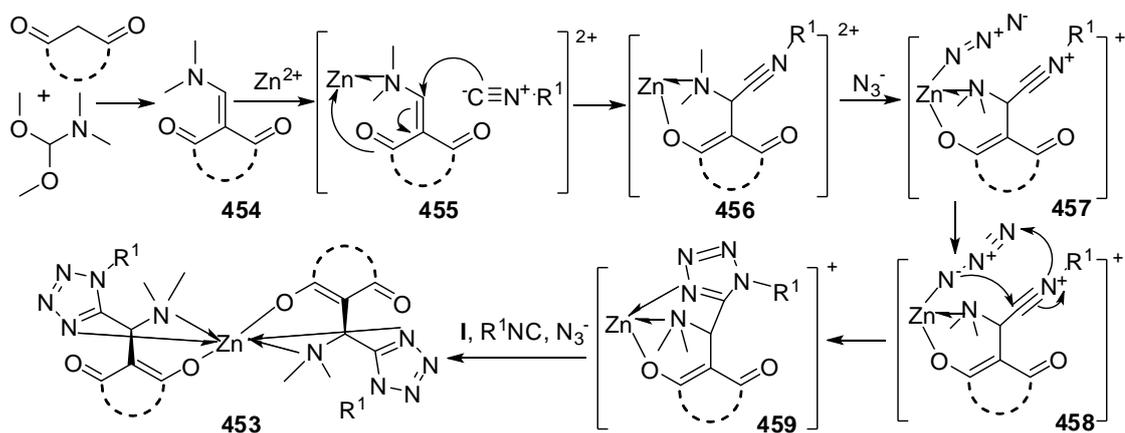


Схема 212.

Интересный тип азотистых гетероциклов **460** был синтезирован посредством псевдодевятикомпонентной реакции *N*-тозилэтилендиамина с глиоксалем и метанолом (Схема 213).²⁰³ Нагревание реагентов в соотношении 4:3:2 в присутствии тетрагидрата ацетата меди (II) обеспечивает получение целевого поликонденсированного производного имидазолина **460** с выходом 85%.

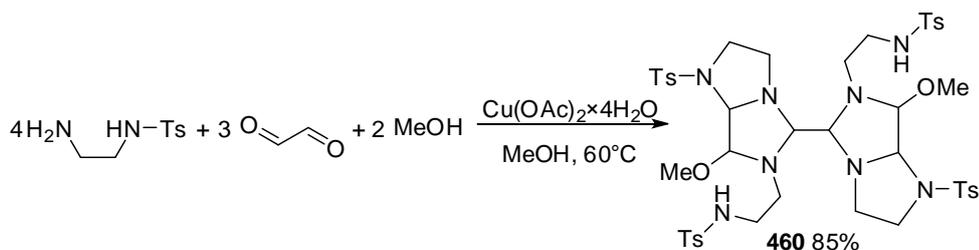


Схема 213.

На первой стадии из глиоксала и *N*-тозилэтилендиамина получается имин **461**, который циклизуется и присоединяет второй эквивалент *N*-тозилэтилендиамин, образуя при этом интермедиат **463** (Схема 214). Атака **463** метанолом по ненасыщенному атому углерода и отщепление протона дает интермедиат **464**. Взаимодействие двух эквивалентов **464** с одним эквивалентом глиоксала приводит к конечному продукту **460**.

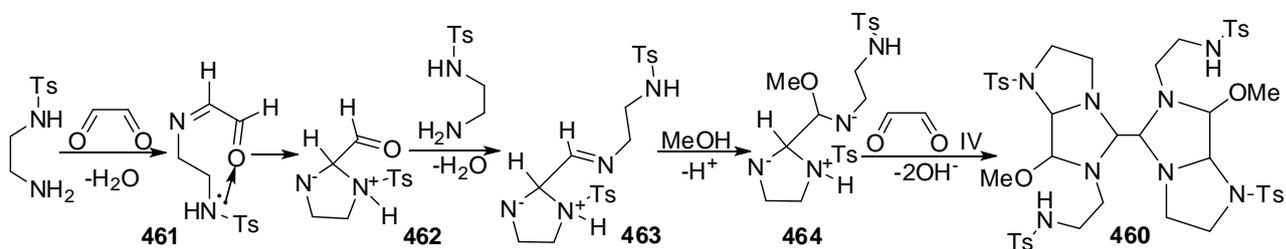


Схема 214.

Конденсация бензиламина и глиоксала в соотношении 6:3 приводит к образованию гексабензилгексаазаворцитана **465** с выходом 84% (Схема 215), механизм реакции аналогичен вышеописанному.²⁰⁴ Дальнейшее удаление бензильных защитных групп,

ацилирование и нитрование приводят к образованию взрывчатого гексанитрогексаазаворцитана **467**, также известного как CL-20.^{205,206,207,208}

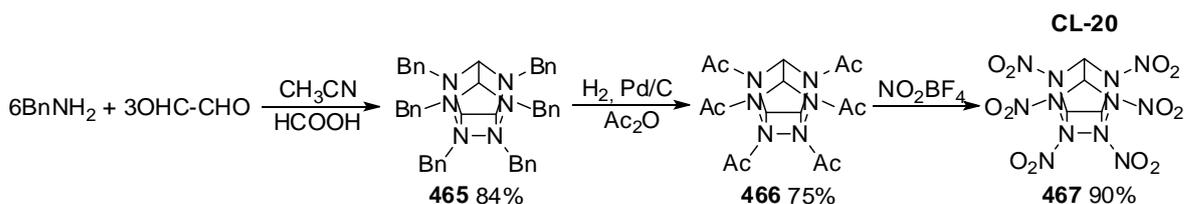


Схема 215.

При помощи псевдодевятикомпонентного подхода из терефталевого альдегида, малононитрила, сероуглерода и бензиламина бис(2,6-диамино-4H-тиопиран-3,5-дикарбонитрил) **468** был синтезирован с выходом 78% (Схема 216).¹²² Механизм превращения приведен на схеме 105.

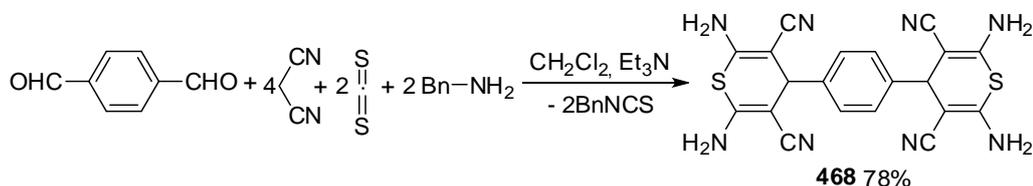


Схема 216.

Тандем реакций циклоконденсации-Кневенагеля-Михаэля с использованием терефталевого альдегида может быть реализован в псевдодевятикомпонентном варианте (Схема 217). При использовании наноразмерных частиц хромита меди (CuCr_2O_4 NP) в качестве катализатора было получено высокосимметричное производное пиразол-5-ола **469** с выходом 84%.¹¹²

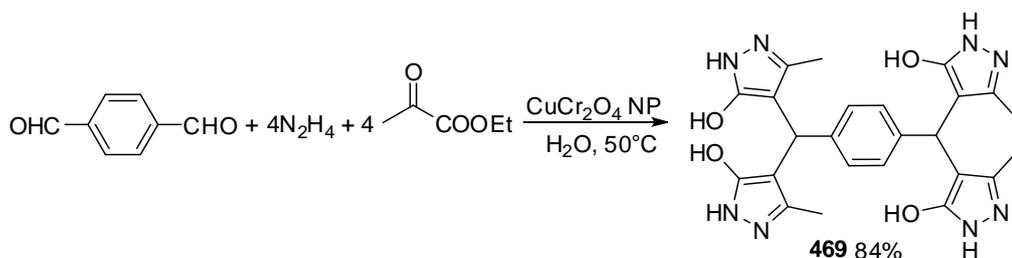


Схема 217.

Комбинация реакций Соногаширы-Глазера,¹⁵³ применяемая для синтеза 1,2,4-тризамещенных тиофенов **327** была также распространена на 1,4- и 1,3-фенилендиметантиолы и 1,3,5-триметантиолбензол (Схема 218). Однако образование целевых разветвленных молекул **470** и **471** было обнаружено только для *мета*-производных (выход дитиофена **470** в псевдодевятикомпонентной реакции 46%, выход тритиофена **471** в псевдоодиннадцатикомпонентной реакции 32%), в случае же 1,4-фенилендиметантиола наблюдалось образование 2,5-дифенилтиофена в качестве единственного продукта. Авторы связывают такой результат с тем, что суперосновная

среда приводит к элиминированию сероводорода, тем самым давая источник сульфид-ионов для синтеза побочного продукта.

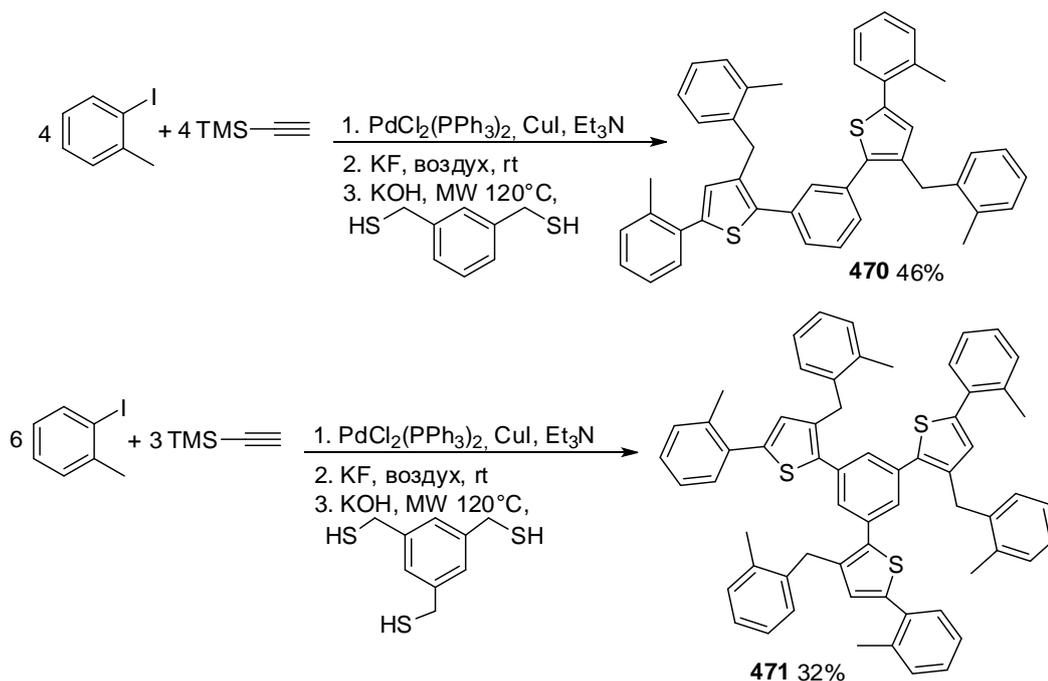


Схема 218.

2.6. Реакции олиго- и полимеризации.

Зачастую в биосинтезе многочисленных олигомерных и полимерных природных соединений участвует шесть и более молекул. Хорошо изучены как природные соединения порфиринового ряда (порфирин, хлорин, бактериохлорин и т.д.), корролы, фталоцианины, циклодекстрины, так и синтетические краун-эфир, каликсарены, макроциклические кавитанды и многие другие. Таким образом, получение олигомерных макроциклов и полимеров с определенной последовательностью звеньев можно рассматривать как псевдомногокомпонентные реакции высшего порядка.

Впервые осуществленный Роземундом синтез порфирина **472** ^{209,210,211,212} основан на псевдовосьмикомпонентном взаимодействии пиррола и альдегидов при нагревании (Схема 219).^{213,214} Более современные методы синтеза порфиринов **472**, включающие обработку микроволновым излучением ²¹⁵ и использование каталитической системы $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Zn}(\text{OAc})_2$,²¹⁶ позволяют повысить выход продукта до 23%.

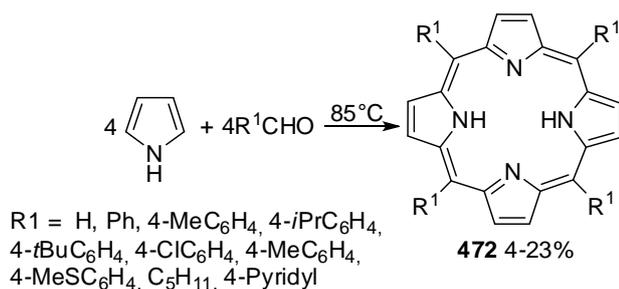


Схема 219.

Подобные природные соединения – корролы **474**^{217,218} – могут быть получены посредством псевдомногокомпонентной реакции между пирролом и формальдегидом в соотношении 4:3 (Схема 220).²¹⁹ Первоначально образовавшийся при взаимодействии пиррола и бензальдегида (соотношение 4:3) тетрапирран **473** окисляют *para*-хлоранилом, в результате чего образуются соединения корринового ряда **474** с выходами до 27%.

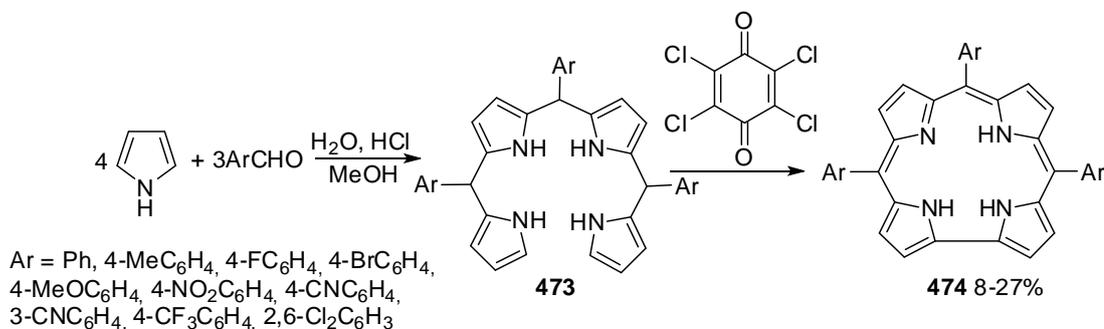


Схема 220.

Фталоцианины **475**,^{220,221} представляющие собой аналоги порфиринов **472**, также могут быть получены при помощи псевдовосьмикомпонентной реакции (Схема 221).²²² Реакция 4-сульфофталовой кислоты и мочевины в присутствии DBU и хлоридов железа (III), меди (II), кобальта и цинка приводит к образованию комплексов металлов с фталоцианином **475** с выходом 75%.

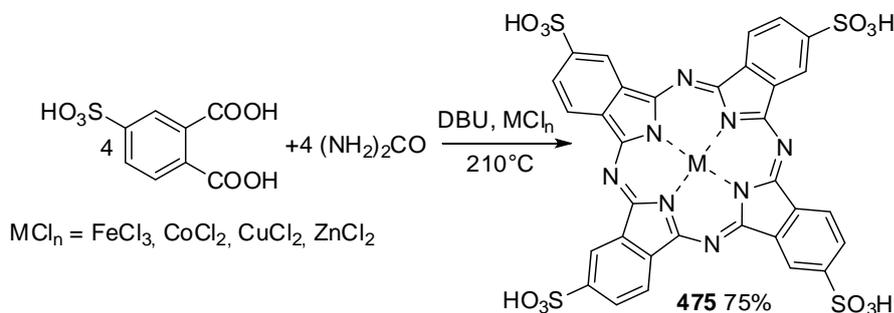


Схема 221.

Ферментативная олигомеризация α-D-глюкопиранозы приводит к образованию циклодекстринов **476**,^{223,224} содержащих от 6 до 32 гликозидных остатков (Схема 222).^{225,226} Наиболее распространенными среди них являются α-, β-, и γ-циклодекстрины **476**, содержащие 6, 7 и 8 мономерных звеньев.

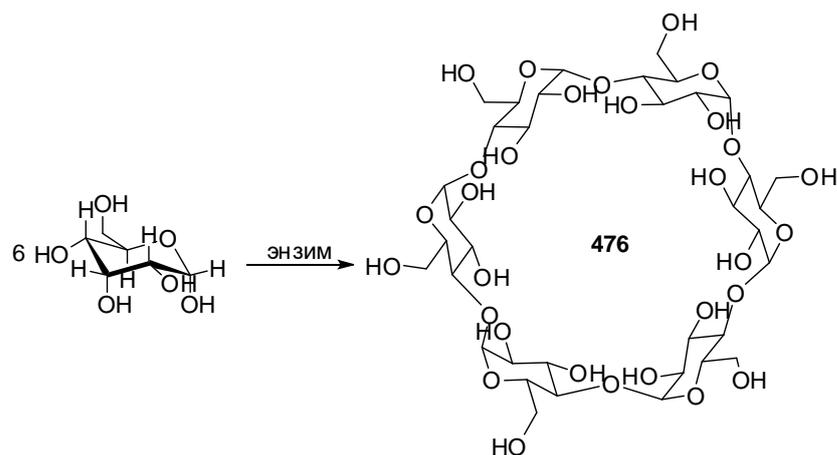


Схема 222.

Каликсарены и тиакаликсарены **477**^{227,228} – макроциклические продукты олигомеризации фенолов с формальдегидом или серой (Схема 223).²²⁹ Соединения **477** обычно получают кипячением фенола и формальдегида (либо молекулярной серы) в присутствии основания, при этом основание обеспечивает темплатный контроль размера каликсаренов. При использовании NaOH образуются каликс[4]арены, в то время как KOH и RbOH дают каликс[6]арены и каликс[8]арены соответственно. В настоящее время хорошо изучены каликсарены **477**, содержащие до 20 мономерных звеньев.²³⁰

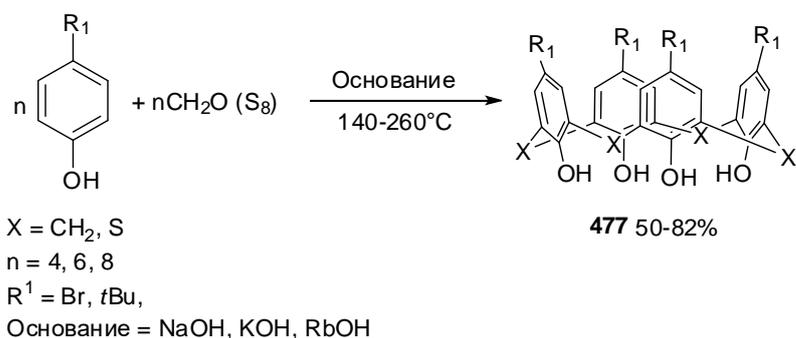


Схема 223.

Кавитанды – обширный класс макроциклических олигомеров, структура которых представляет собой «клетку».²³¹ Общим свойством таких молекул является способность инкапсулировать катионы металлов. Одним из ярких представителей макроциклических кавитандов является кукурбитурил **478**,^{232,233} который обычно получают конденсацией гликолурила и формальдегида в кислой среде (Схема 224).²³⁴

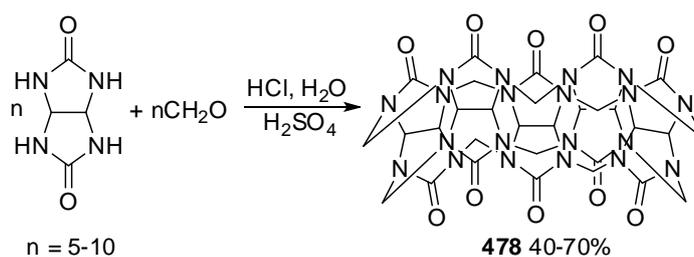


Схема 224.

Конденсация аммиака с формальдегидом в соотношении 4:6 приводит к образованию гексаметилентетраамина также известного как гексамин **479** или уротропин (Схема 225). Впервые это псевдодесятикомпонентное превращение было описано Бутлеровым в 1859 году.²³⁵

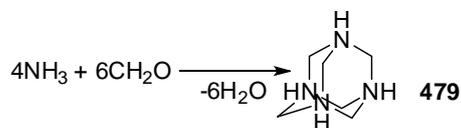


Схема 225.

На основе уротропина разработан синтез ряда полинитрополиазинанов, структурный тип которых аналогичен уротропину **479**.²³⁶ Наиболее известным представителем является октаген **480**, используемый в качестве взрывчатки. Октаген обычно получают при взаимодействии нитрата аммония с формальдегидом в присутствии уксусного ангидрида (выход 95%, Схема 226).

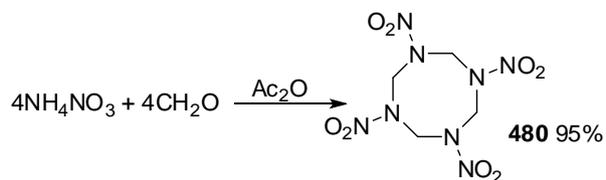


Схема 226.

Синтез обширного класса борсодержащих дендримерных олигомеров **481** был предложен на основе псевдодесяти-, псевдопятнадцати-, и псевдодвадцатикомпонентных реакций (Схема 227).²³⁷ Циклические олигомерные продукты **481**, содержащие по пять звеньев, были выделены с выходами до 86%.

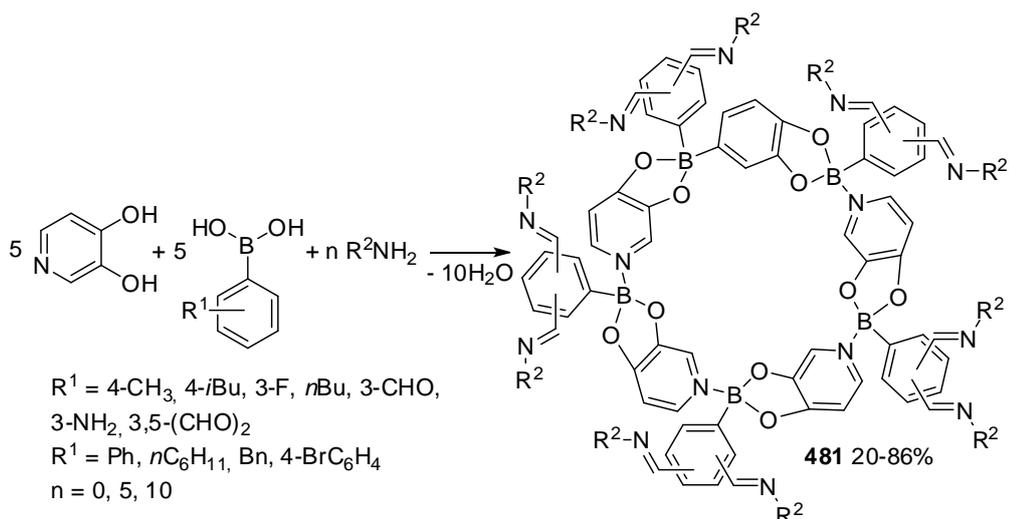


Схема 227.

В большинстве синтетических полимеров мономерные звенья распределены случайным образом, однако регулярность последовательности звеньев в значительной степени определяет супрамолекулярные и макроскопические свойства полимерных

материалов. Поэтому важной задачей является точное молекулярное кодирование цепей полимеров.²³⁸ Одним из удобных подходов к синтезу полимеров заданной структуры являются псевдомногокомпонентные реакции, среди которых чаще всего используются металл-катализируемые превращения, а также псевдомногокомпонентные реакции Уги и Пассерини.²³⁹

Поликонденсации с использованием в качестве катализаторов хлоридов индия (III)²⁴⁰ и меди (I)²⁴¹ позволяют получать хиральные дендримерные **482** и полимерные **483** структуры (Схема 228). Реакции А³-сочетания приводят к образованию целевых полимеров **482** и **483** с выходами до 97%.

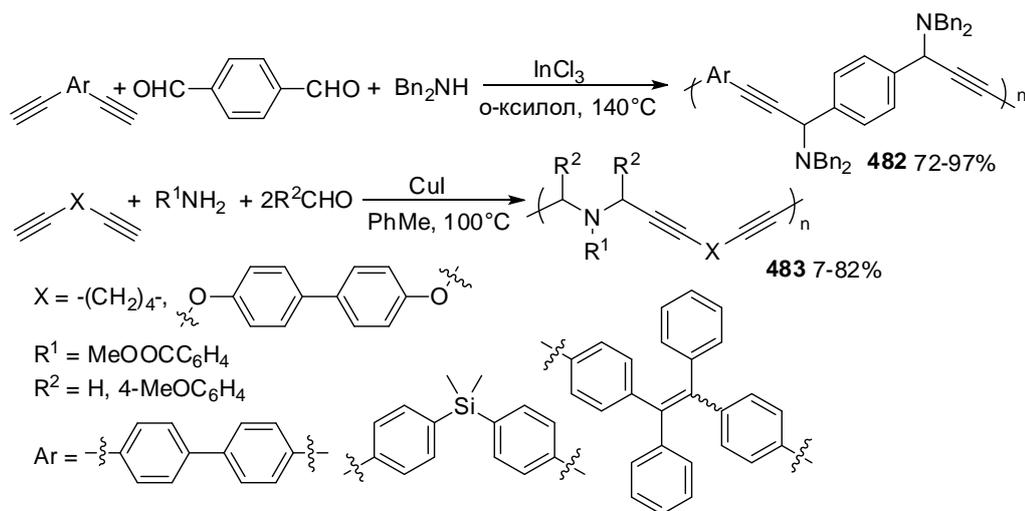


Схема 228.

Другой тип медь-катализируемой поликонденсации был применен для синтеза поли-(N-сульфонил)имидатов **484**.²⁴² Данный подход является очень эффективным и позволяет получать широкий круг целевых полимерных соединений **484** в мягких условиях с выходами 72-93% (Схема 229).

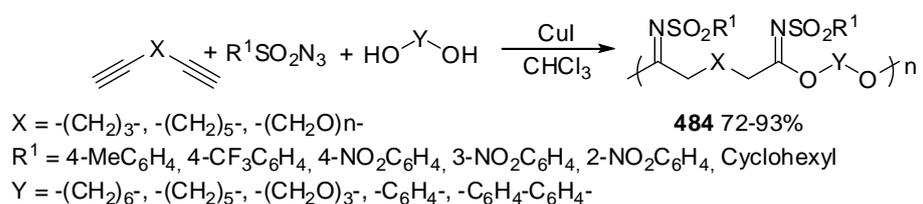


Схема 229.

Серия гидрогелей **485** на основе альгинатов был получен при помощи реакции Уги (Схема 230).^{243,244} Взаимодействие *L*-маннуровой кислоты, 1,5-диаминопентана, формальдегида и циклогексилоцианида в соотношении 2:1:2:2 приводит к образованию целевых биополимеров **485**. Конверсия или выход продукта **485** не приводится.

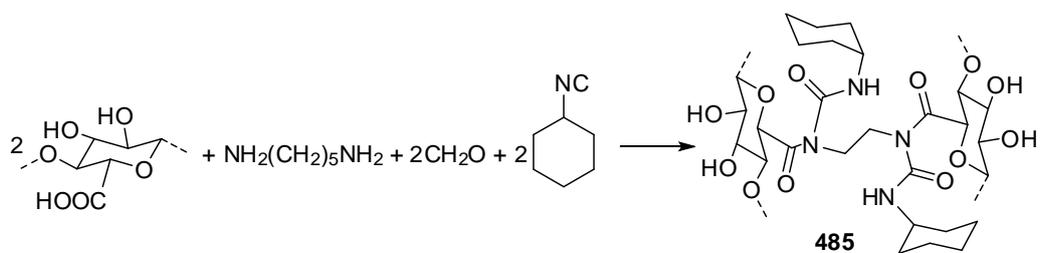


Схема 230.

Для получения полимеров **487** с определенной последовательностью использовался многокомпонентный подход на основе реакции Пассерини (Схема 231).²⁴⁵ Полученный *in situ* продукт взаимодействия адипинового альдегида, метакриловой кислоты и изоцианатукусного эфира **486** (соотношение 1:2:2) обрабатывали *N,N*-диметил-1,3-пропандиамин и амидом адипиновой кислоты, в результате чего получали полимер **487** со средним молекулярным весом 49.8 кДа и полидисперсностью 2.03. Конверсия метакриловой кислоты при этом была выше 95%.

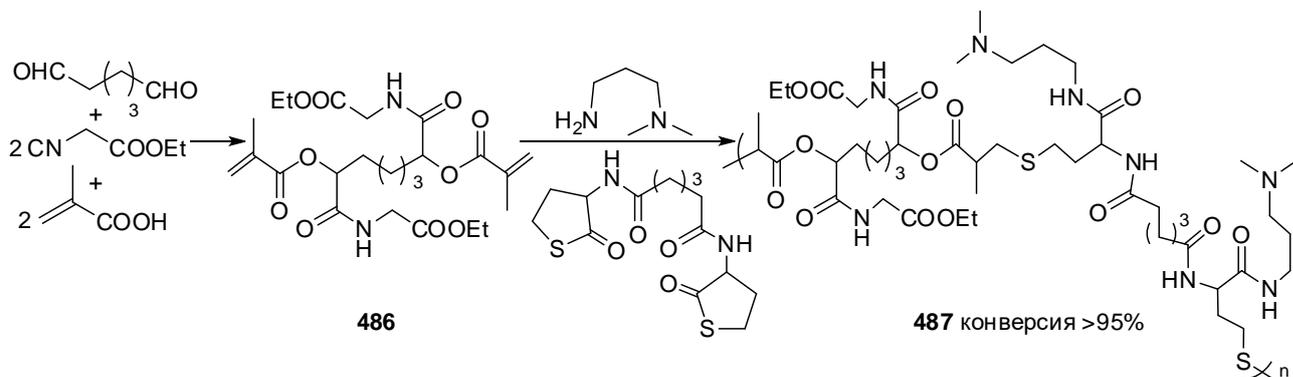


Схема 231.

2.7. Заключение

Таким образом, МКР высшего порядка являются мощным инструментом для построения сложных углеродных каркасов, синтеза разнообразных полифункционализированных гетероциклов, пептидов и депсипептидов, а также биологически активных соединений. Число структурных фрагментов, вводимых МКР в целевую молекулу за одну стадию, ограничено лишь количеством исходных компонентов и растет с увеличением порядка МКР. Несмотря на значительные успехи в развитии МКР в ближайшем будущем стоит ожидать еще более бурного развития этой области химических знаний.

3. Обсуждение результатов

Органические молекулы с малой молекулярной массой, так называемые малые молекулы, всегда представляли интерес для химии и биологии из-за их способности оказывать мощное влияние на функции макромолекул, из которых состоят живые системы. На самом деле модуляция функции белка малыми молекулами представляет собой основу, как для медицинской химии, так и для химической генетики, в которой молекулы используются в качестве «зондов» для изучения биологических систем. Такие химические модуляторы чаще всего идентифицируют путем скрининга большого количества малых молекул, которое называют библиотекой. Решающее значение в данном случае имеет структура используемых малых молекул. Разнообразие библиотек, с точки зрения молекулярной структуры крайне важно и побуждает исследователей к поиску эффективных методов создания функционально разнообразных библиотек малых молекул. Поскольку биологическая активность любой молекулы зависит от ее структуры, общее функциональное разнообразие низкомолекулярной библиотеки напрямую связано с ее общим структурным разнообразием, которое, в свою очередь, пропорционально количеству веществ, присутствующих в библиотеке.

Для создания максимально обширных и разнообразных библиотек химических соединений часто используется диверсифицировано-ориентированный синтез. Одним из многообещающих приемов в диверсифицированно-ориентированном синтезе являются многокомпонентные реакции (МКР). При замене одного из компонентов МКР меняется структура получаемого продукта, а последовательное варьирование каждого компонента реакции позволяет получать структурно разнообразные библиотеки малых молекул. Высокая атомэкономичность МКР, в частности МКР высшего порядка обеспечивает большую эффективность такого подхода по сравнению с другими методами.

Поэтому мы приняли решение изучить псевдосеми- и шестикомпонентные реакции азидо-Уги с имидами и имиНИЕевыми солями, а также применить их для синтеза бистетразолов. Как известно, фрагмент 1,5-дизамещенного тетразола представляет собой неклассический биоизомер *цис*-пептидной связи, и широко используется для повышения устойчивости пептидных препаратов к пептидазам.^{54,55}

Другим популярным инструментом медицинской химии является введение в молекулу атома фтора или перфторалкильной группы. Фторирование биологических объектов практически никогда не проводится напрямую, для получения фторсодержащих соединений применяют фторированные строительные блоки. В данной диссертации мы решили разработать метод синтеза разнообразных нитроаминов с перфторалкильными

заместителями на основе реакции аза-Анри с перфторированными имидами. Возможность трансформации нитрогруппы позволяет получать и другие производные, такие как, диамины, аминоксимины и аминокислоты.

Заключительная часть нашей работы посвящена синтезу макроциклических псевдопептидов и депсипептидов при помощи стратегии МКР-«click». Такая комбинация реакций обеспечивает более высокую эффективность и региоселективность синтеза по сравнению с традиционными методами, а макроциклические соединения чрезвычайно востребованы.

3.1. Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги

Уникальная природа и высокая реакционная способность изоциано-группы привели к тому, что МКР на основе изоцианидов стали наиболее распространенными и используемыми в лабораторной практике. Такой тип МКР позволяет создавать C-C, C-N и другие связи углерод-гетероатом, а также внедрять в целевую молекулу функциональную группу изоцианида.²⁴⁶

Фрагмент 1,5-дизамещенного тетразола представляет собой неклассический биоизомер *cis*-амидной связи в пептидах, в то время как *N*-незамещенный тетразол является метаболически-устойчивым аналогом карбоксильной группы. Большой размер и делокализация заряда в тетразол-анионе делают его в десять раз более липофильным, чем карбоксильная группа, при схожей кислотности обоих анионов.²⁴⁷ Тетразольный фрагмент имеет особую значимость, поскольку значительно повышает метаболическую стабильность молекулы, не повышая при этом ее токсичность.²⁴⁸

Реакция азидо-Уги является удобным методом построения тетразольного кольца и активно используется в синтезе биологически-активных веществ. Поэтому на основе наших предыдущих исследований реакции азидо-Уги с имидами²⁴⁹ ²⁵⁰ и вторичными аминами²⁵¹ мы решили изучить псевдосемикомпонентную реакцию азидо-Уги с первичными аминами. Такой метод позволит вводить в молекулу сразу два тетразольных фрагмента в одну синтетическую стадию.

Предполагаемый механизм псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги включает две последовательные четырехкомпонентные реакции азидо-Уги (Схема 1). Стоит отметить, что после первой стадии наблюдается существенное повышение стерической напряженности у атома азота в соединении **II**, в отдельных случаях это может привести к тому, что основным продуктом будет аминотетразол **II**. Другим фактором, определяющим исход реакции, является нуклеофильность аминогруппы **II**. Кроме того, ожидается, что

основным побочным продуктом такого псевдосемикомпонентного процесса будет тетразол **I**, который является продуктом присоединения азид-иона к изоцианиду.

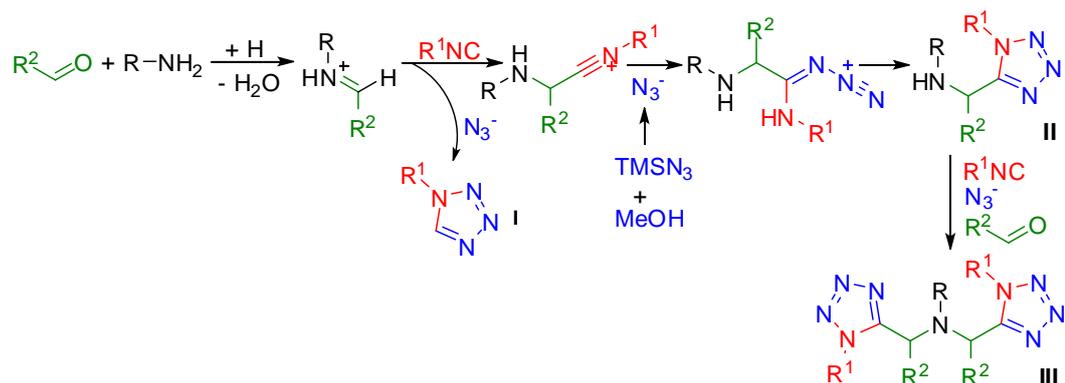


Схема 1. Предполагаемый механизм псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

Наше исследование мы начали с подбора оптимальных условий для модельной реакции между одним эквивалентом циклопропиламина, двумя эквивалентами формальдегида, двумя эквивалентами бензилизотиоцианида и двумя эквивалентами триметилсилилазида в качестве источника азидоводородной кислоты. Известно, что наиболее используемым растворителем для реакции азидо-Уги является метанол, однако мы опробовали ряд других растворителей включая спирты (этанол, изопропанол, *tert*-бутанол), смеси метанола с водой в различных соотношениях, кроме того, были осуществлены попытки провести реакцию в отсутствие растворителя. Намерения повысить выход при использовании в качестве растворителя фторированных спиртов (трифторэтанол, гексафторизопропанол) не увенчались успехом, и единственным продуктом реакции был бензилтетразол **I**. Кроме того, мы исследовали влияние температуры (от 25°C до 65°C), однако наилучшего выхода для бистетразола **2a** (76%) в модельной реакции удалось добиться в метаноле при комнатной температуре. Такой результат можно считать отличным, учитывая, что в ходе реакции образуется шесть новых связей.

Располагая подобранными оптимальными условиями, мы решили изучить влияние каждого компонента на протекание процесса. Так, мы исследовали ряд алифатических и ароматических аминов с различными электронными и пространственными свойствами в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с формальдегидом, бензилизонитрилом и TMSN₃ (Схема 2). Реакция с алифатическими аминами с умеренной стерической нагруженностью (циклопропил, изопропил, циклогексил, *n*-гексил, бензил) приводит к образованию бистетразолов **2a-e** с высокими выходами (54-78%), в то время как *tert*-бутил амин дает смесь монотетразола и бистетразола **2f** в соотношении 1:1. Однако эту проблему нам удалось решить, и бистетразол **2f** был выделен в чистом виде. На основании того, что образование основного побочного продукта **I** стимулируется при

протонировании изоцианида, мы решили понизить кислотность системы добавлением двух капель триэтиламина к реакционной смеси, в результате чего нам удалось выделить целевой бистетразол **2f** с выходом 63%.

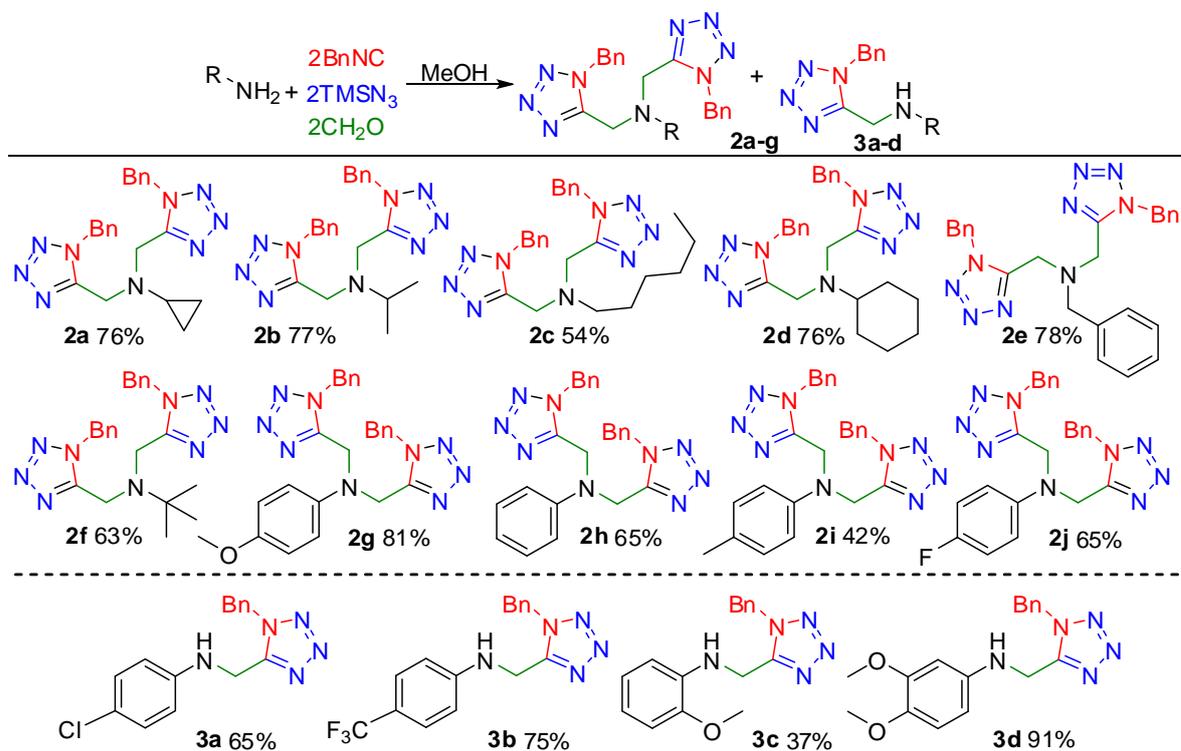


Схема 2. Варьирование амина в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

В случае семикомпонентной реакции азидо-Уги с анилинами на протекание реакции оказывают влияние как стерические, так и электронные свойства. Так, в реакции с *para*-толуидином, *para*-анизидином и *para*-фторанилином удалось получить бистетразолы **2g-j** с выходами до 81%, однако в случае пространственно затрудненных (*ortho*-анизидин, 3,4-диметоксианилин) и сильно-акцепторных (*para*-трифторметиланилин, *para*-хлоранилин) анилинов основными продуктами были монотетразолы **3a-d** с выходами от 37% до 91%. Интересно, что в случае реакции с *meta*-анизидином была выделена смесь моно- и бистетразолов, при этом даже добавление триэтиламина не способствовало образованию бистетразола.

Следующим этапом исследования было изучение влияния изоцианидной компоненты на псевдосемикомпонентную реакцию азидо-Уги (Схема 3). Оказалось, что разнообразные алифатические, ароматические, стерически затрудненные и функционализированные изоцианиды вступают в реакцию одинаково хорошо, в результате чего нам удалось получить желаемые бистетразолы **2a, 2k-n** с выходами до 76%.

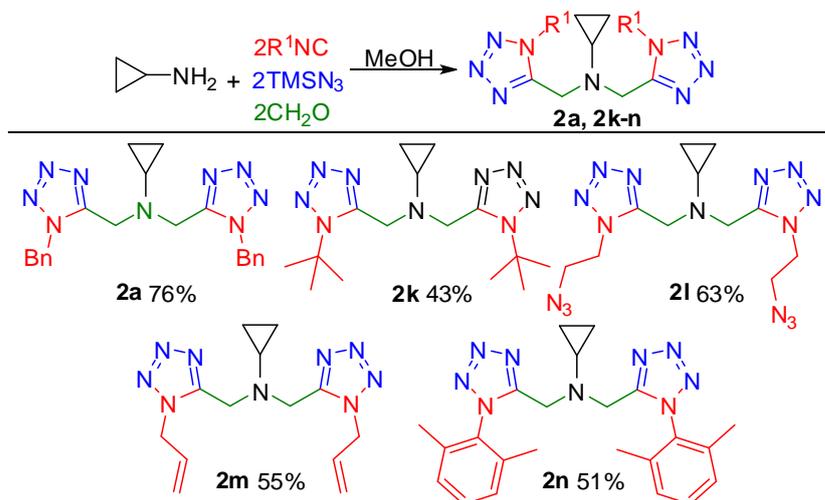


Схема 3. Варьирование изонитрила в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

Затем мы приступили к исследованию влияния карбонильной компоненты (Схема 4). Реакции с формальдегидом, дигидроксидиоксаном (димером 2-гидроксиацетальдегида) и изомасляным альдегидом дают продукты **2a**, **2o** и **2p** с выходами до 91%. Бистетразолы **2p** и **2o** были выделены в виде смесей диастереомеров в соотношении 1:1 и 1:4.5 соответственно. Использование в качестве карбонильной компоненты ацетона и *para*-хлорбензальдегида приводит к образованию монотетразолов **3e-g** с выходами до 91%. Такой результат можно объяснить более низкой нуклеофильностью **3e-g**, которая препятствует дальнейшим превращениям.

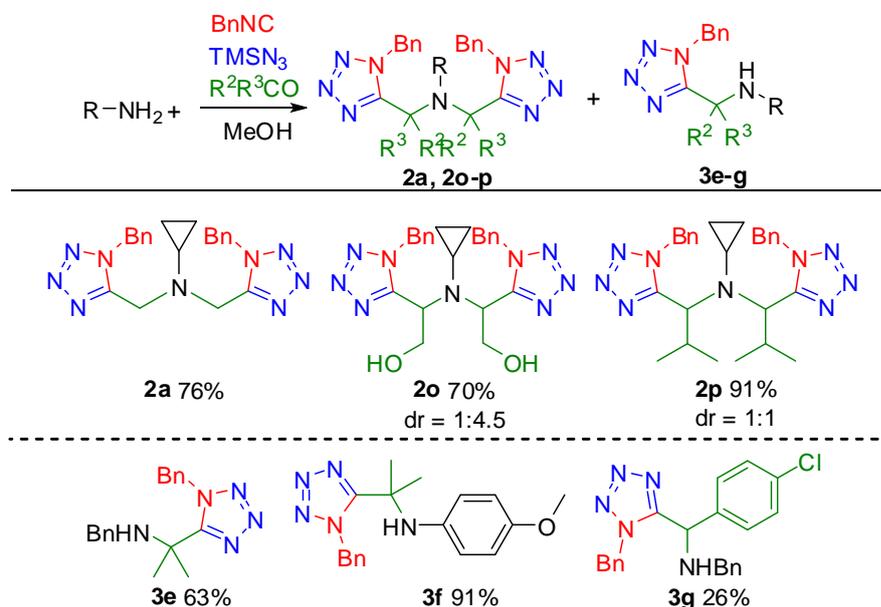


Схема 4. Варьирование карбонильной компоненты в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

Текущая версия псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги позволяет получать симметричные бистетразолы, однако нам было интересно опробовать наш метод на бистетразолах, содержащих два разных заместителя у аминного атома азота. Для этого в

реакцию вводилось по одному эквиваленту двух карбонильных соединений. К сожалению, такой подход привел к образованию сложной смеси продуктов. Альтернативный метод получения несимметричных бистетразолов может быть основан на шестикомпонентной реакции азидо-Уги с использованием альдедименов в качестве исходных реагентов. Для подтверждения этой гипотезы мы ввели в псевдощестикомпонентную реакцию азидо-Уги альдедимены, содержащие арильные и алкильные заместители на атоме азота, а также кетимин (Схема 5). К счастью, такой подход позволил получить целевые бистетразолы **2p**, **2q-v** с выходами до 81%.

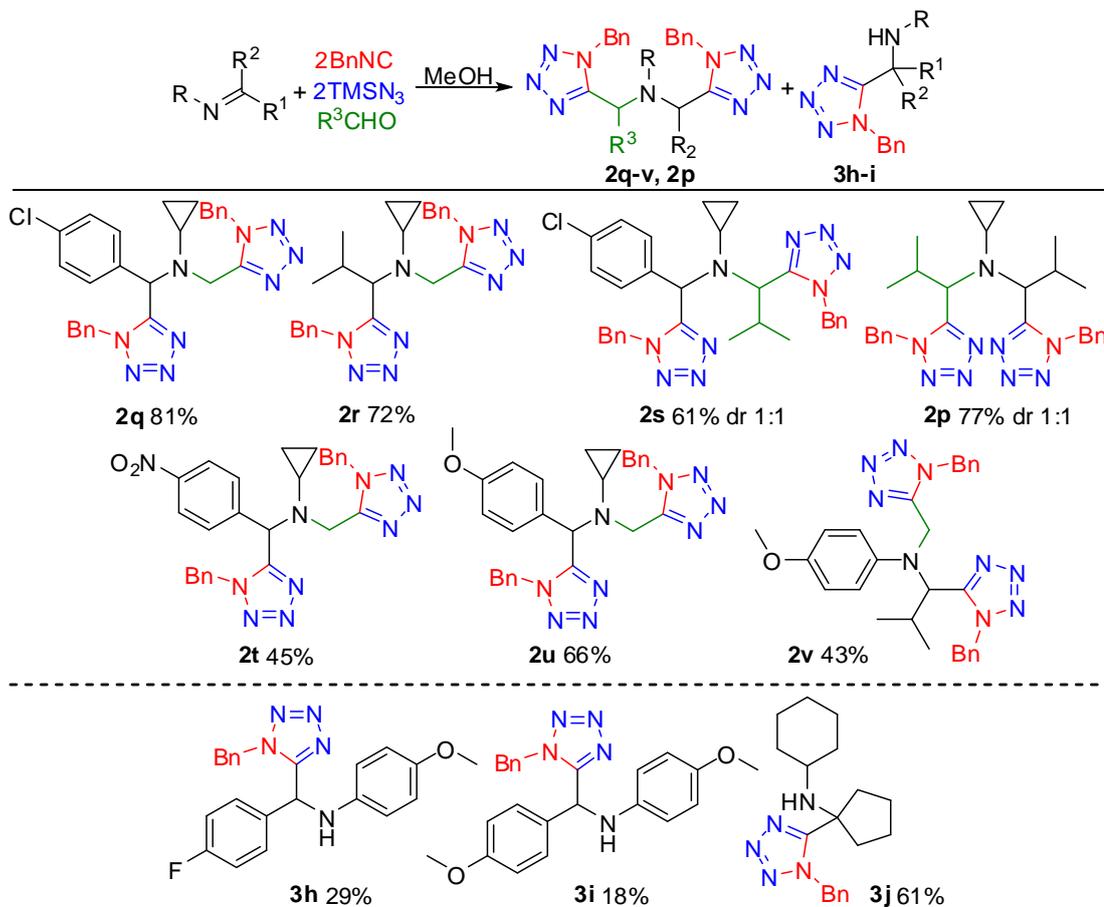


Схема 5. Синтез несимметричных бистетразолов при помощи шестикомпонентной реакции азидо-Уги.

Однако, *N*-бензилиденанилины, а также кетимин в выбранных условиях давали сложную смесь продуктов, в которой основными продуктами были монотетразолы **3h-3j** (выходы 18-61%). Помимо этого, наблюдалось переаминирование исходного амина с более электрофильным формальдегидом, таким образом, одним из продуктов были симметричные бистетразолы **2q** и **2t** (Схема 6).

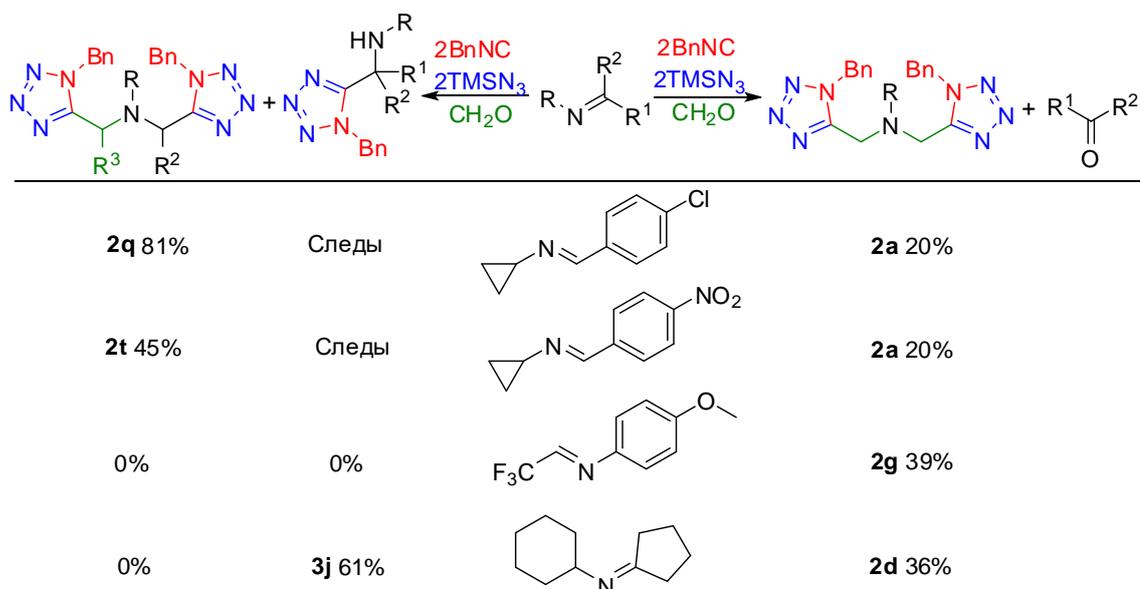


Схема 6. Переаминирование как побочный процесс в псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги.

Для демонстрации возможности получения *NH*-тетразолов мы изучили процесс удаления бензильной группы путем гидрогенолиза *N*-тетразолов (Схема 7). Проведение реакции в метаноле с добавлением каталитических количеств 10% палладия на угле, давлении газообразного водорода 30 атмосфер для **4a** и 1 атмосфера для **4b-с**, в присутствии HCl приводит к образованию целевых *NH*-тетразолов **4a-с** с выходами, близкими к количественным. Стоит отметить, что в отсутствие HCl реакции не наблюдалось. *NH*-Тетразолы такого типа являются привлекательными лигандами и представляют интерес для координационной химии.^{252 253}

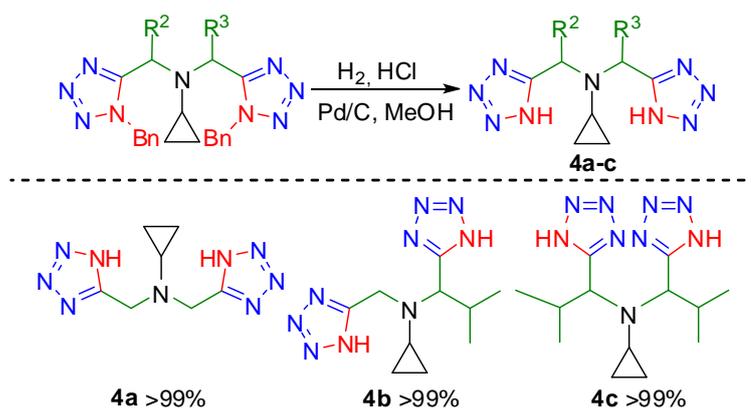


Схема 7. Синтез *NH*-бистетразолов **4a-с**.

Таким образом, семикомпонентная реакция азидо-Уги открывает возможность получения различных тетразольных производных. Показано, что именно структура исходных аминов и карбонильных соединений определяет ход реакции. Никаких ограничений в природе используемых изоцианидов обнаружено не было. Несимметричные бистетразолы, содержащие различные заместители, могут быть

синтезированы при помощи шестикомпонентной реакции азидо-Уги с использованием иминов в качестве исходных соединений. Дебензилирование *N*-бензилзамещенных бистетразолов открывает путь к получению соединений, содержащих одновременно аминный фрагмент и два 1*H*-тетразольных фрагмента. Результаты исследования опубликованы в работе.²⁵⁴

3.2. Псевдощестикомпонентная реакция азидо-Уги.

В продолжение предыдущего исследования мы решили изучить псевдощестикомпонентную реакцию азидо-Уги с циклическими кетиминами. Циклические имины являются более сложными субстратами ввиду своей более низкой реакционной способности по сравнению с, использованными ранее альдимидами. Однако при этом такой подход позволил бы получать молекулы, одновременно содержащие две тетразольные группы и фрагмент циклического амина, которые, несомненно, более являются более перспективными кандидатами для создания новых лекарств.

Вначале была изучена модельная реакция азидо-Уги с одним эквивалентом 2-этилпирролина **5a**, одним эквивалентом формальдегида, двумя эквивалентами бензилизонитрила и двумя эквивалентами TMSN₃. В качестве растворителей исследовались метанол, изопропанол, *трет*-бутанол, этиленгликоль, трифторэтанол, а также смеси метанола с водой в разных пропорциях. Кроме того, нами были предприняты попытки провести реакцию без растворителя, при повышенной температуре, а также под воздействием ультразвука. Несмотря на все усилия, наилучшие результаты были получены в метаноле при комнатной температуре, и целевой продукт **6a** был выделен с выходом 56%. Для подавления побочного процесса образования *N*-бензилтетразола в реакцию смесь добавляли две капли триэтиламина.

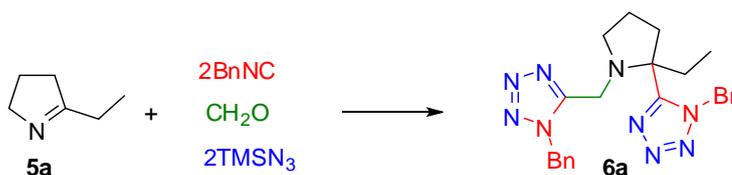


Таблица 1. Оптимизация условий реакции

Условия	Выход, %
MeOH	56
MeOH+триэтиламин, rt	56
<i>i</i> PrOH, rt	21
<i>t</i> BuOH, rt	20
CF ₃ CH ₂ OH, rt	Нет продукта

MeOH / H ₂ O (1:1), rt	35
MeOH / H ₂ O (1:1), ультразвук, rt	44
MeOH, ультразвук, rt	41
MeOH / H ₂ O (1000:1), rt	48
MeOH, 65°C	44
MeOH, 40°C	45
HOCH ₂ CH ₂ OH, rt	34
Без растворителя, rt	35

Вероятный механизм реакции включает последовательные трех- и четырехкомпонентные реакции азидо-Уги (Схема 8). В зависимости от нуклеофильности азота и пространственных свойств монотетразола **III** реакция может останавливаться на этой стадии либо давать продукт псевдошестикомпонентного превращения **II**. Конкурирующим процессом в данном случае также является образование *N*-бензилтетразола **I**.

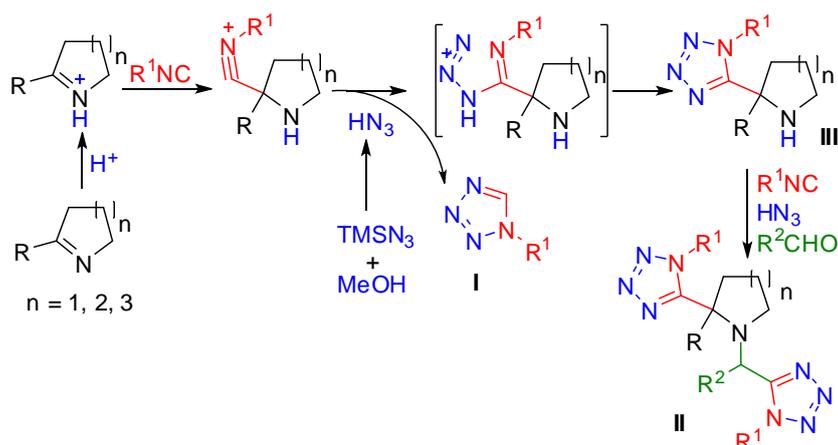


Схема 8. Предполагаемый механизм шестикомпонентной реакции азидо-Уги.

После определения оптимальных условий для модельной реакции и рассмотрения предполагаемого механизма мы решили исследовать ряд циклических кетиминов в условиях псевдошестикомпонентной реакции азидо-Уги. Можно ожидать, что помимо заместителя в α -положении циклического имида на протекание реакции будет оказывать влияние также размер цикла. Вначале мы исследовали α -замещенные 3,4-дигидро-2H-пирролы **5a-f** в реакции с формальдегидом, бензилизонитрилом и триметилсилилазидом (Схема 9). Реакция оказалась эффективной для различных алкил-замещенных пирролинов и соответствующие бистетразолы были выделены с хорошими выходами (51-56%). Как ожидалось, реакция с кетиминами, обладающими объемными и сильноакцепторными

заместителями в α -положении (1-адамантил, CF_3), приводит к образованию моно-тетразолов **7a** и **7b** (выходы 50% и 40% соответственно).

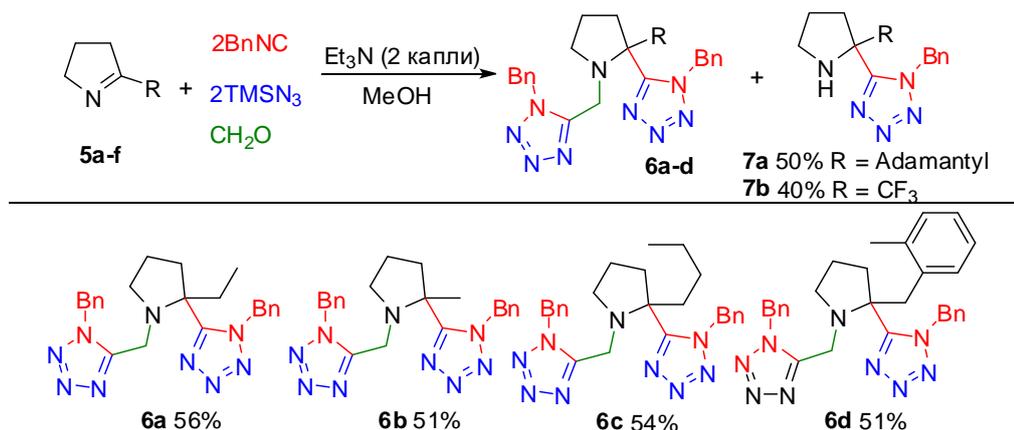


Схема 9. Шестикомпонентная реакция азидо-уги с пирролинами **5a-f**.

Псевдошестикомпонентная реакция азидо-Уги с шестичленными α -замещенными циклическими кетимидами **5g-m** протекает аналогичным образом и дает желаемые бистетразолы **6e-h** с выходами до 75% (Схема 10). Образование моно-тетразолов **7c-e** наблюдалось для трет-бутил, циклогексил и CF_3 -замещенных пипереидинов (выходы 44-74%).

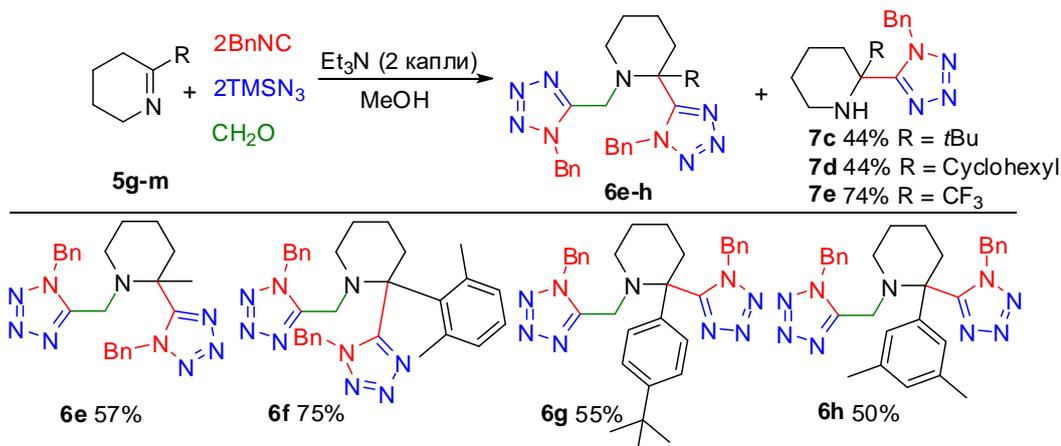


Схема 10. Шестикомпонентная реакция азидо-уги с пипереидинами **5g-m**.

Реакция оказалась применимой и для семичленных циклических кетиминов (Схема 11). α -Замещенные производные тетрагидроазепина в псевдошестикомпонентной реакции азидо-Уги дают соответствующие бистетразолы **6i-l** с выходами до 63%. В случае 7-фенил-3,4,5,6-тетрагидро-2*H*-азепина наблюдалось образование бистетразольного производного раскрытой формы имина **8**, выход которого составлял 60%. Такая тенденция к раскрытию циклов в целом характерна для семичленных кетиминов.²⁵⁵ В то же время 2-фурил и 2-тиенил-замещенные тетрагидроазепины **6k** и **6l** приводят к образованию бистетразолов с выходами 63% и 40% соответственно.

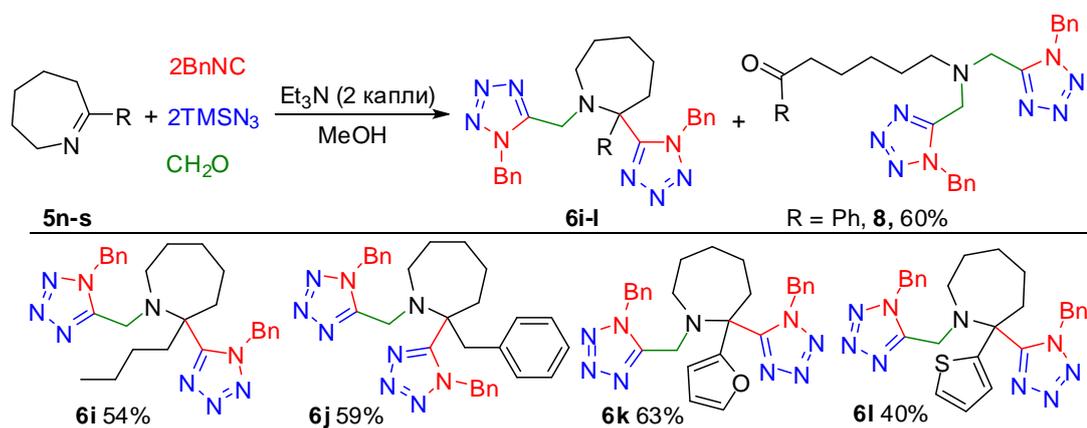


Схема 11. Шестикомпонентная реакция азидо-уги с тетрагидроазепинами **5n-s**.

После этого мы исследовали ряд изоцианидов в модельной шестикомпонентной реакции азидо-Уги с 2-этилпирролином (Схема 12). К счастью, оказалось, что природа изонитрила в целом не влияет на протекание реакции и позволяет получать целевые продукты с хорошими выходами (40-58%).

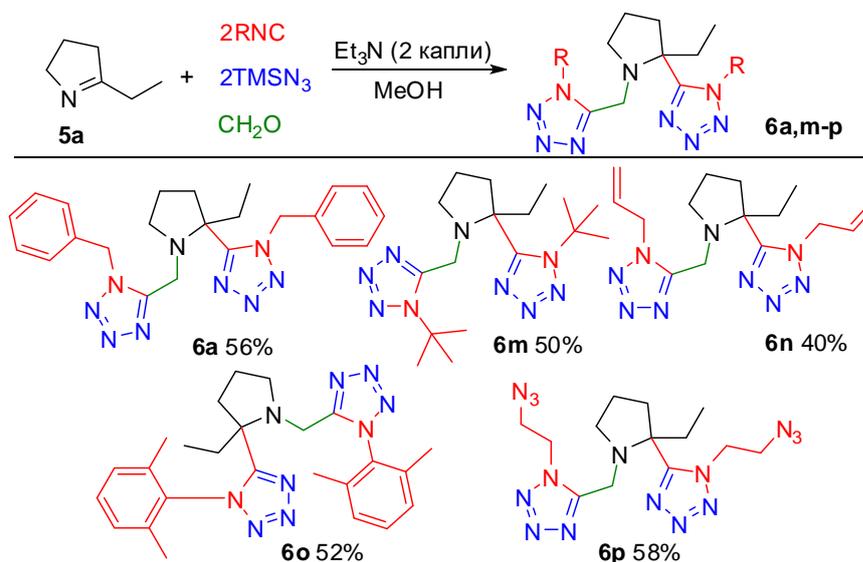


Схема 12. Варьирование изонитрила в шестикомпонентной реакции азидо-Уги.

Для исследования влияния карбонильных соединений в псевдошестикомпонентной реакции азидо-Уги мы изучили ряд альдегидов (пропаналь, пивалиновый альдегид, бензальдегид, циклогексанкарбальдегид, изомаляновый альдегид, дигидроксидиоксан), а также ацетон (Схема 13). Оказалось, что реакция крайне чувствительна к электронным и стерическим свойствам карбонильной компоненты, и в случае бензальдегида, пивалинового альдегида и ацетона единственным продуктом был монотетразол, а в реакции с циклогексанкарбальдегидом соответствующий бистетразол был обнаружен в следовых количествах. В случае пропаналя наблюдался только продукт альдольно-кетоновой самоконденсации. Несмотря на это для изомалянового альдегида и дигидроксидиоксана было зафиксировано образование бистетразолов **6q** и **6r** с хорошими

выходами (61-68%) в виде смеси диастереомеров с соотношениями 1:1.7 и 1:1 соответственно.

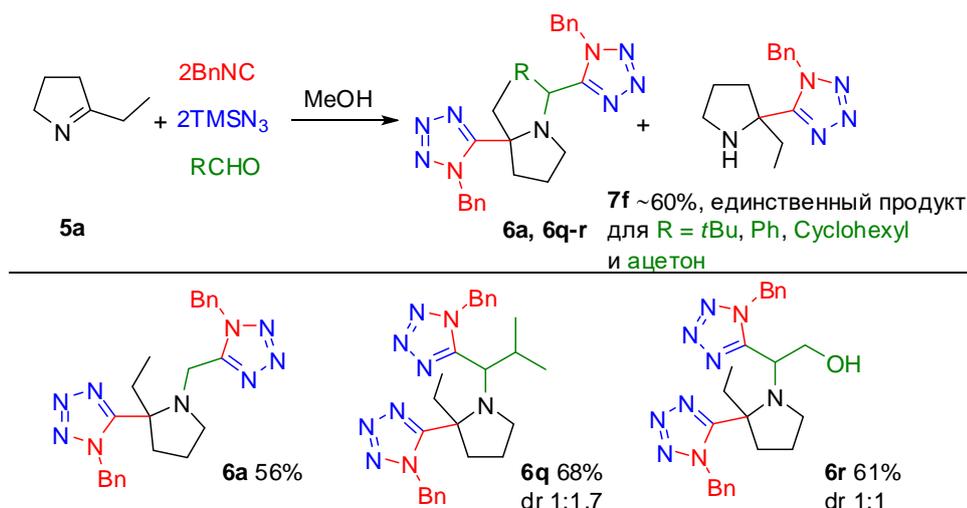


Схема 13. Варьирование карбонильной компоненты в шестикомпонентной реакции азидо-Уги.

В данной части нашей работы мы также сочли важным изучить процесс получения *NH*-тетразолов при помощи каталитического дебензилирования, и зависимость образующихся продуктов от природы исходного бистетразола (Схема 14). Гидрогенолиз проводился в метаноле с использованием каталитических количеств 10% палладия на угле в атмосфере водорода (давление 1 атм) в присутствии HCl. В случае пятичленных бистетразолов производных формальдегида **6a-c** наблюдалось дебензилирование только одного тетразольного фрагмента, связанного с α -положением циклического амина.

Дебензилирование условиях оказалось очень эффективным, и *NH*-тетразолы **9a-c** были выделены с количественными выходами. Однако гидрогенолиз пятичленного бистетразола **6q**, содержащего *i*Pr, а также шести- и семичленных бистетразолов **6e**, **6g** и **6i** привело к полному дебензилированию. Вероятнее всего такая картина наблюдается в связи с дополнительным напряжением в более пространственно затрудненных молекулах.

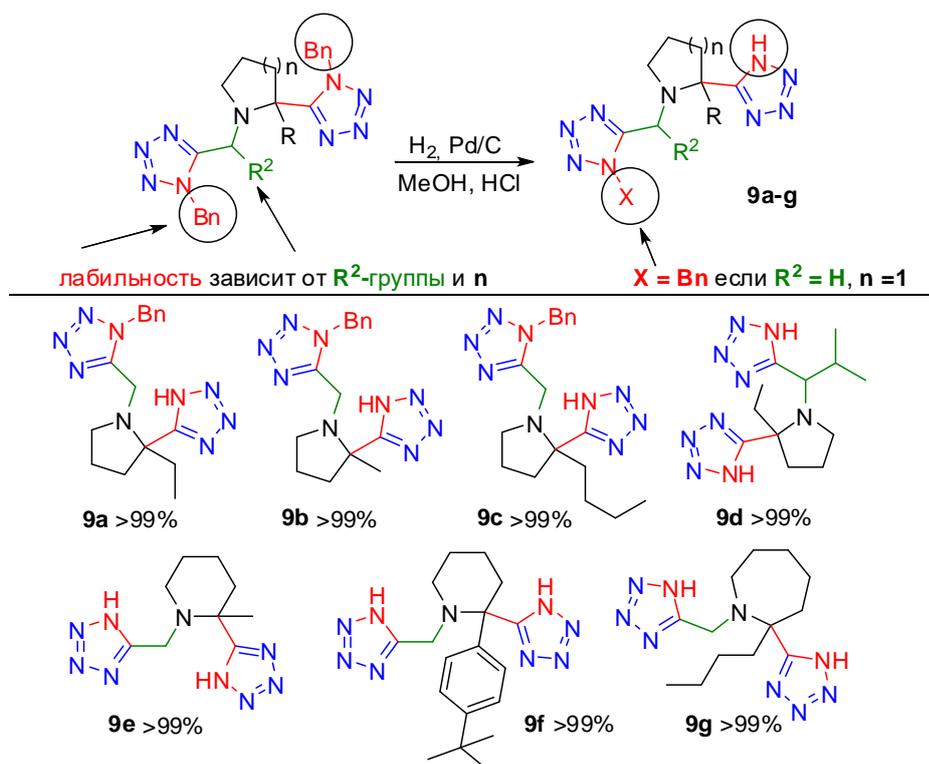


Схема 14. Синтез NH-тетразолов **9a-g**.

Таким образом, шестикомпонентная реакция азидо-Уги с 2-замещенными 5-7-членными имидами позволяет получать производные 1,5-дизамещенных бистетразолов, связанные с 5-7-членным циклическим аминным фрагментом. Было показано, что как пространственные, так и электронные свойства исходных иминов определяют структуру конечного продукта. В случае менее нуклеофильных производных реакция останавливалась на стадии образования производных монотетразола. При этом с точки зрения структуры используемых изоцианидов, реакция носит общий характер. Также была продемонстрирована возможность синтеза соответствующих 1*H*-тетразолов. Результаты исследования опубликованы в работе.²⁵⁶

3.3. Реакция аза-Анри

Более 25% всех лекарств содержат в структуре хотя бы один атом фтора. Использование CF_3 -замещенных соединений в медицине началось еще с 1928 года и активно продолжается в наше время.²⁵⁷ Введение трифторметильной группы часто используется для регулировки стерических и электронных свойств потенциального лекарства, его липофильности и растворимости в биологических жидкостях, а также служит удобным методом повышения метаболической стабильности молекулы.^{258 259 260}

Использование фторированных кетиминов в реакции аза-Анри открывает путь к новым билдинг-блокам, содержащим перфторалкильный заместитель, амино- и нитро-группу. Последующие трансформации нитрогруппы позволяют превращать получаемые

нитроамины в фторированные диамины и аминокислоты. Альдимины активно используются в качестве субстратов в реакции аза-Анри, в то время как кетимины в этой реакции почти не изучены, однако трифторметильная группа значительно повышает электрофильность иминного углерода, тем самым активируя его.

3.3.1. Реакция аза-Анри с имидами гексафторацетона

Мы решили начать изучение реакции аза-Анри с имидами гексафторацетона **10а-е**, так как они весьма электрофильны и не имеют дополнительных функциональных групп, которые могут вступать в реакцию. В качестве катализатора в реакции аза-Анри чаще всего используются органические и неорганические основания для активации нитросоединения, кислоты Льюиса для активации имида либо же сочетания основания и кислоты Льюиса для активации обоих субстратов. В качестве модельного имида для определения оптимальных условий реакции аза-Анри с нитрометаном был выбран кетимин, содержащий *para*-метоксифенильную группу на атоме азота **10а**. Было проведено широкое варьирование сочетаний катализатора ($ZnCl_2+iPr_2NEt$, $BF_3 \cdot Et_2O$, $BF_3 \cdot Et_2O + K_2CO_3$, DBU, DABCO, K_2CO_3 , KOH, CsF, iPr_2NEt , $ZnCl_2 + DBU$, $ZnCl_2$, $ZnCl_2 + DABCO$, DBN, TBD), растворителя (толуол, ацетонитрил, нитрометан), а также количества катализатора и нитрометана в реакционной смеси. Оказалось, что наилучшие результаты удается получить с $ZnCl_2+iPr_2NEt$, DBU, iPr_2NEt , DBN, TBD и K_2CO_3 (таблица 2). Исходя из литературных данных²⁶¹ можно предположить, как зависит каталитическая активность используемых оснований от их рКа (Таблица 2). Наилучшего выхода удалось добиться с 0.2 эквивалентами DBU в нитрометане. При увеличении количества DBU до 1 эквивалента увеличивается степень осмоления и выделить продукт **11а** с хорошим выходом не удается. При использовании 0.1 эквивалента DBU реакция протекает гораздо медленнее – за 1.5 часа конверсия составляет 73%. Основания с рКа 10.9-12.7 эффективны в качестве катализаторов в данной реакции, менее основные соединения не способны активировать нитроамин, а более жесткие основания провоцируют нежелательные побочные реакции (Таблица 3).

Таблица 2. рКа используемых оснований в воде.

Основание	рКа
DBU	12.5
DBN	12.7
TBD	15.2
DABCO	8.8
<i>iPr</i> ₂ NEt	10.9

K ₂ CO ₃	10.3
КОН	13.5

При варьировании растворителя мы нашли, что при использовании толуола реакция протекает за считанные минуты, однако происходит сильное осмоление и продукт не удается выделить с хорошим выходом. В ацетонитриле взаимодействия не наблюдается вообще (Таблица 3).

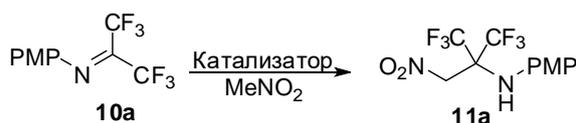


Таблица 3. Реакция нитрометана с имином **10a** в присутствии различных катализаторов.

<i>Катализатор</i>	<i>Количество катализатора, экв.</i>	<i>Растворитель</i>	<i>Время, ч</i>	<i>Выход 11a, %</i>
ZnCl ₂ +iPr ₂ NEt	1	MeNO ₂	44	46
ZnCl ₂ +iPr ₂ NEt	0.1	MeNO ₂	6	71
ZnCl ₂ +iPr ₂ NEt	0.05	MeNO ₂	20	68
ZnCl ₂ +DBU	0.1	MeNO ₂	2	74
DBU	0.1	MeNO ₂	1.5	73
DBU	0.2	MeNO ₂	1	88
DBU	1	MeNO ₂	2.67	43
DBU	0.2	Толуол*	0.1	45
DBU	0.2	Толуол/ MeNO ₂	1	75
DBN	0.2	MeNO ₂	0.5	66
TBD	0.2	MeNO ₂	48	27
iPr ₂ NEt	0.1	MeNO ₂	2	78
iPr ₂ NEt	0.2	MeNO ₂	2	68
K ₂ CO ₃	0.1	MeNO ₂	48	23

* MeNO₂ – 10 эквивалентов

Таким образом, было установлено, что реакция иминов гексафторацетона с нитрометаном протекает с максимальными выходами при использовании в качестве катализатора 0.2 эквивалентов DBU в нитрометане за 1 час. Подобрав оптимальные условия, мы провели реакцию аза-Анри нитрометана с другими имидами **10b-d** (Схема 15).

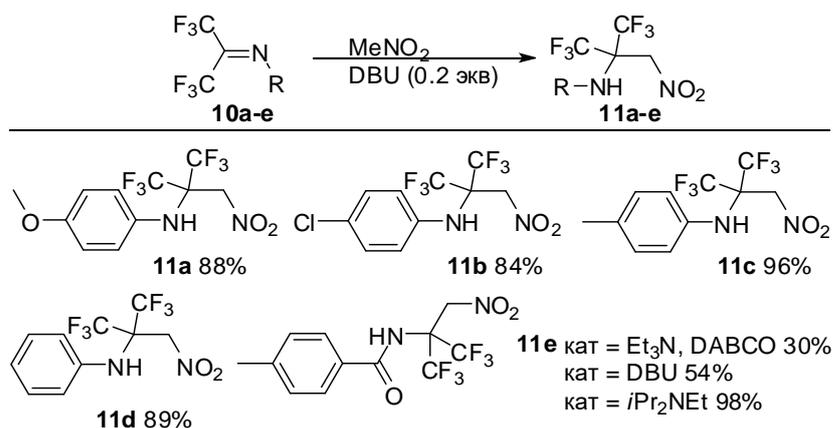


Схема 15. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами гексафторацетона **10a-e**

Однако, для имина **10e**, содержащего акцепторную группу на атоме азота, такие условия оказались не подходящими, поскольку наряду с целевым нитроамином **11e** может образовываться продукт присоединения к имину DBU **12** (Схема 16).

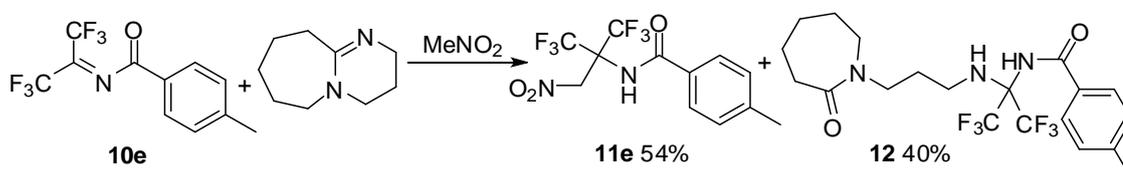


Схема 16. Реакция аза-Анри с кетиминем **10e**.

В данном случае также провели варьирование катализатора. Использование основания Хьюнига в качестве катализатора позволяет получить нитроамин **11e** с выходом близким к количественному (Схема 15).

Для того, чтобы показать общий характер изучаемой реакции мы провели также реакцию кетиминов с нитропропаном. Для этого также была проведена оптимизация условий на примере модельного соединения **13a**, при этом варьировали катализатор (ZnCl₂+*i*Pr₂NEt, DBU, DABCO, K₂CO₃, *i*Pr₂NEt) и количество нитропропана. Положительные результаты показал только DBU, с ZnCl₂+*i*Pr₂NEt и *i*Pr₂NEt выходы были крайне низкими (около 10-15%), при использовании других катализаторов целевой продукт **13a** не был обнаружен вовсе. Оптимальными были найдены следующие условия: 0.2 эквивалента DBU в качестве катализатора и нитропропан как растворитель (1 ммоль имина в 2 мл) (Схема 17). Реакция протекала при комнатной температуре в течение одного дня с выходами 60-80%.

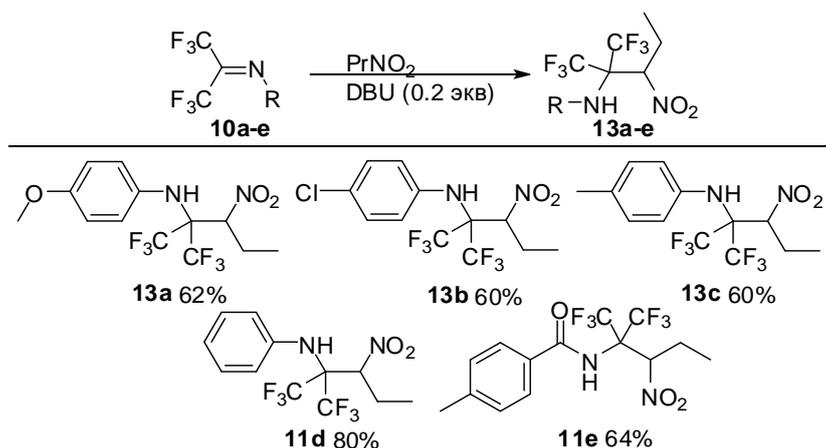


Схема 17. Реакция аза-Анри нитропропана с имидами гексафторацетона **10a-e**.

Таким образом, были определены оптимальные условия реакции аза-Анри для иминов гексафторацетона **10a-e** – 0.2 эквивалента основания (DBU либо *i*Pr₂NEt) и нитроалкан, который является как реагентом, так и растворителем.

3.3.2. Реакция аза-Анри с имидами трифторацетона

Условия реакции иминов трифторацетона с нитрометаном также были оптимизированы на модельном имине - 4-метокси-N-[2,2,2-трифторо-1-метилэтилиден]анилине (**10f**). Как и в случае иминов гексафторацетона варьировали катализатор (ZnCl₂+*i*Pr₂NEt, BF₃·Et₂O+K₂CO₃, DBU, DABCO, K₂CO₃, KOH, CsF, *i*Pr₂NEt, DBU+ZnCl₂, DBN, Py, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, Et₃N, TBD), растворитель (толуол, диметилсульфоксид, метанол, диэтиловый эфир, ацетонитрил, метиленхлорид, нитрометан), а также концентрацию катализатора и нитрометана. Наличие продукта в реакционной смеси удалось зафиксировать только при использовании в качестве катализатора DBN, TBD и DBU. Однако при использовании DBU даже в небольших количествах осмоление протекает слишком быстро, и продукт удается выделить только с невысоким выходом (40%). Катализатор TBD дает удовлетворительные результаты (около 60%). В данной реакции наилучшим катализатором оказался DBN (1 эквивалент). Для уменьшения степени осмоления также уменьшили количество нитрометана до 10 эквивалентов, в результате чего реакция протекает за время от 4 до 20 часов (Таблица 4).

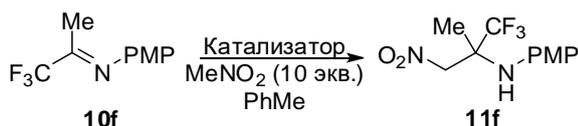


Таблица 4. Реакция нитрометана с имином **10f** в присутствии различных катализаторов.

Катализатор	Количество катализатора, экв.	Растворитель	Время, ч	Выход 11f , %
DBU	0.2	Толуол*	22	40

DBU	1	Толуол*	2	21
DBU	0.2	MeNO ₂	0.5	23
DBN	0.2	Толуол*	12	48
DBN	1	Толуол*	5	78
TBD	0.2	Толуол*	20	35
TBD	1	Толуол*	6	60

*MeNO₂ – 10 эквивалентов

Далее также в данную реакцию в подобранных условиях были введены и другие имины трифторацетона **10g-i**, при этом целевые соединения **11g-i** были выделены с выходами до 84% (Схема 18). Полученные нитроамины являются малоустойчивыми и без разложения могут храниться при комнатной температуре около 1-2 недель.

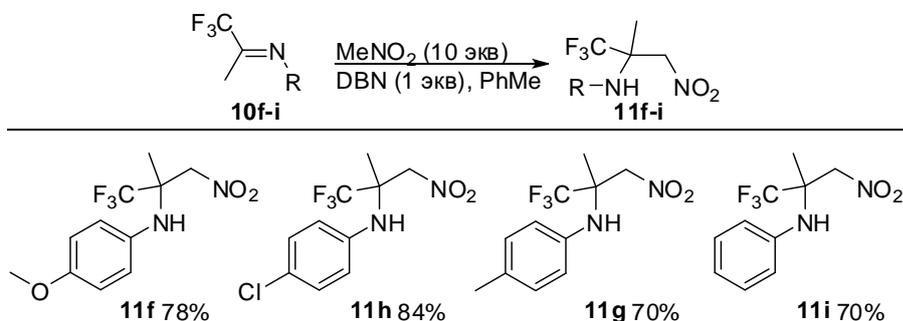
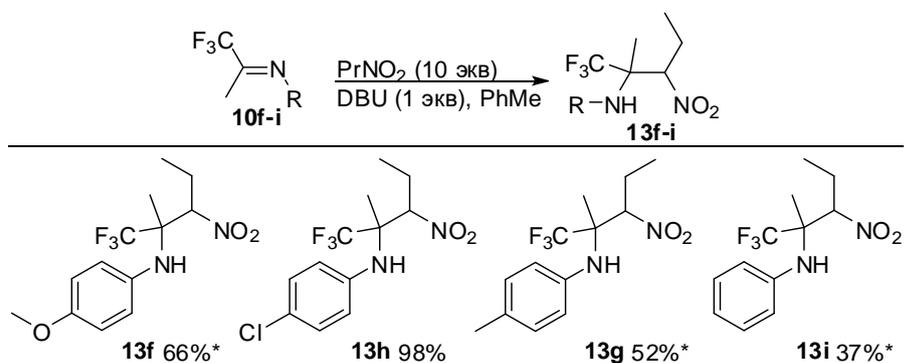


Схема 18. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами трифторацетона **10f-i**.

Далее мы провели реакции иминов **10f-i** с нитропропаном (Схема 19). Для этих целей в качестве катализатора выбрали DBU, поскольку при использовании DBN или TBD реакция протекает крайне медленно. За счет использования небольшого избытка нитропропана удастся снизить степень осмоления, однако время протекания реакции увеличивается до 20-40 часов. С соединением **10h** реакция протекает быстрее – за 3 часа наблюдается полная конверсия. Соединения **13f-i** были получены со средними и высокими выходами (37-98%) в виде смеси диастереомеров с соотношением 1:1 (Схема 19). Как и в случае продуктов присоединения нитрометана, нитроамины **13f-i** являются нестабильными и медленно разлагаются при стоянии при комнатной температуре.



* Выход рассчитан по спектрам ЯМР ^{19}F .

Схема 19. Реакция аза-Анри нитропропана с имидами трифторацетона **10f-i**.

3.3.3. Реакция аза-Анри с имидами трифторпирувата

Имины трифторпирувата **10j-l** обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с имидами трифторацетона **10f-i**, поскольку помимо акцепторной трифторметильной группы они содержат в своей структуре также акцепторную сложноэфирную группу, которая теоретически также может взаимодействовать с нуклеофилами. На примере модельного имида **10j** - метил-3,3,3-трифторо-2-[(4-метоксифенил)имино]пропаноата был проведен скрининг катализаторов ($\text{ZnCl}_2+i\text{Pr}_2\text{NEt}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}+\text{K}_2\text{CO}_3$, DBU, DABCO, K_2CO_3 , KOH, CsF, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, DBU+ ZnCl_2 , DBN), растворитель (толуол, ацетонитрил, диметилформамид, тетрагидрофуран, метанол, нитрометан), а также количество катализатора и нитрометана. Со всеми вышеперечисленными катализаторами кроме DBU и DBN реакции не наблюдалось. В полярных растворителях и в большом избытке нитрометана очень быстро протекает осмоление и выходы реакций не превышают 15%, а в ацетонитриле реакция не идет вообще. Поскольку одновременно с образованием продукта происходит осмоление, мы решили использовать 1 эквивалент катализатора для ускорения образования нитроамина. С DBN реакция протекает с более низким выходом (65%). Таким образом, оптимальные условия проведения присоединения нитрометана к имидам трифторпирувата – 10 эквивалентов нитрометана, 1 эквивалент DBU в качестве активатора и толуол в качестве растворителя, выход продукта реакции **11j** составил 93% (Схема 20). В данных условиях целевые нитроамины **11j-l** образуются за считанные минуты, дальнейшее стояние реакционной смеси достаточно быстро приводит к полному осмолению (через 40 минут следов продукта не наблюдается вообще). Стоит также отметить, что с имидами, содержащими акцепторную группу на атоме азота (**10l** и **10k**), реакция протекает с большей степенью осмоления, чем с имином **10j**, поэтому выходы в данных реакциях несколько ниже (65-85%).

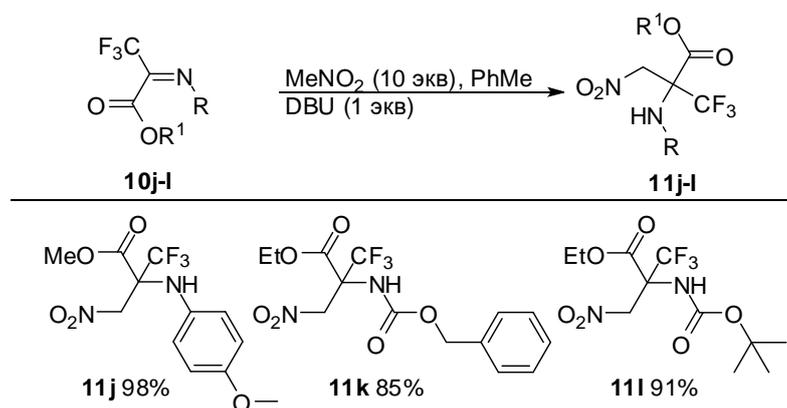


Схема 20. Реакция аза-Анри нитрометана с имидами трифторпирувата **10j-l**.

Также была проведена реакция аза-Анри между имидами трифторпирувата **10k-l** и другими нитроалканами. При использовании 10 эквивалентов нитроалкана, 1 эквивалента DBU в качестве катализатора и толуола в качестве растворителя нитроамины **13k-l** и **14k-l** были получены с выходами 40-65% (Схема 21). В случае нитроamina **14l** соотношение диастереомеров составило 10:1, в остальных же случаях продукты были выделены в виде смеси диастереомеров 1:1.

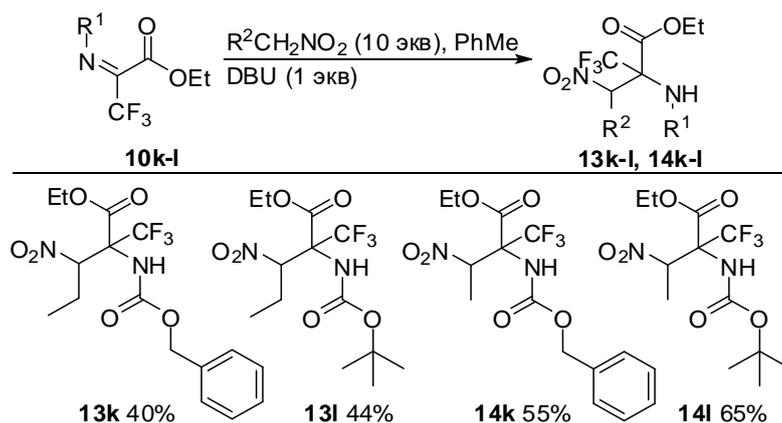


Схема 21. Реакция аза-Анри нитропропана с имидами трифторпирувата **10k-l**.

Удаления Boc-защитной группы с атома азота нитроаминов **11l** и **13l** удается осуществить обработкой метанольным раствором хлороводорода (Схема 22). После упаривания реакционной смеси целевые нитропроизводные аминокислот выделены с выходами, близкими к количественным (97-98%).

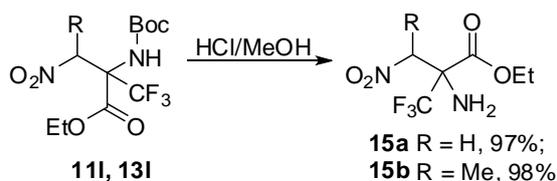


Схема 22. Удаление защитной группы нитроаминов **11l** и **13l**.

3.3.4. Реакция аза-Анри с циклическими имидами

Как и в предыдущей части работы, мы начали исследование с определения оптимальных условий для модельной реакции 5- CF_3 -пирролина **10m** с нитрометаном. Ввиду того, что циклические кетимины являются менее реакционноспособными субстратами, мы решили ввести дополнительный активатор – кислоту Льюиса. К сожалению, даже двойная активация при комнатной температуре не привела к желаемым результатам, поэтому было принято решение проводить реакцию при повышенной температуре. Достаточно высокие выходы были получены при использовании DBU и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ при 95°C , однако наилучший результат показала система 30% мольных DBU/ ZnCl_2 (выход 95%).

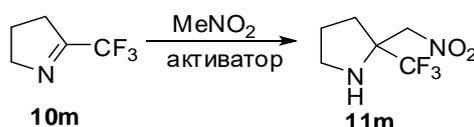


Таблица 5. Реакция имида **10m** с нитрометаном.

Активатор	Количество активатора, экв	Температура, $^\circ\text{C}$	Время, ч	Выход 11m , %
DBU	1	20	56	20
$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	1	20	60	-
DBN	1	20	40	-
TBD	1	20	60	-
ZnCl_2/DBU	1	20	32	21
$\text{ZnCl}_2/ i\text{Pr}_2\text{NEt}$	1	20	64	-
ZnCl_2/DBN	1	20	40	-
DBU	1	95	52	73
$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	1	95	64	82
DBN	1	95	44	16
ZnCl_2/DBU	1	95	16	71
ZnCl_2/DBN	1	95	42	67
$\text{ZnCl}_2/\text{DBU}^a$	0.3	95	48	95
$\text{ZnCl}_2/\text{DBU}^b$	0.1	95	104	67
$\text{ZnCl}_2/ i\text{Pr}_2\text{NEt}$	1	95	64	90

Найдя оптимальные условия, мы провели реакцию аза-Анри с циклическими имидами **10m-q**, содержащими CF_3 или C_2F_5 -группу в α -положении (Схема 23). Наблюдение за протеканием реакции осуществлялось при помощи ^{19}F ЯМР

спектроскопии. Было обнаружено, что реакция с кетимидами, содержащими C_2F_5 -группу **10p** и **10q**, протекает крайне медленно (до 5 месяцев) и целевые нитроамины **11p** и **11q** были выделены с низкими выходами (16-27%), что можно объяснить большим пространственным объемом C_2F_5 -группы. При этом попытки провести реакцию при повышенной температуре приводили к образованию сложных смесей продуктов. В то же время реакции с CF_3 -замещенными циклическими имидами **10m-o** за приемлемое время (до 7 дней) дают соответствующие продукты с выходами до 95%. Такая разница в реакционной способности пяти-, шести- и семичленных иминов может быть объяснена конформационными эффектами. Возможность введения в реакцию нитроэтана и нитропропана была продемонстрирована для трифторметилированных пяти- и шестичленных кетимидов, в результате чего соответствующие нитроамины **13m**, **14m-n** были выделены в виде смеси диастереомеров 1:1 с выходами до 60%.

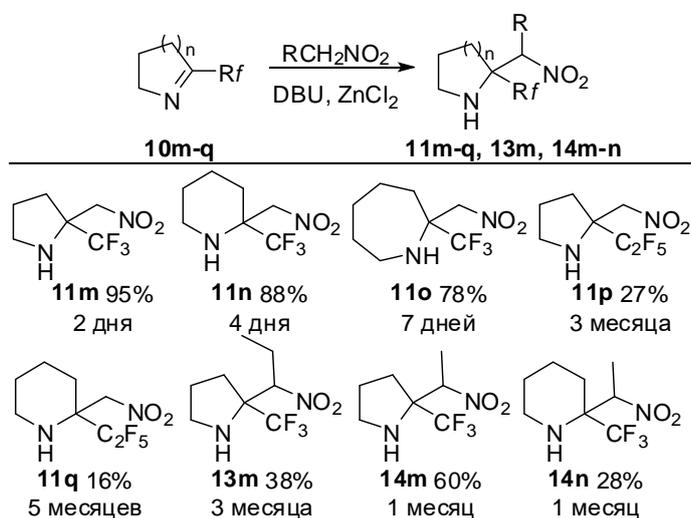


Схема 23. Реакция аза-Анри с циклическими кетимидами **10m-q**.

3.3.5. Синтетические возможности нитроаминов

Благодаря наличию в структуре полученных соединений **11a-q**, **13k-m** и **14k-n** нитрогруппы, они могут быть превращены в соответствующие фторсодержащие аминooksимы, аминокислоты, аминокетоны и 1,2-диамины, фрагмент которых часто встречается в природных соединениях, медикаментах, а также в органокатализаторах,²⁶² катализаторах метатезиса²⁶³ и многих других важных объектах.

3.3.5.1. Восстановление нитроаминов до диаминов

Для синтеза 1,2-диаминов нитроамины **11a-h** и **13a-h** были подвергнуты полному восстановлению порошком цинка порциями в метаноле, содержащем 8M соляную кислоту²⁶⁴. По окончании прибавления реакционная смесь интенсивно перемешивалась в атмосфере аргона в течение суток. В некоторых случаях полного превращения не

наблюдалось, поэтому прибавляли дополнительное количество цинка и 8М соляной кислоты и повторяли процедуру. В результате получили ряд диаминов **15a-h** и **16a-h** с высокими выходами, независимо от заместителей при атомах азота и углерода (Схема 24).

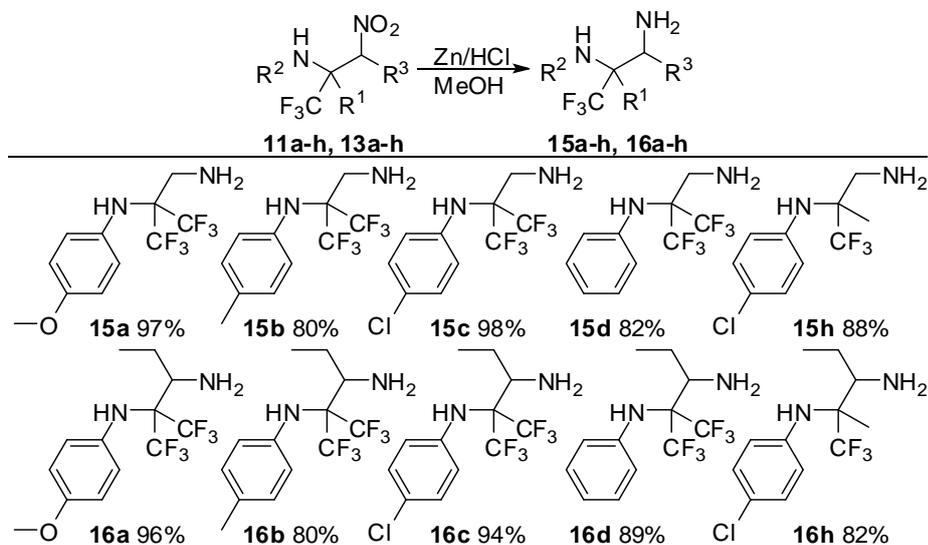


Схема 24. Восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** до диаминов.

Восстановление циклических нитроаминов **11m-o** проводилось в сухом метаноле с добавлением аммиака на палладиевом катализаторе (Pd на угле, 10 мольных %), при этом соответствующие вицинальные диамины **15m-o** были выделены с выходами до 82% (Схема 25). Более низкий выход соединения **15m** связан с его повышенной летучестью.

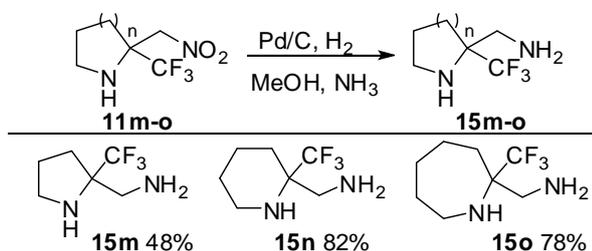


Схема 25. Восстановление нитроаминов **11m-o** до диаминов.

3.3.5.2 Восстановление нитроаминов до аминоксидов

Также нитроамины могут подвергаться частичному восстановлению до аминоксидов²⁶⁵. Восстановление проводили в метаноле с добавлением небольшого количества водного раствора аммиака в атмосфере газообразного водорода с использованием в качестве катализатора 10% палладия на активированном угле в течение 1-2 суток. Стоит отметить, что в отсутствие аммиака, а также при использовании 5% палладия на угле реакция протекает крайне медленно. Соединения **17a-h** и **18a-h** были получены с выходами 72-94% (Схема 26).

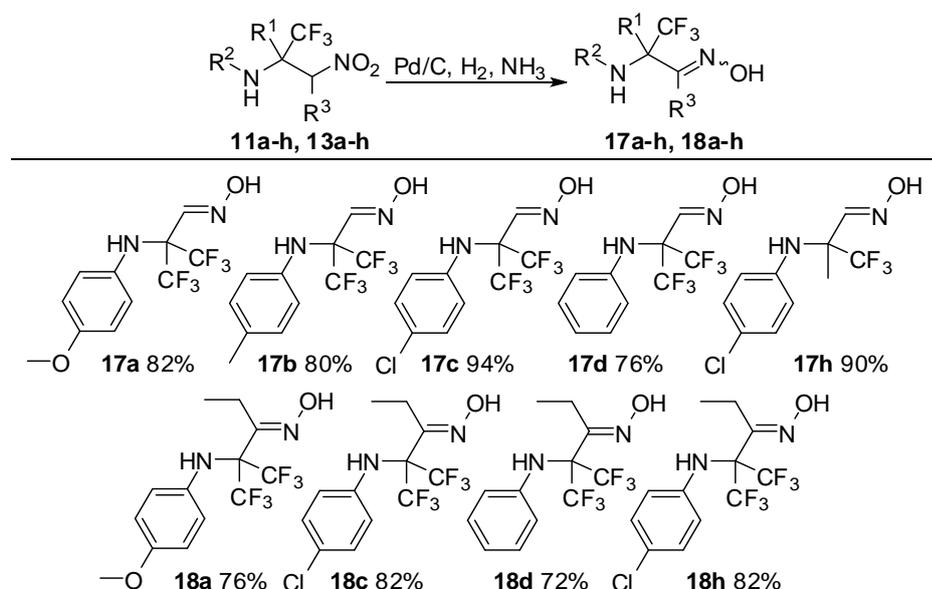
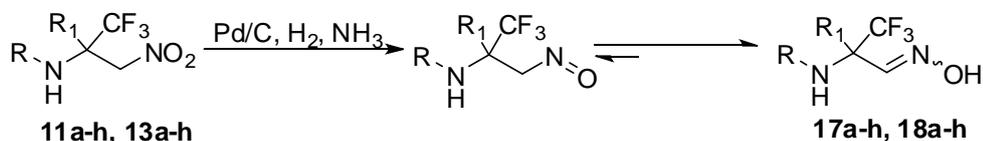


Схема 26. Восстановление нитроаминов **11a-h** и **13a-h** до диаминов **17a-h** и **18a-h**.

Известно, что нитрозосоединения, содержащие в α -положении атомы водорода могут самопроизвольно таутомеризоваться в соответствующие оксимы²⁶⁶. Исходя из этого, мы предположили, что частичное восстановление нитрогруппы приводит к промежуточному образованию нитрозосоединений, которые изомеризуются в целевые оксимы.



Подобные аминоксимы являются интересными объектами для последующего использования, так как содержат в своем составе нуклеофильный фрагмент – аминогруппу и электрофил – защищенную альдегидную или кетонную группу.

3.3.5.3. Реакция Нефа

С нитроаминами нами также была изучена реакция Нефа. При нагревании раствора соответствующего нитроамина **13c-e** в диметилформамиде с добавлением нитрита натрия и концентрированной уксусной кислоты удалось получить соответствующие кетоны **19c-e** (Схема 27).

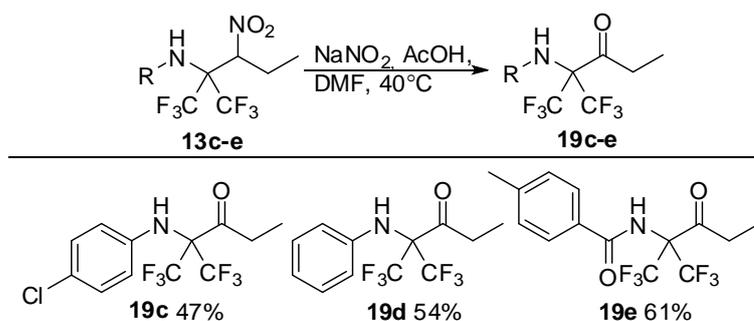


Схема 27. Реакция Нефа с нитроаминами **13c-e**.

Продукты присоединения нитрометана в условиях реакции Нефа могут быть превращены в соответствующие аминокислоты. Так, нам удалось получить аминокислоту **20e** из нитроамида **13e** с хорошим выходом (Схема 28). Однако осуществить данное превращение удастся только с нитроамидами, содержащими акцепторную защитную группу на атоме азота. Причиной этого может служить возможное нитрозирование аминогруппы в нитроамине смесью нитрита натрия с кислотой. Помимо этого, реакция Нефа не протекает с нитроамидами трифторацетона **11f-i** и **14f-i**, вероятно ввиду их меньшей устойчивости по отношению к окислительной среде.

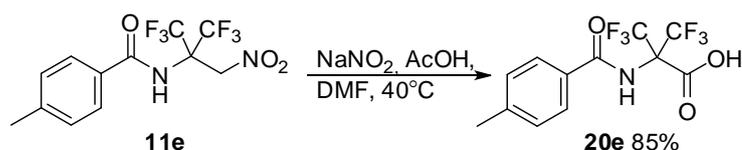


Схема 28. Реакция Нефа с нитроамином **11e**.

Таким образом, взаимодействие нитроалканов и фторированных кетиминов в присутствии DBU, DBN и iPr_2NEt , а также комбинация DBU с кислотой Льюиса ($ZnCl_2$) позволяет получать соответствующие аддукты. Было показано, что при помощи реакций полного и частичного восстановления нитроаминов возможно получение перфторалкилзамещенных диаминов и аминоксимонов. Показано, что эти реакции носят общий характер и позволяют получать с высокими выходами привлекательные трифторметилированные строительные блоки - диамины и аминоксимоны вне зависимости от заместителей при атомах азота и углерода в исходных нитроамидах. Реакция Нефа открывает возможность получения трифторметилированных аминокетонов и аминокислот. Результаты исследования опубликованы в работах.^{267,268,269,270}

3.4. Синтез макроциклических псевдопептидов при помощи Узу-«click» стратегии

Макроциклические пептидомиметики являются очень привлекательными соединениями с точки зрения медицинской химии и моделирования лекарств. Циклизация пептида приводит к уменьшению гибкости молекулы и стабилизации ее вторичной

структуры.^{271,272,273} Как результат, макроциклические пептиды более устойчивы к действию пептидаз, что делает их более перспективными пептидными лекарствами для перорального употребления.²⁷⁴ Более того, некоторые пептидные макроциклы обладают выраженной транспортной активностью ввиду их амбивалентного поведения в гидрофильных и гидрофобных средах. Вышеописанные их свойства указывают на то, что разработка новых методов синтеза макроциклических пептидов и пептидомиметиков крайне востребована.^{275,276,277,278} Несмотря растущий интерес к синтетическим методам получения циклических пептидов, подавляющее их большинство до сих пор выделяется из природных объектов.^{279,280,281,282}

Классический метод синтеза циклических пептидов заключается в пошаговом построении линейного пептида путем пептидного синтеза с последующей его циклизацией. Однако такой метод имеет несколько недостатков, а именно: 1) самопроизвольное образование смеси линейных и циклических олигомеров; 2) эимеризация терминальной аминокислоты. Вместо классической лактамизации для повышения эффективности циклизации используются другие варианты макроциклизации, например, метатезис с замыканием цикла^{283,284,285,286} и МКР на основе изоцианидов и последующая «click»-реакция (медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение терминальных ацетиленов к азидам (CuAAC) с образованием 1,2,3-триазолов).²⁸⁷ Преорганизация линейной молекулы влияет на ход макроциклизации независимо от типа замыкания цикла. Тем не менее, «click»-реакции сами по себе, как правило, протекают с более высокими выходами, нежели традиционная лактамизация.²⁸⁸ Более того, фрагмент 1,2,3-триазола является биоизоостером *транс*-амидной связи, таким образом, «click»-реакция не оказывает значительного влияния на геометрию и химическую структуру конечного макроциклического пептидомиметика и такие продукты демонстрируют выраженную биологическую активность, в некоторых случаях даже выше, чем природные макроциклические пептиды.

Сочетание МКР с «click»-реакцией, на наш взгляд, является одним из наиболее удобных методов синтеза макроциклических пептидомиметиков, однако этот метод недостаточно хорошо изучен. Мы решили использовать наши знания в области МКР иминов и иминовых солей, чтобы получить линейные прекурсоры, содержащие терминальный алкин и азидо-группу, а затем исследовать процесс макроциклизации таких соединений путем CuAAC. Для сборки исходных линейных пептидов мы решили использовать реакцию Уги ввиду ее универсальности и простоты осуществления.

В целом четырехкомпонентная реакция Уги позволяет получить соответствующие продукты, содержащие ацетиленовый и азидный фрагменты, двенадцатью различными

способами в зависимости от того, какие именно исходные реагенты (амин, карбонильное соединение, карбоновая кислота или изоцианид) содержат в своей структуре ацетиленовый и азидный фрагменты (Таблица 6). На сегодняшний день шесть структурных комбинаций из двенадцати возможных уже описаны в литературе.²⁸⁷ Очевидно, что при использовании кислоты и изоцианида, содержащих терминальный алкин и азид, ацетиленовый и азидный концы в продукте реакции Уги расположены на максимальном расстоянии друг от друга, благодаря чему можно получить наибольшее разнообразие макроциклических структур.

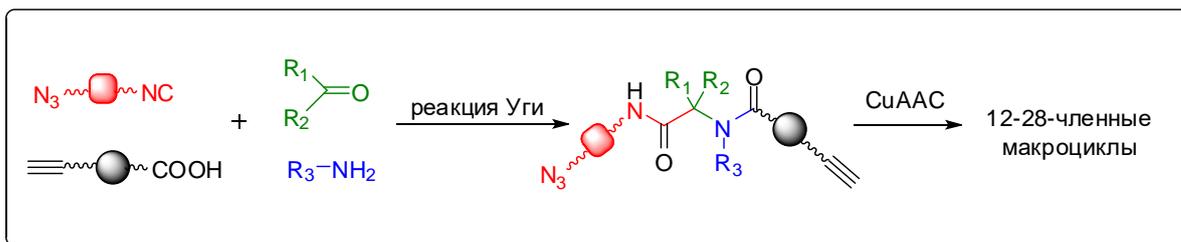


Таблица 6. Двенадцать возможных комбинаций для продуктов реакции Уги, содержащих ацетиленовый и азидный фрагменты.

X				
	X	6-7 ²⁸⁹ 290	неизвестно	15-32 ²⁹¹ 292
	24 ²⁹³	X	18-21 ²⁹⁴	неизвестно
	7	7	X	неизвестно
	Эта работа	неизвестно	неизвестно	X

Цифры в ячейках указывают размер образующихся макроциклов

Эта часть работы сосредоточена на изучении влияния размера и структуры линейного прекурсора на эффективность и направление CuAAC макроциклизации. Понимание этих процессов поможет в дальнейшем изучении синтетических методов получения циклических пептидов, содержащих триазольный фрагмент как замену пептидной связи. Таким образом, целью этой части нашей работы стало изучение Уги-«click» стратегии для получения макроциклических пептидомиметиков.

Бифункциональные азидоизонитрилы, ацетилен-содержащие алифатические и ароматические кислоты, 2,4-диметоксибензиламин и различные карбонильные соединения были выбраны в качестве исходных реагентов. Таким образом, мы намеревались изучить влияние длины и гибкости цепи на направление CuAAC макроциклизации. Выбор амина обусловлен возможностью последующего удаления DMB-группы.

Вначале мы решили провести реакцию Уги с изоцианидом **21a**, гибкими алифатическими карбоновыми кислотами **22a-c**, DMB-амином и формальдегидом, ацетоном или изомазляным альдегидом с целью получения соответствующих линейных амидов (Схема 29). Реакция Уги проводилась при комнатной температуре в течение 2-6 дней.

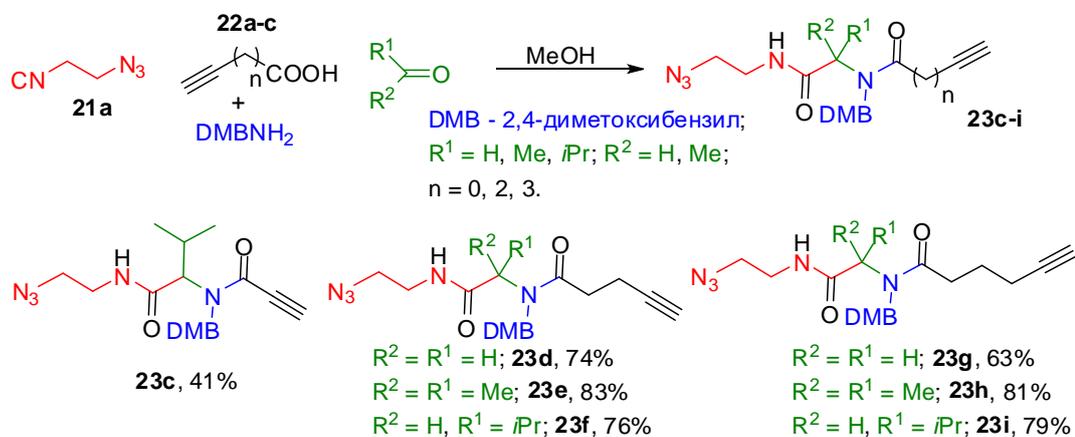


Схема 29. Синтез бифункциональных амидов при помощи реакции Уги с алифатическими кислотами

Было обнаружено, что реакция с алифатическими ацетилен-содержащими карбоновыми кислотами **22a-c** имеет некоторые ограничения. Пропиоловая кислота **22a** дает целевой продукт **23c** лишь в случае изомазляного альдегида (выход 41%), в то время как при использовании формальдегида и ацетона соответствующие диамины не были обнаружены. Такая картина может быть связана с присутствием активированной тройной связи в кислоте, в результате чего большая ее часть расходуется на побочные процессы, в том числе присоединение по Михаэлю. Однако 4-пентиновая **22b** и 5-гексиновая **22c** кислоты позволяют получить продукты реакции Уги **23d-i** с выходами до 83%.

После этого мы изучили CuAAC макроциклизацию всех успешно выделенных линейных прекурсоров (Таблица 7). Для определения оптимальных условий были опробованы некоторые каталитические системы, такие как CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при сильном разбавлении (0.5 mM), ²⁹⁵ CuBr/DBU/толуол/110°C и CuI·P(OEt)₃/EtOH, в итоге наиболее подходящей для полученных диаминов оказалась первая система. Макроциклизацию соединения **23c** провести не удалось, вероятнее всего по упомянутым выше причинам, кроме того, в случае диамида **23f** наблюдается значительная олигомеризация и продукт макроциклизации выделить не удалось. В случае макроциклизации продуктов **23d-e** полученных из 4-пентиновой кислоты были выделены смеси двенадцати- и двадцатичетырехчленных мономеров и димеров (выходы 31-52%).

Напротив, продукты реакции Уги полученные из 5-гексиновой кислоты **22b** селективно образовывали тринадцатичленные мономерные макроциклы **24g-i** с выходами

до 70%. При этом значительного влияния исходного карбонильного соединения на макроциклизацию не наблюдалось. Таким образом, можно утверждать, что увеличение длины линейного прекурсора существенно повышает селективность макроциклизации.

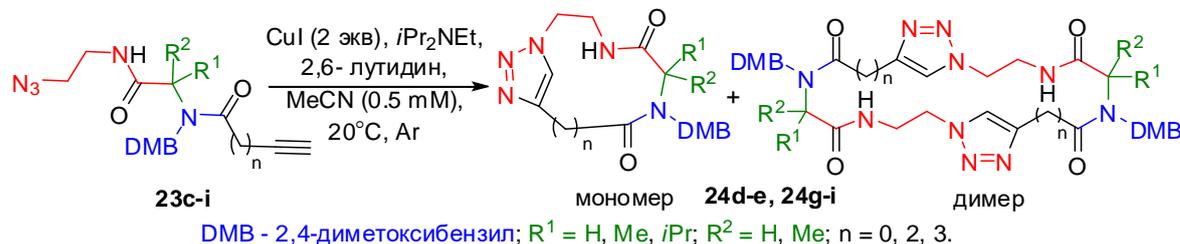


Таблица 7. Макроциклизация линейных ацетилен-содержащих гибкоцепных азидов **22c-i**.

Кислотная компонента	Карбонильная компонента	Размер цикла, атом	Продукт		Выход, %
	iPr,H	10	-	-	0
	H,H	12+ 24	Мономер+димер	24d	31 ^[a]
	Me, Me	12+ 24	Мономер+димер	24e	52 ^[a]
	iPr,H	-	-	-	-
	H,H	13	Мономер	24g	70
	Me, Me	13	Мономер	24h	41
	iPr,H	13	Мономер	24i	64

^[a] общий выход (мономер+димер)

Затем мы изучили влияние изоцианида на Уги-«click» последовательность (Схема 30). Реакция Уги с хиральными азидоизоцианидами **21b-d**, формальдегидом, 5-гексиновой кислотой **22c** и DMBNH₂ дает соответствующие амиды **23j-l** с высокими выходами (55-83%). К счастью, макроциклизация этих соединений оказалась успешной с точки зрения селективности и выхода (66-82%) вне зависимости от используемого азидоизоцианида. Таким образом, можно утверждать, что природа азидоизоцианида не влияет на ход макроциклизации.

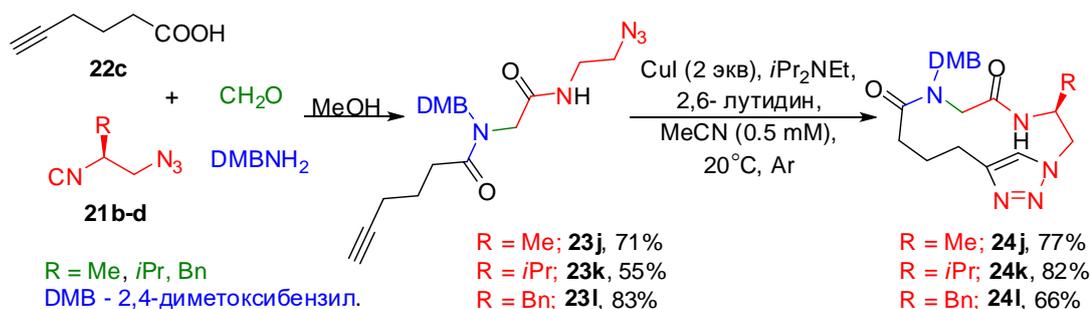


Схема 30. Влияние изоцианидной компоненты на макроциклизацию.

После этого мы приступили к исследованию влияния присутствия жесткого фениленового фрагмента в продукте реакции Уги на последующую макроциклизацию (Схема 31). Для этого из соответствующих этинилбензойных кислот, формальдегида, ацетона или изомаляного альдегида, DMBNH_2 и изоцианида был получен ряд диамидов, содержащих *орто*-, *мета*- и *пара*-фениленовые фрагменты. Было обнаружено, что реакция Уги протекает с достаточной эффективностью во всех упомянутых комбинациях, в результате чего целевые бифункциональные диамиды **23m-u** были выделены с выходами до 97%. В случае реакции с ацетоном выходы оказались несколько ниже (41-51%).

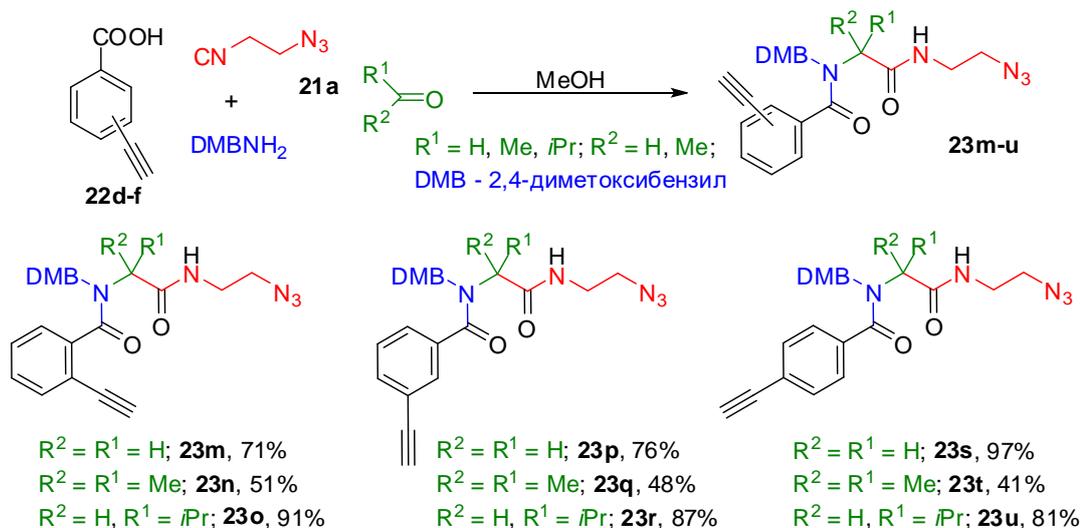


Схема 31. Синтез линейных ацетилен-содержащих азидов, содержащих фениленовый фрагмент **23m-23u**.

«Click»-макроциклизация диамидов **23m-u**, содержащих фениленовый фрагмент, проведенная в той же каталитической системе ($\text{CuI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{лутидин}/\text{MeCN}$) при сильном разбавлении (0.5 mM) привела к образованию соответствующих макроциклических пептидомиметиков с выходами до 85% (Таблица 8). Кроме того, было обнаружено, что наличие фениленового фрагмента оказывает существенное влияние на ход макроциклизации. Макроциклы, полученные из *мета*- и *пара*-этинилбензойных кислот **24m-u** образуют только двадцатишести- и двадцативосьмичленные димерные продукты.

Макроциклизация диамидов **23m-o**, полученных из *орто*-этинилбензойной кислоты **22d**, протекает иначе. Селективное образование мономерного двенадцатичленного продукта **24o** наблюдалось только в случае изопропильного прекурсора **23o**, в то время как CuAAC соединений **23m-n** приводит к образованию смесей двенадцатичленных мономеров и двадцатичетырехчленных димеров **24m-n**. По всей видимости, такая селективность наблюдается из-за того, что 1,2-фениленовый фрагмент способствует принятию диамидом **24o** конформации, в которой ацетиленовый и азидный концы молекулы находятся достаточно близко в пространстве, чтобы произошла внутримолекулярная циклизация с замыканием двенадцатичленного кольца.

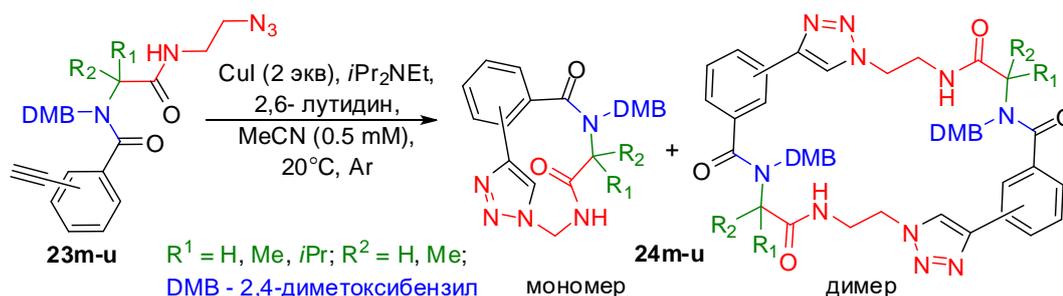


Таблица 8. Макроциклизация линейных ацетилен-содержащих жесткоцепных азидов **23m-u**.

Кислотная компонента	Карбонильная компонента	Размер цикла, атом	Продукт		Выход, %
	H,H	12+24	Мономер+димер	24m	48 ^[a]
	Me,Me	12+24	Мономер+димер	24n	39 ^[a]
	<i>i</i> Pr,H	12	Мономер	24o	85
	H,H	26	Димер	24p	29
	Me,Me	26	Димер	24q	76
	<i>i</i> Pr,H	26	Димер	24r	68
	H,H	28	Димер	24s	47
	Me,Me	28	Димер	24t	78
	<i>i</i> Pr,H	28	Димер	24u	69

^[a] общий выход (мономер+димер)

Известно, что водородные связи оказывают значительное влияние на конформацию макроциклов.^{296,297,298} Поэтому нашей следующей целью было получение *N*-незамещенных макроциклов. Удаление DMB-защитной группы при нагревании в трифторуксусной кислоте позволяет синтезировать *N*-незамещенные макроциклы **25i** и **25q** с выходами 70% и 72% соответственно (Схема 32).

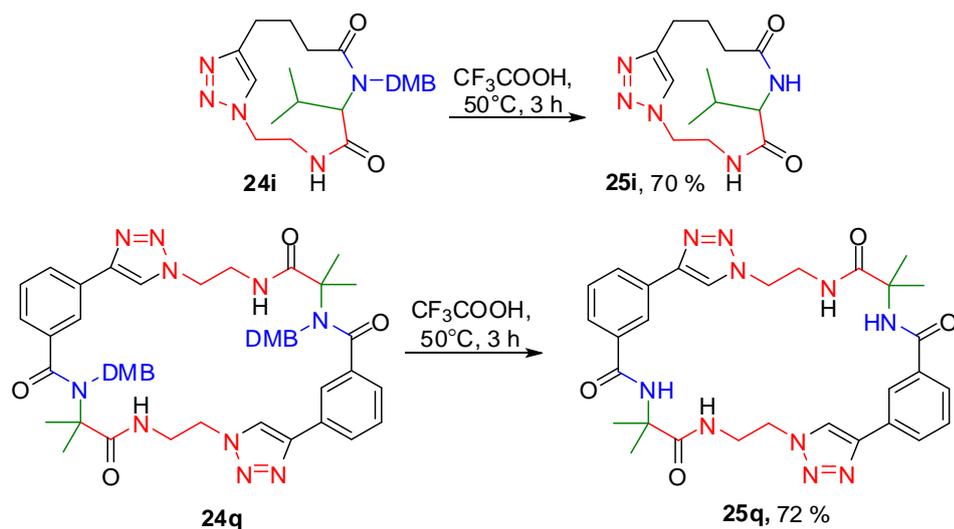


Схема 32. Удаление DMB-защитной группы.

Также мы решили изучить альтернативные методы получения *N*-незамещенных макроциклов, чтобы избежать стадии удаления защитной группы (Схема 33). Для этого в качестве аминной компоненты в реакции Уги были использованы аммониевые соли этинил-содержащих кислот. Реакция с изомасляным альдегидом и изоцианидом **21a** позволяет получить *NH*-диамиды **26i**, **26o**, **26r** и **26u** с выходами 53-91%. При использовании ацетона продукт реакции Уги получить не удалось. Таким образом, проведенный эксперимент показал, что реакция с солями аммония имеет больше ограничений, нежели реакция с DMBNH_2 .

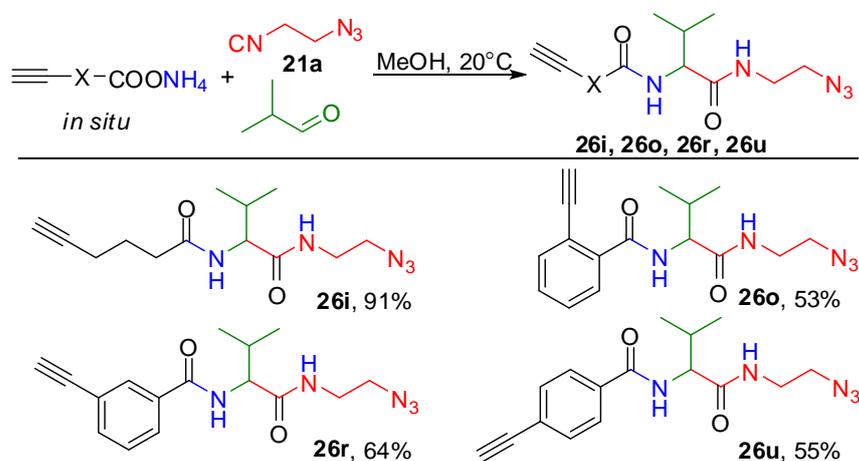


Схема 33. Получение *NH*-диамидов реакцией Уги с аммиаком.

Затем была проведена макроциклизация диамидов **26i**, **26o**, **26r** и **26u** в предварительно подобранных условиях (Схема 34). Поскольку растворимость *N*-незамещенных диамидов значительно ниже, чем их соответствующих DMB-аналогов, выделение и идентификация этих соединений сопровождалась рядом трудностей. Макроциклизация *N*-незамещенных диамидов **26i**, **26o**, **26r** и **26u** происходила с селективным образованием мономерных или димерных продуктов в зависимости от

природы исходного диамида. Ход макроциклизации не отличается от реакции с DMВ-производными. Таким образом, можно сделать вывод, что заместитель при атоме азота не влияет на CuAAC макроциклизацию.

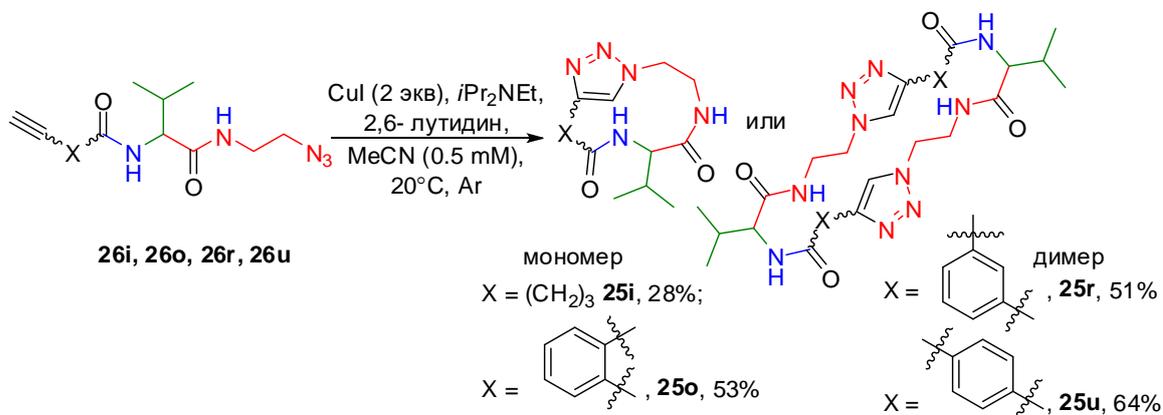
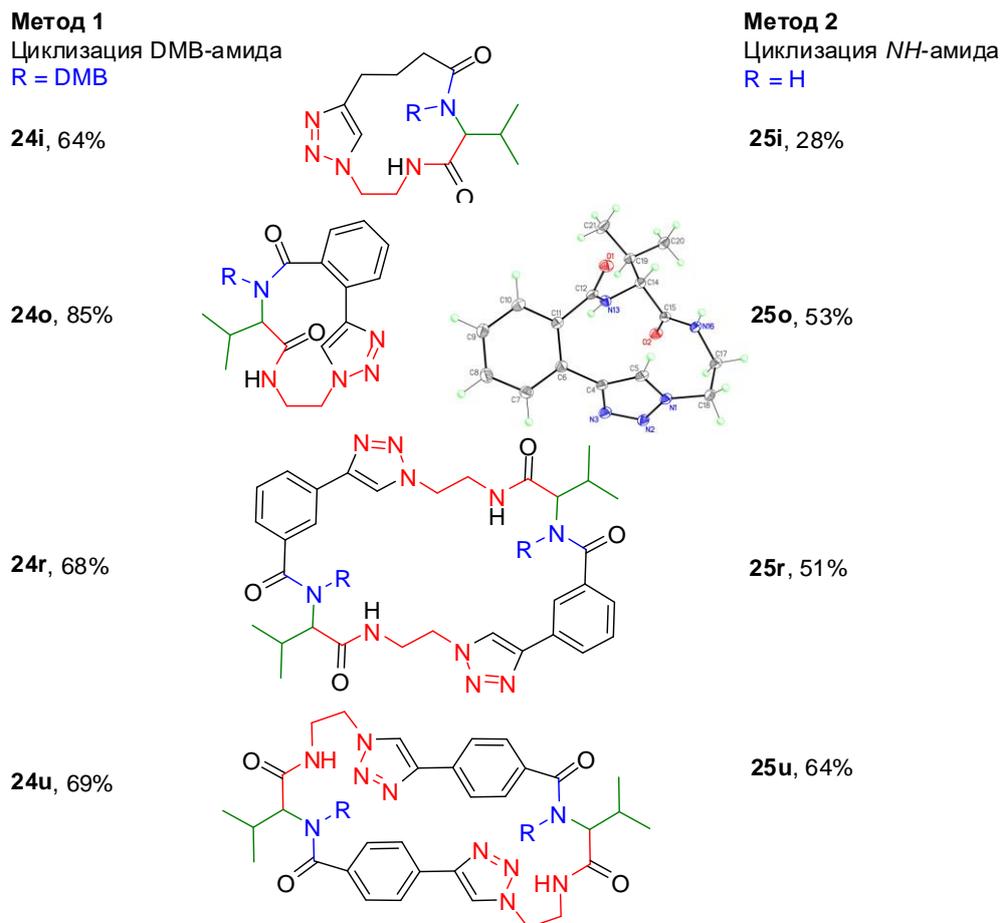


Схема 34. «Click»-макроциклизация *NH*-диамидов **26i, 26o, 26r** и **26u**.

Таким образом, нами были изучены два метода получения *N*-незамещенных макроциклов посредством Уги- «click» стратегии (Таблица 9). Первый включает использование DMВ-амин в реакции Уги и включает три синтетические стадии, последняя из которых удаление DMВ-группы макроцикла. Альтернативный двухстадийный метод с использованием солей аммония имеет больше ограничений с точки зрения структуры макроцикла. Сравнение выходов реакции макроциклизации показывает, что DMВ-защищенные диамиды (Метод 1) дают более высокие выходы, чем *NH*-диамиды (Метод 2). Однако, метод 2 также достаточно эффективен ввиду меньшего количества стадий.

Таблица 9. Сравнение «click»-макроциклизации DMB-защищенных и *NH*-диамидов.



Наконец, нам удалось получить монокристаллы макроцикла **25o**, чтобы изучить его структуру методом рентгеноструктурной кристаллографии. Как можно видеть, соединение **25o** имеет достаточно напряженную двенадцатичленную структуру, которая принимает конформации типа *ванна-кресло*. Соединение **25o** кристаллизуется в моноклинную группу $P2_1/c$ с одной молекулой в каждой асимметрической единице. Последовательность N1–C5=C4–C6=C11–C12–N13–C14–C15–N16–C17–C18 принимает конфигурации $t-g^+-c-g^+-t-g^--g^+-t-g^+-g^+-g^--t$ ($t = \text{транс}, 180^\circ$; $c = \text{цис}, 0^\circ$; $g = \text{гош}, \pm 60^\circ$). Дигедральный угол между плоскостями триазола и бензольным кольцом составляет $47.80 (10)^\circ$. Молекула **25o** обладает асимметрическим центром при атоме углерода C14, кристалл представляет собой рацемат. В кристалле молекулы **25o** присутствуют внутримолекулярные водородные связи N–H \cdots O, N–H \cdots N, C–H \cdots O и C–H \cdots N.

Таким образом, нами был синтезирован ряд диамидов при помощи многокомпонентной реакции Уги с использованием ацетилен-содержащих карбоновых кислот и азидоизоцианидов в качестве ключевых исходных реагентов. Последующая CuAAC макроциклизация продуктов реакции Уги показала, что структура линейных прекурсоров определяет направление протекания макроциклизации. Расстояние между

ацетиленовым и азидным концами является ключевым фактором, контролирующим макроциклизацию. Присутствие жестких 1,3- и 1,4-фениленовых фрагментов способствует образованию димерных макроциклов. Использование DMВ-амин в качестве исходного соединения реакции Уги позволяет получать *NH*-макроциклы путем удаления защитной DMВ-группы. Альтернативный метод получения *N*-незамещенных макроциклов при помощи Уги-«click» стратегии заключается в использовании солей аммония в реакции Уги. Описанный подход позволяет получать мономерные (двенадцати- и тринадцатичленные) и димерные (двадцатичетырех-, двадцатишести- и двадцативосьмичленные) макроциклы с выходами до 85%. Результаты исследования опубликованы в работе.²⁹⁹

3.5. Синтез макроциклических псевдопептидов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты, при помощи Уги-«click» стратегии

В продолжение нашего предыдущего исследования мы решили исследовать влияние фрагмента циклических аминокислот, таких как пролин и пипеколиновая кислота на протекание макроциклизации (Схема 35). Эти аминокислоты широко распространены в природе и являются важными структурными фрагментами в большом количестве природных соединений и лекарственных средств. Кроме того, циклические аминокислоты являются жесткими фрагментами, которые накладывают ограничения на конформационную гибкость пептидов, в том числе способствуют сворачиванию пептидной цепи, изменяя при этом вторичную структуру пептидов (бета-сгибы). Известны природные пролин-содержащие и пипеколин-содержащие макроциклические пептиды такие как грамицидин S и апицидин.

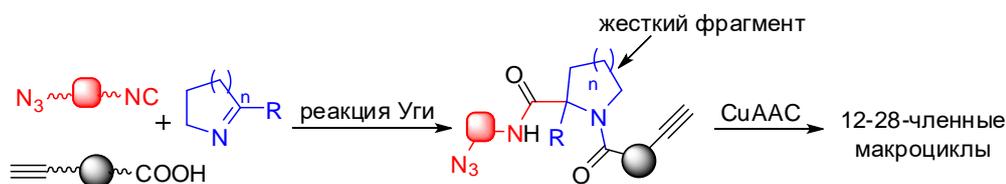


Схема 35. Синтез макроциклов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты.

В данном случае для получения линейных диамидов мы воспользовались способностью циклических кетиминов вступать в трехкомпонентную реакцию Уги, после чего была проведена «click» (CuAAC) макроциклизации. В качестве исходных реагентов были выбраны пяти- и шестичленные 2-метил и 2-трифторметилзамещенные циклические имины **27a-d**, позволяющие ввести в диамиды фрагменты пролина и пипеколиновой кислоты. Таким образом мы намереваемся изучить влияние размера цикла и заместителя в α -положении на ход последующей макроциклизации.

Мы начали наше исследование с проведения реакции Уги циклическими имидами **27a-d**, гибкоцепными алифатическими алкинил-содержащими кислотами (4-пентиновая кислота **22b** и 5-гексиновая кислота **22c**) и 2-азидоэтилизотиоцианидом **21a** (Схема 36). Все реакции проводились в метаноле при комнатной температуре. Оказалось, что реакция Уги с циклическими кетимидами **27a-d** и кислотами **22b** и **22c** имеет общий характер и не зависит от природы используемых кислот (выходы до 77%). Как правило, трифторметилированные кетимины реагировали несколько хуже по сравнению с нефторированными аналогами (56-71% против 68-77%). Более того, время реакции кетиминов **27a-c** составляло от 4 до 7 дней, в то время как достижение достаточной конверсии в реакции с 2-CF₃-пиперидином **27d** требовало около месяца.

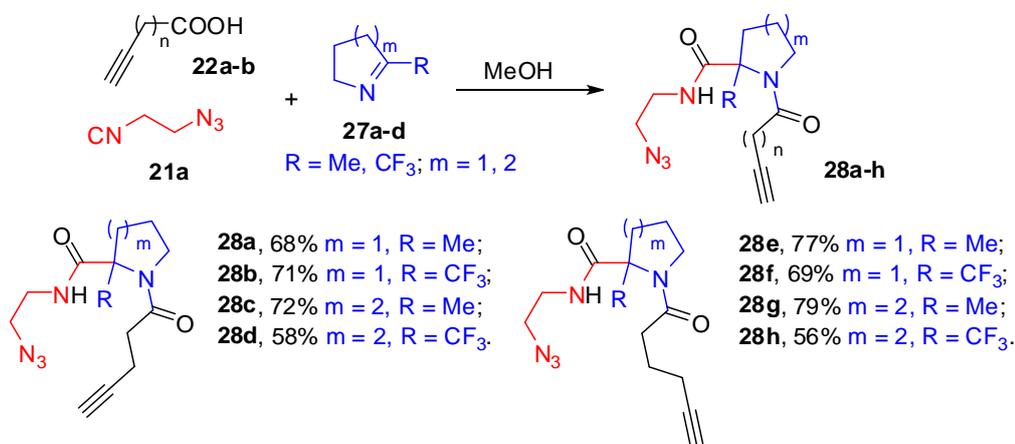


Схема 36. Синтез диамидов **28a-h** при помощи реакции Уги.

Согласно литературным данным, CuAAC открывает доступ к макроциклам с более чем десятью атомами в кольце.^{300,301,302} Однако синтез макроциклических псевдопептидов при помощи CuAAC был описан для макроциклов с размером цикла 13 и более.²⁷⁹ Данных о синтезе триазол-содержащих макроциклов с меньшим размером цикла в индивидуальной форме при помощи CuAAC нет. В связи с этим в случае CuAAC макроциклизации можно ожидать образования как мономера, так и димера.

После этого мы изучили синтез макроциклов путем CuAAC (Таблица 10). Циклизация линейных прекурсоров **28a-h** проводилась с использованием системы CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при большом разбавлении (0.5 mM). Было обнаружено, что макроциклизация может быть успешно проведена как для производных пролина, так и для производных пипеколиновой кислоты. Соответствующие макроциклические пептидомиметики **29b-d** были выделены с выходами до 58%, как правило, в виде смесей мономеров и димеров, однако наблюдались некоторые ограничения и особенности. Так, наблюдалось существенное влияние структуры линейного диамида, и производное, содержащее пятичленный цикл, селективно образовывало мономерный макроцикл **29e**. Другие комбинации заместителей приводили к смеси мономерных и димерных

макроциклов с размерами циклов 12/24 или 13/26. К сожалению, макроциклизация соединений **28a**, **28f** и **28h** не дала желаемых результатов, вероятно из-за олигомеризации диамидов.

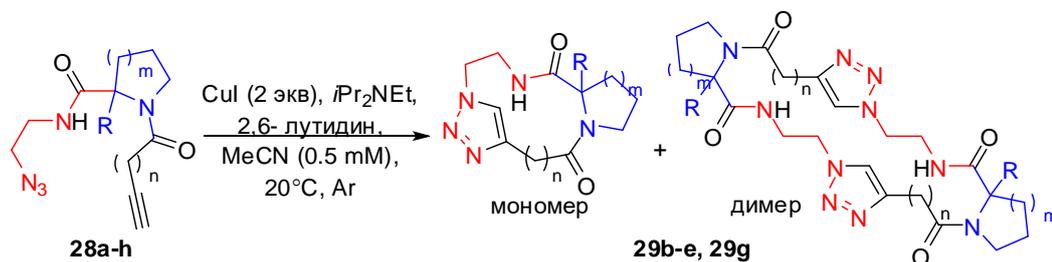


Таблица 10. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **28a-h**.

Кислотная компонента	Иминная компонента	Размер цикла, атом	Продукт	Выход, %	
		-	-	0	
		12+24	Мономер+димер	29b	58 ^[a]
		12+24	Мономер+димер	29c	55 ^[a]
		12+24	Мономер+димер	29d	30 ^[a]
		13	Мономер	29e	32
		-	-	-	0
		13+26	Мономер+димер	29g	36 ^[a]
		-	-	-	Следы

^[a] общий выход (мономер+димер)

Затем при помощи реакции Уги мы синтезировали ряд псевдопептидов **28i-p**, содержащих жесткий фениленовый фрагмент, с умеренными и высокими выходами (41-

86%). Общие тенденции схожи с алифатическими кислотами: реакция имеет общий характер, однако существенно замедляется при использовании фторированных кетиминов (Схема 37). Как результат, выходы трифторметилированных продуктов был ниже, чем их нефторированных аналогов (41-57% против 49-86%). Кроме того, *para*-этинилбензойная кислота **22f** образовывала целевой продукт только в реакции с 2-метилпирролином **27a** (выход 86%).

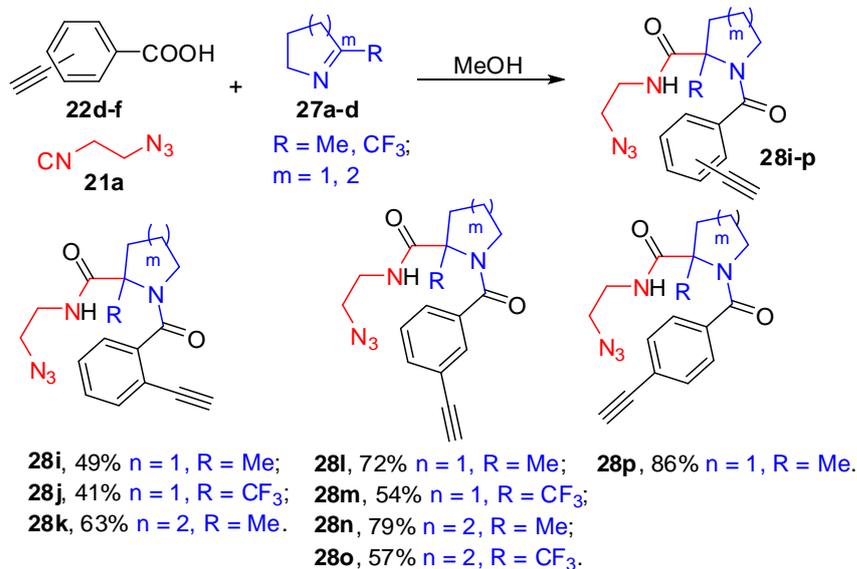


Схема 37. Синтез диамидов **28i-p** при помощи реакции Уги.

Макроциклизация псевдопептидов **28i-28p** проводилась в той же каталитической системе при сильном разбавлении (Таблица 11). К счастью, «click»-циклизация соединений **28i-4p**, содержащих фениленовый фрагмент оказалась более эффективной и желаемые макроциклические пептидомиметики были выделены с выходами до 98%. Реакция с **28o** не дала желаемого результата из-за низкой растворимости конечного продукта. Триазол-содержащие макроциклы **29i-p** преимущественно представляют собой димерные 24-, 26- и 28-членные макроциклы вне зависимости от наличия CF_3 -группы в структуре псевдопептида. Только соединение **29k** было получено в мономерной форме с выходом, близким к количественному. Вероятно, это связано с тем, что шестичленный фрагмент пипеколиновой кислоты стабилизирует двенадцатичленную мономерную форму.

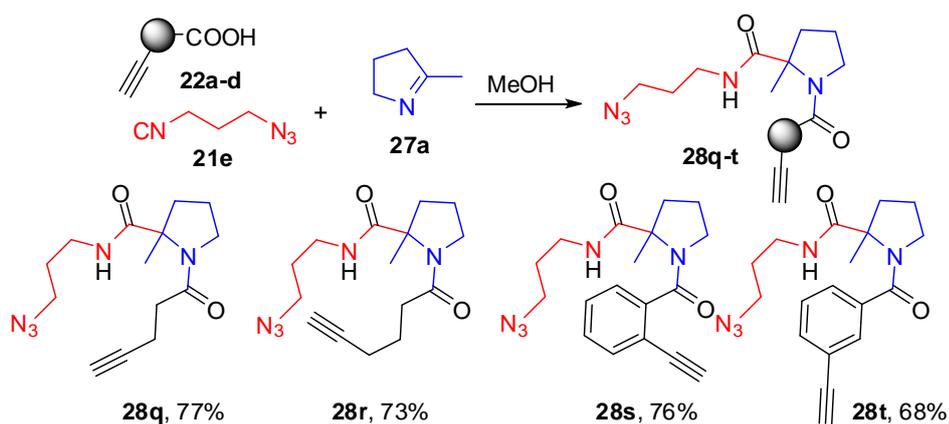


Схема 38. Реакция Уги с изоцианидом **21e**.

CuAAC макроциклизация соединений **28q-t** приводила к образованию целевых макроциклов с умеренными и высокими выходами (33-98%). При этом макроциклы **29q-r**, производные гибкоцепных кислот были выделены в виде смесей мономеров и димеров с размерами циклов 13/26 и 14/28 с умеренными выходами (Схема 39). В то время как производные этинилбензойных кислот селективно образовывали 13-членный мономер для **29s** и 28-членный димер для **29t** (выходы 98% и 61% соответственно).

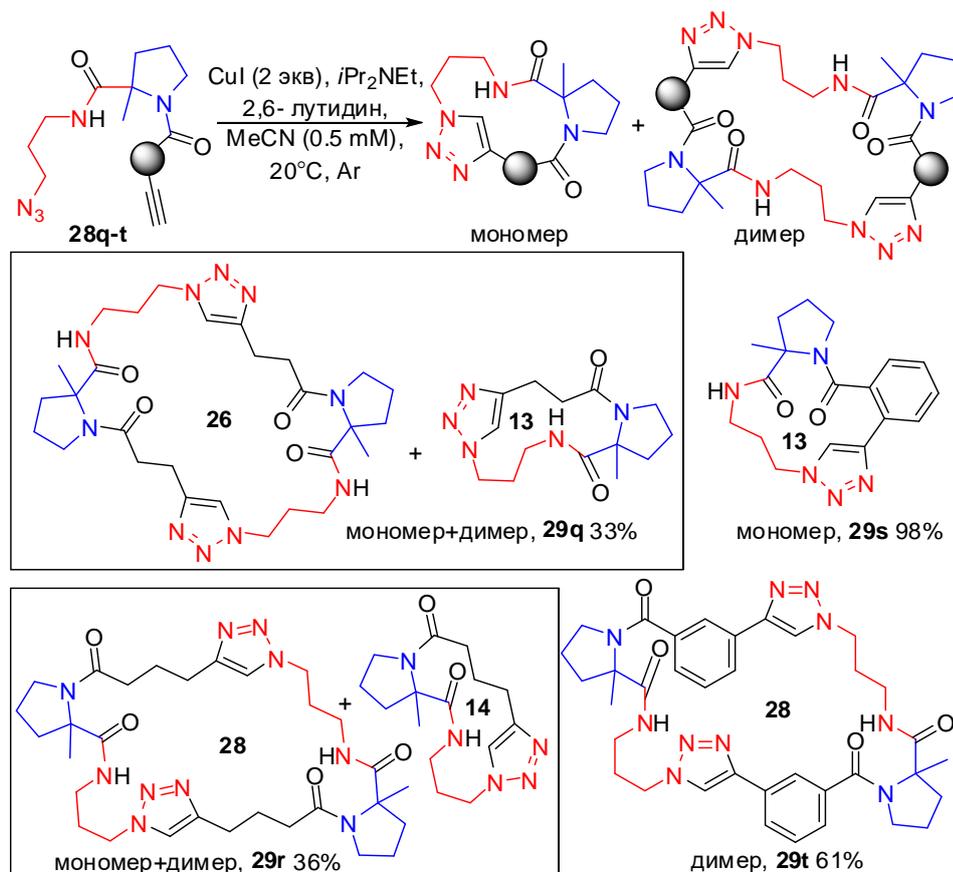


Схема 39. Влияние изоцианидной компоненты на макроциклизацию.

Таким образом, нами был получен ряд азид- и этинил-содержащих линейных псевдопептидов с выходами до 86%, а также изучено влияние дополнительного жесткого фрагмента на ход CuAAC макроциклизации. Было обнаружено, что расстояние между

азидным и ацетиленовым концом, а также присутствие жестких фрагментов определяют ход макроциклизации. Как оказалось, другие факторы, такие как наличие CF_3 -группы являются вторичными и мало влияют на природу образующегося макроциклического продукта. Увеличение расстояния между ацетиленовым и азидным концами, а также наличие пиперидинового фрагмента в сочетании с жесткими фрагментами способствуют образованию мономеров. Как результат, Уги-«click» стратегия открывает путь к мономерным (12-13-членным) или димерным (24-28-членным) триазолсодержащим макроциклам с выходами до 98%. Результаты исследования опубликованы в работе.³⁰³

3.6. Синтез макроциклических депсипептидов при помощи Пассерини – «click» стратегии

Депсипептиды – пептидные соединения, в которых одна или несколько амидных связей замещены сложноэфирными группами. Такие соединения не уступают в биологической активности пептидам и псевдопептидам, в связи с чем фрагмент циклических депсипептидов является основой многих природных антибиотиков, противогрибковых, противовирусных антибактериальных и противовоспалительных препаратов.^{304,305,306} Синтетические аналоги стереокальпина А³⁰⁷, вальгамицинов³⁰⁸, викамида А,³⁰⁹ одоамида³¹⁰ и многих других природных циклических депсипептидов являются перспективными кандидатами для применения в медицинской практике. Отдельный интерес для медицинской химии представляет высокая противоопухолевая активность циклических депсипептидов. Механизм действия таких препаратов заключается в связывании с ДНК плоского фрагмента депсипептида (хромофора), который интеркалирует между парами оснований ДНК, в то время как другая часть связывается с поверхностью двойной спиралью ДНК. Другие аминокислотные остатки в депсипептидном кольце необходимы для связывания с ДНК путем образования водородных связей.³¹¹

Замыкание цикла при синтезе циклических депсипептидов чаще всего проводится путем лактонизации динейного прекурсора, при этом данная стадия зачастую сопровождается некоторыми сложностями, такими как невысокие выходы и образование сложной смеси продуктов при наличии в исходном соединении нескольких реакционных центров.³¹² Мы решили повысить эффективность такого процесса и адаптировать примененную ранее стратегию МКР – «click» для синтеза циклических депсипептидов. Предлагаемый нами метод включает образование линейного депсипептида при помощи реакции Пассерини между азидоизоцианидом, альдегидом и ацетилен-содержащей

карбоновой кислотой и последующее медь-катализируемое ацетилен-азидное циклоприсоединение (Схема 40).

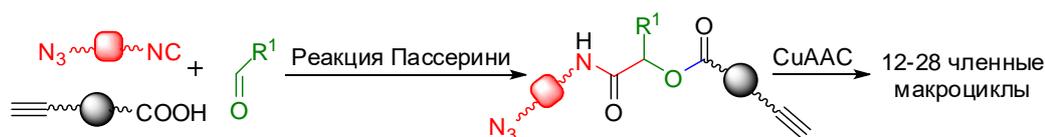


Схема 40. Схема предлагаемого подхода к синтезу макроциклических депсипептидов.

Литературные данные свидетельствуют, что чаще всего реакция Пассерини проводится в метаноле при комнатной температуре,³¹³ поэтому первые эксперименты были проведены именно в таких условиях. Получив высокие результаты в реакциях формальдегида с (*S*)-(3-азидо-2-изоцианопропил)бензолом **21d**, а также пентиновой **22b** и гексиновой **22c** кислотами (выходы для **22b** и **22c** 96% и 98% соответственно) мы выбрали эти условия в качестве оптимальных.

На основе гибкоцепных алифатических ацетиленсодержащих кислот **22b** и **22c**, а также жестких *орто*-, *мета*-, и *пара*-этинилбензойных кислот **22d-f** был синтезирован ряд линейных депсипептидов **30a-i** с выходами до 98% (Схема 41). Также было проведено варьирование альдегидной и изоцианидной компоненты в реакции Пассерини, для этого были осуществлены реакции (*S*)-(3-азидо-2-изоцианопропил)бензола **21d** с изомасляным альдегидом и бензальдегидом. Для варьирования изонитрильной компоненты были выбраны 1-азидо-2-изоцианоэтаном **21a** и 1-азидо-3-изоцианопропан **21e**, в результате чего целевые депсипептиды были получены с умеренными и высокими выходами (45-73%). К сожалению, попытка ввести в реакцию кетон (ацетон) не увенчалась успехом.

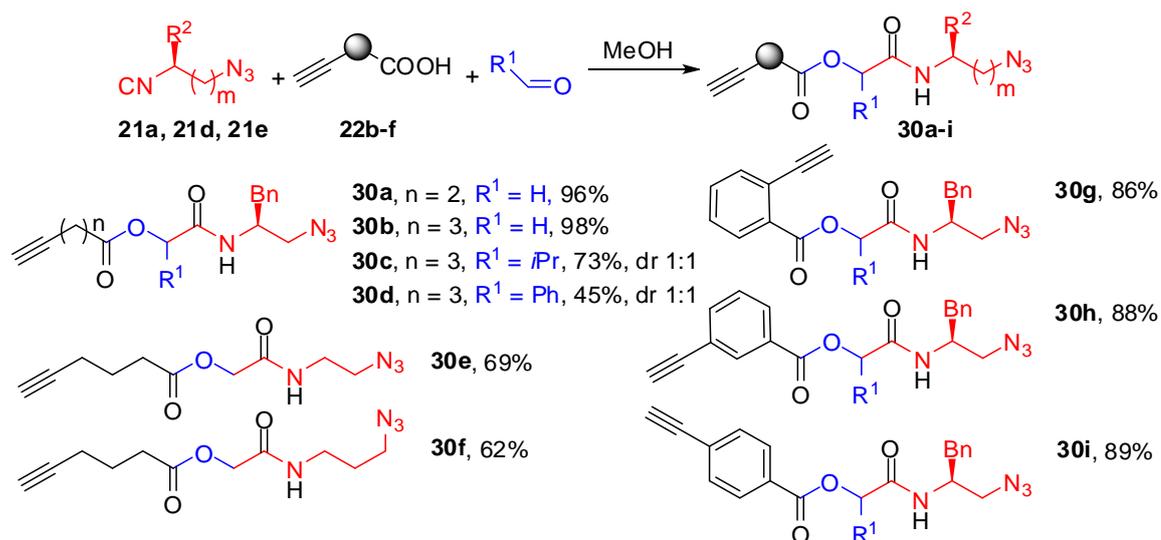


Схема 41. Синтез депсипептидов **30a-i** при помощи реакции Пассерини.

«Click»-макроциклизация депсипептидов **30a-i** проводилась в каталитической системе CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN при сильном разбавлении (0.5 mM), и привела к образованию соответствующих макроциклических пептидомиметиков **31a-c** и **31g-i** с

выходами до 80% (Таблица 12). В случае депсипептидов **30d-f** реакция не увенчалась успехом, что вероятно связано с низкой растворимостью образующихся макроциклов. Циклические депсипептиды, полученные из гексиновой кислоты **22c**, представляли собой мономерные продукты **31b** и **31c** с размером цикла 13 атомов вне зависимости от природы используемого альдегида, в то время как производное пентиновой кислоты **31a** было выделено в виде смеси двенадцатичленного мономеров и двадцатичетырехчленного димера. Тенденция к образованию смеси мономера и димера (размер цикла 12 и 24 соответственно) наблюдается и для депсипептида **31g**, полученного из орто-этинилбензойной кислоты **22d**. Наличие жестких *meta*- и *para*-фениленовых фрагментов стабилизирует димерную структуру, в результате чего циклические депсипептиды **31h** и **31i** были выделены в виде двадцатишести- и двадцативосьмичленных продуктов.

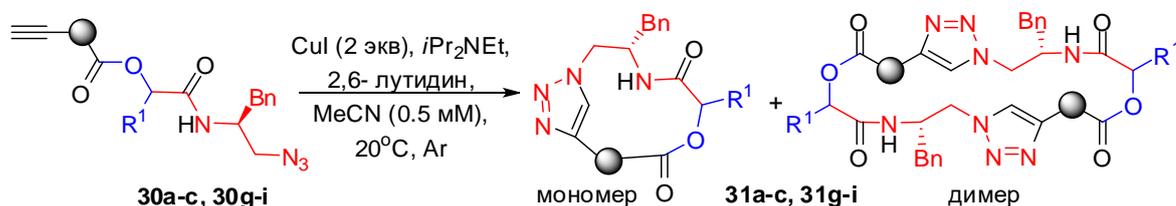
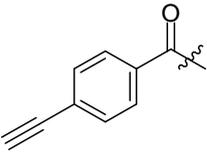


Таблица 12. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **30a-c, 30g-i**.

Кислотная компонента	Альдегид	Размер цикла, атомов	Продукт		Выход, %
	H	12+24	Мономер+димер	31a	67
	H	13	Мономер	31b	55
	<i>i</i> Pr, H	13	Мономер	31c	52
	H	12+24	Мономер+димер	31g	66
	H	26	Димер	31h	80

	Н	28	Димер	31i	45
---	---	----	-------	------------	----

Как известно, трифторметильная группа является фармакофорной ³¹⁴, кроме того, введение такого сильноакцепторного заместителя может кардинально менять свойства химических соединений. Учитывая эти свойства CF₃-группы, мы решили изучить ее влияние на направление макроциклизации депсипептидов (Схема 42). Для этого при помощи реакции Пассерини азидоизоцианида **21d** с полуацеталем трифторуксусного альдегида и ацетиленсодержащими кислотами **22b-f** была синтезирована серия депсипептидов **30j-n** преимущественно с очень высокими выходами (32-100%).

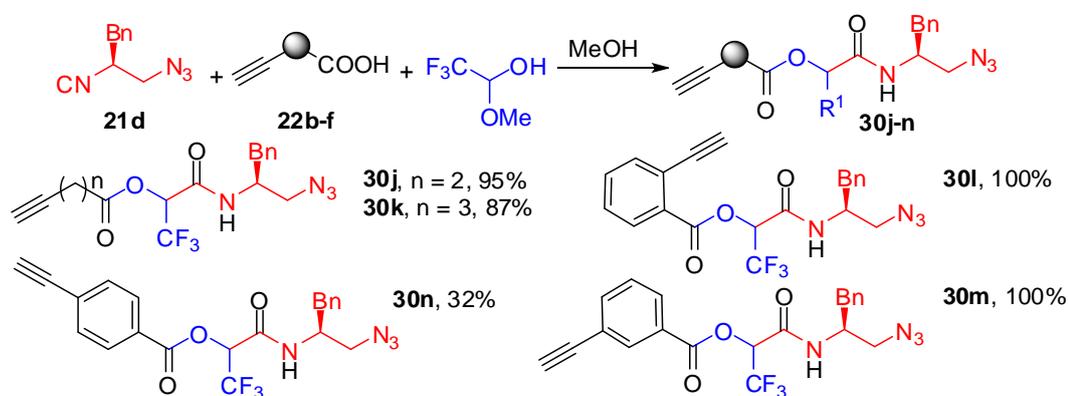


Схема 42. Синтез фторсодержащих депсипептидов **30j-n**.

Полученные CF₃-содержащие депсипептиды были помещены в условия CuAAC (каталитическая система CuI/*i*Pr₂NEt/лутидин/MeCN, сильное разбавление 0.5 mM), в результате чего был выделен ряд циклических депсипептидов с высокими выходами (51-97%, Таблица 13). Макроциклизация производного пентиновой кислоты **30j**, а также этинилбензойных кислот **30l-n** протекала аналогично их нефторированным аналогам, при этом образовывались смеси мономеров и димеров для соединений **31j** и **31l** (размеры циклов 12 и 24), а также димерные продукты **31m** и **31n** в случае *мета*- и *пара*-этинилбензойных кислот (размеры циклов 26 и 28 соответственно). Производное гексиновой кислоты **31k**, напротив же, было выделено в виде смеси мономера и димера с размерами циклов 13 и 26 атомов. Вероятно, присутствие объемной трифторметильной группы частично дестабилизирует тринадцатичленную мономерную форму гибкоцепных макроциклов.

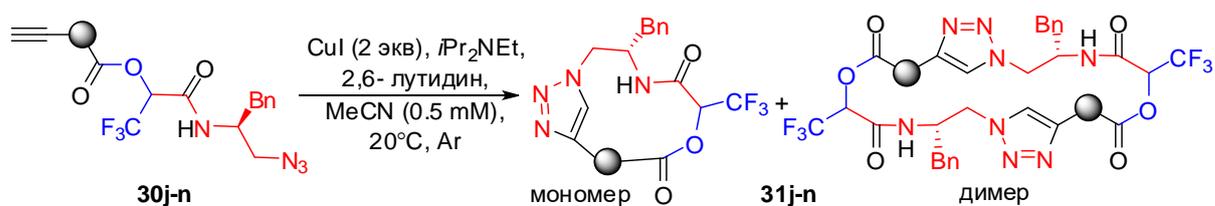


Таблица 13. Макроциклизация ацетилен-содержащих азидов **30j-n**.

<i>Кислотная компонента</i>	<i>Размер цикла, атомов</i>	<i>Продукт</i>		<i>Выход, %</i>
	12+24	Мономер+димер	31j	53
	13+26	Мономер+димер	31k	51
	12+24	Мономер+димер	31l	97
	26	Димер	31m	61
	28	Димер	31n	74

Таким образом, комбинация реакций Пассерини – Click представляет собой эффективный метод синтеза макроциклических депсипептидов. Получена серия азид- и этинил-содержащих линейных депсипептидов, в том числе фторированных, с выходами до 100%. Показано, что в целом ход CuAAC схож с циклизацией продуктов реакции Уги, и ключевыми факторами, определяющими направление макроциклизации, также являются расстояние между ацетиленовым и азидным концами линейного депсипептида и наличие жестких фрагментов. Однако, в отличие от ацетилен-азид-содержащих диамидов производных 2-этинилбензойной кислоты, аналогичные депсипептиды не способны принимать конформацию, способствующую образованию мономерного макроцикла. Такая особенность может быть связана с затруднением свободного вращения вокруг

амидных связей в диамидах продуктах реакции Уги, в то время как сложноэфирные связи этим свойством не обладают. Внедрение трифторметилового фрагмента в линейный прекурсор мало влияет на CuAAC. Присутствие жестких *meta*- и *para*-фениленовых фрагментов способствует образованию димерных 26- и 28-членных продуктов. В результате работы мы установили, что предложенная Пассерини–«click» стратегия позволяет синтезировать мономерные (12-13-членные) и димерные (24-28-членные) триазолсодержащие депсипептиды с выходами до 97%.

4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker AMX 400 (рабочая частота 400 МГц и 100 МГц соответственно), ЯМР ^{19}F регистрировали на спектрометре AGILENT 400-MR (рабочая частота 280 МГц) в CDCl_3 или DMSO-d_6 . В качестве внутреннего стандарта использовали ТМС. Спектры ИК снимали на спектрофотометре “UR-20” в тонком слое для жидкостей и вазелиновом масле для твердых веществ и ThermoNicolet (США) IR-10 в таблетке KBr. ТСХ анализ проводили на пластинах “Silufol UV-254”, проявление производили в растворе нингидрина, в лучах ультрафиолетовой лампы или в растворе $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ с фосформolibденовой и серной кислотами. Колоночная хроматография проводилась на силикагеле фирмы Merck (63-200 mesh).

Очистка используемых растворителей и реагентов

Диэтиловый эфир, бензол и толуол абсолютировали длительным кипячением над металлическим натрием с добавлением бензофенона и последующей перегонкой. Хлористый метилен очищали перегонкой над P_2O_5 . Триэтиламин и пиридин абсолютировали длительным кипячением над гидридом кальция и последующей перегонкой. Нитрометан и хлористый тионил очищали перегонкой.

4.1. Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги.

Общая процедура псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги. Первичный амин (1 ммоль) растворили в MeOH (2 мл), после чего к раствору прибавили изоцианид (2 ммоль), альдегид или кетон (2 ммоль), TMSN_3 (2 ммоль, 200 μl) и две капли триэтиламина. Реакционную смесь перемещивали в течение нескольких дней (контроль по ТСХ) при комнатной температуре. В случае образования осадка (соединения **2h-j**) его отделяли фильтрованием и промывали холодным метанолом. Если продукт был растворим в метаноле, растворитель отгоняли на ротаторном растворителе, продукт очищали колоночной хроматографией (элюент гексан-этилацетат или дихлорметан).

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2a) 76% желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ -0.05-0.03 (м, 2H), 0.20-0.25 (м, 2H), 2.01-2.04 (м, 1H), 3.96 (с, 4H), 5.50 (с, 4H), 7.06-7.08 (м, 4H), 7.22-7.23 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 6.9, 36.3, 46.4, 50.5, 127.2, 128.5, 128.7, 133.0, 151.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_9^+$ [M+H] $^+$ 402.2149, найдено 402.2136.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)пропан-2-амин (2b) 77%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.84 (д, $J = 6.6$ Гц, 6H), 2.68-2.78 (м, 1H), 3.78

(м, 4H), 5.44 (м, 4H), 7.00-7.03 (м, 4H), 7.20-7.23 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 17.0, 42.0, 50.3, 50.8, 127.0, 128.3, 128.7, 133.2, 152.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.2306, найдено 404.2306.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)гексан-1-амин (2c) 54%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.76-0.79 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.89-1.26 (м, 8H), 2.42-2.49 (м, 2H), 3.80 (м, 4H), 5.50 (м, 4H), 7.04-7.06 (м, 4H), 7.22-7.27 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 13.7, 22.2, 26.1, 26.3, 31.1, 45.7, 50.5, 54.2, 127.1, 128.5, 128.8, 133.1, 151.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.2776, найдено 446.2775.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклогексанамиин (2d) 76%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.01-1.15 (м, 4H), 1.66-1.82 (м, 6H), 2.33-2.40 (м, 1H), 3.98 (м, 4H), 5.70 (м, 4H), 7.19-7.39 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 25.2, 25.3, 27.9, 42.5, 50.3, 60.0, 127.0, 128.3, 128.7, 133.2, 152.3 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.2619, найдено 444.2618.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)(фенил)метанамиин (2e) 78%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 3.65 (с, 2H), 3.86 (с, 4H), 5.32 (с, 4H), 6.86-6.88 (м, 4H), 7.10-7.11 (м, 2H), 7.16-7.27 (м, 9H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 44.9, 50.2, 58.1, 127.0, 127.7, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 132.9, 136.0, 151.3 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.2306, найдено 452.2299.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метилпропан-2-амин (2f) 63%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.05 (с, 9H), 3.89 (с, 4H), 5.56 (с, 4H), 7.08-7.10 (м, 4H), 7.27-7.36 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 25.2, 26.4, 42.4, 50.7, 56.0, 127.1, 128.6, 129.0, 133.4, 153.3 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.2462, найдено 418.2462.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метоксибензиламин (2g) 81%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 3.68 (с, 3H), 4.41 (с, 4H), 5.38 (с, 4H), 6.64-6.69 (м, 4H), 7.00-7.02 (м, 4H), 7.23-7.30 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 46.2, 50.8, 55.25, 114.6, 121.4, 127.3, 128.9, 129.2, 129.6, 133.0, 140.4, 155.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_9\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468.2255, найдено 468.2248.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)анилин (2h) 65%, белое твердое вещество $T_{\text{пл}} = 156^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 4.48 (с, 4H), 5.44 (с, 4H), 6.62-6.64 (м, 2H), 6.91-6.95 (м, 1H), 7.04-7.06 (м, 4H), 7.14-7.18 (м, 2H), 7.32-7.36 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 46.2, 50.8, 55.2, 114.6, 121.4, 127.3, 128.6, 128.9, 133.0,

140.4, 151.4, 155.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{24}H_{24}N_9^+$ $[M+H]^+$ 438.2149, найдено 438.2149.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метиланилин (2i) 42%, белое твердое вещество $T_{пл} = 130^\circ C$: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 2.22 (с, 3H), 4.45 (с, 4H), 5.41 (с, 4H), 6.56-6.59 (м, 2H), 6.93-6.95 (м, 2H), 7.03-7.04 (м, 4H), 7.27-7.33 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 20.1, 45.2, 50.7, 118.0, 127.0, 128.5, 128.8, 129.7, 131.8, 132.7, 144.4, 151.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{25}H_{26}N_9^+$ $[M+H]^+$ 452.2306, найдено 452.2306.

N,N-Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-фторанилин (2j) 42%, белое твердое вещество $T_{пл} = 127^\circ C$: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 4.43 (с, 4H), 5.46 (с, 4H), 6.61-6.64 (м, 2H), 6.82-6.86 (м, 2H), 7.04-7.05 (м, 4H), 7.32-7.36 (м, 6H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 45.8, 51.1, 116.1 (д, $J = 22.67$ Гц), 120.2 (д, $J = 7.92$ Гц), 127.3, 129.0, 129.1, 129.2, 132.9, 143.7 (д, $J = 2.4$ Гц), 151.5 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): -120.2-120.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{24}H_{23}FN_9^+$ $[M+H]^+$ 456.2055, найдено 456.2052.

N,N-Бис((1-трет-бутил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2k) 43%, желтоватое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 0.22-0.25 (м, 2H), 0.31-0.36 (м, 2H), 1.54 (с, 18H), 2.47-2.52 (м, 1H), 4.38 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 7.2, 29.2, 36.0, 47.9, 60.8, 151.3 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{15}H_{28}N_9^+$ $[M+H]^+$ 334.2462, найдено 334.2462.

N,N-Бис((1-(2-азидоэтил)-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2l) 63%, желтое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 0.18-0.21 (м, 2H), 0.41-0.45 (м, 2H), 2.14-2.18 (м, 1H), 3.83 (т, $J = 5.5$ Гц, 4H), 4.15 (м, 4H), 4.48 (т, $J = 5.5$ Гц, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 7.1, 36.7, 46.3, 46.6, 49.7, 152.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{11}H_{18}N_{15}^+$ $[M+H]^+$ 360.1864, найдено 360.1865.

N,N-Бис((1-аллил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2m) 55%, коричневое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 0.12-0.16 (м, 2H), 0.38-0.41 (м, 2H), 2.12-2.17 (м, 1H), 4.06 (м, 4H), 4.93-5.03 (м, 6H), 5.21-5.22 (м, 2H), 5.78-5.88 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 7.1, 36.5, 46.3, 49.3, 119.5, 129.8, 151.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{13}H_{20}N_9^+$ $[M+H]^+$ 302.1836, найдено 302.1839.

N,N-Бис((1-(2,6-диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2n) 51%, желтое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 0.03-0.07 (м, 2H), 0.22-0.24 (м, 2H), 1.79-1.81 (м, 12H), 2.07-2.10 (м, 1H), 3.31 (с, 2H), 3.96 (с, 2H), 7.10-7.12 (м, 4H), 7.25-7.29 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, $25^\circ C$): δ 6.2, 7.3, 17.0, 29.8, 35.5, 41.2, 44.6,

49.9, 128.5, 128.6, 130.7, 130.8, 131.2, 131.3, 135.3, 152.5, 154.5 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{23}H_{28}N_9^+$ [M+H]⁺ 430.2962, найдено 430.2475.

2,2'-(Циклопропилазандиил)Бис(2-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)этанол) (2o)
70%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:4.5, сигналы минорного диастереомера приведены в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ -0.16-0.24 (м, 2H), 0.41-0.48 (м, 2H), 1.90-2.06 (м, 1H), 3.06-3.24 (м, 1H), 3.68-3.77 (м, 2H), 3.83-4.10 (м, 3H), 4.37-4.69 (м, 3H), 5.43-5.78 (м, 3H), 6.93-7.36 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 4.1, 5.9, 33.7, 50.8 (52.0), (57.2), (62.1) 62.4, 69.1 (69.2), (96.6) 97.2, (127.1) 127.3, (128.5) 128.8, (129.0) 129.1, (133.4) 133.5, 153.5 (155.1) ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{23}H_{28}N_9O_2^+$ [M+H]⁺ 462.2360, найдено 462.2360.

N,N-Бис(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)циклопропанамин (2p)
единственный диастереомер, белое твердое вещество Tпл = 186°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.12 (д, J = 6.6 Гц, 6H), 0.57-0.77 (м, 2H), 0.97-1.12 (м, 8H), 2.47-2.55 (м, 2H), 3.06-3.09 (м, 1H), 3.87 (д, J = 10.3 Гц, 2H), 5.51 (д, J = 15.5 Гц, 2H), 5.81 (д, J = 15.5 Гц, 2H), 7.27-7.34 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 7.0, 12.3, 19.7, 21.0, 30.2, 33.4, 51.5, 128.0, 128.7, 129.0, 133.8, 154.5 ppm.

N,N-Бис(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)циклопропанамин (2p)
91%, желтое масло (смесь диастереомеров и ротамеров): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.07-0.10 (м, 2H), 0.25-0.30 (м, 2H), 1.63-1.66 (м, 12H), 2.11-2.14 (м, 1H), 3.35 (с, 2H), 4.00 (с, 2H), 7.15-7.17 (м, 4H), 7.31-7.33 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 5.6, 6.7, 17.7, 18.3, 18.6, 18.7, 19.4, 19.5, 20.7, 28.5, 32.0, 33.2, 50.6, 51.1, 51.3, 58.7, 127.2, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 133.2, 133.5, 134.1, 154.3, 155.6, 156.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{27}H_{36}N_9^+$ [M+H]⁺ 486.3088, найдено 486.3102.

Общая процедура для шестикомпонентной реакции азидо-Уги. Необходимый альдимин или кетимин (1 ммоль) растворили в MeOH (2 мл) после чего прибавили к раствору изоцианид (2 ммоль), альдегид (1 ммоль), TMSN₃ (2 ммоль, 200 μl) и две капли триэтиламина. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течении нескольких дней (контроль по ТСХ). После этого растворитель отгоняли на роторном испарителе и очищали продукт колоночной хроматографией (элюент гексан-этилацетат или дихлорметан).

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-хлорфенил)метил)-N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2q) 81%, желтое масло (смесь ротамеров): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ -0.29-0.25 (м, 4H), 1.88-2.11 (м, 1H), 3.43-3.97 (м, 1H), 4.22-4.59 (м, 1H), 5.01-5.58 (м, 5H), 6.90-7.26 (м, 14H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 7.0, 7.4,

34.6, 36.5, 41.5, 42.5, 43.5, 46.4, 50.1, 50.9, 53.3, 55.2, 60.1, 60.5, 126.9, 127.0, 127.1, 127.3, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 130.2, 130.4, 131.6, 132.4, 132.5, 133.0, 134.5, 134.7, 137.9, 151.4, 152.0, 153.3, 153.7, 170.6 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{27}H_{27}ClN_9^+$ [M+H]⁺ 512.2072, найдено 512.2072.

N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2r) 72%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.01-0.35 (м, 6H), 0.74-0.88 (м, 4H), 1.71-1.76 (м, 1H), 2.21-2.27 (м, 1H), 3.67 (д, J = 10.9 Гц, 1H), 3.81 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 4.15 (д, J = 15.2 Гц, 1H), 5.40-5.59 (м, 3H), 5.74 (д, J = 15.4 Гц, 2H), 7.06-7.27 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 8.3, 9.0, 18.7, 19.9, 29.2, 35.2, 42.6, 50.3, 50.6, 62.3, 127.1, 127.3, 127.4, 128.4, 128.6, 128.7, 133.0, 133.4, 152.6, 152.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{24}H_{30}N_9^+$ [M+H]⁺ 444.2619, найдено 444.2632.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-хлорфенил)метил)-N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)циклопропанамин (2s) 61%, желтое масло (единственный диастереомер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ -0.06 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 0.32-0.55 (м, 5H), 0.83-1.11 (м, 3H), 1.55-1.58 (м, 1H), 3.76 (д, J = 10.9 Гц, 1H), 5.20-5.35 (м, 2H), 5.53-5.74 (м, 2H), 6.03 (с, 1H), 6.66 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.04 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 7.14-7.36 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.2, 11.9, 19.1, 20.1, 30.1, 33.9, 51.1, 51.2, 54.1, 63.3, 127.5, 127.9, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1, 129.2, 130.1, 132.4, 133.0, 133.5, 134.1, 154.9, 156.1 ppm.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-хлорфенил)метил)-N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)циклопропанамин (2s) 61%, желтое масло (смесь диастереомеров ≈1:1): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ -0.39-0.64 (м, 7H), 0.87-1.22 (м, 3H), 1.51-1.93 (м, 1H), 2.45-2.61 (м, 1H), 3.43-3.77 (м, 1H), 4.17-6.00 (м, 2H), 6.22-6.82 (м, 2H), 6.98-7.32 (м, 12H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 5.5, 5.7, 6.3, 6.4, 17.8, 18.4, 18.7, 19.1, 28.4, 28.6, 32.1, 33.3, 50.8, 51.2, 56.4, 56.5, 58.8, 58.9, 70.2, 70.3, 127.1, 127.4, 127.5, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 130.6, 132.9, 133.6, 134.4, 135.9, 155.5, 155.7, 157.0, 157.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{30}H_{33}ClN_9^+$ [M+H]⁺ 554.2542, найдено 554.2551.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-нитрофенил)метил)-N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанамин (2t) 45%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ -0.12--0.06 (м, 2H), 0.15-0.19 (м, 2H), 2.06-2.11 (м, 1H), 3.89 (д, J = 15.3 Гц, 1H), 4.34 (д, J = 15.3 Гц), 5.46 (с, 2H), 5.57-5.69 (м, 3H), 7.02-7.09 (м, 4H), 7.19-7.34 (м, 8H), 7.97 (д, J = 8.8 Гц, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 7.6, 8.3, 34.5, 44.5, 50.7, 51.4, 59.6, 123.4, 127.3, 127.4, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 130.2, 132.8, 132.9, 141.1, 147.7,

151.8, 153.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{27}H_{27}N_{10}O_2^+$ $[M+H]^+$ 523.2313, найдено 523.2313.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанами́н (2u) 66%, бесцветное масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ -0.37-0.32 (м, 2H), 0.00-0.16 (м, 2H), 1.92-1.97 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.89-3.92 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H), 4.73 (д, $J = 14.2$ Гц, 1H), 5.07 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.28-5.36 (м, 1H), 5.50-5.61 (м, 3H), 6.78-6.81 (м, 2H), 7.00-7.03 (м, 5H), 7.20-7.31 (м, 7H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 7.1, 7.2, 35.0, 43.4, 50.2, 51.0, 55.2, 60.9, 114.2, 124.7, 127.3, 127.8, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 130.5, 132.7, 133.5, 152.5, 154.1, 160.0 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{28}H_{30}N_9O^+$ $[M+H]^+$ 508.2568, найдено 508.2564.

N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-метоксианилин (2v) 43%, коричневое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 0.77 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.02 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 2.02-2.07 (м, 1H), 3.67-3.80 (м, 5H), 4.37-4.45 (м, 2H), 5.46-5.60 (м, 3H), 6.40-6.42 (м, 2H), 6.54-6.71 (м, 4H), 7.08-7.30 (м, 8H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 18.8, 19.1, 32.6, 38.6, 51.0, 55.4, 55.5, 56.8, 114.6, 115.7, 127.2, 127.4, 127.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 133.4, 140.1, 140.3, 152.9, 156.0 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{28}H_{32}N_9O^+$ $[M+H]^+$ 510.2724, найдено 510.2723.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-хлорбензиламин (3a) 65%, белое твердое вещество, $T_{пл} = 130^\circ C$: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 4.48 (с, 2H), 5.48 (с, 2H), 6.41 (уш.д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.00-7.09 (м, 4H), 7.27-7.40 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 44.9, 51.1, 114.4, 117.9, 127.4, 129.0, 129.2, 129.3, 132.8, 145.7, 151.6 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{15}H_{15}ClN_5^+$ $[M+H]^+$ 300.1010, найдено 300.1012.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-4-(трифторметил)бензиламин (3b) 75%, желтоватое твердое вещество, $T_{пл} = 115^\circ C$: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 4.52 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 5.08 (уш.т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 5.62 (с, 2H), 6.55 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.15-7.18 (м, 2H), 7.27-7.40 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 37.2, 51.2, 112.3, 120.2, (кв, $J = 31.3$ Гц), 126.5 (д, $J = 4.3$ Гц), 127.0 (д, $J = 228.1$ Гц), 127.4, 129.0, 129.2, 132.8, 148.9, 152.5 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, $CDCl_3$, 25°C): -61.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{16}H_{15}F_3N_5^+$ $[M+H]^+$ 334.1274, найдено 334.1270.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метоксибензиламин (3c) 37%, желтое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 3.82 (с, 3H), 4.49 (с, 2H), 4.75 (уш.с, 1H), 5.61 (с, 2H), 6.53-6.55 (м, 1H), 6.75-6.81 (м, 3H), 7.18-7.20 (м, 2H), 7.32-7.36 (м, 3H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$, 25°C): δ 37.6, 51.1, 55.3, 109.5, 110.3, 118.4, 121.0, 127.5, 128.7, 129.0,

133.1, 136.0, 147.0, 152.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₆H₁₈N₅O⁺ [M+H]⁺ 296.1506, найдено 296.1503.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-3,4-диметоксибензиламин (3d) 91%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 3.66-3.68 (м, 6H), 4.40-4.43 (м, 3H), 5.54 (с, 2H), 6.02-6.05 (м, 1H), 6.21 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 6.59 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.09-7.11 (м, 2H), 7.22-7.28 (м, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 38.1, 50.7, 55.3, 56.1, 99.2, 103.5, 112.5, 127.3, 128.4, 128.7, 133.0, 140.9, 142.0, 149.5, 152.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₇H₂₀N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 326.1612, найдено 326.1612.

N-Бензил-2-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-амин (3e) 63%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.60 (с, 6H), 3.52 (с, 2H), 5.95 (с, 2H), 7.12-7.35 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 27.5, 47.3, 51.5, 53.3, 126.9, 127.0, 127.6, 128.0, 128.3, 128.6, 134.5, 139.2, 158.5 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₂N₅⁺ [M+H]⁺ 308.1875, найдено 308.1873.

N-(2-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-ил)-4-метоксибензиламин (3f) 91%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.59 (с, 6H), 3.63 (с, 3H), 4.17 (уш.с, 1H), 5.75 (с, 2H), 6.20-6.24 (м, 2H), 6.58-6.62 (м, 2H), 7.11-7.13 (м, 2H), 7.20-7.32 (м, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 28.2, 52.2, 52.7, 55.5, 114.9, 116.8, 127.7, 128.3, 128.8, 129.4, 132.7, 142.3, 153.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₂N₅O⁺ [M+H]⁺ 324.1819, найдено 324.1815.

N-Бензил(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-хлорфенил)метиламин (3g) 26%, коричневое твердое вещество, T_{пл} = 229°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 4.28 (с, 1H), 4.87-5.04 (м, 2H), 5.29 (с, 1H), 5.82 (м, 1H), 6.75-6.82 (м, 4H), 6.98-7.27 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 51.0, 51.9, 52.2, 127.6, 127.8, 128.3, 128.6, 128.7, 128.9, 128.8, 129.8, 131.2, 133.4, 134.4, 138.7, 154.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₂H₂₁ClN₅⁺ [M+H]⁺ 390.1485, найдено 390.1481.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-фторфенил)метил)-4-метоксианилин (3h) 29%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 3.64 (с, 3H), 5.74 (уш.с, 1H), 5.80-5.81 (м, 2H), 6.57 (с, 1H), 6.77-6.79 (м, 2H), 7.04-7.44 (м, 6H), 7.21-7.24 (м, 3H), 7.53-7.56 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 50.3, 53.3, 55.4, 114.5, 115.5 (д, J = 21.7 Гц), 119.7, 128.0, 128.2, 128.6, 131.0 (д, J = 8.5 Гц), 131.2, 134.1, 154.3, 155.1, 161.0, 163.5 ppm. ¹⁹F ЯМР (375 Гц, CDCl₃, 25°C): -112.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₂H₂₁FN₅O⁺ [M+H]⁺ 390.1725, найдено 390.1724.

N-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-4-метоксианилин (3i) 18%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 3.68 (с, 3H), 3.77 (м, 3H), 4.39

(уш.с,1H), 5.24-5.28 (м, 1H), 5.56-5.62 (м, 2H), 6.33-6.38 (м, 2H), 6.61-6.65 (м, 2H), 6.80-6.84 (м, 2H), 7.06-7.14 (м, 4H), 7.27-7.40 (м, 3H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 51.1, 53.8, 55.2, 55.5, 114.4, 114.6, 115.4, 127.5, 128.2, 128.5, 128.8, 129.1, 133.0, 139.4, 153.0, 155.7, 159.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₃H₂₄N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 402.1925, найдено 402.1915.

N-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)циклопентил)циклогексиламин (3j) 61%, желтоватое твердое вещество, T_{пл} = 106°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.79-0.85 (м, 2H), 0.91-1.11 (м, 4H), 1.31-1.34 (м, 2H), 1.43-1.51 (м, 3H), 1.58-1.66 (м, 4H), 1.82-1.89 (м, 2H), 2.02-2.09 (м, 2H), 2.37-2.43 (м, 1H), 5.95 (с, 2H), 7.16-7.31 (м, 5H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 22.6, 24.7, 25.3, 34.2, 51.3, 52.4, 62.3, 127.2, 127.9, 128.5, 134.7, 159.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₉H₂₈N₅⁺ [M+H]⁺ 326.2339, найдено 326.2339.

Общая процедура для дебензилирования. Соединения **2a**, **2p** и **2r** (0.25 ммоль) растворили в MeOH (6 мл) после чего прибавили 6M раствор HCl в MeOH (0.4 мл). К образовавшемуся раствору прибавили 10% палладий на угле (25 мг, 5 мольных %), поместили в атмосферу водорода (автоклав 30 атм для соединения **4a** 1 атм для **4b-с**) и перемешивали в течение суток. После окончания реакции смесь пропустили через Celite, промыли метанолом, упарили и получили чистые вещества **4a-с**.

N,N-Бис((1H-тетразол-5-ил)метил)циклопропанами́н (4a) >99%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 0.87-1.01 (м, 4H), 2.90-2.98 (м, 1H), 4.77-4.97 (м, 4H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 4.6, 6.5, 32.0, 39.5, 42.9, 154.1, 155.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₇H₁₂N₉⁺ [M+H]⁺ 222.1210, найдено 222.1212.

N-((1H-тетразол-5-ил)метил)-N-(2-метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)циклопропанами́н (4b) >99%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 0.39-0.63 (м, 2H), 0.75-0.90 (м, 3H), 1.13-1.26 (м, 3H), 1.70 (уш.с,1H), 2.61-2.70 (м, 2H), 3.82-4.04 (м, 2H), 4.43-4.63 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 5.7, 8.6, 19.8, 20.1, 28.2, 35.4, 43.6, 63.8, 153.7, 154.5 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₀H₁₈N₉⁺ [M+H]⁺ 264.1680, найдено 264.1680.

N,N-Бис(2-метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)циклопропанами́н (4c) >99%, желтое твердое вещество T_{пл} = 144°C (разл.) (смесь диастереомеров 1:1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 0.59-0.66 (м, 5H), 0.79-1.10 (м, 3H), 1.23-1.76 (м, 9H), 2.25-2.92 (м, 3H), 3.85-4.20 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD, 25°C): δ 12.1, 12.2, 20.1, 20.2, 20.9, 21.0, 21.3, 21.4, 21.7, 21.8, 22.4, 22.5, 25.1, 28.9, 29.1, 31.6, 31.7, 59.7, 60.7, 156.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₃H₂₄N₉⁺ [M+H]⁺ 306.2149, найдено 306.2150.

4.2. Псевдошестикомпонентная реакция азидо-Уги

Общая процедура для шестикомпонентной реакции азидо-Уги. Необходимый кетимин (1 ммоль) растворили в MeOH (2 мл) после чего прибавили к раствору изоцианид (2 ммоль), альдегид (1 ммоль), TMSN₃ (2 ммоль, 200 μl) и две капли триэтиламина. Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течении нескольких дней (контроль по ТСХ). После этого растворитель отгоняли на ротаторном испарителе и очищали продукт колоночной хроматографией (элюент гексан-этилацетат или дихлорметан).

1-Бензил-5-(1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6a) 56%, оранжевое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.93 (т, J = 7.4 Гц, 3H), 1.65-1.99 (м, 5H), 2.14-2.19 (м, 1H), 2.56- 2.63 (м, 1H), 3.02-3.07 (м, 1H), 3.79-3.91 (м, 2H), 5.18 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 5.46 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 5.65 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 5.84 (д, J = 15.7 Гц, 1H), 7.01-7.12 (м, 2H), 7.25-7.32 (м, 8H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.6, 22.0, 25.9, 33.6, 41.4, 50.5, 51.0, 51.6, 65.6, 126.8, 127.1, 128.3, 128.7, 128.8, 129.0, 133.1, 134.3, 152.7, 157.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₃H₂₈N₉⁺ [M+H]⁺ 430.2462, найдено 430.2460.

1-Бензил-5-(1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6b) 51%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.50 (с, 3H), 1.62-1.80 (м, 4H), 2.41- 2.47 (м, 1H), 3.16-3.20 (м, 1H), 3.65-3.79 (м, 2H), 5.35 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 5.57-5.69 (м, 2H), 6.04 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 7.07-7.17 (м, 2H), 7.26-7.30 (м, 8H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 18.0, 21.4, 38.1, 42.3, 50.4, 50.6, 51.8, 62.5, 127.1, 127.3, 128.3, 128.7, 128.8, 129.0, 133.1, 134.4, 156.6, 157.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₂H₂₆N₉⁺ [M+H]⁺ 416.2306, найдено 416.2300.

1-Бензил-5-(1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-бутилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6c) 54%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.77 (т, J = 8.5 Гц, 3H), 1.03-1.66 (м, 7H), 1.95-2.02 (м, 2H), 2.50- 2.54 (м, 1H), 2.89-2.93 (м, 1H), 3.77-3.93 (м, 2H), 4.36 (д, J = 6.4 Гц, 1H), 5.21-5.25 (м, 1H), 5.44-5.48 (м, 1H), 5.63-5.82 (м, 2H), 7.00-7.07 (м, 3H), 7.19-7.29 (м, 7H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 13.6, 21.7, 22.8, 26.9, 33.2, 34.1, 41.5, 50.3, 50.8, 51.4, 65.2, 126.6, 127.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.8, 133.1, 134.1, 152.7, 157.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₂₅H₃₂N₉⁺ [M+H]⁺ 458.2775, найдено 458.2775.

1-Бензил-5-(1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-(2-метилбензил)пирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6d) 51%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.25-1.29 (м, 1H), 1.42-1.49 (м, 1H), 1.78 (с, 3H), 2.20-2.29 (м, 1H),

2.52- 2.56 (м, 1H), 2.69-2.72 (м, 1H), 2.94 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.32 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H), 3.81-3.86 (м, 2H), 4.27-4.30 (м, 1H), 4.94 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 5.43-5.50 (м, 2H), 5.66-5.87 (м, 1H), 6.84-6.86 (м, 2H), 6.99-7.00 (м, 2H), 7.23-7.30 (м, 9H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 18.3, 20.2, 33.3, 34.7, 42.9, 50.3, 51.7, 65.9, 77.2, 126.0, 126.1, 126.8, 127.1, 127.7, 128.0, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 133.4, 133.8, 134.2, 137.1, 153.0, 158.0 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506.2775, найдено 506.2777.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метилпиперидин (6e) 57%, бесцветное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.42-1.62 (м, 9H), 2.26-2.29 (м, 1H), 2.75- 2.79 (м, 1H), 3.29-3.33 (м, 1H), 3.45-3.49 (м, 1H), 5.33 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.47 (д, $J = 15.5$ Гц, 1H), 5.77 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 6.48 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 7.07-7.08 (м, 2H), 7.23-7.36 (м, 8H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 14.8, 19.5, 24.4, 36.3, 45.0, 47.3, 50.9, 52.2, 58.5, 127.2, 127.6, 128.2, 128.8, 129.1, 129.3, 132.8, 134.7, 152.8, 158.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.2462, найдено 430.2462.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-(2,6-диметилфенил)пиперидин (6f) 75%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.79-0.85 (м, 1H), 1.36-1.50 (м, 2H), 2.05-2.39 (м, 9H), 2.89-2.92 (м, 1H), 3.32-3.37 (м, 1H), 3.95 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.53 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 5.01 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 5.16-5.28 (м, 2H), 5.48-5.61 (м, 1H), 6.79-7.31 (м, 13H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 20.8, 21.2, 25.9, 39.0, 42.7, 43.7, 47.7, 49.9, 52.1, 65.8, 122.4, 125.3, 127.0, 127.1, 127.4, 128.3, 128.4, 128.7, 128.8, 130.6, 133.2, 133.7, 138.8, 140.0, 153.5, 156.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.2932, найдено 520.2932.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-(4-трет-бутилфенил)пиперидин (6g) 55%, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 149^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.73-0.78 (м, 1H), 1.17-1.42 (м, 10H), 1.71-1.74 (м, 1H), 2.22-2.28 (м, 2H), 2.79-2.81 (м, 1H), 3.22-3.26 (м, 1H), 3.83-3.88 (м, 1H), 4.41-4.44 (м, 1H), 4.91-5.20 (м, 4H), 5.44-5.52 (м, 1H), 6.86-6.95 (м, 4H), 7.13-7.23 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 20.9, 23.9, 31.1, 34.5, 35.7, 43.8, 47.8, 50.1, 52.2, 65.6, 126.0, 127.1, 127.2, 127.5, 128.4, 128.7, 128.5, 128.9, 133.3, 133.7, 137.0, 152.2, 153.6, 156.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 548.3245, найдено 548.3245.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-(3,5-диметилфенил)пиперидин (6h) 50%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.72-0.76 (м, 1H), 1.29-1.34 (м, 3H), 2.03 (с, 6H), 2.25-2.27 (м, 2H), 2.79-2.81 (м, 1H), 3.22-3.27 (м, 1H), 3.88 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.43 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H), 4.93 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 5.08 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 5.18 (с, 1H), 5.39 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 6.79-6.80 (м, 3H), 6.95-6.96 (м,

2H), 7.15-7.27 (м, 8H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 20.8, 21.1, 23.8, 35.6, 43.6, 47.7, 49.9, 52.0, 53.3, 65.7, 125.2, 126.9, 127.1, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 130.5, 133.2, 133.7, 138.8, 140.0, 153.5, 156.4 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.2932, найдено 520.2930.

2-(-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-бутилазепан (6i) 54%, желтоватое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 183^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ -0.06-0.03 (м, 1H), 0.30-0.37 (м, 1H), 0.45 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 0.59-0.65 (м, 1H), 0.82-0.88 (м, 1H), 1.25-1.27 (м, 2H), 1.41-1.53 (м, 3H), 1.54-1.76 (м, 4H), 2.27-2.32 (м, 1H), 2.71-2.73 (м, 1H), 2.89-2.93 (м, 1H), 3.77 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 4.09 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 5.46-5.55 (м, 2H), 5.86 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 6.50 (д, $J = 16.1$ Гц, 1H), 7.15-7.36 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 13.5, 22.3, 22.6, 25.1, 26.3, 27.2, 37.2, 38.9, 39.7, 46.0, 51.0, 51.3, 64.6, 127.3, 127.4, 127.9, 128.6, 129.2, 129.4, 132.9, 135.0, 154.0, 157.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.2932, найдено 472.2933.

2-Бензил-2-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)азепан (6j) 59%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.25-1.84 (м, 7H), 2.29-2.33 (м, 2H), 2.75-2.79 (м, 2H), 3.19-3.22 (м, 1H), 4.10-4.14 (м, 1H), 4.33-4.37 (м, 1H), 5.51-5.65 (м, 2H), 5.91-6.06 (м, 2H), 6.30-6.32 (м, 2H), 6.99-7.47 (м, 15H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 22.1, 26.0, 26.8, 37.1, 41.1, 45.1, 47.8, 51.0, 51.6, 66.1, 127.0, 127.5, 128.0, 128.2, 128.3, 128.7, 129.2, 129.4, 129.9, 132.9, 134.5, 135.0, 154.3, 156.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520.2932, найдено 520.2915.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-фурилазепан (6k) 63%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.94-0.99 (м, 1H), 1.17-1.21 (м, 1H), 1.32-1.34 (м, 2H), 1.55-1.61 (м, 2H), 1.89-1.95 (м, 1H), 2.15-2.21 (м, 1H), 2.52-2.56 (м, 1H), 2.74-2.81 (м, 1H), 3.69 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 4.30-4.49 (м, 2H), 5.39 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 6.03 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 6.51-6.55 (м, 3H), 6.98-6.99 (м, 2H), 7.27-7.36 (м, 7H), 7.50-7.52 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 21.1, 28.7, 29.3, 38.2, 45.4, 45.9, 50.4, 51.2, 63.5, 110.0, 110.9, 127.2, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 128.8, 133.5, 134.7, 143.3, 151.5, 153.1, 156.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.2568, найдено 496.2568.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-1-((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-тиенилазепан (6l) 40%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.99-1.03 (м, 1H), 1.24-1.74 (м, 5H), 2.20-2.26 (м, 1H), 2.36-2.55 (м, 2H), 2.94-3.00 (м, 1H), 3.62-3.65 (м, 1H), 4.37-4.40 (м, 1H), 4.90-4.94 (м, 1H), 5.39-5.43 (м, 1H), 5.95-5.99 (м, 1H), 6.47-6.51 (м, 2H), 6.93-7.00 (м, 2H), 7.27-7.48 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 22.0,

28.6, 29.5, 41.4, 45.2, 46.2, 50.5, 52.4, 65.5, 126.0, 127.2, 127.3, 127.4, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 133.2, 134.6, 140.4, 153.2, 158.0 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{27}H_{30}N_9S^+$ [M+H]⁺ 512.2339, найдено 512.2341.

1-трет-Бутил-5-(1-((1-трет-бутил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6m) 50%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H), 1.51-1.83 (м, 21H), 2.13-2.15 (м, 1H), 2.30- 2.35 (м, 1H), 2.49-2.50 (м, 1H), 2.85-2.87 (м, 1H), 3.15-3.18 (м, 1H), 3.96 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 4.27 (д, J = 15.9 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.3, 21.3, 27.1, 29.2, 29.4, 30.7, 33.9, 44.1, 50.9, 64.2, 68.4, 152.8, 157.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{17}H_{32}N_9^+$ [M+H]⁺ 362.2775, найдено 362.2775.

1-Аллил-5-(1-((1-аллил-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6n) 40%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.00 (т, J = 7.3 Гц, 3H), 1.75-1.94 (м, 3H), 2.17-2.28 (м, 3H), 2.71- 2.75 (м, 1H), 3.06-3.10 (м, 1H), 3.89 (д, J = 3.6 Гц, 2H), 4.65-4.71 (м, 1H), 4.85-3.95 (м, 2H), 5.05-5.12 (м, 2H), 5.20-5.26 (м, 3H), 5.73-5.77 (м, 1H), 5.91-5.99 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.5, 22.1, 25.7, 33.4, 41.1, 49.1, 50.6, 50.9, 65.4, 118.9, 119.5, 129.7, 130.9, 152.6, 157.1 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{15}H_{24}N_9^+$ [M+H]⁺ 330.2149, найдено 330.2145.

5-(2-Этил-1-((1-(2,6-диметилфенил)-1H-тетразол-5-ил)метил)пирролидин-2-ил)-1-(2,6-диметилфенил)-1H-тетразол (6o) 52%, бесцветное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.66 (т, J = 7.2 Гц, 3H), 1.33-1.47 (м, 1H), 1.49-1.50 (м, 1H), 1.64- 1.90 (м, 15H), 2.13-2.16 (м, 1H), 2.82-2.85 (м, 1H), 3.07-3.09 (м, 1H), 3.47 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 3.82 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 7.04-7.06 (м, 2H), 7.17-7.20 (м, 3H), 7.33-7.36 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 8.7, 17.0, 17.1, 17.3, 17.5, 22.3, 27.6, 33.5, 40.5, 51.5, 65.6, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 130.5, 130.8, 131.9, 133.6, 135.2, 135.5, 154.1, 157.6 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{25}H_{32}N_9^+$ [M+H]⁺ 458.2775, найдено 458.2775.

1-(2-Азидоэтил)-5-(1-((1-(2-азидоэтил)-1H-тетразол-5-ил)метил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6p) 58%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.12 (т, J = 7.3 Гц, 3H), 1.25 (т, J = 7.0 Гц, 2H), 1.87-1.96 (м, 1H), 2.28- 2.37 (м, 3H), 2.78-2.85 (м, 1H), 3.18-3.23 (м, 1H), 3.83-4.13 (м, 6H), 4.33-4.49 (м, 2H), 4.63-4.77 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 9.5, 22.1, 26.0, 33.8, 41.5, 46.1, 47.7, 49.2, 49.9, 50.9, 65.5, 153.5, 157.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{13}H_{22}N_{15}^+$ [M+H]⁺ 388.2177, найдено 388.2191.

1-Бензил-5-(1-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6q) 68%, желтое твердое вещество, T_{пл} = 158°C

(первый диастереомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.29 (д, $J = 8.2$ Гц, 3H), 0.71-0.74 (м, 6H), 0.93-0.96 (м, 2H), 1.60-1.68 (м, 1H), 1.90-2.15 (м, 1H), 3.07 (д, $J = 10.2$ Гц, 1H), 3.32-3.45 (м, 2H), 5.57 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 5.70-5.86 (м, 3H), 7.13-7.15 (м, 2H), 7.25-7.40 (м, 8H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 9.6, 18.5, 20.4, 22.4, 26.3, 31.9, 32.0, 43.6, 51.2, 51.5, 54.4, 64.8, 126.1, 127.7, 128.2, 128.5, 128.9, 129.1, 133.3, 134.0, 155.6, 156.9 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.2932, найдено 472.2942.

1-Бензил-5-(1-(1-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-метилпропил)-2-этилпирролидин-2-ил)-1H-тетразол (6q) 68%, желтое масло (второй диастереомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.03-1.13 (м, 10H), 1.59-2.68 (м, 8H), 3.38-3.76 (м, 2H), 4.73-5.92 (м, 3H), 6.94-7.32 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 9.2, 18.9, 20.4, 22.5, 25.2, 31.8, 33.4, 46.7, 50.8, 51.2, 54.3, 63.3, 126.3, 127.4, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 133.4, 133.8, 155.2, 158.6 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.2932, найдено 472.2942.

2-(1-Бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-(2-(1-бензил-1H-тетразол-5-ил)-2-этилпирролидин-1-ил)этанол (6r) 70%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.59 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 0.90 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.99-1.01 (м, 1H), 1.49-1.98 (м, 11H), 2.21-2.26 (м, 1H), 3.19-3.24 (м, 2H), 3.36-3.39 (м, 2H), 3.56-3.62 (1H), 3.73-3.77 (м, 2H), 3.85-3.89 (м, 1H), 4.14-4.16 (м, 1H), 4.31-4.35 (м, 1H), 4.99 (д, $J = 15.3$ Гц, 1H), 5.22-5.39 (м, 3H), 5.49-5.61 (м, 2H), 5.70 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 5.92 (д, $J = 16.0$ Гц, 1H), 6.94-6.96 (м, 2H), 7.07-7.34 (м, 19H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 9.1, 9.2, 22.3, 22.5, 27.1, 28.7, 33.1, 33.4, 45.9, 46.5, 50.6, 50.9, 51.0, 51.2, 51.6, 51.9, 62.8, 62.9, 64.5, 65.2, 126.5, 126.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 133.0, 133.1, 133.7, 134.2, 154.9, 155.1, 157.8, 158.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_9\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.2568, найдено 460.2562.

Данные для соединений **7a-e** приведены в литературе.^{249 250}

6-(Бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)-1-фенилгексан-1-он (8) 60%, бесцветное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.08-1.14 (м, 2H), 2.21-2.27 (м, 2H), 1.51-1.57 (м, 2H), 2.44-2.48 (м, 2H), 2.80-2.83 (м, 2H), 3.81 (с, 4H), 5.50 (с, 4H), 7.02-7.06 (м, 3H), 7.15-7.30 (м, 7H), 7.37-7.41 (м, 2H), 7.47-7.51 (м, 1H), 7.85-7.87 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 23.5, 26.0, 26.3, 37.9, 45.7, 50.5, 53.9, 127.1, 127.7, 128.3, 128.5, 128.8, 132.8, 133.1, 136.5, 151.6, 199.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_9\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536.2881, найдено 536.2878.

Общая процедура для дебензилирования. Соединения **6a-c**, **6e**, **6g**, **2i** и **6q** (0.25 ммоль) растворили в MeOH (6 мл) после чего прибавили 6M раствор HCl в MeOH (0.4 мл). К образовавшемуся раствору прибавили 10% палладий на угле (25 мг, 5 мольных %),

поместили в автоклав, давление водорода 30 атм, и перемешивали в течение суток. После окончания реакции смесь пропустили через Celite, промыли метанолом, упарили и получили чистые вещества **9а-с**.

1-Бензил-5-((2-этил-2-(1H-тетразол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1H-тетразол гидрохлорид (9а) >99%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 0.92 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.28-1.33 (м, 1H), 2.11-2.90 (м, 6H), 3.86-3.92 (м, 1H), 4.14 (с, 2H), 4.43-4.92 (м, 1H), 4.94-5.04 (м, 1H), 7.26-7.49 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 9.5, 21.4, 33.6, 44.3, 44.5, 54.9, 74.1, 129.7, 130.2, 134.37, 134.43, 154.3, 160.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1993, найдено 340.1991.

1-Бензил-5-((2-метил-2-(1H-тетразол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1H-тетразол гидрохлорид (9b) >99%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 0.35-0.55 (м, 1H), 1.34-1.91 (м, 9H), 2.89-3.33 (м, 2H), 3.87-4.12 (м, 1H), 6.61-6.86 (м, 1H), 8.00 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 20.1, 36.2, 41.5, 42.2, 48.7, 52.5, 67.1, 128.6, 129.0, 133.9, 137.7, 150.9, 158.0 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1836, найдено 326.1836.

1-Бензил-5-((2-бутил-2-(1H-тетразол-5-ил)пирролидин-1-ил)метил)-1H-тетразол гидрохлорид (9с) >99%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 0.17-0.67 (м, 10H), 1.45-2.09 (м, 7H), 2.97-4.27 (м, 2H), 6.62-6.98 (м, 5H), 8.04 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 13.6, 20.0, 22.1, 26.2, 32.7, 33.8, 41.0, 42.0, 48.5, 50.8, 128.2, 128.4, 128.9, 133.9, 163.6, 167.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.2306, найдено 368.2303.

5-(2-Этил-1-(2-метил-1-(1H-тетразол-5-ил)пропил)пирролидин-2-ил)-1H-тетразол гидрохлорид (9d) >99%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 0.50-0.62 (м, 3H), 0.75-1.20 (м, 5H), 1.22-1.25 (м, 3H), 1.26-1.29 (м, 1H), 1.66-1.84 (м, 2H), 2.00-2.82 (м, 4H), 3.09-3.17 (м, 1H), 7.31-7.35 (уш.м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD , 25°C): δ 10.0, 16.2, 19.5, 19.6, 20.2, 20.6, 21.0, 24.1, 29.3, 29.4, 30.3, 31.0, 31.3, 32.1, 54.5, 61.8, 61.9, 71.0, 62.0, 63.3, 71.0, 158.6, 158.9, 160.6, 160.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1993, найдено 292.1988.

1-((1H-тетразол-5-ил)метил)-2-метил-2-(1H-тетразол-5-ил)пиперидин гидрохлорид (9е) >99%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 1.48-2.14 (м, 11H), 2.90-2.97 (м, 2H), 4.00-4.32 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 18.2, 22.2, 36.2, 43.7, 48.5, 49.3, 61.0, 128.4, 128.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1523, найдено 250.1526.

1-((1H-тетразол-5-ил)метил)-2-(4-(трет-бутил)фенил)-2-(1H-тетразол-5-ил)пиперидин гидрохлорид (9f) 100%, желтоватое твердое вещество (разл. 65°C): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 0.68-1.22 (м, 15H), 1.70-1.86 (м, 2H), 2.18-2.82 (м, 4H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 21.2, 22.5, 28.7, 30.8, 33.8, 44.8, 47.2, 64.1, 125.1, 125.6, 127.0, 140.7, 147.1, 149.7 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₆N₉⁺ [M+H]⁺ 368.2306, найдено 368.2301.

1-((1H-тетразол-5-ил)метил)-2-бутил-2-(1H-тетразол-5-ил)азепан гидрохлорид (6g) >99%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 0.86-0.88 (м, 3H), 1.22-1.91 (м, 11H), 3.15-3.37 (м, 7H), 4.12-4.77 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 13.8, 13.9, 21.5, 21.9, 22.7, 22.8, 23.0, 26.3, 28.0, 28.5, 52.9, 142.9, 144.2 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₃H₂₃N₉⁺ [M+H]⁺ 306.2149, найдено 306.2146.

4.3. Реакция аза-Анри

Общая процедура реакции аза-Анри с имидами гексафторацетона. К имину (0.25 ммоль) прибавляют нитроалкан (1 мл нитрометана для веществ **11a–e** 0.5 мл нитропропана для веществ **13a–e**) и основания: DBU (0.05 моль, 8.5 мкл) для веществ **11a–d**, **13a–e**, основание Хьюнига (0.05 моль, 8.5 мкл) для вещества **11e**. Протекание реакции контролируют по ТСХ (в течение примерно 1.5 часа), после исчезновения пятна исходного соединения реакцию смесь упаривают и выделяют продукт методом колоночной хроматографии (элюент гексан:дихлорметан (3:1) для веществ **11a–e** либо гексан:дихлорметан (1:1) для веществ **13a–e**).

4-Метокси-N-[2,2,2-трифторо-1-(нитрометил)-1-(трифторометил)этил]анилин (11a) 88%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.80 (с, 3H), 4.27 (уш.с, 1H), 4.86 (с, 2H), 6.84-6.86 (м, 2H), 7.17-7.19 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 55.4, 67.3 (септ, ²J_{CF} = 27.1 Гц), 72.6, 114.4, 122.3 (кв, ¹J_{CF} = 290.8 Гц), 129.0, 131.5, 158.3 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -70.9 ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, пленка): 3373 уш. (NH), 1159 (CF), 1149 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для C₁₁H₁₃F₆N₂O₃ [M+H]⁺ 333.0669, найдено 333.0666.

4-Метил-N-[2,2,2-трифторо-1-(нитрометил)-1-(трифторометил)этил]анилин (11b) 84%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 2.34 (с, 3H), 4.35 (уш.с, 1H), 4.89 (с, 2H), 7.09-7.15 (м, 4H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 20.4, 67.3 (септ, ²J_{CF} = 29.9 Гц), 72.2, 114.4, 121.9 (кв, ¹J_{CF} = 303.6 Гц), 126.2, 129.5, 136.1 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -71.1 ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, пленка): 3300 уш. (NH). Вычислено для C₁₁H₁₀F₆N₂O₂: C(41.78%), H(3.19%), N(8.86%); найдено C(41.84%), H(3.26%), N(8.92%).

4-Хлор-N-[2,2,2-трифторо-1-(нитрометил)-1-(трифторометил)этил]анилин (11c) 94%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.55 (уш.с, 1H), 4.91 (с, 2H), 7.14-7.17 (м, 2H), 7.28-7.32 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 67.1 (септ, $^2J_{CF} = 25.5$ Гц), 72.1, 121.8 (кв, $^1J_{CF} = 288.2$ Гц), 127.1, 129.0, 131.4, 137.6 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -70.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3420 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C(35.68%), H(2.10%), N(8.32%); найдено C(35.84%), H(2.26%), N(8.34%).

N-[2,2,2-Трифторо-1-(нитрометил)-1-(трифторометил)этил]анилин (11d) 89%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.49 (уш.с, 1H), 4.92 (с, 2H), 7.20-7.24 (м, 3H), 7.32-7.36 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 67.3 (септ, $^2J_{CF} = 28.5$ Гц), 72.2, 118.9 (кв, $^1J_{CF} = 292.3$ Гц), 123.3, 125.7, 128.9, 139.0 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.0 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3373 уш. (NH), 1159 (CF), 1149 (CF). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C(39.75%), H(2.67%), N(9.27%); найдено C(39.84%), H(2.65%), N(9.46%).

4-Метил-N-[2,2,2-трифтор-1-(нитрометил)-1-(трифторметил)этил]бензамид (11e) 98%, желтое твердое вещество, Тпл. = 72-74°C: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.43 (с, 3H), 5.66 (с, 2H), 6.47 (уш.с, 1H), 7.28-7.30 (м, 2H), 7.66-7.68 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.1, 67.2 (септ, $^2J_{CF} = 29.3$ Гц), 67.3, 119.9, 122.8 (кв, $^1J_{CF} = 289.3$ Гц), 126.8, 129.3, 143.5, 167.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3350 уш. (NH), 1725 (C=O). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 367.0488, найдено 367.0482.

4-Метокси-N-[2-нитро-1,1-бис(трифторометил)бутил]анилин (13a) 62%, коричнево-желтое твердое вещество, Тпл. = 69-73°C: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.02 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H), 2.16-2.24 (м, 1H), 2.41-2.53 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 4.76 (уш.с, 1H), 5.02 (д.д, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 3.1$ Гц, 1H), 6.80-6.84 (м, 2H), 7.06-7.08 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 10.3, 22.4, 55.8, 67.3 (септ, $^2J_{CF} = 26.0$ Гц), 88.5, 114.1, 122.6 (кв, $^1J_{CF} = 290.4$ Гц), 127.7, 132.8, 157.6 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -64.5 (кв, $^4J_{\text{FF}} = 11.6$ Гц), -67.6 (кв, $^4J_{\text{FF}} = 11.6$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3353 уш. (NH). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.0909, найдено 360.0903.

4-Хлор-N-[2-нитро-1,1-бис(трифторометил)бутил]анилин (13b) 80%, темно-желтые кристаллы, Тпл = 56-58°C: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.05 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, 3H), 2.15-2.17 (м, 1H), 2.41-2.48 (м, 1H), 5.03 (д.д, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Гц), 5.11 (уш.с, 1H), 7.01-7.03 (м, 2H), 7.23-7.26 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 9.8, 22.0, 69.2 (септ, $^2J_{CF} = 27.9$ Гц), 87.8, 122.9 (кв, $^1J_{CF} = 295.9$ Гц), 125.4, 128.8, 130.2, 138.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -65.2 (кв, $^4J_{\text{FF}} = 11.6$ Гц), -69.1 (кв, $^4J_{\text{FF}} = 11.6$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν ,

см⁻¹, пленка): 3358 уш. (NH). Вычислено для C₁₂H₁₁ClF₆N₂O₂: C(39.52%), H(3.04%), N(7.68%); найдено C(39.62%), H(3.09%), N(7.55%).

4-Метил-N-[2-нитро-1,1-бис(трифторометил)бутил]анилин (13c) 60%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.03 (т, ³J_{HH} = 7.3 Гц, 3H), 2.16-2.21 (м, 1H), 2.32 (с, 3H), 2.42-2.51 (м, 1H), 4.91 (уш.с, 1H), 5.03 (д.д, ³J_{HH} = 12.0, ³J_{HH} = 3.0 Гц, 1H), 6.98-7.00 (м, 2H), 7.08-7.10 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 9.9, 13.7, 33.2, 67.3 (септ, ²J_{CF} = 25.6 Гц), 88.0, 121.9, 122.6 (кв, ¹J_{CF} = 293.6 Гц), 129.2, 134.6, 137.4 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -65.4 (кв, ⁴J_{FF} = 11.1 Гц), -68.9 (кв, ⁴J_{FF} = 11.1 Гц) ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, пленка): 3280 уш. (NH). Вычислено для C₁₃H₁₄F₆N₂O₂: C(45.36%), H(4.10%), N(8.14%); найдено C(45.25%), H(4.04%), N(8.17%).

N-[2-Нитро-1,1-бис(трифторометил)бутил]анилин (13d) 80%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.04 (т, ³J_{HH} = 7.2 Гц, 3H), 2.18-2.21 (м, 1H), 2.42-2.51 (м, 1H), 5.06 (д.д, ³J_{HH} = 11.7, ³J_{HH} = 3.4 Гц, 1H, CH), 5.07 (уш.с, 1H), 7.08-7.15 (м, 2H), 7.28-7.32 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 9.8, 22.0, 69.3 (септ, ²J_{CF} = 25.3 Гц), 88.0, 122.2 (кв, ¹J_{CF} = 290.3 Гц), 123.9, 124.5, 128.7, 140.2 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -65.2 (кв, ⁴J_{FF} = 11.6 Гц), -69.1 (⁴J_{FF} = 11.6 Гц). ИК-спектр (ν, см⁻¹, пленка): 3325 уш. (NH). Вычислено для C₁₂H₁₂F₆N₂O₂: C(43.65%), H(3.66%), N(8.48%); найдено C(43.84%), H(3.67%), N(8.64%).

4-Метокси-N-[2-нитро-1,1-бис(трифторометил)бутил]анилин (13e) 64%, желтое масло, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.25 (т, ³J_{HH} = 7.3 Гц, 3H), 1.99-2.04 (м, 2H), 2.43 (с, 3H), 4.76 (уш.с, 1H), 4.77-4.81 (м, 1H), 7.25-7.27 (м, 2H), 7.91-7.94 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 9.8, 21.4, 23.6, 68.2 (септ, ²J_{CF} = 25.0 Гц), 90.1, 115.3, 123.6 (кв, ¹J_{CF} = 286.0 Гц), 128.9, 133.5, 141.2, 157.6 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -64,5 (кв, ⁴J_{FF} = 11.6 Гц), -64.6 (кв, ⁴J_{FF} = 11.6 Гц) ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, ваз. масло): 3420 уш. (NH), 1670 (C=O), 1230 (CF).

4-Метил-N-[2,2,2-трифторо-1-[[3-(2-оксоазепан-1-ил)пропил]амино}-1-(трифторметил)этил]бензамид (12) 47%, желтоватые кристаллы, T_{пл} = 90-93°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.61-1.76 (м, 2H), 1.94-2.02 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.74-2.80 (м, 6H), 3.38-3.51 (м, 6H), 6.23 (уш.с, 1H), 7.15-7.22 (м, 2H), 7.84-7.91 (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 19.2, 21.0, 23.6, 26.4, 28.6, 31.9, 37.9, 48.2, 53.9, 64.2 (септ, ²J_{CF} = 29.3 Гц), 122.6 (кв, ¹J_{CF} = 289.3 Гц), 127.3, 128.6, 131.6, 141.5, 164.9, 165.7 ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -70.5 ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, ваз. масло): 3110 уш. (NH), 1690 (C=O), 1670 (C=O). Вычислено для C₂₀H₂₅F₆N₃O₂: C(52.98%), H(5.56%), N(9.27%); найдено C(52.84%), H(5.71%), N(9.18%).

Общая процедура реакции аза-Анри с имидами трифторацетона. К раствору имида (0.25 ммоль) в толуоле (1 мл) прибавляют нитроалкан (нитрометан (2.5 ммоль, 0.14 мл) для веществ **11f–i**, нитропропан (2.5 ммоль, 0.26 мл) для веществ **13f–4i**) и основание (DBN (0.25 ммоль, 31 мкл) для веществ **11f–i**, DBU (0.05 ммоль, 8.5 мкл) для веществ **13f–i**). Протекание реакции контролируют по ТСХ (в течение примерно 20 часов), по завершению реакции смесь упаривают и выделяют продукт методом колоночной хроматографии (элюент гексан:метиленхлорид 1:1).

(4-Метоксифенил)[2,2,2-трифторметил-1-метил-1-(нитрометил)этил]амин (11f) 78%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.45 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.56 (д, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Гц, 1H), 4.68 (д, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Гц, 1H), 6.80-6.83 (м, 2H), 7.01-7.04 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.4, 55.0, 61.0 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Гц), 77.5, 113.8, 122.6 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 288.6$ Гц), 127.2, 133.6, 156.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -77.5 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3120 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: C(47.49%), H(4.71%), N(10.07%); найдено C(47.67%), H(4.88%), N(10.10%).

(4-Метилфенил)[2,2,2-трифторметил-1-метил-1-(нитрометил)этил]амин (11g) 70%, коричневатое-желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.51 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 3.91 (уш.с, 1H), 4.55 (д, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц, 1H), 4.67 (д, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$ Гц, 1H), 6.94-6.96 (м, 2H), 7.07-7.09 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.5, 20.3, 60.9 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 27.3$ Гц), 77.6, 124.6, 125.2 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$ Гц), 129.2, 133.7, 138.5 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -78.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3219 уш. (NH), 1120 (CF). Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C(50.38%), H(5.00%), N(10.68%); найдено C(50.18%), H(4.88%), N(10.56%).

(4-Хлорфенил)[2,2,2-трифторметил-1-метил-1-(нитрометил)этил]амин (11h) 84%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.54 (с, 3H), 4.03 (уш.с, 1H), 4.58 (д, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, 1H), 4.74 (д, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, 1H), 6.95-6.97 (м, 2H), 7.22-7.25 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.4, 61.0 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 30.2$ Гц), 78.0, 125.0 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 287.9$ Гц), 125.1, 128.7, 129.1, 139.9 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -78.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3380 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C(42.49%), H(3.57%), N(9.91%); найдено C(42.64%), H(3.45%), N(9.95%).

(4-Фенил)[2,2,2-трифторметил-1-метил-1-(нитрометил)этил]амин (11i) 70%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.56 (с, 3H), 4.05 (уш.с, 1H), 4.60 (д, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, 1H), 4.75 (д, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, 1H), 7.01-7.11 (м, 3H), 7.26-7.29 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.6, 61.0 (кв, $^2J_{\text{CF}} = 25.0$ Гц), 77.5, 123.7, 124.8 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 285.0$ Гц), 128.7, 128.9, 141.4 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -76.3 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} ,

пленка): 3349 уш. (NH). Вычислено для $C_{10}H_{11}F_3N_2O_2$: C(48.39%), H(4.47%), N(11.29%); найдено C(48.51%), H(4.48%), N(11.31%).

4-Метокси-N-[1-метил-2-нитро-1-(трифторометил)бутил]анилин (13f) 66%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.01 (т, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, 3H), 1.10 (т, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, 3H), 1.24-1.27 (м, 2H), 1.28-1.31 (м, 2H), 1.37 (с, 3H), 1.39 (с, 3H), 2.59-2.65 (м, 1H), 2.65-2.70 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 6.69-6.74 (м, 2H), 6.77-6.80 (м, 2H), 6.85-6.90 (м, 2H), 6.91-6.93 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 11.8, 11.9, 14.6, 14.8, 18.2, 18.6, 54.9, 55.0, 62.7 (кв, $^2J_{CF} = 25.2$ Гц), 92.1, 92.8, 113.7, 113.9, 115.3 (кв, $^1J_{CF} = 270.0$ Гц), 120.1, 120.4, 134.1, 134.3, 140.0, 140.3 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -76.7, -77.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3418 уш. (NH). Вычислено для $C_{12}H_{16}F_3N_2O_3$: C(46.39%), H(4.54%), N(9.02%); найдено C(46.53%), H(4.74%), N(9.12%).

4-Метил-N-[1-метил-2-нитро-1-(трифторометил)бутил]анилин (13g) 52%, коричнево-желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.88 (т, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц, 3H), 1.02 (т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.27-1.35 (м, 2H), 1.43-1.47 (м, 2H), 1.99 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 4.47-4.61 (м, 1H), 4.72-4.77 (м, 1H), 6.70-6.72 (м, 2H), 6.83-6.87 (м, 2H), 7.03-7.07 (м, 2H), 7.17-7.20 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.0, 10.2, 13.7, 13.9, 21.7, 21.9, 29.3, 29.7, 63.5 (кв, $^2J_{CF} = 22.2$ Гц), 91.8, 91.9, 118.5, 118.6, 123.0 (кв, $^1J_{CF} = 271.6$ Гц), 129.0, 129.3, 134.4, 135.1, 151.0, 151.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -74.8, -75.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3420 уш. (NH). Вычислено для $C_{13}H_{17}F_3N_2O_2$: C(53.79%), H(5.90%), N(9.65%); найдено C(53.60%), H(5.78%), N(9.55%).

4-Хлор-N-[1-метил-2-нитро-1-(трифторометил)бутил]анилин (13h) 98%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.89 (т, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, 3H), 1.02 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.44 (с, 3H), 1.49 (с, 3H), 1.80-1.87 (м, 1H), 1.90-1.96 (м, 1H), 2.12-2.18 (м, 1H), 2.23-2.31 (м, 1H), 3.72 (уш.с, 1H), 4.31 (уш.с, 1H), 4.72-4.74 (м, 1H), 4.75-4.77 (м, 1H), 6.73-6.76 (м, 2H), 6.87-6.90 (м, 2H), 7.09-7.11 (м, 2H), 7.19-7.23 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.0, 10.1, 15.7, 15.9, 21.4, 21.8, 62.6 (кв, $^2J_{CF} = 26.7$ Гц), 91.9, 92.4, 119.8, 120.0, 124.7, 124.8, 125.5 (кв, $^1J_{CF} = 291.1$ Гц), 128.5, 128.6, 140.2, 140.5 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -75.0, -75.9 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3283 уш. (NH). Вычислено для $C_{12}H_{14}ClF_3N_2O_2$: C(46.39%), H(4.54%), N(9.09%); найдено C(46.21%), H(4.48%), N(9.14%).

N-[1-метил-2-нитро-1-(трифторометил)бутил]анилин (13i) 37%, коричневое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.88 (т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.02 (т, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 3H), 1.48 (с, 3H), 1.52 (с, 3H), 1.91-1.98 (м, 2H), 2.19-2.34 (м, 2H),

4.74-4.79 (м, 1H), 4.81-4.82 (м, 1H), 6.85-6.90 (м, 2H), 6.93-6.97 (м, 2H), 7.03-7.09 (м, 1H), 7.11-7.14 (м, 1H), 7.22-7.28 (м, 2H), 7.30-7.37 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 10.1, 10.2, 15.9, 16.0, 21.4, 21.9, 62.7 (кв, $^2J_{CF} = 26.8$ Гц), 91.9, 92.6, 123.0, 123.2, 123.3, 123.4, 125.7 (кв, $^1J_{CF} = 289.2$ Гц), 128.5, 128.7, 141.6, 141.9 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -76.1, -77.1 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3305 уш. (NH), 1238 (CF). Вычислено для $2\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C(46.70%), H(4.70%), N(10.89%); найдено C(46.81%), H(4.68%), N(10.81%).

Общая процедура реакции аза-Анри с имидами трифторирувата. К раствору имида **10j-1** (0.25 ммоль) в толуоле (1 мл) прибавляют нитроалкан (2.5 ммоль, 0.14 мл нитрометана, 0.180 мл нитроэтана или 0.225 мл нитропропана) и DBU (0.25 ммоль, 34 мкл). Реакция протекает за считанные минуты, реакционную смесь упаривают и выделяют продукты **11j-1**, **13k-1** и **14k-1** методом колоночной хроматографии (элюент гексан:метилхлорид 1:1).

Метил 3,3,3-трифтор-2-[(4-метоксифенил)амино]-2-(нитрометил)пропаноат (11j) 98%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.78 (с, 3H), 3.99 (с, 3H), 4.83 (уш.с, 1H), 5.01 (д, $^2J_{HH} = 15.9$, 1H), 5.14 (д, $^2J_{HH} = 15.9$, 1H), 6.80-6.81 (м, 2H), 6.92-6.94 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 55.0, 66.4 (кв, $^2J_{CF} = 27.1$ Гц), 70.8, 114.1, 122.2 (кв, $^1J_{CF} = 289.0$ Гц), 125.3, 133.0, 114.1, 156.3 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -73.9 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , ваз. масло): 3000 уш. (NH), 1750 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 345.0669, найдено 345.0666.

Этил 2-[(бензоксикарбонил)амино]-3,3,3-трифторо-2-(нитрометил)пропаноат (11k) 85%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.35 (т, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 3H), 4.43 (кв, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 2H), 5.12 (с, 2H), 6.23 (с, 2H), 7.35-7.39 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.2, 27.8, 63.1 (кв, $^2J_{CF} = 30.2$ Гц), 64.4, 67.3, 117.9 (кв, $^1J_{CF} = 283.5$ Гц), 127.8, 128.2, 132.2, 134.8, 153.5, 163.1 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -74.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , ваз. масло): 3225 уш. (NH), 1680 (CO), 1720 (CO). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$: C(46.16%), H(4.15%), N(7.69%); найдено C(46.36%), H(4.34%), N(7.88%).

Этил 2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3,3-трифторо-2-(нитрометил)пропаноат (11l) 91%, желтовато-коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (т, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 3H), 1.43 (с, 9H), 4.41 (кв, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 2H), 5.15-5.19 (м, 2H), 5.93 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.2, 27.6, 61.0 (кв, $^2J_{CF} = 28.2$ Гц), 64.4, 70.0, 81.4, 124.8 (кв, $^1J_{CF} = 293.7$ Гц), 152.8, 163.4 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -74.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , ваз. масло): 3345 уш. (NH), 1780 (CO), 1670 (CO). Вычислено

для $C_{11}H_{17}F_3N_2O_6$: C(40.00%), H(5.19%), N(8.48%); найдено C(40.18%), H(5.23%), N(8.52%).

Этил 2-[(бензоксикарбонил)-3-нитро-2-(трифторметил)норвалинат (13к) 40%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.88 (т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.01 (т, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц, 3H), 1.15-1.18 (м, 3H), 1.24-1.38 (м, 3H), 1.97-2.00 (м, 1H), 2.33-2.36 (м, 1H), 3.65-3.69 (м, 1H), 3.69-3.71 (м, 1H), 4.30-4.34 (м, 2H), 4.35-4.43 (м, 2H), 5.13-5.14 (м, 1H), 5.15-5.18 (м, 1H), 5.89 (с, 2H), 6.03 (с, 2H), 7.31-7.36 (м, 5H), 7.37-7.39 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.6, 10.7, 13.2, 13.4, 21.7, 22.7, 29.3, 30.5, 67.3 (кв, $^2J_{CF} = 27.4$ Гц), 88.0, 81.7, 88.3, 89.7, 122.0 (кв, $^1J_{CF} = 301.5$ Гц), 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 134.9, 135.0, 153.3, 153.7, 163.0, 163.4 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -68.8, -78.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , ваз. масло): 3340 уш. (NH), 1670 (CO), 1700 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{16}H_{20}F_3N_2O_6^+ [M+H]^+$ 393.1268, найдено 393.1280.

Этил 2-[(трет-бутоксикарбонил)-3-нитро-2-(трифторметил)норвалинат (13l) 44%, коричневое масло (смесь дистереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.88 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.03 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.21-1.30 (м, 3H), 1.32-1.39 (м, 3H), 1.43 (с, 9H), 1.46 (с, 9H), 2.05-2.17 (м, 1H), 2.26-2.37 (м, 1H), 3.64-3.72 (м, 1H), 3.74-3.82 (м, 1H), 4.30-4.34 (м, 2H), 4.39-4.44 (м, 2H), 5.55-5.57 (м, 1H), 5.68-5.73 (м, 1H), 5.95 (уш.с, 1H), 6.26 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 10.6, 10.8, 13.3, 13.4, 21.7, 22.0, 27.6, 29.3, 63.3, 63.9, 65.9 (кв, $^2J_{CF} = 28.9$ Гц), 81.2, 81.7, 88.3, 89.7, 121.3 (кв, $^1J_{CF} = 285.5$ Гц), 152.5, 152.9, 162.8, 163.3 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -69.7, 77.4 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , ваз. масло): 3300 уш. (NH), 1680 (CO), 1760 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{13}H_{22}F_3N_2O_6^+ [M+H]^+$ 359.1425, найдено 359.1441.

Этил N-[(бензилокси)карбонил]-2',2',2'-трифтор-3-нитроизовалинат (14к), 55%, желтое масло (смесь диастереомеров 10:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.28 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 0.3H), 1.35 (т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.77 (д.д., $J_1 = 1.0$ Гц, $J_2 = 7.0$ Гц, 0.3H), 1.94 (д, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 4.24-4.30 (м, 0.2H), 4.39-4.46 (м, 2H), 5.10 (с, 2H), 5.49 (с, 0.2H), 6.24-6.29 (м, 1H), 6.32 (уш.с, 1H), 7.31-7.40 (м, 5.5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 13.6, 13.7, 14.5, 16.4, 63.5 (кв, $^2J_{CF} = 24.8$ Гц), 64.2, 64.7, 67.6, 67.9, 80.9, 82.6, 122.5 (кв, $^1J_{CF} = 287.2$ Гц), 122.7 (кв, $^1J_{CF} = 287.2$ Гц), 127.5, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 135.3, 135.7, 153.7, 153.9, 163.1, 163.3 ppm. ^{19}F ЯМР (375 МГц, $CDCl_3$): δ -68.6, -80.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3405 уш.с, (NH), 1780 (CO), 1775 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{15}H_{18}F_3N_2O_6 [M+H]^+$ 345.1268, найдено 345.1246.

Этил N-(трет-бутоксикарбонил)-2',2',2'-трифтор-3-нитроизовалинат (14l) 65%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.29 (т,

$^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.33 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.41 (с, 9H), 1.42 (с, 9H), 1.74 (д, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, 3H), 1.88 (д, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, 3H), 4.26-4.33 (м, 2H), 4.36-4.41 (м, 2H), 5.14-5.20 (м, 1H), 5.29-5.34 (м, 1H), 5.87 (уш.с, 1H), 5.99 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.2, 14.2, 15.8, 15.9, 27.5, 27.6, 63.3, 64.0, 80.7, 81.4 (кв, $^2J_{CF} = 27.2$ Гц), 82.4, 122.2 (кв, $^1J_{CF} = 289.5$ Гц), 122.4 (кв, $^1J_{CF} = 289.5$ Гц), 152.6, 152.8, 163., 163.2 ppm. ^{19}F ЯМР (375 МГц, CDCl_3): δ -68.6, -83.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , пленка): 3385 уш.с, (NH), 1745 (CO), 1675 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.1112, найдено 379.1109.

Этил N-(трет-бутоксикарбонил)-2',2',2'-трифтор-3-нитроизовалинат (14l) желтоватое масло (единственный диастереомер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.30 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.43 (с, 9H), 1.75 (д, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, 3H), 4.29-4.36 (м, 2H), 5.32-5.34 (м, 1H), 5.87 (уш.с, 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.3, 14.2, 27.6, 63.4, 81.6 (кв, $^2J_{CF} = 27.2$ Гц), 82.4, 122.4 (кв, $^1J_{CF} = 289.5$ Гц), 152.8, 163.2 ppm. ^{19}F ЯМР (375 МГц, CDCl_3): δ -83.2 ppm.

Общая процедура для удаления Вос-защитной группы. Нитроамин **11l** или **14l** (0.17 ммоль) растворили в 5М метанольном растворе хлороводорода (1 мл). Раствор выдержали при комнатной температуре 2 часа, после чего упарили на роторном растворителе. Чистые соединения **15a** and **15b** были выделены с количественными выходами.

Этил 2-амино-3,3,3-трифтор-2-(нитрометил)пропаноат (15a) 97%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.36 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 4.39 (уш.с, 1H), 4.46 (кв, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 2H), 4.80 (д, $^2J_{HH} = 14.4$ Гц, 1H), 5.08 (д, $^2J_{HH} = 14.4$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.7, 65.1, 74.6, 75.1 (кв, $^2J_{CF} = 29.3$ Гц), 121.8 (кв, $^1J_{CF} = 285.5$ Гц), 166.3 ppm. ^{19}F ЯМР (375 МГц, CDCl_3): δ -77.3 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 231.0588, найдено 231.0593.

Этил 2',2',2'-трифтор-3-нитроизовалинат гидрохлорид (15b) 98%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.22-1.26 (м, 6H), 1.53-1.55 (м, 6H), 4.26-4.31 (м, 4H), 5.23-5.28 (м, 1H), 5.42-5.47 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 12.2, 12.5, 13.6, 14.3, 62.9, 63.4, 73.0 (кв, $^2J_{CF} = 30.3$ Гц), 83.6, 83.9, 123.8 (кв, $^1J_{CF} = 287.1$ Гц) 165.1, 166.4 ppm. ^{19}F ЯМР (375 МГц, CDCl_3): δ -68.8, 78.8 ppm. ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 245.0744, найдено 245.0748.

Общая процедура реакции аза-Анри с циклическими кетиминами. К раствору имина **10m-q** (0.25 ммоль) в соответствующем нитроалкане (1 мл нитрометана, нитроэтана или нитропропана) прибавляют безводный хлорид цинка (0.5 ммоль, 68 мг) и DBU (0.25 ммоль, 34 мкл). Смесь нагревают при 100°C для **10m** или выдерживают при комнатной температуре для **10n-q**. После окончания реакции (контроль при помощи ЯМР

¹⁹F) реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, избавляются от ZnCl₂ при помощи фильтрации, оставшийся раствор упаривают на роторном испарителе и выделяют нитроамины **11m-q**, **13m**, или **14m-n** при помощи колоночной хроматографии (элюент дихлорметан).

2-(Нитрометил)-2-(трифторметил)пирролидин (11m) 95%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.73-1.81 (м, 1H), 1.84-1.94 (м, 1H), 2.00-2.07 (м, 1H), 2.14-2.21 (м, 1H), 2.39 (уш.с, 1H), 3.05 (т, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 4.52 (д, ²J_{HH} = 11.5 Гц, 1H), 4.59 (д, ²J_{HH} = 11.5 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 24.8, 30.3, 46.9, 66.7 (кв, ²J_{CF} = 27.9 Гц), 77.4, 126.1 (кв, ¹J_{CF} = 284.3 Гц) ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -71.1 ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): C₆H₁₀F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 199.0650, найдено 199.0686.

2-(Нитрометил)-2-(трифторметил)пиперидин (11n) 88%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.48-1.62 (м, 3H), 1.68-1.78 (м, 2H), 1.89-1.96 (м, 1H), 2.31 (уш.с, 1H), 2.89-3.03 (м, 2H), 4.57 (д, ²J_{HH} = 11.6 Гц, 1H), 4.71 (д, ²J_{HH} = 11.6 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 19.5, 24.0, 26.5, 40.7, 60.1 (кв, ²J_{CF} = 25.8 Гц), 74.7, 125.9 (кв, ¹J_{CF} = 286.5 Гц) ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -75.6 ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): C₇H₁₂F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 213.0806, найдено 213.0840.

2-(Нитрометил)-2-(трифторметил)азепан (11o) 78%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.39-1.61 (м, 5H), 1.75-1.81 (м, 2H), 1.92-1.99 (м, 1H), 2.27 (уш.с, 1H), 2.73-2.92 (м, 2H), 4.41 (д, ²J_{HH} = 11.4 Гц, 1H), 4.49 (д, ²J_{HH} = 11.4 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 22.2, 30.2, 30.9, 32.6, 42.8, 60.1 (кв, ²J_{CF} = 25.5 Гц), 77.7, 126.6 (кв, ¹J_{CF} = 287.8 Гц) ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -76.08 (CF₃). ИК-спектр (ν, см⁻¹, KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): C₈H₁₄F₃N₂O₂ [M+H]⁺ 227.0963, найдено 227.1001.

2-(Нитрометил)-2-(пентафторэтил)пирролидин (11p) 27%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.72-1.95 (м, 4H), 2.62 (уш.с), 3.05-3.11 (м, 2H), 5.14 (д, ²J_{HH} = 12.8 Гц, 1H), 5.62 (д, ²J_{HH} = 12.8 Гц, 1H) ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -78.6, -120.4 (кв, ³J_{FF} = 276.9 Гц) ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, KBr) 1220 (CF), 1227 (CF). ESI-MS (m/z): C₇H₁₀F₅N₂O₂ [M+H]⁺ 249.0657, найдено 249.0640.

2-(Нитрометил)-2-(пентафторэтил)пиперидин (11q) коричневое масло, 16%: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.45-1.72 (м, 4H), 1.78-1.82 (м, 1H), 1.95-2.02 (м, 1H), 2.35 (уш.с, 1H), 2.88-3.05 (м, 2H), 4.72 (д.д, J₁ = 2.6 Гц, J₂ = 12.3 Гц, 2H) ppm. ¹⁹F ЯМР (280 МГц, CDCl₃): δ -77.2, -120.52 (кв, ³J_{FF} = 276.9 Гц) ppm. ИК-спектр (ν, см⁻¹, KBr) 1220 (CF), 1227 (CF). ESI-MS (m/z): C₈H₁₂F₅N₂O₂ [M+H]⁺ 263.0814, найдено 263.0810.

2-(1-Нитроэтил)-2-(трифторметил)пирролидин (14m) 60%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.58-1.62 (м, 6H), 1.72-1.79 (м,

2H), 1.82-1.88 (м, 2H), 2.04-2.25 (м, 6H), 3.02-3.07 (м, 4H), 4.80 (кв, $^3J_{HH} = 4.8$ Гц, 1H), 4.84 (кв, $^3J_{HH} = 4.9$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.9, 15.3, 24.5, 25.3, 28.1, 28.8, 46.9, 47.2, 68.9 (кв, $^2J_{CF} = 26.9$ Гц), 69.0 (кв, $^2J_{CF} = 26.9$ Гц), 84.4, 84.5, 125.5 (кв, $^1J_{CF} = 286.7$ Гц), 125.6 (кв, $^1J_{CF} = 286.7$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -76.2, -77.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.0846, найдено 213.0801.

2-(1-Нитроэтил)-2-(трифторметил)пиперидин (14n) 60%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.60-1.76 (м, 14H), 2.10-2.21 (м, 6H), 3.85-3.90 (м, 2H), 3.92-3.97 (м, 2H), 5.15 (кв, $^3J_{HH} = 6.7$ Гц, 1H), 5.21 (кв, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.9, 14.1, 23.5, 23.6, 24.0, 25.4, 33.4, 34.4, 58.7, 59.0, 60.2 (кв, $^2J_{CF} = 25.5$ Гц), 83.1, 83.2, 127.0 (кв, $^1J_{CF} = 294.0$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.9, -73.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1002, найдено 226.9997.

2-(1-Нитропропил)-2-(трифторметил)пирролидин (13m) 38%, коричневатое масло (смесь диастереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.94 (т, $^2J_{HH} = 7.3$ Гц, 3H), 0.95 (т, $^2J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.76-1.83 (м, 3H), 1.84-1.93 (м, 3H), 1.97-2.29 (м, 8H), 3.03-3.06 (м, 2H), 4.57 (д.д, $J_1 = 3.4$ Гц, $J_2 = 11.2$ Гц, 1H), 4.66 (д.д, $J_1 = 2.6$ Гц, $J_2 = 12.0$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 10.1, 10.2, 21.7, 22.2, 24.1, 25.1, 28.0, 28.4, 46.6, 46.7, 74.2 (кв, $^2J_{CF} = 25.0$ Гц), 91.3, 91.6, 126.4 (кв, $^1J_{CF} = 286.9$ Гц), 126.5 (кв, $^1J_{CF} = 286.9$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -76.5, δ -76.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr) 1230 (CF). ESI-MS (m/z): $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227.1002, найдено 227.1026.

Общая процедура восстановления нитроаминов до диаминов. К раствору нитроамина **11a-h**, **13a-h** (0.2 ммоль) в метаноле (15 мл) добавили концентрированную соляную кислоту (3.65 мл) и воду (4.2 мл). Затем порциями в течение часа в атмосфере аргона при интенсивном перемешивании прибавляют порошок цинка (3.2 ммоль, 208 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение суток при комнатной температуре, после чего доводили pH раствора до 8 при помощи насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривают на ротаторном испарителе. Продукты **15a-h**, **16a-h** методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан:метанол 100:3).

3,3,3-Трифторо-N²-(4-метоксифенил)-2-(трифторометил)пропан-1,2-диамин (15a) 97%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.47 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 4.14 (уш.с, 1H), 6.79-6.81 (м, 2H), 6.95-6.97 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 40.7,

55.4, 67.2 (септ, $^2J_{CF} = 29.3$ Гц), 114.2, 122.7 (кв, $^1J_{CF} = 289.3$ Гц), 126.1, 133.5, 156.8 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3250 уш. (NH), 1360 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 303.0927, найдено 303.0937.

3,3,3-Трифторо-N²-(4-метилфенил)-2-(трифторометил)пропан-1,2-диамин (15b) 80%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.34 (уш.с, 2H), 2.30 (с, 3H), 3.32 (с, 2H), 4.79 (уш.с, 1H), 6.95-6.97 (м, 2H), 7.06-7.08 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 29.3, 65.7 (септ, $^2J_{CF} = 24.4$ Гц), 122.5, 123.8 (кв, $^1J_{CF} = 291.1$ Гц), 129.2, 132.5, 139.1 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.5 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3295 уш. (NH). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 287.0975, найдено 287.0977.

3,3,3-Трифторо-N²-(4-хлорфенил)-2-(трифторометил)пропан-1,2-диамин (15c) 98%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.29 (уш.с, 2H), 3.31 (с, 2H), 5.19 (уш.с, 1H), 6.95-6.98 (м, 2H), 7.20-7.22 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 29.3, 65.3 (септ, $^2J_{CF} = 25.2$ Гц), 122.6, 126.4 (кв, $^1J_{CF} = 248.3$ Гц), 128.6, 128.7, 140.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.3 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3340 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C(35.05%), H(3.82%), N(8.08%); найдено C(35.18%), H(3.93%), N(8.02%).

3,3,3-Трифторо-N²-(фенил)-2-(трифторометил)пропан-1,2-диамин (15d) 82%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.86 (уш.с, 2H), 2.99 (с, 2H), 3.36 (уш.с, 1H), 6.92-6.94 (м, 1H), 7.03-7.05 (м, 2H), 7.23-7.28 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.8, 66.1 (септ, $^2J_{CF} = 20.9$ Гц), 119.4 (кв, $^1J_{CF} = 296.2$ Гц), 120.9, 121.4, 122.7, 128.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3273 уш. (NH), 1250 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 273.0813, найдено 273.0821.

N²-(4-Хлорфенил)-3,3,3-трифторо-2-метилпропан-1,2-диамин (15h) 88%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.37 (с, 3H), 1.56 (уш.с, 2H), 2.70-2.73 (м, 1H), 3.21-3.24 (м, 1H), 4.66 (уш.с, 1H), 6.82-6.84 (м, 2H), 7.14-7.17 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.9, 29.3, 59.3 (кв, $^2J_{CF} = 25.6$ Гц), 119.7 (кв, $^1J_{CF} = 280.7$ Гц), 121.1, 125.5, 128.4, 142.8 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -77.0 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3205 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{ClH}_{12}\text{F}_3\text{N}_2$: C(47.54%), H(4.79%), N(11.09%); найдено C(47.45%), H(4.93%), N(11.05%).

(1,1,1-Трифтор-N²-(4-метоксифенил)-2-(трифторметил)пентан-2,3-диамин (16a) 96%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.06 (т, $^3J_{HH} = 7.1$ Гц, 3H), 1.25-1.28 (м, 2H), 3.20-3.23 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 4.66 (уш.с, 1H), 6.79-6.81 (м, 2H), 7.01-7.04 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.4, 24.8, 54.3, 54.9, 69.7 (септ, $^2J_{CF} = 28.3$ Гц), 113.6, 122.6 (кв, $^1J_{CF} = 294.5$ Гц), 125.8, 134.5, 156.1 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -66.3 (кв, $^4J_{FF} =$

9.2 Гц), -68.3 (кв, $^4J_{FF} = 9.2$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3300 уш. (NH). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.1240, найдено 331.1244.

(1,1,1-Трифтор-N²-(4-метилфенил)-2-(трифторметил)пентан-2,3-диамин (16b)
80%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.08 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H), 1.27 (с, 3H), 1.42 (уш.с, 2H), 2.02-2.08 (м, 2H), 3.22-3.25 (м, 1H), 5.17 (уш.с, 1H), 7.00-7.03 (м, 2H), 7.38-7.40 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.4, 20.2, 24.7, 54.4, 69.5 (септ, $^2J_{CF} = 27.8$ Гц), 122.7, 126.2 (кв, $^1J_{CF} = 279.0$ Гц), 129.1, 132.4, 139.3 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -66.4 (кв, $^4J_{FF} = 8.9$ Гц), -68.4 (кв, $^4J_{FF} = 8.9$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3373 уш. (NH), 1159 (CF), 1149 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1292, найдено 315.1290.

(1,1,1-Трифтор-N²-(4-хлорфенил)-2-(трифторметил)пентан-2,3-диамин (16c)
94%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.07 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, 3H), 1.45 (уш.с, 2H), 1.65-1.68 (м, 2H), 3.25-3.27 (м, 1H), 5.45 (уш.с, 1H), 6.93-6.96 (м, 2H), 7.17-7.20 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.4, 24.8, 54.7, 68.3 (септ, $^2J_{CF} = 24.8$ Гц), 122.6, 125.3, 127.0 (кв, $^1J_{CF} = 206.4$ Гц), 128.4, 141.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -66.0 (кв, $^4J_{FF} = 9.1$ Гц), -68.6 (кв, $^4J_{FF} = 9.1$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3263 уш. (NH). Вычислено для $4\text{C}_{12}\text{ClH}_{13}\text{F}_6\text{N}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C(40.35%), H(4.37%), N(7.84%); найдено C(40.20%), H(4.17%), N(7.62%).

(1,1,1-Трифтор-N²-(фенил)-2-(трифторметил)пентан-2,3-диамин (16d) 89%,
желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.10 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц, 3H), 1.80-1.88 (м, 1H), 1.97-2.07 (м, 1H), 3.39-3.42 (м, 1H), 7.03-7.09 (м, 3H), 7.23-7.29 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 11.4, 29.3, 54.5, 69.3 (септ, $^2J_{CF} = 25.8$ Гц), 116.5, 122.3 (кв, $^1J_{CF} = 232.3$ Гц), 122.7, 128.6, 141.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -66.5 (кв, $^4J_{FF} = 8.3$ Гц), -68.2 (кв, $^4J_{FF} = 8.3$ Гц) ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3220 уш. (NH). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2$: C(48.00%), H(4.70%), N(9.33%); найдено C(48.20%), H(4.63%), N(9.22%).

N²-(4-Хлорфенил)-3,3,3-трифторо-2-метилпентан-2,3-диамин (16h) 82%,
коричневое масло (смесь дистереомеров 1:1): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.01 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, 3H), 1.05 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц, 3H), 1.37 (с, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.63-1.71 (м, 2H), 1.87-1.95 (м, 2H), 2.68 (д.д, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.6$ Гц, 1H), 3.15 (д.д, $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.7$ Гц, 1H), 4.67 (уш.с, 1H), 4.99 (уш.с, 1H), 6.68-6.60 (м, 2H), 6.78-6.83 (м, 2H), 7.08-7.10 (м, 2H), 7.11-7.16 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 10.6, 11.8, 16.3, 16.5, 22.7, 24.8, 55.6, 59.4, 61.6 (кв, $^2J_{CF} = 23.6$ Гц), 120.7, 121.5, 124.2 (кв, $^1J_{CF} = 230.0$ Гц), 124.7, 125.3, 128.3, 128.9, 142.9, 143.3 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.9, -75.3 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} ,

KBr): 3373 уш. (NH), 1159 (CF), 1149 (CF). Вычислено для $C_{12}ClH_{13}F_6N_2$: C(51.34%), H(5.74%), N(9.98%); найдено C(51.17%), H(5.94%), N(9.76%).

Общая процедура восстановления нитроаминов 11m-о до диаминов. К раствору нитроамина **11m-о** (0.2 ммоль) в метаноле (15 мл) добавили насыщенный раствор аммиака (2 мл) и 10% палладий на активированном угле (50 мг). Полученную суспензию помещали в атмосферу водорода (1 атм) и перемешивали в течение 28 часов. После окончания реакции смесь пропустили через Celite для удаления осадка, раствор упарили и выделили продукты **15m-о** методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан:метанол 10:1).

(2-(Трифторметил)пирролидин-2-ил)метанамин (15m) 48 %, желтоватое масло (1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.62-2.01 (м, 7H), 2.68 (д, $J = 13.4$ Гц), 2.94 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 2.98-3.08 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 26.0, 30.1, 45.0, 47.4, 67.4 (кв, $^2J_{CF} = 24.7$ Гц), 128.4 (кв, $^1J_{CF} = 284.6$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -78.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3300 уш. (NH), 1169 (CF), 1147 (CF). HRMS (ESI): вычислено для $C_6H_{12}F_3N_2$ $[M+H]^+$ 169.0948, найдено 169.0944.

(2-(Трифторметил)пиперидин-2-ил)метанамин (15n) 82 %, бесцветное масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.41-1.64 (м, 9H), 2.65-2.68 (м, 1H), 2.72 (с, 2H), 2.81-2.82 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 19.6, 24.6, 25.5, 40.7, 42.9, 58.0 (кв, $^2J_{CF} = 22.4$ Гц), 128.1 (кв, $^1J_{CF} = 288.0$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -75.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3305 уш. (NH), 1159 (CF), 1130 (CF). HRMS (ESI): вычислено для $C_7H_{14}F_3N_2$ $[M+H]^+$ 183.1104, найдено 183.1108.

1-[2-(Трифторметил)азепан-2-ил]метанамин (15o) 82 %, желтоватое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.26-1.50 (м, 5H), 1.61-1.77 (м, 6H), 2.58-2.62 (м, 1H), 2.77-2.83 (м, 3H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 22.7, 30.6, 31.0, 33.7, 43.2, 46.4, 61.6 (кв, $^2J_{CF} = 22.4$ Гц), 129.0 (кв, $^1J_{CF} = 290.0$ Гц) ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -76.9 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3340 уш. (NH) 1155. HRMS (ESI): вычислено для $C_8H_{16}F_3N_2$ $[M+H]^+$ 197.1260, найдено 197.1268.

Общая процедура восстановления нитроаминов до аминоксимов. К раствору нитроамина (0.2 ммоль) в метаноле (15 мл) прибавляли насыщенный водный раствор **11a-h**, **13a-h** аммиака (2 мл) и 10% палладий на угле (50 мг) в качестве катализатора. Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 28 часов, отфильтровывают через слой Celite и упаривали на роторном испарителе. Образовавшиеся продукты **17a-h**, **18a-h** чистили методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан:метанол 100:1).

3,3,3-Трифтор-2-[(4-метоксифенил)амино]-2-(трифторометил)пропаналь оксим (17a) 82%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.78 (с, 3H), 4.14 (уш.с, 1H), 6.79-6.81 (м, 2H), 6.95-6.97 (м, 2H), 7.47 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 55.4, 67.2 (септ, $^2J_{CF} = 29.3$ Гц), 114.2, 122.7 (кв, $^1J_{CF} = 289.3$ Гц), 126.1, 133.5, 141.3, 156.8 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -71.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3400 уш. (ОН, NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: C(41.78%), H(3.19%), N(8.86%); найдено C(41.88%), H(2.99%), N(8.72%).

3,3,3-Трифтор-2-[(4-метилфенил)амино]-2-(трифторометил)пропаналь оксим (17b) 80%, красновато-коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.29 (с, 3H), 4.20 (уш.с, 1H), 6.85-6.87 (м, 2H), 7.05-7.07 (м, 2H), 7.51 (с, 1H), 8.05 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 29.3, 67.4 (септ, $^2J_{CF} = 21.2$ Гц), 120.7 (кв, $^1J_{CF} = 282.7$ Гц), 121.2, 129.3, 141.5, 155.0, 164.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3400 уш. (ОН, NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$: C(40.00%), H(5.19%), N(8.48%); найдено C(40.28%), H(5.23%), N(8.52%).

3,3,3-Трифтор-2-[(4-хлорфенил)амино]-2-(трифторометил)пропаналь оксим (17c) 94%, желтовато-коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.37 (уш.с, 1H), 6.86-6.88 (м, 2H), 7.21-7.23 (м, 2H), 7.52 (с, 1H), 8.98 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 67.2 (септ, $^2J_{CF} = 27.6$ Гц), 122.0 (кв, $^1J_{CF} = 252.5$ Гц), 122.5 (кв, $^1J_{CF} = 235.9$ Гц), 122.6, 128.8, 139.1, 140.8, 184.6 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3420 уш. (ОН, NH). Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}$: C(37.46%), H(2.20%), N(8.74%); найдено C(37.50%), H(2.17%), N(8.86%).

3,3,3-Трифтор-2-[(фенил)амино]-2-(трифторометил)пропаналь оксим (17d) 76%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 4.34 (уш.с, 1H), 6.93-6.95 (м, 2H), 7.05-7.07 (м, 1H), 7.24-7.28 (м, 2H), 7.54 (с, 1H), 8.26 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 67.2 (септ, $^2J_{CF} = 31.0$ Гц), 121.0, 122.7 (кв, $^2J_{CF} = 292.1$ Гц), 122.9, 128.8, 141.4, 167.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -72.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3415 уш. (ОН, NH). Вычислено для $2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C(38.35%), H(3.54%), N(8.94%); найдено C(38.55%), H(3.52%), N(9.03%).

2-[(4-Хлорфенил)амино]-3,3,3-трифторо-2-метилпропаналь оксим (17h) 90%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.50 (с, 3H), 4.54 (уш.с), 5.68 (с, 1H), 6.81-6.85 (м, 2H), 7.13-7.17 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 17.7, 59.5 (кв, $^2J_{CF} = 25.8$ Гц), 127.2 (кв, $^2J_{CF} = 276.4$ Гц), 120.3, 120.8, 128.9, 144.7, 166.7 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, DMSO-d_6): δ -72.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3408 уш. (ОН, NH). Вычислено для

$3C_{10}ClH_{10}F_3N_2O \cdot H_2O$: C(40.68%), H(3.32%), N(8.03%); найдено C(40.79%), H(3.50%), N(7.94%).

2-[(4-Метоксифенил)амино]-1,1,1-трифторо-2-(трифторометил)пентан-3-он оксим (18a) 76%, желтое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.03 (т, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц, 3H), 1.24 (м, 2H) 1.86 (уш.с, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.74 (уш.с, 1H), 6.77-6.84 (м, 2H), 7.05-7.08 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 9.9, 22.0, 55.4, 69.5 (септ, $^2J_{CF} = 22.4$ Гц), 113.7, 124.0 (кв, $^1J_{CF} = 220.0$ Гц), 127.3, 131.6, 157.2, 167.2 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -69.4 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3380 уш. (ОН, NH). ESI-MS (m/z): вычислено для $C_{13}H_{14}F_6N_2NaO_2 \cdot OH^- [M+Na]^+$ 367.0852, найдено 367.0852.

2-[(4-Хлорфенил)амино]-1,1,1-трифторо-2-(трифторометил)пентан-3-он оксим (18c) 82%, желтовато-коричневое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.18 (т, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц, 3H), 2.48 (кв, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц, 2H) 4.34 (уш.с, 1H), 6.75-6.77 (м, 2H), 7.03-7.09 (м, 2H), 9.26 (уш. с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 11.5, 20.1, 69.3 (септ, $^2J_{CF} = 26.4$ Гц), 116.5, 120.8, 122.5 (кв, $^1J_{CF} = 221.9$ Гц), 128.7, 141.6, 153.6 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -72.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3380 уш. (ОН, NH). Вычислено для $3C_{12}H_{11}ClF_6N_2O \cdot H_2O$: C(40.68%), H(3.32%), N(8.03%); найдено C(40.79%), H(3.50%), N(7.94%).

2-[(Фениламино)-1,1,1-трифторо-2-(трифторометил)пентан-3-он оксим (18d) 82%, желтовато-коричневое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.17 (т, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц, 3H), 2.46 (м, 2H) 4.34 (уш.с, 1H), 6.74-6.76 (м, 2H), 6.90-6.93 (м, 1H), 7.18-7.20 (м, 2H), 8.29 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 8.9, 20.1, 69.3 (септ, $^2J_{CF} = 26.3$ Гц), 116.5, 120.8, 123.2 (кв, $^1J_{CF} = 247.6$ Гц), 128.7, 141.5, 154.0 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $CDCl_3$): δ -69.7 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3380 уш. (ОН, NH). Вычислено для $C_{12}H_{12}F_6N_2O$: C(37.46%), H(2.20%), N(8.74%); найдено C(37.28%), H(2.23%), N(8.62%).

2-[(4-Хлорфенил)амино]-1,1,1-трифторо-2-метилпентан-3-он оксим (18h) 82%, желтовато-коричневое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 1.00 (т, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, 3H), 1.40 (с, 3H), 1.55-1.59 (м, 2H) 3.36 (уш.с, 1H), 6.94-6.96 (м, 2H), 7.14-7.17 (м, 2H), 7.38 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $DMSO-d_6$): δ 11.3, 15.2, 21.6, 62.7 (кв, $^2J_{CF} = 24.7$ Гц), 117.0 (кв, $^1J_{CF} = 263.3$ Гц), 119.7, 120.8, 128.6, 144.5, 155.0 ppm. ^{19}F ЯМР (280 МГц, $DMSO-d_6$): δ -73.2 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3400 уш. (ОН, NH). Вычислено для $C_{12}H_{14}ClF_3N_2O$: C(48.91%), H(4.79%), N(9.51%); найдено C(48.88%), H(4.73%), N(9.52%).

Общая процедура для реакции Нефа. К раствору нитроамина **13c-e** (0.17 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) прибавляли нитрит натрия (0.8 ммоль, 56 мг) и концентрированную уксусную кислоту (0.3 мл). Полученную смесь нагревали при 40°C

течение 20 часов (контроль реакции по ТСХ), после чего упаривали досуха на роторном испарителе и выделяли целевые продукты **19с-е** методом колоночной хроматографии (элюент дихлорметан). В случае соединения **20е** после упаривания раствора диметилформамида к остатку добавляли избыток КОН и экстрагировали полученный раствор диэтиловым эфиром (3×15 мл). Водный слой подкисляли до pH~2 при помощи водного раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Водную фазу упаривали, промывали метанолом и упаривали досуха. Остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, получили чистое соединение **20е**.

2-[(4-Хлорфенил)амино]-1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пентан-3-он (19с) 47%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.17 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 3H), 2.41-2.47 (м, 2H), 4.35 (уш.с, 1H), 6.68-6.70 (м, 2H), 7.16-7.18 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 8.9, 20.1, 69.3 (септ, $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ Гц), 118.0, 125.1 (кв, $^1J_{\text{CF}} = 227.1$ Гц), 128.7, 135.4, 140.0 ppm*. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -69.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3420 уш. (NH), 1720 (CO), 1670 (CO), 1230 (CF). Вычислено для $4\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClF}_6\text{NO}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$: C(40.47%), H(3.54%), N(3.93%); найдено C(40.46%), H(3.51%), N(4.08%).

*Из-за уширения резонансной линии сигнал карбонильного атома углерода не наблюдается.

2-[Фениламино]-1,1,1-трифтор-2-(трифторметил)пентан-3-он (19d) 54%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.16 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, 3H), 2.45-2.47 (м, 2H), 4.37 (уш.с, 1H), 6.73-6.78 (м, 2H), 6.90-6.93 (м, 1H), 7.18-7.23 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 9.0, 20.1, 69.3 (септ, $^2J_{\text{CF}} = 27.7$ Гц), 116.6, 120.8, 128.7, 141.5 ppm*. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -69.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3410 уш. (NH), 1700 (C=O), 1225 (CF). Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}$: C(48.17%), H(3.71%), N(4.68%); найдено C(48.50%), H(3.51%), N(4.74%).

*Из-за уширения резонансной линии сигнал карбонильного атома углерода не наблюдается.

4-Метил-N-[2-оксо-1,1-бис(трифторметил)бутил]бензамид (19е) 61%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.21-1.34 (м, 3H), 2.46 (с, 3H), 2.46-2.52 (м, 2H), 6.62 (уш.с, 1H), 7.28-7.30 (м, 2H), 7.68-7.70 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 9.0, 21.1, 29.3, 67.9 (септ, $^2J_{\text{CF}} = 27.8$ Гц), 126.8, 127.2, 128.2, 129.2, 152.0 ppm*. ^{19}F ЯМР (280 МГц, CDCl_3): δ -69.8 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3420 уш. (NH), 1780 (CO), 1670 (CO), 1230 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_2\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 357.1032, найдено 357.01033.

*Из-за уширения резонансной линии сигнал карбонильного атома углерода не наблюдается.

3,3,3-Трифтор-N-(4-метилбензоил)-2-(трифторметил)аланин (20e) 85%, желтоватая смола: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 2.46 (с, 3H), 3.54 (уш. с, 1H). 7.33-7.35 (м, 2H), 8.03-8.08 (м, 2H), 8.41 (уш. с., 1H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 21.4, 120.0, 120.5 (кв, $^1J_{CF} = 283.5$ Гц), 129.2, 145.5, 146.0, 168.0 ppm*. ^{19}F ЯМР (280 МГц, DMSO- d_6): δ -74.6 ppm. ИК-спектр (ν , cm^{-1} , KBr): 3400 уш. (NH, OH), 1740 (CO), 1680 (CO), 1230 (CF). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NNaO}_3(-\text{COOH})$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 286.0616, найдено 286.0629.

*Из-за уширения резонансной линии сигналов карбонильного и четвертичного C-CF₃ атомов углерода не наблюдается.

4.4. Синтез макроциклических псевдопептидов при помощи Узу-«click» стратегии

Общая процедура для реакции Узу. Необходимый амин (1 ммоль) и альдегид (1 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). К раствору прибавляли изоцианид (1 ммоль) и кислоту (1 ммоль) и выдерживали при комнатной температуре в течение 2-6 дней (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняли на роторном испатиреле, чистые продукты выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан:этилацетат либо дихлорметан:метанол).

N-(2-Азидоэтил)-2-(N-(2,4-диметоксибензил)пропиоламида)-3-метилбутанамид (23c) 41%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 89-91^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.64-0.85 (м, 6H), 2.45-2.53 (м, 1H), 3.12-3.21 (м, 4H), 3.63-3.76 (м, 7H), 4.29-4.45 (м, 1H), 4.67 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 15.7$ Гц, 1H), 6.31-6.37 (м, 2H), 7.05 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.31 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.6, 19.7, 26.5, 38.5, 47.9, 50.1, 54.9, 55.1, 67.0, 76.0, 79.7, 98.1, 103.7, 116.1, 129.8, 155.1, 158.3, 160.6, 169.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3330-3263 м, (NH), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1682 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1980, найдено 388.1969.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)пент-4-инамид (23d) 74%, светло-серое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 124-126^\circ\text{C}$ (два ротамера 5:1, сигналы минорного ротамера приведены в скобках): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.00 (1.95) (с, 1H), 2.48-2.58 и 2.77-2.81 (м, 4H), 3.34-3.36 (м, 4H), 3.79 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.94 (4.00) (с, 2H), 4.51 (4.61) (с, 2H), 6.43-6.45 (м, 2H), 6.61 (уш.с, 1H), 6.98 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.6, 31.7, 38.8, 48.3, 49.8, 50.6, 55.2, 55.3, 68.8, 83.4, 98.7, 103.9, 115.5, 129.6, 158.4, 161.0, 169.3, 172.5 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3276 уш.с

(NH), 2100 (N₃), 2046 (C≡C), 1662 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₈H₂₄N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 374.1823, найдено 374.1843.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)пент-4-инамид (23e) 83%, желтое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.30 (с, 6H), 1.88-1.89 (м, 1H), 2.36-2.48 (м, 4H), 3.28-3.32 (м, 4H), 3.67 (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 4.45 (с, 2H), 6.26-6.27 (м, 1H), 6.36-6.43 (м, 2H), 7.34 (д, J = 8.6 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14.3, 23.5, 32.7, 38.9, 42.3, 50.4, 54.9, 55.0, 62.1, 68.5, 83.2, 98.1, 103.9, 117.9, 127.5, 156.8, 159.8, 171.9, 175.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3392-3298 м, (NH), 2100 (C≡C, N₃), 1710 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₀H₂₈N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 402.2136, найдено 402.2141.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)пент-4-инамид (23f) 76%, белое твердое вещество, T_{пл} = 135-137°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.74 (д, J = 6.5 Гц, 3H), 0.88 (д, J = 6.4 Гц, 3H), 1.94 (уш.с, 1H), 2.50-2.67 (м, 5H), 3.24-3.34 (м, 4H), 3.77 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.00 (уш.д, J = 8.2 Гц, 1H), 4.42 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 4.52 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 6.39-6.41 (м, 2H), 6.94 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.31 (уш.с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14.6, 18.9, 19.9, 26.9, 32.8, 38.7, 46.4 (уш.с), 50.6, 55.1, 55.3, 67.4 (уш.с), 68.7, 83.4, 98.5, 103.7, 116.6, 128.7, 157.9, 160.6, 170.8, 173.5 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3338 уш.с, (NH), 3280 уш.с, (NH), 2144 (C≡C), 2098 (N₃), 1685 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₁H₃₀N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 416.2293, найдено 416.2299.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23g) 63%, белое твердое вещество, T_{пл} = 132-134°C (смесь двух ротамеров 5:1, сигналы минорного ротамера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.85-1.93 (м, 3H), 2.25-2.27 и 2.63-2.66 (м, 4H), 3.30-3.33 (м, 4H), 3.76 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.90 (3.97) (с, 2H), 4.49 (4.56) (с, 2H), 6.41-6.42 (м, 2H), 6.66 (уш.с, 1H), 6.97 (д, J = 8.4 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.7, 23.6, 31.2 (31.5), 38.6, 48.1, 49.7 (50.4), 50.5 (51.4), 55.2, 55.3, 69.0, 83.6, 98.6 (98.4), 103.9 (104.4), 115.7, 129.5 (131.7), 158.3, 160.8, 169.5, 173.7 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3282 уш.с, (NH), 2125 (C≡C), 2091 (N₃), 1658 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₉H₂₆N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 388.1980, найдено 388.1983.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23h) 81%, желтоватое твердое вещество, T_{пл} = 115-117°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.32 (с, 6H), 1.71-1.77 (м, 2H), 1.82 (т, J = 2.6 Гц, 1H), 2.12 (т.д, J₁ = 6.8 Гц, J₂ = 2.6 Гц, 2H), 2.36 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.33-2.38 (м, 4H), 3.71 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 4.45 (с, 2H), 6.11-6.14 (м, 1H), 6.38 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 6.45 (д.д, J₁ = 8.4, Гц, J₂ = 2.2 Гц, 1H), 7.42 (д, J = 8.4 Гц, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.4, 23.5, 32.2,

39.0, 42.1, 50.5, 55.0, 55.1, 61.9, 68.7, 83.6, 98.1, 103.9, 118.3, 127.7, 156.7, 159.8, 173.2, 175.3 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3320-3303 м, (NH), 2092 (N_3), 2066 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1647 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.2293, найдено 416.2308.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23i) 79%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.70 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.81 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 1.71-1.77 (м, 1H), 1.84-1.86 (м, 2H), 2.09-2.12 (м, 2H), 3.34-3.47 (м, 3H), 3.14-3.21 (м, 4H), 3.67 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 4.21-4.25 (м, 1H), 4.44 (с, 2H) 6.31-6.33 (м, 2H), 6.83 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.62 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.8, 18.8, 19.8, 23.9, 26.9, 31.2, 38.6, 45.7 (уш.с), 50.4, 55.1, 55.2, 66.8 (уш.с), 68.9, 83.5, 98.3, 103.6, 117.0, 128.2, 157.7, 160.3, 170.8, 174.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3300 (NH), 2102 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1678 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.2449, найдено 430.2452.

(S)-N-(2-((1-Азидопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23j) 71%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 78-80^\circ\text{C}$ (смесь двух ротамеров 4:1, сигналы минорного ротамера в скобках): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.3$ (с 0.18, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.09 (0.98) (д, $J = 6.7$ Гц, 3H, CH_3), 1.85-1.95 (м, 3H, вкл. 1.95 (т, $J = 2.5$ Гц, 1H)), 2.26-2.30 (м, 2H), 2.62 (2.34) (т, $J = 7.2$ Гц ($J = 6.7$ Гц), 2H), 3.21-3.35 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.80 (с, 3H) 3.83-4.07 (м, 3H), 4.44-4.74 (м, 2H), 6.38 (5.81) (д, $J = 7.9$ Гц ($J = 7.5$ Гц), 1H), 6.42-6.46 (м, 2H), 6.99 (7.27) (д, $J = 8.1$ Гц, (т, $J = 4.0$ Гц 1H)) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.7 (17.6), 23.6 (23.5), 31.1 (31.6), 44.6 (44.8), 48.1, 49.9 (51.9), 55.2, 55.3, 55.4, 55.4 (уш.с), 69.0 (69.1), 83.7, 98.7 (98.6), 103.9 (104.6), 115.8, 129.6 (131.9), 158.4, 160.9, 168.8, 173.7 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3286 уш.с, (NH) 3224 уш.с, (NH), 2096 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1658 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.2136, найдено 402.2137.

(S)-N-(2-((1-Азидо-3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23k) 55%, желтоватое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 86-88^\circ\text{C}$ (смесь нескольких ротамеров, сигналы минорного ротамера в скобках): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.0$ (с 0.18, CH_2Cl_2). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.69-0.86 (м, 6H), 1.65-1.94 (м, 4H), 2.20-2.64 (м, 4H), 3.22-3.35 (3H), 3.73 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 3.82-4.09 (м, 2H), 4.42-4.79 (м, 2H), 6.38-6.40 (5.71-5.92) (м, 2H), 6.43 (6.74) (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 6.96 (7.20) (д, $J = 7.9$ Гц ($J = 8.2$ Гц), 1H) ppm/ ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.7 (17.6), 18.1 (18.1), 19.2, 23.6 (23.3), 29.2 (30.8), 31.1 (31.6-31.7 (м)), 48.0 (44.4), 50.0 (51.7), 52.5 (52.4, 52.5), 53.7 (53.9), 55.1 (55.3), 55.2 (55.4), 69.0 (69.1), 83.6 (81.3, 79.4), 98.6 (98.5), 103.9 (104.6), 115.2, 129.6 (131.6), 158.3 (158.5), 160.8, 169.1 (168.9), 173.7 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3284 уш.с, (NH),

2096 (C≡C, N₃), 1662 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₂H₃₂N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 430.2449, найдено 430.2448.

(S)-N-(2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)гекс-5-инамид (23l) 83%, белое твердое вещество, T_{пл} = 129-131°C (смесь двух ротамеров в соотношении 3:1, сигналы минорного ротамера в скобках): [α]_D²⁵ = -17.8 (c 0.18, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1.79-1.91 (м, 2H), 1.95 (уш.с, 1H), 2.29 (2.19), (уш.с, 2H) 2.54-2.65 (м, 2H), 2.75-2.81 (м, 2H), 3.22-3.37 (м, 2H), 3.77-3.99 (м, 8H, вкл. 3.77 (с, 6H) and (м, 2H)), 4.20 (уш.с, 1H), 4.32-4.63 (м, 2H), 5.87-5.88 и 6.39-6.51 (м, 3H), 6.92 (6.74) (д, J = 7.9 Гц (J = 7.8 Гц), 1H), 7.09-7.29 (м, 5H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.8 (17.7), 23.6 (23.4), 31.2 (31.5), 37.6 (37.4), 47.9, 49.6, 50.0, 52.9, 55.2, 55.3, 69.1, 83.7, 98.7 (98.6), 103.9 (104.6), 115.7, 126.7 (126.9), 128.6 (128.8), 129.1 (128.9), 129.5, 136.9, 158.3, 160.9, 169.0, 173.8 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3286 уш.с, (NH) 3224 уш.с, (NH), 2104 (C≡C, N₃), 1658 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₆H₃₂N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 478.2449, найдено 478.2450.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)-2-этинилбензамид (23m) 76%, желтое масло (смесь двух ротамеров 5:1, сигналы минорного ротамера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 3.09-3.10 и 3.21-3.38 (м, 5H), 3.42 (3.44) (с, 1H), 3.62-3.76 (7H, м, вкл. 3.67 (с, 3H), 3.73 (с, 3H) и (м, 1H)), 4.39 (4.54) (с, 2H), 6.34-6.45 (м, 2H), 6.87-6.90 (6.68-6.70) (м, 2H), 7.29-7.39 (м, 3H), 7.53-7.55 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 38.6 (43.2), 48.4 (48.5), 48.7 (50.3), 50.7 (51.6), 55.0, 55.2, 77.2, 80.9 (81.2, 81.4, 81.7), 98.4 (98.0), 104.0 (104.2), 115.2, 118.8, 126.9 (126.1), 129.1 (128.9), 130.5 (129.5), 132.9 (131.6), 138.6, 158.5 (158.6), 160.9 (160.6), 168.8 (168.5), 170.7 (170.5) ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3272-3230 м, (NH), 2098 (C≡C, N₃), 1672 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₂H₂₄N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 422.1823, найдено 422.1826.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-2-метил-1-охопропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-2-этинилбензамид (23n) 51%, коричневатое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.47 (уш.с, 6H), 3.39 (с, 1H), 3.43 (уш.с, 4H), 3.73 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 4.59 (с, 2H), 6.36 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 6.46 (д,д, J₁ = 8.3 Гц, J₂ = 2.2 Гц, 1H), 6.62 (уш.с, 1H), 7.24-7.35 (м, 3H), 7.39-7.41 (м, 1H), 7.47-7.49 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 23.7, 39.2, 44.5, 50.9, 55.1, 55.3, 63.0, 80.8, 82.0, 98.4, 103.9, 118.1, 118.3, 127.4, 128.7, 129.2, 129.3, 132.8, 139.8, 157.3, 160.2, 170.8, 175.3 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3390-3212 м, (NH), 2098 (C≡C, N₃), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₄H₂₈N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 450.2136, найдено 450.2140.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-2-этинилбензамид (23o) 91%, коричневатое масло: ¹H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3): δ 0.84-0.91 (м, 6H), 2.83-2.86 (м, 1H), 3.24-3.33 (м, 5H), 3.64-3.81 (7H, м, вкл. 3.64 (с, 3H), 3.73 (с, 3H) и (м, 1H)), 4.35-4.46 (м, 2H), 6.29 (с, 1H), 6.37 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.30-7.34 (м, 3H), 7.49 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.89 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.4, 20.1, 27.2, 38.4, 49.4 (уш.с), 50.4, 54.7, 55.1, 69.7 (уш.с), 81.1, 98.1, 103.7, 115.9, 119.0, 126.8, 128.5, 128.6, 131.2, 132.8, 139.7, 158.4, 160.7, 171.0, 171.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3311-3218 м, (NH), 2098 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1672 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.2293, найдено 464.2293.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)-3-

этинилбензамид (23p) 78%, желтое масло (смесь двух ротамеров 4:1, сигналы минорного ротамера в скобках): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.10 (3.11) (с, 1H), 3.27-3.39 (м, 4H), 3.70 (уш.с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.00 (4.17) (с, 2H), 4.48 (4.58) (с, 2H), 6.38-6.42 (м, 2H), 6.78 (6.97) (с, 2H), 7.31-7.64 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 38.6 (38.8), 48.8-49.0 (м), 50.0 (уш.с), 50.5, 55.0, 55.3, 78.3 (78.4), 82.5 (82.0), 98.5, 103.9 (уш.с), 115.5-115.7 (м), 122.4, 127.0-127.2 (м), 128.1 (уш.с), 130.3-130.5 (м), 130.7-130.9 (м), 133.3, 135.8, 158.6, 160.9, 169.0, 171.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3286 (NH), 2102 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1683 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{KN}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 460.1382, найдено 460.1382.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2,4-

диметоксибензил)-3-этинилбензамид (23q) 48%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.46 (с, 6H), 3.04 (с, 1H), 3.37-3.44 (м, 4H), 3.70 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.52 (с, 2H), 6.30-6.33 (м, 1H), 6.35 (д, $J = 2.2$ Гц 1H), 6.50 (д.д, $J_1 = 6.2$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 1H), 7.21 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.37-7.45 (м, 3H), 7.56 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 23.7, 39.2, 45.5, 50.8, 55.0, 55.2, 62.7, 77.9, 82.7, 98.3, 104.0, 118.5, 122.2, 126.6, 128.2, 129.1, 130.4, 132.9, 137.3, 157.3, 160.2, 172.2, 175.2 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3297 уш.с, (NH), 2117, 2102 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1647 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2136, найдено 450.2156.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-N-(2,4-

диметоксибензил)-3-этинилбензамид (23r) 87%, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 91-93^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.94-0.98 (м, 6H), 2.77 (уш.с, 1H), 3.10 (с, 1H), 3.23-3.28 (м, 4H), 3.63 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.77 (с, 1H), 4.35 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 4.53 (д, $J = 15.0$ Гц, 1H), 6.27 (с, 1H), 6.37 (д.д $J_1 = 8.0$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.31 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.49 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.85 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.5, 20.1, 26.8, 38.6, 50.1 (уш.с), 50.5, 54.8, 55.2, 69.7 (уш.с), 78.1, 82.6, 98.2, 103.8, 116.2, 122.3, 127.3, 128.3, 130.7, 133.2, 136.9, 158.3, 160.8, 170.8, 172.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3336 уш.с, (NH) 3253 уш.с, (NH), 2092 (N_3 ,

$C\equiv C$), 1664 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{25}H_{30}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 464.2293, найдено 464.2294.

N-(2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(2,4-диметоксибензил)-4-этинилбензамид (23s) 97%, бесцветное масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 3.14 (с, 1H), 3.23-3.29 (м, 4H), 3.63 (уш.с, 3H), 3.72 (с, 3H), 3.79-4.12 (м, 2H), 4.45-4.53 (м, 2H), 6.35-6.39 (м, 2H), 6.94 (уш.с, 2H), 7.37-7.47 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 38.5, 48.6 (уш.с), 49.8 (уш.с), 50.3, 54.9, 55.1, 78.9, 82.6, 98.4, 103.8, 115.5, 123.6, 126.9, 129.7, 131.8, 135.5, 158.3, 160.7, 168.8, 171.9 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3295 (NH), 3295 уш.с, (NH), 2102 ($C\equiv C$, N_3), 1710 (CO), 1684 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{22}H_{24}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 422.1823, найдено 422.1808.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-4-этинилбензамид (23t) 41%, желтое масло: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.47 (с, 6H), 3.08 (с, 1H), 3.40-3.44 (м, 4H), 3.69 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 4.49 (с, 2H), 6.27-6.29 (м, 1H), 6.36 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 6.51 (д.д, $J_1 = 8.4$ Гц, $J_2 = 2.4$ Гц, 1H), 7.38 (уш.с, 4H), 7.53 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): δ 23.7, 39.2, 45.5, 50.8, 55.0, 55.3, 62.7, 78.5, 82.8, 98.3, 103.9, 118.7, 123.3, 126.5, 128.9, 131.9, 137.1, 157.1, 160.1, 172.5, 175.2 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3366 уш.с, (NH), 3286 (NH), 2100 ($C\equiv C$, N_3), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{24}H_{28}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 450.2136, найдено 450.2139.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-4-этинилбензамид (23u) 81%, желтое масло (один преобладающий ротамер и несколько минорных в следовых количествах): 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 0.76-1.10 (м, 6H), 2.75-2.90 (м, 1H), 3.14 (с, 1H), 3.18-3.27 (м, 4H), 3.61 (с, 3H), 3.71-3.85 (4H, м, вкл. 3.72 (с, 3H) и (м, 1H)), 4.31-4.56 (м, 2H), 6.26 (с, 1H), 6.36 (д.д, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2 = 2.2$ Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.89 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$): 19.5, 20.1, 26.8, 38.5, 50.0 (уш.с), 50.5, 54.8, 55.2, 69.7 (уш.с), 78.8, 82.7, 98.1, 103.7, 116.2, 123.6, 127.1, 130.3, 131.9, 136.7, 158.2, 160.7, 170.8, 173.1 ppm. ИК-спектр (KRS-5, ν , cm^{-1}): 3284 уш.с, (NH), 3242 уш.с, (NH), 2102 ($C\equiv C$, N_3), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{25}H_{30}N_5O_4^+$ $[M+H]^+$ 464.2293, найдено 464.2292.

Общая процедура реакции Уги с солями аммония. Необходимую кислоту (1 ммоль) растворяли в метаноле (0.5 мл), после чего прибавляли раствор аммиака в MeOH (1M, 0.5 мл). Раствор интенсивно перемешивали в течение 15 минут, затем упаривали на ротаторном испарителе при 20°C, в результате чего получали аммониевую соль.

Полученную аммониевую соль, альдегид (1.5 ммоль) и изонитрил (1.5 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение суток. По окончании реакции растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток растворяли в дихлорметане (30 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе, после чего продукты выделяли колоночной хроматографией (элюент дихлорметан:метанол).

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)гекс-5-инамид (26i) 91%, белое твердое вещество, T_{пл} = 120-122°C (смесь нескольких ротамеров, сигналы минорного ротамера в скобках): δ 0.91 (1.11) (д, J = 3.6 Гц (J = 6.8 Гц), 3H), 0.93 (1.15) (д, J = 3.5 Гц (J = 6.9 Гц), 3H), 1.79-1.88 (м, 2H), 1.97-2.05 (м, 2H), 2.21-2.50 (м, 4H), 3.28-3.34 (м, 1H), 3.39 (т, J = 5.5 Гц, 2H), 3.46-3.51 (м, 1H), 4.37 (т, J = 8.5 Гц, 1H), 7.01 (6.83) (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (уш.с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.8, 18.4, 19.1, 24.2, 31.1, 34.8, 38.8, 50.5, 58.4, 69.2, 83.3, 172.2, 172.6 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3286 уш.с, (NH), 2142 (C≡C), 2114 (N₃), 1658 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₃H₂₂N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 280.1768, найдено 280.1768.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-2-этинилбензамид (26o) 53%, бесцветное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.00 (д, J = 6.8 Гц, 6H), 2.16-2.25 (м, 1H), 3.30-3.49 (м, 4H), 3.57 (с, 1H), 4.67-4.71 (м, 1H), 7.39-7.41 (м, 2H), 7.53-7.56 (м, 2H), 7.88-7.93 (м, 2H, Ar) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 18.3, 19.2, 31.4, 38.7, 50.5, 59.2, 81.8, 84.1, 118.7, 129.2, 129.5, 130.6, 134.1, 135.9, 166.2, 171.3 ppm. ИК-спектр (KRS-5, ν, см⁻¹): 3291 уш.с, (NH), 2102 (C≡C, N₃), 1659 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₆H₂₀N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 314.1612, найдено 314.1613.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-этинилбензамид (26r) 64%, белое твердое вещество, T_{пл} = 134-136°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.97 (д, J = 3.0 Гц), 0.99 (д, J = 3.1 Гц, 3H), 2.14-2.20 (м, 1H), 3.11 (с, 1H), 3.30-3.38 (м, 1H), 3.40-3.44 (м, 2H), 3.49-3.55 (м, 1H), 4.55 (т, J = 8.2 Гц, 1H), 7.29 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 7.34-7.39 (м, 2H), 7.60 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.79 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 7.93 (с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): 18.5, 19.2, 31.3, 38.8, 50.6, 59.1, 78.3, 82.5, 122.6, 127.5, 128.6, 130.8, 134.1, 135.1, 166.7, 171.8 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3286 уш.с, (NH), 2102 (C≡C, N₃), 1635 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₆H₂₀N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 314.1612, найдено 314.1613.

N-(1-((2-Азидоэтил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-4-этинилбензамид (26u) 55%, белое твердое вещество, T_{пл} = 135-137°C: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.93-0.98 (м, 6H), 2.10-2.20 (м, 1H), 3.20 (с, 1H), 3.23-3.30 (м, 1H), 3.33-3.37 (м, 2H), 3.45-3.51 (м, 1H), 4.58 (т, J = 8.6 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.75-7.80 (м, 3H), 7.98 (т, J = 5.7 Гц, 1H)

ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): 18.5, 19.3, 31.3, 38.8, 50.6, 59.1, 79.7, 82.6, 125.6, 127.1, 132.2, 133.8, 166.7, 171.7 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3276 уш.с, (NH), 2106 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1654 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.1612, найдено 314.1612.

Общая процедура для макроциклизации. Продукт реакции Уги (0.25 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (500 мл), прибавляли 2,6-лутидин (29 μl , 0.29 ммоль), основание Хьюнига (40 μl , 0.42 ммоль) и CuI (48 мг, 0.25 ммоль) и перемещивали в атмосфере аргона в течение двух дней при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняли, остаток растворяли в смеси дихлорметан/вода/этилендиамин (300/100/1 мл) и оставляли перемешиваться еще на сутки. Затем в случае образования осадка его отфильтровывали и получали целевые продукты. Если осадка не было, органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и упаривали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент дихлорметан:метанол 20:1, гексан:этилацетат 1:2 или градиент полярности дихлорметан:ацетон – ацетон), в некоторых случаях хроматографию повторяли дважды для дополнительной очистки. Если вещество не растворялось ни в одном из элюентов, его промывали дихлорметаном и получали чистый продукт.

(Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-1 ^1H -4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклодекафан-5,8-дион и (1 ^4Z ,11 ^4Z)-7,17-Бис(2,4-диметоксибензил)-1 ^1H ,11 ^1H -4,7,14,17-тетрааза-1(1,4),11(4,1)-дитриазолациклокозафан-5,8,15,18-тетраон (24d) 31%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 230-232 $^\circ\text{C}$ (смесь мономера и димера): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.16-4.03 (м, вкл. 3.73 (с, 3), 3.78 (с, 3H), 14H), H4.33-4.85 (м, 4H), 6.41-6.42 (м, 2H), 6.95 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.37 (с, 1H), 9.09 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 22.2, 29.0, 40.0, 48.9, 49.6, 50.4, 55.1, 55.4, 98.6, 103.8, 116.8, 123.9, 128.9, 144.7, 158.2, 160.7, 170.3, 174.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe , ν , cm^{-1}): 3359 уш.с, (NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 374.1823, найдено 374.1823, вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 747.3573, найдено 747.3575.

(Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-6,6-диметил-11 ^1H -4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклодекафан-5,8-дион и (1 ^4Z ,11 ^4Z)-7,17-Бис(2,4-диметоксибензил)-6,6,16,16-тетраметил-1 ^1H ,11 ^1H -4,7,14,17-тетрааза-1(1,4),11(4,1)-дитриазолациклокозафан-5,8,15,18-тетраон (24e) 52%, желтое твердое вещество, Тпл (разл.) = 290-292 $^\circ\text{C}$ (смесь мономера и димера): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.50-1.56 (м, 6H), 2.48 (уш.с, 2H), 2.88 (уш.с, 2H), 3.63-3.80 (м. вкл. 3.72 (с, 3H) и 3.76 (с, 3H), 8H), 4.44 (уш.с, 2H), 4.63 (с, 2H), 6.38-6.43 (м, 2H), 7.18 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.60 (с, 1H), 8.78 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.6, 31.4, 41.8, 44.2, 49.4, 55.1, 55.3, 63.3, 98.3, 103.6, 118.9, 124.3,

127.2, 143.7, 156.8, 160.0, 174.9, 177.0 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3267 уш.с, (NH), 1664 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.2136, найдено 402.2118, вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 803.4199, найдено 803.4179.

(Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24g) 70%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 205\text{-}207^\circ\text{C}$ (мономер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.91 (уш.с, 1H), 2.28-2.49 (м, 2H), 2.57-2.64 (м, 2H), 3.03-3.06 (м, 2H), 3.42-3.67 (м, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 4.28-4.35 (м, 2H), 4.44-4.55 (м, 3H), 6.19 (уш.с, 1H), 6.40-6.42 (м, 2H), 6.90 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.15 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 22.9, 26.3, 31.7, 39.0, 47.5, 48.2, 50.4, 55.4, 55.5, 98.7, 104.0, 115.6, 124.6, 129.5, 145.5, 158.2, 160.9, 169.4, 174.2 ppm. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3348 уш.с, (NH), 1659 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388.1980, найдено 388.1981.

(Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-6,6-диметил-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24h) 41%, светло-желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 262\text{-}264^\circ\text{C}$ (мономер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.10 (с, 3H), 1.42 (с, 3H), 1.65 (уш.с, 2H), 2.23-2.30 (м, 1H), 2.41-2.45 (м, 1H), 2.60-2.73 (м, 2H), 2.97-3.00 (м, 1H), 3.35-3.43 (м, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 4.25-4.56 (м, 4H), 5.10 (1H, уш.с), 6.43 (д, $J = 2.0$ Гц 1H), 6.58-6.64 (м, 2H), 7.57 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.6, 21.4, 26.3, 29.7, 33.0, 39.3, 41.5, 48.1, 55.3, 55.5, 63.2, 99.2, 104.1, 118.5, 127.0, 128.1, 145.3, 156.8, 160.3, 173.9, 175.2 ppm. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3276 уш.с, (NH), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416.2293, найдено 416.2286.

(Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-6-изопропил-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24i) 36%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 215\text{-}217^\circ\text{C}$, (два конформера 3:1, сигналы минорного ротамера в скобках): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.48 (0.70) (д, $J = 6.6$ Гц ($J = 6.4$ Гц), 3H), 0.77 (0.85) (д, $J = 6.6$ Гц ($J = 6.5$ Гц), 3H), 1.84-2.04 (м, 2H), 2.30-2.51 (м, 3H), 2.64-2.76 и 3.00-3.09 (м, 3H), 3.31-3.38 (м, 1H), 3.75-3.84 и 3.94-4.00 (7H, м, вкл. 3.80 (с, 6H)), 4.29-4.81 (м, 4H), 6.11-6.13 и 6.43-6.51 (2H, м вкл. 6.50 (д,д, $J_1 = 8.3$ Гц, $J_2 = 2.3$ Гц)), 7.00 (6.91) (с, 1H), 7.03-7.25 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.1 (20.0), 20.3 (20.2), 23.3 (23.9), 26.5 (26.0), 27.2 (26.3), 33.0, 39.7, 47.6 (46.8), 50.6, 55.3 (55.2), 55.4 (55.3), 73.1, 98.8 (98.3), 104.1 (103.4), 116.1, 123.9 (123.6), 132.0 (128.8), 145.8, 158.5, 161.3, 171.8, 174.0 ppm. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3328 уш.с, (NH), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.2449, найдено 430.2441.

(3S,Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-3-метил-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24j) 77%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 221\text{-}223^\circ\text{C}$, (смесь двух конформеров 2:1, сигналы минорного ротамера в скобках): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +33.3$ (с

0.18, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.33 (1.16) (д, *J* = 7.0 Гц, 3H), 2.16-2.42 (м, 2H), 2.58-2.69 (м, 2H), 2.70-3.10 (м, 2H), 3.11-3.14 и 3.80-3.81 (м, 1H), 3.76 и 3.77 (с, 6H), 3.99-4.13 (м, 1H), 4.21-4.42 (м, 3H), 4.45-4.75 (м, 2H), 6.24 (5.32) (д, *J* = 7.9 Гц (*J* = 8.2 Гц), 1H), 6.40-6.48 (м, 2H), 6.89-6.92 (м, 1H), 7.13 (7.31) (с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 19.0 (18.0), 24.1 (21.6), 26.3 (26.4), 32.0 (31.7), 45.0 (45.4), 48.1 (48.2), 50.4, 52.1, 55.4, 55.4 (55.8), 98.6 (99.1), 103.8 (104.4), 115.8 (115.7), 124.0 (125.4), 128.8 (130.6), 145.6 (145.3), 158.2 (158.4), 160.7 (161.2), 168.3 (168.5), 174.4 (174.1) ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3284 уш.с, (NH), 1657 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₀H₂₈N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 402.2136, найдено 402.2137.

(3S,Z)-7-(2,4-Диметоксибензил)-3-изопропил-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24k) 82%, белое твердое вещество, T_{пл} = 140-142°C (несколько конформеров, сигналы минорного конформера в скобках): [α]_D²⁵ = +37.8 (с 0.18 CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.91 (0.53) (д, *J* = 6.7 Гц, 3H), 0.76-0.87 и 1.01-1.06 (м, 3H), 1.83-1.98 (м, 2H), 2.11-2.37 (м, 2H), 2.56-3.45 (м, 5H), 3.71-3.74 (м, 6H), 4.13-4.70 (м, 5H), 6.13-6.27 (5.10-5.34) (м, 1H), 6.34-6.49 (м, 2H), 6.89 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.23 (7.27) (с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 18.9 (19.6), 19.1 (20.0) 23.9 (21.7), 26.1 (26.3), 30.5 (29.2), 32.0 (31.6), 47.7 (48.1), 49.3 (48.7), 49.4 (50.1), 54.4 (55.3), 55.0 (55.6), 55.2 (55.4), 98.4 (98.9), 103.6 (104.2) 115.8 (115.5), 124.6 (125.4), 129.2 (130.5), 145.3 (145.1), 158.2 (158.4), 160.6 (161.1), 168.4 (168.5), 174.2 (174.1) ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3360 уш.с, (NH), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₂H₃₂N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 430.2449, найдено 430.2450.

(3S,Z)-3-Бензил-7-(2,4-диметоксибензил)-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (24l) 66%, белое твердое вещество, T_{пл} = 195-197°C, (несколько конформеров, сигналы минорного конформера в скобках): [α]_D²⁵ = +24.4 (с 0.18, CH₂Cl₂). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.92-2.95 (м, 6H), 2.96-3.12 (м, 3H), 3.5-3.83 (м, 6H), 4.07-4.75 (м, 6H), 6.38 (5.52, 5.11) (д, *J* = 7.8 Гц (*J* = 7.7 Гц, *J* = 13.4 Гц), 1H), 6.39-6.45 (м, 2H), 6.90-6.93 и 7.11 и 7.21-7.32 (м, 7H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 24.0 (22.0), 26.3 (26.3), 32.0 (31.7), 38.5 (37.2), 48.1 (48.2), 49.6 (49.5), 50.3, 50.4 (51.7), 55.1 (55.7), 55.3, 98.6 (99.0), 103.8 (104.3), 115.7 (115.6), 124.1 (125.2), 126.8 (126.7), 128.6 (128.6), 129.3 (128.8) 129.4 (130.3), 136.8 (137.3), 145.6 (145.3), 158.4 (158.1), 160.7 (161.1), 168.5 (168.6), 174.4 (174.1) ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3284 уш.с, (NH), 1662 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₂₆H₃₂N₅O₄⁺ [M+H]⁺ 478.2449, найдено 478.2451.

(Z)-4-(2,4-Диметоксибензил)-1¹H-4,7-диаза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенациклононафан-3,6-дион и (1⁴Z,10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-диметоксибензил)-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-ditriazola-2,11(1,2)-дибензенациклооктадекафан-

3,6,12,15-тетраон (24m) 48%, белое твердое вещество, Тпл = 165-167°C (смесь мономера и димера): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 2.78-3.29 (м, 2H), 3.59-4.11 (м, 9H), 4.31-4.77 (м, 3H), 6.34-6.70 (м, 2H), 6.87-7.15 (м, 1H), 7.22-7.56 (м, 3H), 7.58-7.69 (м, 1H), 7.81-8.31 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6): δ 37.9, 45.1, 46.0, 48.3, 55.1, 55.2, 98.5, 104.1, 115.4, 126.1, 126.7, 127.9, 128.1, 128.2, 129.3, 130.1, 136.6, 142.5, 158.2, 160.2, 166.3, 170.5 ppm. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3303 уш.с, (NH), 1672 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.1823, найдено 422.1825, вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 843.3573, найдено 843.3572.

(Z)-4-(2,4-Диметоксибензил)-5,5-диметил-1 ^1H -4,7-диаза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенациклононафан-3,6-дион и (1 ^4Z ,10 ^4Z)-4,13-Бис(2,4-диметоксибензил)-5,5,14,14-тетраметил-1 ^1H ,10 ^1H -4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,2)-дибензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24n) 39%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 221-223°C (смесь мономера и димера): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.64 и 1.86 (1.38 и 1.49) (с, 6H), 3.43-3.88 (м, 8H), 4.09-4.37 (м, 2H), 4.54-4.75 (м, 2H), 6.05-6.41 (м, 2H), 6.50-7.21 (м, 4H), 7.31-7.93 (м, 2H), 8.31 и 9.81 (с и д.д, $J_1 = 7.5$ Гц, $J_2 = 4.6$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 23.1, 25.7, 40.7, 43.9, 50.2, 55.0, 55.3, 63.3, 98.3, 103.7, 118.1, 124.8, 125.6, 123.3, 127.2, 128.6, 128.6, 129.3, 133.2, 143.7, 158.8, 160.0, 171.9, 176.8 ppm. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3350-3224 м, (NH), 1672 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450.2136, найдено 450.2126, вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 899.4199, найдено 899.4174.

(Z)-4-(2,4-Диметоксибензил)-5-изопропил-1 ^1H -4,7-диаза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенациклононафан-3,6-дион (24o) 85%, белое твердое вещество, Тпл = 293-295°C, (мономер, смесь нескольких конформеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.47-1.05 (м, 6H), 1.66-1.81 (м, 1H), 3.09-3.12 (м, 1H), 3.48-3.97 (м, вкл. 3.64 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 9H), 4.29-4.38 (м, 1H), 4.52-5.03 (м, 2H), 6.20-8.38 (м, 7H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.0, 19.8, 27.3, 38.4, 45.5, 48.6, 54.7, 55.2, 65.8, 97.8, 103.3, 117.3, 126.2, 127.0, 127.8, 128.0, 128.6, 129.6, 132.0, 136.9, 143.4, 158.7, 160.3, 168.4, 174.3 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3360 уш.с, (NH), 1651 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.2293, найдено 464.2293.

(1 ^4Z ,10 ^4Z)-4,13-Бис(2,4-Диметоксибензил)-1 ^1H ,10 ^1H -4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-дибензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24p) 29%, желтоватое твердое вещество, Тпл (разл.) = 267-269°C (димер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 3.76-3.84 (м, 20 H), 4.45-4.54 (м, 8H), 6.36 (д.д, $J_1 = 8.2$ Гц, $J_2 = 2.0$ Гц 2H), 6.41-6.42 (м, 2H), 6.84-7.25 (м, 8H), 7.26-7.28 (м, 2H), 7.72-7.95 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 29.7, 39.3, 49.8, 51.5, 55.4, 55.6, 99.0, 104.3, 115.6, 122.5, 123.6, 127.0, 127.1,

129.1, 131.6, 134.9, 145.9, 158.7, 161.4, 169.7, 173.2 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3296 уш.с, (NH), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 843.3573, найдено 843.3578.

(1⁴Z,10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-диметоксибензил)-5,5,14,14-тетраметил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24q) 76%, желтоватое твердое вещество, Тпл = 303-305°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.31-1.44 (м, 12H), 3.63-3.90 (м, 16H), 4.69-4.76 (м, 4H), 5.08 (уш.с, 4H), 6.35 (с, 2H), 6.41 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 6.74 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 6.97 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.10 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.54 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.64 (уш.с, 2H), 7.86 (с, 2H), 8.26 (с, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 29.7, 41.2, 44.7 (уш.с), 49.4, 55.2, 55.3, 62.6, 98.4, 104.1, 117.5, 122.3, 124.6, 127.1, 127.7, 129.1, 129.5, 130.1, 137.1, 145.7, 157.1, 160.3, 173.3, 176.0 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3355 уш.с, (NH), 1684 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 899.4199, найдено 899.4204.

(1⁴Z,10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-Диметоксибензил)-5,14-диизопропил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24r) 68%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 291-293°C (димер, два конформера или диастереомера 2:1, сигналы минорного конформера/диастереомера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.85-1.08 (12H, м, 2CH₃), 2.37 (2H, уш.с, CH), 2.82-3.56 (6H, м, 3CH₂), 3.76-4.06 (14H, м, 4OCH₃, CH₂), 4.21-4.98 (6H, м, 2CH₂, 2CH), 6.20-6.50 (4H, м, Ar, 2NH), 6.91-7.24 и 7.39-7.51 (10H, м, Ar), 7.90-7.95 (4H, м, Ar, 2CH). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 19.7 (19.9), 23.0 (21.1), 27.6 (27.1), 28.7 (29.6), 40.0 (38.9), 49.0 (49.4), 55.3 (53.0), 55.4 (55.9), 63.9, 99.4 (98.7), 104.6 (104.1), 115.1 (115.9), 121.7 (122.3), 124.1, 126.0 (125.7), 126.2 (126.6), 128.9 (128.2), 129.9 (130.6), 133.3 (130.8), 135.5 (136.1), 145.5 (146.2), 158.7 (158.3), 161.6 (160.9), 171.5 (171.8), 171.9 (173.0 (уш.с)). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3377 (NH), 1680 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 927.4512, найдено 927.4525.

(1⁴Z,10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-Диметоксибензил)-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24s) 47%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 218-220°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3.49-3.85 (м, 20H), 4.27-4.64 (м, 8H), 6.45-6.55 (м, 4H), 7.02-7.57 (м, 8H), 7.85-8.19 (м, 4H), 8.31-8.54 (2H, м, 2CH) ppm. ¹³C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать из-за низкой растворимости вещества. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3373 уш.с, (NH), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 843.3573, найдено 843.3572.

(1⁴Z,10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-диметоксибензил)-5,5,14,14-тетраметил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенациклооктадекафан-

3,6,12,15-тетраон (24t) 79%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 281-283°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1.25 (уш.с, 12H), 3.55-3.79 (м, 16H), 4.41-4.49 (м, 8H), 6.43 (уш.с, 4H), 7.03-8.31 (м, 14H, Ar) ppm. ¹³C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать из-за низкой растворимости вещества. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3438 уш.с, (NH), 1680 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₄₈H₅₅N₁₀O₈⁺ [M+H]⁺ 899.4199, найдено 899.4165.

(1⁴Z, 10⁴Z)-4,13-Бис(2,4-Диметоксибензил)-5,14-диизопропил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (24u) 72%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 271-273°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.63-0.96 (м, 12H), 1.13-1.22 (м, 2H), 2.19 (уш.с, 2H), 3.53-4.79 (м, 20H, 2CH₂), 6.23-6.54 (м, 4H), 6.94 (уш.с, 2H), 7.29-7.56 (м, 6H), 7.80-8.82 (м, 6H) ppm. ¹³C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать из-за низкой растворимости вещества. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3378 уш.с, (NH), 3307 уш.с, (NH), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₅₀H₅₉N₁₀O₈⁺ [M+H]⁺ 927.4512, найдено 927.4515.

(Z)-5-изопропил-1¹H-4,7-диаза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенациклононафан-3,6-дион (25o) 53 %, белое твердое вещество, Тпл = >350°C (мономер, смесь конформеров, сигналы минорного конформера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.95 (0.75, 0.84) (д, J = 6.4 Гц (J = 6.7 Гц), 6H), 1.72-1.76 и 2.07-2.17 (м, 1H), 3.05-3.08 и 3.49 (м и с, 1H), 3.64-4.12 (м, 2H), 4.14-4.74 (м, 2H), 7.30-7.42 (м, 2H), 7.46-7.53 (м, 1H), 7.59-8.04 (м, 2H), 8.39 (8.19 и 8.30) (с (м и д, J = 6.7 Гц), 1H), 8.59-8.68 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 18.6 (18.3, 18.9), 19.3 (19.0, 19.2), 28.5 (29.4), 29.6 (32.1), 49.1 (48.4, 48.5), 60.5 (59.2), 123.4 (123.2), 124.9 (124.7), 126.3 (126.6), 127.4 (127.5), 127.8 (127.6), 129.2 (128.3), 135.7 (137.5), 144.2 (143.0), 169.9 (169.7), 171.6 (170.6) ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3444 уш.с, (NH), 1678 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₆H₂₀N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 314.1612, найдено 314.1612.

Данные рентгеновской дифракции монокристалла для **25o** были собраны на экспериментальной станции источника синхротронного излучения «Белок» Источника Синхротронного Излучения Курчатова (Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва) с использованием детектора Rayonix SX165 CCD при λ = 0.96990 Å (Таблица 1 и Таблица 2). Всего получено 720 изображений для двух различных ориентаций кристалла, используя диапазон колебаний при 1.0° и φ режим сканирования (Рисунок 1). Данные были проиндексированы и интегрированы с помощью утилиты iMOSFLM программы CCP4³¹⁵ и затем масштабируется и корректируется для поглощения с помощью программы Scala.³¹⁶ Структура была определена прямыми методами и уточнена методом наименьших квадратов с полной матрицей F² в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода аминогрупп

были объективно локализованы в дифференцированной Фурье-карте и включены в уточнение в модели с параметрами изотропного смещения [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N})$]. Остальные атомы водорода были помещены в расчетные позиции и уточнены в рамках модели с фиксированными параметрами изотропного смещения. [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для метильных групп и $1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для других групп]. Все расчеты проводились с использованием программного обеспечения SHELXTL.³¹⁷

Таблица 1. Рентгеноструктурный анализ **25o**.

Формула	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$
Молекулярная масса	313.36
Сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1/c$
Размеры элементарной ячейки	$a = 8.9287(18) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$. $b = 19.324(4) \text{ \AA}$, $\beta = 110.58(3)^\circ$. $c = 9.833(2) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$.
Объем ячейки, \AA^3	1588.3(6)
Z	4
Плотность, г/см^{-3}	1.311
Коэффициент абсорбции см^{-1}	1.89
Размер кристалла, мм^3	0.20 x 0.03 x 0.02
Всего отражений	10660
Независимых отражений	3285 [R(int) = 0.0886]
Максимум и минимум трансмиссии	0.987 и 0.960
Конечные R-индексы [для 2152 отражений с $I > 2\sigma(I)$]	$R^1 = 0.0825$, $R^2 = 0.1707$
Коефициент экстинкции	0.042(4)
Самый большой дифференциал, \AA^{-3}	0.342 и -0.367

Таблица 2. Водородные связи для 25o(\AA и $^\circ$).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
C(5)-H(5)...O(2)#1	0.95	2.42	3.150(2)	134
N(13)-H(13)...O(1)#2	0.91	1.94	2.846(2)	176
N(16)-H(16)...N(3)#1	0.91	2.09	2.982(3)	165
C(18)-H(18A)...O(1)#3	0.99	2.50	3.483(2)	170
C(18)-H(18B)...N(2)#1	0.99	2.52	3.362(3)	143

Преобразования симметрии, используемые для генерации эквивалентных атомов: #1 $x, -y+3/2, z-1/2$ #2 $x, -y+3/2, z+1/2$ #3 $x-1, y, z$

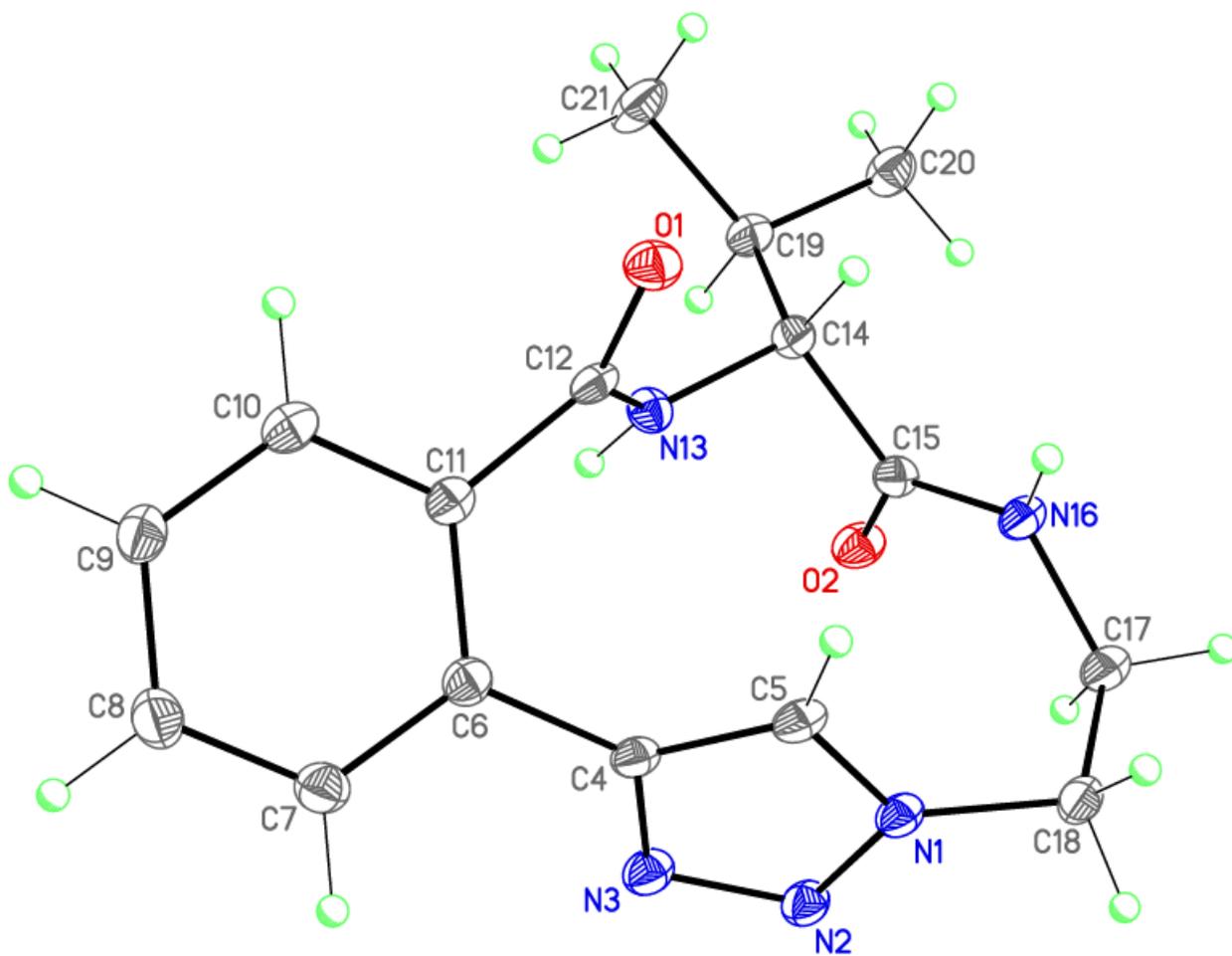


Рисунок 1. Структура соединения **25o**.

(1⁴Z,10⁴Z)-5,14-Диизопропил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетраза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (25r) 51%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 310-312°C (димер, несколько конформеров или диастереомеров, сигналы минорного конформера/диастереомера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.90 (0.83) (д, $J = 6.8$ Гц ($J = 6.7$ Гц), 6H), 0.97 (0.86) (д, $J = 6.7$ Гц, 6H), 2.06-2.16 (м, 2H), 2.88-3.19 и 3.60-4.24 (м, 6H), 4.32-4.58 (м, 4H), 7.57 (7.21) (т, $J = 7.8$ Гц ($J = 7.8$ Гц), 2H), 7.62-8.54 (м, 8H), 8.95 (8.65) (с, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 19.3 (19.2), 20.0 (19.5), 28.6 (29.0), 29.6 (32.1), 48.8 (49.1, 50.0, 55.8), 60.9 (60.1, 68.5), 123.6 (122.1), 125.6 (124.2), 126.4 (126.2), 127.3 (127.6), 128.5 (128.2), 131.4 (130.6), 134.1 (134.0), 145.8 (145.5), 166.5 (166.0), 172.1 (171.6) ppm. ИК-СПЕКТР (KBr ν , см⁻¹): 3294 уш.с, (NH), 1668 (CO), 1652 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₉N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 627.3151, найдено 627.3156.

(1⁴Z,10⁴Z)-5,14-Диизопротил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (25u) 64%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 286-288°C (димер, несколько конформеров или диастереомеров, сигналы уширены): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.81-0.87 (м, 12H), 1.22 и 1.52 и 2.07 (уш.с, 2H), 3.59 (уш.с, 4H), 4.08-4.55 (м, 6H), 7.36-7.71 (м, 2H), 7.91-8.14 (м, 6H), 8.24-8.35 (м, 4H, Ar), 8.66 (2H, с, 2CH). ¹³C ЯМР спектр не удалось зарегистрировать из-за низкой растворимости вещества. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3320 уш.с, (NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₂H₃₉N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 627.3151, найдено 627.3162.

Общая процедура удаления DMB-группы. Макроцикл (0.09 ммоль для **25i** и 0.045 ммоль для **25q**) растворяли в трифторуксусной кислоте (13 ммоль, 1 мл) и нагревали при 50°C в течение двух часов, после чего растворили в дихлорметане (5 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до исчезновения фиолетовой окраски. После этого раствор сушили над Na₂SO₄, упаривали на ротонном испарителе и выделили продукт колоночной хроматографией (элюент MeCN/NH₃ 90:1).

(Z)-6-изопротил-1¹H-4,7-диаза-1(1,4)-триазолациклоундекафан-5,8-дион (25i). полученный по методу **1** 70% белое твердое вещество, Тпл = 197-199°C, полученный по методу **2** 28%, белое твердое вещество, Тпл = 201-202°C: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 0.75 (т, J = 7.1 Гц, 6H), 1.77-1.82 (м, 2H), 2.11-2.18 (м, 2H), 2.54-2.61 (м, 1H), 2.74-2.79 (м, 1H), 3.04-3.08 (м, 1H), 3.66-3.84 (м, 3H), 4.16-4.22 (м, 1H), 4.50-4.56 (м, 1H), 7.29 (с, 1H), 7.66-7.69 (м, 1H), 7.95 (д, J = 9.5 Гц) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 18.8, 19.3, 22.5, 25.9, 28.0, 35.2, 38.3, 47.5, 58.9 (уш.с), 124.1, 144.7, 171.0, 172.3 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3292 уш.с, (NH), 1657 (CO), 1639 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₃H₂₂N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 280.1768, найдено 280.1768.

(1⁴Z,10⁴Z)-5,5,14,14-Тетраметил-1¹H,10¹H-4,7,13,16-тетрааза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (25q) 72%, белое твердое вещество, Тпл = 186-188°C: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.39 (с, 12H), 3.46 (уш.с, 4H), 4.46 (уш.с, 4H), 7.35-7.43 и 7.83-7.87 (м, 8H), 8.26 (с, 2H), 8.46 и 8.56 (с, 2H), 8.74 (с, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ (один из сигналов (~39.5 перекрывается с сигналами DMSO-d₆) 25.1, 48.7, 56.3, 123.5, 124.9, 126.4, 127.2, 128.3, 131.0, 134.9, 145.4, 166.2, 174.4 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3372 (NH), 3288 (NH), 1685 (CO), 1668 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₀H₃₅N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 599.2838, найдено 599.2834.

4.5. Синтез макроциклических псевдопептидов, содержащих фрагмент циклической аминокислоты, при помощи Узу-«click» стратегии

Общая процедура для реакции Узу. Необходимый циклический кетимин **27a-d** (1 ммоль) и альдегид (1 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл). К раствору прибавляли изоцианид (1 ммоль) и кислоту (1 ммоль) и выдерживали при комнатной температуре в течение 2-6 дней (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, чистые продукты выделяли при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан:этилацетат либо дихлорметан:метанол).

N-(2-Азидоэтил)-2-метил-1-(пент-4-иноил)пирролидин-2-карбоксамид (28a) 68%, белое твердое вещество $T_{пл} = 92-93^{\circ}\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.58 (с, 3H), 1.60-1.65 (м, 1H), 1.78-1.86 (м, 2H), 1.94 (с, 1H), 2.43-2.58 (м, 5H), 3.25-3.58 (м, 6H), 7.58 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 22.5, 23.0, 34.2, 38.2, 39.2, 49.2, 50.5, 68.6, 68.7, 83.1, 170.9, 174.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3338 уш.с, (NH), 3199 уш.с, (NH), 2098 (N_3), 2048($\text{C}\equiv\text{C}$), 1664 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.1612, найдено 278.1610.

N-(2-Азидоэтил)-1-(пент-4-иноил)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (28b) 71%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.81-1.96 (м, 3H), 2.18-2.58 (м, 6H), 3.20-3.32 (м, 4H), 3.46-3.52 (м, 1H), 3.70-3.76 (м, 1H), 7.00 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 13.7, 22.6, 33.8, 33.9, 38.9, 49.4, 49.8, 68.8, 71.5 (кв, $J = 28.0$ Гц), 82.6, 124.5 (кв, $J = 286.4$ Гц), 166.8, 170.6 ppm. ^{19}F (375 МГц, CDCl_3): δ -69.3 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3390-3234 м, (NH), 2100 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.1329, найдено 332.1333.

N-(2-Азидоэтил)-2-метил-1-(пент-4-иноил)пиперидин-2-карбоксамид (28c) 72%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.38 (с, 3H) 1.47-1.76 (м, 5H) 1.92 (т, $J = 2.2$ Гц, 1H), 2.36-2.61(м, 5H) 3.10-3.26(м, 1H) 3.29-3.40 (м, 4H) 3.61-3.67 (м, 1H) 6.16 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 17.7, 17.9, 23.7, 33.3, 35.4, 38.9, 42.4, 50.5, 61.2, 68.6, 83.2, 172.3, 175.4 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3331-3200 м, (NH), 2090 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1665 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1768, найдено 292.1771.

N-(2-Азидоэтил)-1-(пент-4-иноил)-2-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамид (28d) 58%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.64-1.73 (м, 1H) 1.84-1.99 (м, 3H) 2.29-2.40 (м, 1H) 2.43-2.48 (м, 3H) 2.52-2.60 (м, 3H) 2.65-2.74 (м, 1H) 3.80-3.84 (м, 1H) 6.20 (уш.т, $J = 4.79$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.0, 16.8, 22.7, 32.9, 33.6, 37.3, 39.0, 50.2, 65.7 (кв, $J = 25.4$ Гц), 68.9, 82.9, 125.6 (кв, $J = 291.0$ Гц), 168.3, 172.3 ppm. ^{19}F

(375 МГц, CDCl₃): δ -65.9 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3333 уш.с, (NH), 3212 уш.с, (NH), 2097 (C≡C, N₃), 1660 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₄H₁₉F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 346.1485, найдено 346.1481.

N-(2-Азидоэтил)-1-(гекс-5-иноил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28e) 77%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.42 (с, 3H), 1.47-1.52 (м, 1H), 1.60-1.72 (м, 4H), 1.82-1.84 (м, 1H), 2.04-2.08 (м, 2H), 2.22-2.25 (м, 2H), 2.32-2.38 (м, 1H), 3.12-3.21 (м, 4H), 3.31-3.44 (м, 2H), 7.47 (с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.2, 21.9, 22.66, 22.72, 33.3, 37.9, 38.8, 48.6, 50.0, 67.8, 68.8, 83.2, 171.7, 173.9 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3346-3245 м, (NH), 2100 (N₃, C≡C), 1647 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₄H₂₂N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 292.1768, найдено 292.1768.

N-(2-Азидоэтил)-1-(гекс-5-иноил)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (28f) 69%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.80-1.87 (м, 2H), 1.90-2.06 (м, 3H), 2.23-2.29 (м, 3H), 2.46-2.50 (м, 2H), 2.60-2.67 (м, 1H), 3.35-3.47 (м, 4H), 3.57-3.64 (м, 1H), 3.71-3.77 (м, 1H), 7.27 (с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.4, 22.8, 23.0, 33.7, 33.8, 39.6, 50.0, 50.2, 69.1, 72.2 (кв, J = 28.4 Гц), 83.4, 124.7 (кв, J = 286.4 Гц), 168.9, 172.6 ppm. ¹⁹F (375 МГц, CDCl₃): δ -69.3 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3346-3253 м, (NH), 2104 (N₃, C≡C), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₄H₁₉F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 346.1486, найдено 346.1487.

N-(2-Азидоэтил)-1-(гекс-5-иноил)-2-метилпиперидин-2-карбоксамид (28g) 79%, желтоватое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.36-1.80 (м, 10H), 1.91 (т, J = 2.5 Гц, 1H), 2.14-2.46 (м, 5H), 3.05-3.38 (м, 5H), 3.61-3.66 (м, 1H), 6.13 (уш.с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.4, 17.5, 17.9, 23.0, 23.8, 32.8, 35.4, 38.8, 42.3, 50.5, 61.0, 68.9, 83.4, 173.7, 175.5 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3356-3199 м, (NH), 2100 (C≡C, N₃), 1668 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₅H₂₄N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 306.1925, найдено 306.1922.

N-(2-Азидоэтил)-1-(гекс-5-иноил)-2-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамид (28h) 56%, коричневое масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.68-1.89 (м, 5H), 1.95-2.00 (м, 2H), 2.20-2.35 (м, 4H), 2.46-2.61 (м, 2H) 3.30-3.59 (м, 5H), 3.84-3.87 (м, 1H), 5.94 (уш.с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.0, 17.5, 22.8, 22.9, 29.8, 33.0, 39.3, 42.8, 50.5, 65.7 (кв, J = 25.1 Гц), 69.1, 83.5, 125.9 (кв, J = 291.5 Гц), 168.1, 173.3 ppm. ¹⁹F (375 МГц, CDCl₃): δ -66.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3301-3233 м, (NH), 2067 (C≡C, N₃), 1670 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₅H₂₁F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 360.1642, найдено 360.1641.

N-(2-Азидоэтил)-1-(2-этинилбензоил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28i) 49%, бесцветное масло: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.72 (с, 3H), 1.76-1.78 (м, 3H), 2.48-2.51 (м, 1H), 3.30-3.49 (м, 7H), 7.24-7.38 (м, 3H), 7.47 (д, J = 7.6 Гц, 1H), 7.65 (уш.с, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) 21.7, 23.2, 38.8, 39.1 50.4, 50.5, 68.4, 80.3, 81.3, 117.7,

125.5, 128.8, 129.4, 132.8, 140.4, 168.8, 173.9 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3280 уш.с, (NH), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1666 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1612, найдено 326.1611.

N-(2-Азидоэтил)-1-(2-этинилбензоил)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (28j) 41%, желтое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.85-1.96 (м, 2H), 2.39-2.66 (м, 2H), 3.27-3.59 (м, 7H), 7.25-7.54 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 23.9, 35.5, 39.6, 51.0, 51.6, 71.8 (кв, $J = 27.3$ Гц), 81.5, 83.0, 119.2, 126.2 (кв, $J = 286.0$ Гц), 127.2, 130.10, 130.13, 133.6, 141.2, 167.5, 168.5 ppm. ^{19}F (375 МГц, CDCl_3): δ -69.0 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3320-3200 (м, NH), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1329, найдено 380.1330.

N-(2-Азидоэтил)-1-(2-этинилбензоил)-2-метилпиперидин-2-карбоксамид (28k) 63%, коричневое масло (смесь двух ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.52-2.13 (м, 9H), 2.59 (с, 1H), 2.96-3.57 (м, 6H), 6.57 и 6.71 (уш.с, 1H), 7.20-7.88 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.5, 18.4, 22.3, 22.6, 24.1, 35.1, 35.6, 38.8, 39.1, 44.4, 44.8, 50.1, 50.6, 61.6, 80.6, 117.6, 117.7, 126.4, 126.9, 128.7, 129.0, 129.6, 130.2, 132.9, 133.3, 138.2, 139.4, 170.8, 174.5, 175.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3299-3104 м, (NH), 2103 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1659 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1768, найдено 340.1766.

N-(2-Азидоэтил)-1-(3-этинилбензоил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28l) 72%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 130\text{-}132^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.74-1.88 (м, вкл. 1.77 (с, 3H), 6H), 2.64-2.68 (м, 1H), 3.10 (с, 1H), 3.37-3.52 (м, 6H), 7.35 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.41-7.44 (м, 1H), 7.50-7.53 (м, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.71 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 22.1, 23.6, 38.5, 39.3, 50.4, 51.9, 68.4, 78.2, 82.4, 122.3, 126.7, 128.4, 129.9, 133.2, 137.3, 169.4, 173.9 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3369 уш.с, (NH), 3222 уш.с, (NH), 2096 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1658 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1612, найдено 326.1612.

N-(2-Азидоэтил)-1-(3-этинилбензоил)-2-(трифторметил)пирролидин-2-карбоксамид (28m) 54%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 138\text{-}140^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.93-2.04 (м, 2H), 2.31-2.38 (м, 1H), 2.62-2.68 (м, 1H), 3.11 (с, 1H), 3.48-3.64 (м, 6H), 7.17 (уш.с, 1H), 7.35-7.41 (м, 1H), 7.47 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.55 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.60 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 23.8, 34.3, 39.7, 50.3, 53.1, 71.6 (кв, $J = 29.1$ Гц), 78.5, 82.3, 122.5, 125.1 (кв, $J = 285.7$ Гц), 127.0, 128.6, 130.3, 133.9, 136.2, 166.8, 169.8 ppm. ^{19}F (375 МГц, CDCl_3): δ -70.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3370 уш.с, (NH), 2127 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2092 (N_3), 1681 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.1329, найдено 380.1330.

N-(2-Азидоэтил)-1-(3-этинилбензоил)-2-метилпиперидин-2-карбоксамид (28n)
63%, коричневое масло (смесь двух ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.52-1.70 (м, 8H), 2.03-2.09 (м, 1H), 3.10-3.17 (м, 2H), 3.30-3.42 (м, 5H) 6.84 (уш.с, 1H), 7.26-7.57 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 18.7, 19.7, 23.7, 35.1, 38.8, 45.7, 50.4, 61.8, 78.2, 82.3, 122.3, 127.4, 128.4, 130.6, 133.5, 136.4, 172.6, 174.7 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3300 уш.с, (NH), 3223 уш.с, (NH), 2048 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1665 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1768, найдено 340.1766.

N-(2-Азидоэтил)-1-(3-этинилбензоил)-2-(трифторметил)пиперидин-2-карбоксамид (28o) 57%, коричневое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.71-1.92 (м, 4H), 2.20-2.39 (м, 2H), 3.13 (с, 1H), 3.30-3.40 (м, 1H), 3.45-3.54 (м, 4H), 3.62-3.68 (м, 1H), 6.28 (уш.с, 1H), 7.36-7.55 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.0, 22.5, 28.9, 39.4, 45.3, 50.4, 65.7 (кв, $J = 28.6$ Гц), 78.5, 82.4, 122.7, 125.8 (кв, $J = 290.8$ Гц), 126.7, 128.8, 130.0, 133.6, 136.6, 169.3, 171.6 ppm. ^{19}F (375 МГц, CDCl_3): δ -66.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3388-3265 м, (NH), 2101 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1664 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1485, найдено 394.1486.

N-(2-Азидоэтил)-1-(4-этинилбензоил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28p)
86%, желтоватое масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.73 (с, 3H), 1.76-1.83 (м, 3H), 2.56-2.60 (м, 1H), 3.13 (с, 1H), 3.34-3.48 (м, 6H), 7.38 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.62 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 22.2, 23.6, 38.6, 39.3, 50.5, 51.9, 68.5, 78.8, 82.6, 123.6, 126.5, 132.0, 137.2, 169.8, 174.0 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3358-3223 (м, NH), 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1660 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.1612, найдено 326.1613.

N-(3-Азидопропил)-2-метил-1-(пент-4-иноил)пирролидин-2-карбоксамид (28q)
77%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 109-111^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.54 (с, 3H), 1.61-1.93 (м, 6H), 2.38-2.51 (м, 5H), 3.12-2.26 (м, 4H), 3.45-3.57 (м, 2H), 7.20 (уш.т, $J = 5.14$ Гц, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.0, 22.1, 22.9, 28.3, 33.9, 36.7, 38.3, 48.8, 49.0, 68.2, 68.7, 83.0, 170.5, 173.8 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3373 уш.с, (NH), 2130 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2095 (N_3), 1686 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.3562, найдено 292.3563.

N-(3-Азидопропил)-1-(гекс-5-иноил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28r)
73%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 138-140^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.55 (с, 3H) 1.59-1.85 (м, 7H), 1.90-1.93 (м, 1H), 2.16-2.21 (м, 2H), 2.37 (т, $J = 7.29$ Гц, 2H), 2.47-2.52 (м, 1H), 3.15-3.29 (м, 4H), 3.44-3.56 (м, 2H), 7.33 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 17.4, 22.3, 22.9, 23.0, 23.3, 28.3, 33.6, 36.8, 38.2, 49.0, 68.2, 69.0, 83.4, 172.0, 174.0 ppm. ИК-

спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3390 уш.с, (NH), 2151 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 2111 (N_3), 1692 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1925, найдено 306.1922.

N-(3-Азидопропил)-1-(2-этинилбензоил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28s) 76%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 138\text{-}140^\circ\text{C}$ (смесь ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.67-1.88 (м, 6H), 2.77-2.43 (м, 1H), 2.57 (с, 1H), 3.07-3.47 (м, 5H), 7.17-7.54 (м, 3H), 7.84-7.95 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.6, 21.7, 22.9, 23.2, 27.3, 28.2, 28.4, 36.5, 36.7, 38.9, 40.1, 48.6, 50.1, 50.3, 67.8, 68.2, 80.2, 117.5, 125.4, 126.7, 128.7, 128.8, 129.3, 130.2, 132.7, 133.4, 138.1, 140.3, 168.6, 168.9, 173.5, 173.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3298-3065 м, (NH), 2099 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1660 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1768, найдено 340.1765.

N-(3-Азидопропил)-1-(3-этинилбензоил)-2-метилпирролидин-2-карбоксамид (28t) 68%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 138\text{-}140^\circ\text{C}$: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.71-1.86 (м, 8H), 2.49-2.52 (м, 1H), 3.11 (с, 1H), 3.28-3.36 (м, 4H), 3.43-3.46 (м, 1H), 7.27-7.57 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.9, 23.6, 28.4, 37.1, 49.1, 51.8, 68.2, 78.2, 82.4, 122.2, 126.6, 128.4, 129.8, 133.1, 137.2, 169.2, 173.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3364-3288 м, (NH), 2062 ($\text{C}\equiv\text{C}$, N_3), 1667 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.1768, найдено 340.1770.

Общая процедура для макроциклизации. Продукт реакции Уги (0.25 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (500 мл), прибавляли 2,6-лутидин (29 μl , 0.29 ммоль), основание Хьюнига (40 μl , 0.42 ммоль) и CuI (48 мг, 0.25 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение двух дней при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняли, остаток растворяли в смеси дихлорметан/вода/этилендиамин (300/100/1 мл) и оставляли перемешиваться еще на сутки. Затем в случае образования осадка его отфильтровывали и получали целевые продукты. Если осадка не было, органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и упаривали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент дихлорметан:метанол 20:1, гексан:этилацетат 1:2 или градиент полярности дихлорметан:ацетон – ацетон), в некоторых случаях хроматографию повторяли дважды для дополнительной очистки. Если вещество не растворялось ни в одном из элюентов, его промывали дихлорметаном и получали чистый продукт.

(Z)-5²-(Трифторметил)-1¹H-7-аза-1(4,1)-триазола-5(1,2)-пирролидинациклононафан-4,6-дион и (1⁴Z,10⁴Z)-5²,14²-Бис(трифторметил)-1¹H,10¹H-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-5,14(1,2)-дипирролидинациклооктадекафан-4,6,13,15-тетраон (29b) 58%, желтое твердое вещество, $T_{\text{пл}}$ (разл.) = 285-287 $^\circ\text{C}$ (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров и

конформеров, сигналы минорного в скобках): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 2.36-4.44 (м, 14H), 7.29-7.54 (м, 1H), 8.27-9.01 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.1 (20.6), 22.6 (22.8), 31.3 (29.6), 35.8, 41.0, 49.6, 50.1, 72.1 (кв, $J = 27.3$ Гц), 124.4 (122.6), 124.7 (кв, $J = 286.4$ Гц) 144.1, 168.7, 172.1 ppm. ^{19}F (375 МГц, CDCl_3): δ -67.7, (-68.4) ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3249 уш.с, (NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332.1329, найдено 332.1337, вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{N}_{10}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 663.2585, найдено 663.2603.

(Z)-1²-метил-5¹H-8-аза-1(1,2)-пиперидина-5(4,1)-триазолациклононафан-2,9-дион и **(5⁴Z,14⁴Z)-1²,10²-диметил-5¹H,14¹H-8,17-диаза-1(1,2),10(2,1)-дипиперидина-5,14(4,1)-дитриазолациклооктадекафан-2,9,11,18-тетраон (29c)** 55%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 210-212°C (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров и конформеров, сигналы минорного в скобках): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.42-1.55 (м, 11H), 2.26-3.89 (м, 8H), 4.25-4.59 (м, 1H), 7.55-8.66 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.1, 14.4, 16.4, 18.1, 18.2, 19.6, 20.5, 21.3, 22.2, 24.1, 24.4, 29.7, 30.3, 32.7, 33.7, 35.2, 35.8, 39.2, 41.5, 41.7, 42.6, 49.4, 51.0, 61.5-61.7 (м), 6206, 68.8, 70.5, 123.5, 124.1, 144.1, 173.0, 173.9, 176.3 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3313 уш.с, (NH), 1662 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1768, найдено 292.1771, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583.3463, найдено 583.3468.

((Z)-1²-(трифторметил)-5¹H-8-аза-1(1,2)-пиперидина-5(4,1)-триазолациклононафан-2,9-дион и **(5⁴Z,14⁴Z)-1²,10²-Бис(трифторметил)-5¹H,14¹H-8,17-диаза-1(1,2),10(2,1)-дипиперидина-5,14(4,1)-дитриазолациклооктадекафан-2,9,11,18-тетраон (29d)** 30%, коричневое масло (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров и конформеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.43-2.21 (м, 7H), 2.75-3.27 (м, 6H), 3.48-3.84 (м, 2H), 4.23-4.39 (м, 1H), 7.87-8.24 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CD_3OD): δ 17.7, 18.1, 19.8, 20.2, 21.8, 22.6, 28.5, 34.6, 35.2, 41.3, 41.6, 53.1, 53.6, 63.1 (кв, $J = 30.2$ Гц), 126.4 (кв, $J = 273.8$ Гц), 130.5, 135.2, 169.2, 169.7, 173.2, 173.6 ppm. ^{19}F (375 МГц, DMSO-d_6): δ -64.0, -64.4, -64.8, -65.0 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3289-3116 (м, NH), 1653 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346.1485, найдено 346.1489, вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_{10}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 691.2898, найдено 691.2899.

(Z)-6²-Метил-1¹H-4-аза-1(1,4)-триазола-6(2,1)-пирролидинациклодекафан-5,7-дион (29e) 32%, желтоватое твердое вещество, Тпл = 226-228°C (мономер): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.48-1.55 (м вкл. 1.54 (с, 3H), 4H), 1.82-1.92 (м, 3H), 2.30-2.41 (м, 3H), 2.58-2.69 (м, 2H), 3.04-3.07 (м, 1H), 3.36-3.42 (м, 2H), 3.63-3.71 (м, 1H), 3.79-3.89 (м, 1H), 4.32-4.35 (м, 1H), 4.61-4.67 (м, 1H), 7.12 (уш.с, 1H), 7.55 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 23.0, 23.4, 26.2, 29.7, 34.4, 37.6, 39.1, 47.5, 49.6, 68.8, 123.2, 146.2, 173.1, 173.6

ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3312 уш.с, (NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1768, найдено 292.1768.

(Z)-1²-метил-6¹H-3-аза-1(2,1)-пиперидина-6(1,4)-триазиоциклодекафан-2,10-дион и (6⁴Z,16⁴Z)-1²,11²-диметил-6¹H,16¹H-3,13-диаза-1(2,1),11(1,2)-дипиперидина-6,16(1,4)-дитриазиоциклокозафан-2,10,12,20-тетраон (29g) 36%, желтоватое твердое вещество, Тпл (разл.) = 187-189°C (смесь мономера и димера): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.24-3.11 (м, 17H), 3.38-3.71 (м, 3H), 4.28-4.60 (м, 2H), 7.49-7.78 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 16.3, 17.5-18.3 (м), 20.5, 23.7, 24.2, 26.0, 29.6, 32.7, 34.0, 35.6, 36.3, 39.4, 39.6, 42.1, 42.4, 49.2, 49.4, 61.0, 61.5, 122.5, 127.0, 145.6, 147.1, 173.6, 174.3, 175.8, 176.2 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3364 уш.с, (NH), 1678 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.1925, найдено 306.1929 и вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 611.3776, найдено 611.3776.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-диметил-1¹H,9¹H-6,14-диаза-1(4,1),9(1,4)-дитриазиола-4,12(1,2)-дипирролидина-2,10(1,2)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29i) 31%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 299-301°C (димер, смесь конформеров или диастереомеров 2:1, сигналы минорного конформера/диастереомера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.56-2.01 (м, 13H), 2.16-2.24 и 2.39-2.44 (м, 2H), 3.08-3.34 и 3.70-4.06 и 4.16-4.81 (м, 11H), 6.84-6.88 и 7.05-7.13 (м, 5H), 7.23-7.41 (м, 3H), 8.26 (7.67) (с, 2H), 9.99 (9.30, т) (кв, $J = 3.9$ Гц ($J = 4.9$ Гц), 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 21.0 (22.4), 23.7 (22.6), 29.7 (уш.с) (39.7), 39.9 (40.8), 48.6 (49.0), 50.9 (50.7), 67.3 (68.2), 122.7 (124.1), 126.4 (125.5), 126.6 (126.7), 127.5 (127.2), 127.8 (128.2), 128.5 (128.8), 133.6 (135.6) 143.4 (144.9), 168.8 (169.2), 175.3 (175.5) ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3270-3205 м, (NH), 1645 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651.3151, найдено 651.3156.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-Бис(трифторметил)-1¹H,9¹H-6,14-диаза-1(4,1),9(1,4)-дитриазиола-4,12(1,2)-дипирролидина-2,10(1,2)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29j) 54%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 277-279°C (димер, смесь конформеров или диастереомеров 3:1, сигналы минорного конформера/диастереомера в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.37-1.85 (м, 4H), 2.25-2.41 (м, 4H), 3.03-3.21 (м, 4H), 3.72-3.89 (м, 2H), 4.07-4.12 (м, 2H), 4.41-4.79 (м, 4H), 7.03-7.07 и 7.16-7.19 и 7.24-7.28 и 7.37-7.46 (м, 6H), 7.56-8.31 (м, 2H), 8.46 (8.64) (с, 2H), 9.64-9.67 (9.27-9.30) (м, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6): δ 22.3 (21.8), 35.2 (35.6), 49.4 (48.6), 50.3 (51.5), 70.5 (кв, $J = 26.7$ Гц), 79.2, 124.0 (125.0), 125.7 (кв, $J = 284.7$ Гц), 126.0 (126.3), 126.6, 126.9 (128.4), 128.0 (128.7), 129.1 (129.4), 133.0 (134.2), 142.8 (143.9), 167.5 (167.4), 168.52 (168.49) ppm. ¹⁹F (375 МГц, CDCl_3): δ -70.3 (-68.5) ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν , cm^{-1}): 3220 уш.с,

(NH), 1664 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{34}H_{33}F_6N_{10}O_4^+$ [M+H]⁺ 759.2585, найдено 759.2586.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-диметил-1¹H,9¹H-6,14-диаза-4,12(1,2)-дипиперидина-1(4,1),9(1,4)-дитриазола-2,10(1,2)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29k) 98%, бесцветное масло (мономер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.25-2.15 (м, 10H), 2.56-2.90 (м, 5H), 3.05 (уш.с, 1H), 3.38-3.56 (м, 3H), 6.75-7.69 (м, 4H), 7.83-8.16 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 17.7, 18.5, 22.5, 24.2, 27.3, 29.3, 34.2, 35.1, 39.0, 44.3, 50.0, 61.4, 62.6, 119.8, 125.5, 126.0, 126.4, 127.1, 127.5, 128.2, 128.6, 130.2, 133.2, 136.2, 138.2, 143.0, 157.2, 170.6, 171.1, 172.8, 174.5, 176.2 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3288-3219 (м, NH), 1648 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{18}H_{22}N_5O_2^+$ [M+H]⁺ 340.1768, найдено 340.1767.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-диметил-1¹H,9¹H-6,14-диаза-1(4,1),9(1,4)-дитриазола-4,12(1,2)-дипирролидина-2,10(1,3)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29l) 84%, белое твердое вещество, Tпл = >350°C (димер, смесь конформеров или диастереомеров 1:1, сигналы второго в скобках): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.53 (1.48) (с, 6H), 1.81-2.07 (м, 8H), 3.20-3.28 (м, 4H), 3.65-3.97 (м, 4H), 4.37-4.51 (м, 4H), 7.07-7.15 (м, 2H), 7.23-7.30 (м, 2H), 7.35-7.39 (м, 2H), 7.76 (7.59) (с, 2H), 7.99-8.07 (м, 2H), 8.39 (8.20) (с, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 19.7, 23.9, 38.6, 48.8, 50.3, 54.9, 66.7 (66.8), 122.6 (123.6), 124.2, 125.7, 126.3, 128.2, 130.3, 136.7, 145.3, 167.9, 174.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3298 уш.с, (NH), 1674 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{34}H_{39}N_{10}O_4^+$ [M+H]⁺ 651.3151, найдено 651.3157.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-Бис(Трифторметил)-1¹H,9¹H-6,14-диаза-1(4,1),9(1,4)-дитриазола-4,12(1,2)-дипирролидина-2,10(1,3)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29m) 37%, белое твердое вещество, Tпл (разл.) = 271-273°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 1.83-1.97 (м, 4H), 2.23-2.32 (м, 2H), 2.38-2.45 (м, 2H), 3.34-3.40 (м, 4H), 3.80-3.85 (м, 2H), 3.97-4.02 (м, 2H), 4.40-4.55 (м, 4H), 7.21 (т, J = 7.7 Гц, 2H), 7.37 (д, J = 7.7 Гц, 2H), 7.55 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.83 (с, 2H), 8.31-8.34 (м, 4H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 23.0, 29.0, 34.1, 49.2, 51.1, 71.1 (кв, J = 26.3 Гц), 122.4, 124.2, 125.4 (кв, J = 284.4 Гц), 125.5, 126.8, 128.1, 130.7, 136.3, 145.2, 167.0, 168.2 ppm. ¹⁹F (375 МГц, DMSO-d₆): δ -69.6 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3310 уш.с, (NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{34}H_{33}F_6N_{10}O_4^+$ [M+H]⁺ 759.2585, найдено 759.2585.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-диметил-1¹H,9¹H-6,14-диаза-4,12(1,2)-дипиперидина-1(4,1),9(1,4)-дитриазола-2,10(1,3)-добензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29n) 42%, желтоватое твердое вещество, Tпл (разл.) = 288-290°C (димер, смесь конформеров или диастереомеров 1:1): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.49-2.05 (м, 9H), 3.11 (уш.с, 1H),

3.35-3.80 (м, 4H), 4.50-4.61 (м, 2H), 7.06-7.62 (м, 4H), 8.05-8.59 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 14.0, 16.7, 16.9, 17.7-18.5 (м), 22.1, 22.6-23.0 (м), 23.4, 28.7, 29.0, 31.3, 34.4-34.6 (м), 44.5-44.8 (м), 48.6, 48.9, 49.6, 50.8, 50.8, 55.1, 58.3, 60.7, 60.9, 122.2-122.5 (м), 123.3-124.0 (м), 126.1-126.2 (м), 126.6, 127.0, 127.1, 127.2, 127.8, 128.2, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 128.9, 130.7-130.9 (м), 134.1, 134.9, 135.5, 136.2, 135.6, 137.0, 137.6, 138.0, 144.1, 144.9, 145.4-145.5 (м), 155.3, 159.1, 171.4, 171.7, 172.1, 174.2, 174.5, 174.7 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3306-3208 м, (NH), 1663 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₆H₄₃N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 679.3463, найдено 679.3464.

(1⁴Z,9⁴Z)-4²,12²-диметил-1¹H,9¹H-6,14-диаза-1(4,1),9(1,4)-дитриазола-4,12(1,2)-дипирролидина-2,10(1,4)-дибензенациклогексадекафан-3,5,11,13-тетраон (29p) 71%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 298-300°C (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 1.58 (с, 6H), 1.86 (уш.с, 6H), 1.97-2.05 (м, 2H), 3.09-3.15 (м, 2H), 3.50-3.53 (м, 2H), 3.77-3.84 (м, 4H), 4.38-4.44 (м, 2H), 4.58-4.62 (м, 2H), 7.31 (д, J = 8.2 Гц, 4H), 7.48 (д, J = 8.2 Гц, 4H), 8.04-8.07 (м, 2H), 8.34 (с, 2H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆): δ 20.6, 23.8, 30.7, 40.6, 49.3, 50.6, 67.1, 123.8, 124.6, 128.3, 132.5, 135.1, 145.4, 167.2, 174.3 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3371 уш.с, (NH), 3307 уш.с, (NH), 1678 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₃₄H₃₉N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 651.3151, найдено 651.3151.

(Z)-5²-метил-1¹H-7-аза-1(4,1)-триазола-5(1,2)-пирролидинациклодекафан-4,6-дион и **(1⁴Z,11⁴Z)-5²,15²-диметил-1¹H,11¹H-7,17-диаза-1(4,1),11(1,4)-дитриазола-5,15(1,2)-дипирролидинациклокозафан-4,6,14,16-тетраон (29q)** 33%, белое твердое вещество, Тпл = >350°C (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров и конформеров): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.43-1.53 (м, 4H), 1.76-2.02 (м, 8H), 2.42-2.62 (м, 1H), 2.92-3.04 (м, 2H), 3.59-3.80 (м, 3H), 4.23-4.57 (м, 2H), 7.58-7.83 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 14.6, 14.9, 21.1, 21.4, 21.5, 22.1, 24.2, 24.5, 30.9, 31.0, 35.3, 35.4, 40.2, 41.0, 49.9, 50.2, 50.5, 51.8, 68.9, 70.3, 124.1, 124.3, 126.4, 126.5, 147.8, 148.0, 172.7, 173.1 ppm. ИК-спектр (ATR, ZnSe, ν, см⁻¹): 3295-3301 (м, NH), 1671 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для C₁₄H₂₂N₅O₂⁺ [M+H]⁺ 292.1768, найдено 292.1770, вычислено для C₂₈H₄₃N₁₀O₄⁺ [M+H]⁺ 583.3463, найдено 583.3466.

(Z)-6²-метил-1¹H-8-аза-1(4,1)-триазола-6(1,2)-пирролидинациклоундекафан-5,7-дион и **(1⁴Z,12⁴Z)-6²,17²-диметил-1¹H,12¹H-8,19-диаза-1(4,1),12(1,4)-дитриазола-6,17(1,2)-дипирролидинациклодокозафан-5,7,16,18-тетраон (29r)** 36%, желтое масло (смесь мономера и димера): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.41-2.09 (м, 9H), 2.22-3.12 (м, 7H), 3.38-3.82 (м, 3H), 4.24-4.57 (м, 2H), 6.15 (уш.с, 1H), 7.41-7.82 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 21.8, 22.4, 22.9, 26.0, 29.7, 33.8, 38.9, 39.1, 48.8, 51.0, 68.2, 122.6, 147.0, 172.1, 173.9 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3266 уш.с, (NH), 1693 (CO). ESI-HRMS (m/z):

вычислено для $C_{15}H_{24}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 306.1925, найдено 306.1930, вычислено для $C_{30}H_{47}N_{10}O_4^+$ $[M+H]^+$ 611.3776, найдено 611.3781.

(Z)-4²-метил-1¹H-6-аза-1(4,1)-триазола-4(1,2)-пирролидина-2(1,2)-бензенацклононафан-3,5-дион (29s) 98%, желтоватое масло (мономер, смесь конформеров или диастереомеров 1:1): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.39-2.13 (м, 9H), 2.30-2.61 (м, 1H), 2.97-3.69 (м, 5H), 4.38-4.87 (м, 1H), 7.21-7.60 (м, 4H), 7.85-8.01 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 21.6, 22.0, 23.0, 23.1, 24.5, 28.4, 29.5, 36.9, 38.7, 39.9, 40.3, 48.8, 49.1, 50.3, 50.4, 50.8, 67.4, 68.1, 124.0, 124.7, 126.9, 127.0, 127.4, 128.9, 129.0, 129.1, 129.4, 130.3, 133.0, 133.5, 138.4, 138.6, 145.2, 169.1, 169.2, 173.1, 173.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3365-3277 м, (NH), 1656 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $_{18}H_{22}N_5O_2^+$ $[M+H]^+$ 340.1768, найдено 340.1771.

(1⁴Z,10⁴Z)-4²,13²-диметил-1¹H,10¹H-6,15-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-4,13(1,2)-дипирролидина-2,11(1,3)-добензенацклооктадекафан-3,5,12,14-тетраон (29t) 61%, белое твердое вещество, Тпл (разл.) = 236-238°C (димер, смесь конформеров или диастереомеров): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 1.72-1.75 (м, 3H), 1.91-2.04 (м, 3H), 2.16-2.33 (м, 3H), 3.12-3.25 (м, 1H), 3.44-3.92 (м, 3H), 7.45-7.54 (м, 2H), 7.83-8.25 (м, 2H), 8.41-8.76 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 21.3, 21.5, 21.7, 25.2, 30.9, 31.0, 31.4, 32.0, 37.5, 37.7, 40.8, 40.9, 52.4, 52.5, 68.8, 68.9, 123.4, 123.5, 123.6, 125.1, 125.8, 126.0, 127.2, 127.3, 128.1, 128.2, 128.3, 130.0, 130.1, 130.3, 130.4, 132.3, 132.5, 132.7, 139.1, 139.2, 147.8, 148.0, 171.1, 171.2, 176.7, 176.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν, см⁻¹): 3301 уш.с, (NH), 1668 (CO). ESI-HRMS (m/z): вычислено для $C_{36}H_{43}N_{10}O_4^+$ $[M+H]^+$ 679.3463, найдено 679.3464.

4.6. Синтез макроциклических депсипептидов при помощи Пассерини – «click» стратегии.

Общая процедура для реакции Пассерини. Необходимый и альдегид (1 ммоль), изоцианид (1 ммоль) и кислоту (1 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) после чего раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 2-6 дней (контроль реакции по ТСХ). После окончания реакции растворитель отгоняли на роторном испарителе, и очищали продукты **30a-n** при помощи колоночной хроматографии (элюент гексан:этилацетат либо дихлорметан:метанол).

(S)-2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил пент-4-иноат (30a) 96%, желтоватое масло: $[\alpha]_D^{25}=+0.8$ (с 0.1, MeOH). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): 2.01 (т, J = 2.5 Гц, 1H), 2.45-2.60 (м, 4H), 2.78-2.88 (м, 2H) 3.28-3.47 (м, 2H), 4.27-4.32 (м, 1H), 4.47-4.56 (м, 2H), 6.55 (уш.д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.14-7.29 (м, 5H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃,

25°C): δ 13.9, 32.7, 37.2, 49.5, 52.4, 62.6, 69.4, 82.1, 126.6, 128.4, 128.9, 136.3, 166.4, 169.9 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3313 уш.с, (NH), 2092 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1761 (CO), 1674 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1452, найдено 315.1449.

(S)-2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил гекс-5-иноат (30b) 98%, желтоватое масло: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.2$ (c 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): 1.82-1.89 (м, 2H), 2.01 (т, $J = 2.6$ Гц, 1H), 2.27-2.31 (м, 2H), 2.55 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.82-2.94 (м, 2H) 3.34-3.48 (м, 2H), 4.32-4.36 (м, 1H), 4.49-4.58 (м, 2H), 6.31(уш.д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.18-7.34 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 17.5, 23.1, 32.2, 37.4, 49.4, 52.5, 62.7, 69.5, 82.8, 126.9, 128.7, 129.1, 136.4, 166.6, 171.3 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3320 уш.с, (NH), 2096 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1760 (CO), 1673 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1608, найдено 329.1600.

1-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил гекс-5-иноат (30c) 73%, желтое масло (смесь диастереомеров 1:1): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.1$ (c 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 0.78-0.81 (м, 3H), 0.86-0.92 (м, 7H), 1.17-1.26 (м, 3H), 1.81-1.90 (м, 4H), 1.97-2.03 (м, 2H), 2.17-2.31 (м, 5H), 2.48-2.57 (м, 5H), 2.80-2.92 (м, 3H), 3.33-3.51 (м, 3H), 4.30-4.39 (м, 2H), 4.99-5.06 (м, 2H), 6.08-6.16 (м, 2H) 7.13-7.34 (м, 10H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 16.4, 16.8, 17.6, 17.7, 18.5, 18.7, 23.2, 23.3, 30.3, 30.4, 32.4, 32.5, 37.4, 37.5, 49.3, 49.4, 52.8, 52.9, 69.2, 69.5, 77.8, 82.8, 83.0, 126.8, 126.9, 128.7, 129.0, 129.1, 136.4, 136.5, 169.0, 169.1, 171.7, 177.6 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3298 уш.с, (NH), 2099 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1757 (CO), 1673 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1608, найдено 329.1611.

2-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксо-1-фенилэтил гекс-5-иноат (30d) 45%, коричневое масло (смесь диастереомеров 1:1): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.0$ (c 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.83-1.90 (м, 5H), 1.99-2.01 (м, 4H), 2.25-2.31 (м, 3H), 2.50-2.62 (м, 8H), 2.81-2.93 (м, 3H), 3.35-3.50 (м, 3H), 4.30-4.40 (м, 1H), 6.07 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 7.12-7.39 (м, 16H), 7.45-7.49 (м, 2H), 8.08-8.12 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 17.6, 17.7, 23.2, 32.5, 32.6, 37.2, 37.5, 48.7, 49.7, 52.6, 52.9, 69.2, 69.5, 75.2, 75.3, 82.9, 83.0, 126.8, 126.9, 127.3, 128.4, 128.6, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 130.0, 133.6, 135.0, 136.5, 161.3, 168.2, 171.1, 171.5 ppm. ИК-СПЕКТР (KBr ν , cm^{-1}): 3389 уш.с, (NH), 2104 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1791 (CO), 1722 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1922, найдено 405.1921.

2-((2-Азидоэтил)амино)-2-оксоэтил гекс-5-иноат (30e) 69%, бесцветное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.79-1.88 (м, 2H), 1.96-2.00 (м, 1H), 2.22-2.28 (м, 2H), 2.55 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.44-3.45 (м, 4H), 4.56 (с, 2H), 6.65 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц,

CDCl_3 , 25°C): δ 17.5, 23.1, 32.2, 38.4, 50.4, 62.6, 69.4, 82.8, 167.5, 171.5 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3301 уш.с, (NH), 2089 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1763 (CO), 1685 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1139, найдено 239.1136.

2-((3-Азидопропил)амино)-2-оксоэтил гекс-5-иноат (30f) 62%, бесцветное масло: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.73-1.86 (м, 4H), 1.97-1.99 (м, 1H), 2.20-2.26 (м, 2H), 2.53 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.32-3.36 (м, 4H), 4.52 (с, 2H), 6.63 (уш.с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 17.4, 23.0, 28.3, 32.2, 36.7, 49.1, 62.6, 69.4, 82.8, 167.3, 171.5 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3261 уш.с, (NH), 2031 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1786 (CO), 1704 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253.1295, найдено 253.1296.

(S)-2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил 2-этинилбензоат (30g) 86%, желтоватое масло (смесь нескольких ротамеров): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +0.9$ (с 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): 2.65 (с, 1H), 2.86-3.05 (м, 2H), 3.40-3.56 (м, 2H), 4.37-4.44 (м, 1H) 4.74-4.88 (м, 2H), 6.85-7.12 (м, 1H), 7.19-7.30 (м, 5H), 7.47-8.02 (м, 4H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.4, 37.5, 49.8, 50.2, 52.7, 52.8, 63.6, 63.7, сигнал $-\text{C}_q\equiv$ перекрывается с сигналами CDCl_3 , 82.8, 82.9, 126.6, 126.9, 127.9, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 129.1, 129.2, 129.7, 130.0, 130.8, 131.1, 131.5, 131.6, 132.4, 135.2, 136.5, 136.9, 138.9, 164.5, 164.6, 166.7 166.9 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3149 уш.с, (NH), 2090 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1770 (CO), 1678 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1452, найдено 363.1451.

(S)-2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил 3-этинилбензоат (30h) 88%, желтоватое масло: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1.7$ (с 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): 2.85-2.97 (м, 2H), 3.20 (с, 1H), 3.40-3.52 (м, 2H), 4.36-4.41 (м, 1H), 4.74-4.82 (м, 2H), 6.26 (уш.д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.18-7.30 (м, 5H), 7.46-7.50 (м, 1H), 7.74-8.01 (м, 2H), 8.15 (с, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.5, 49.5, 52.5, 63.5, 78.7, 82.1, 122.9, 127.0, 128.7, 128.8, 129.2, 133.3, 136.3, 137.0, 164.3, 166.6 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3310 уш.с, (NH), 2088 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1756 (CO), 1666 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1452, найдено 363.1450.

(S)-2-((1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил 4-этинилбензоат (30i) 89%, желтоватое масло: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.6$ (с 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): 2.82-2.96 (м, 2H), 3.33-3.48 (м, 3H), 4.36-4.38 (м, 1H), 4.68-4.81 (м, 2H), 6.47 (уш.д, $J = 8.12$ Гц, 1H), 7.16-7.27 (м, 5H), 7.57 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.96 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.2, 49.4, 52.4, 63.2, 80.8, 82.3, 126.8, 127.4, 128.6, 128.7, 129.0, 129.4, 132.0, 136.2, 164.3, 166.5 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3316 уш.с, (NH), 2109 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1777 (CO), 1681 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.1452, найдено 363.1446.

3-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-илпент-4-иноат (30j) 95%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): $[\alpha]_D^{25} = +8.5$ (*c* 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.83-1.92 (м, 2H), 1.99-2.04 (м, 1H), 2.27-2.31 (м, 2H), 2.59-2.66 (м, 2H), 2.83-2.99 (м, 2H), 3.34-3.52 (м, 2H), 4.30-4.37 (м, 1H), 5.52-5.62 (м, 1H), 6.46-6.52 (м, 1H) 7.16-7.35 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 14.0, 32.6, 32.7, 37.1, 37.2, 50.3, 52.4, 52.5, 69.8, 70.0 (кв, $J = 32.3$ Гц), 81.6, 81.7, 121.4 (кв, $J = 282.0$ Гц), 126.9, 127.0, 128.7, 129.0, 129.1, 136.1 136.2, 161.1, 162.5, 168.8 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -72.4, -73.5 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3319 уш.с, (NH), 2100 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1758 (CO), 1677 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1326, найдено 383.1325.

3-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-илгекс-5-иноат (30k) 87%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): $[\alpha]_D^{25} = -0.6$ (*c* 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 1.83-1.92 (м, 2H), 1.99-2.04 (м, 1H), 2.27-2.31 (м, 2H), 2.59-2.66 (м, 2H), 2.83-2.99 (м, 2H), 3.34-3.52 (м, 2H), 4.30-4.37 (м, 1H), 5.52-5.62 (м, 1H), 6.46-6.52 (м, 1H) 7.16-7.35 (м, 5H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 17.3, 17.4, 22.8, 22.9, 31.8, 31.9, 37.0, 37.2, 50.1, 52.3, 52.4, 69.6 (кв, $J = 32.4$ Гц), 69.7, 82.5, 121.5 (кв, $J = 281.6$ Гц), 126.9, 127.0, 128.7, 129.0, 129.1, 136.0 136.1, 161.2, 170.0, 170.1 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -76.1, -76.5 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3304 уш.с, (NH), 2101 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1748 (CO), 1656 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.1482, найдено 397.1484.

3-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил 2-этинилбензоат (30l) 100%, желтоватое масло (смесь диастереомеров 1:1): $[\alpha]_D^{25} = +0.3$ (*c* 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 2.70 (с, 1H), 2.91-3.03 (м, 2H), 3.39-3.60 (м, 2H), 4.35-4.42 (м, 1H), 5.73-5.82 (м, 1H), 6.45-6.53 (м, 1H) 7.09-7.36 (м, 5H), 7.48-7.79 (м, 2H), 8.04-8.19 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.0, 37.1, 50.0, 50.4, 52.3, 52.7, 70.4 (кв, $J = 32.4$ Гц), 70.7 (кв, $J = 32.4$ Гц), 82.2, 82.4, 83.4, 83.6, 121.4 (кв, $J = 246.7$ Гц), 122.1, 122.6, 124.2 (кв, $J = 246.7$ Гц), 126.9, 127.0, 128.6, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 130.5, 131.6, 131.7, 133.2, 133.3, 134.5, 135.4, 135.5, 136.0 136.1, 161.3, 162.7, 163.0 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -68.6, -71.2 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3336 уш.с, (NH), 2126 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1773 (CO), 1680 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.1326, найдено 431.1324.

3-(((S)-1-Азидо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-1,1,1-трифтор-3-оксопропан-2-ил 3-этинилбензоат (30m) 100%, желтоватое масло, смесь диастереомеров 1:1: $[\alpha]_D^{25} = +1.2$ (*c* 0.1, MeOH). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 2.85-2.99 (м, 2H), 3.23 (с, 1H), 3.35-3.55 (м,

2H), 4.33-4.38 (м, 1H), 5.72-5.92 (м, 1H), 6.83-7.31 (м, 6H), 7.50-8.09 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.1, 37.2, 50.1, 52.2, 52.4, 70.5 (кв, $J = 32.4$ Гц), 70.6 (кв, $J = 32.4$ Гц), 79.0, 79.1, 81.8, 121.6 (кв, $J = 282.8$ Гц), 123.1, 125.8, 126.9, 127.0, 127.6, 127.7, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 130.2, 133.5, 133.6, 135.8 136.0, 137.6, 161.1, 162.9, 163.0 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -73.0, -73.6 ppm. ИК-спектр ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3319 уш.с, (NH), 2098 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1788 (CO), 1669 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.1326, найдено 431.1324.

1-[(2-Азидо-1-Бензилэтил)карбамоил]-2,2,2-трифторэтил 4-этинилбензоат (30n) 32%, желтоватое масло (смесь диастереомеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): 2.82-2.98 (м, 2H), 3.34-3.55 (м, 3H), 4.33-4.38 (м, 1H), 5.71-5.79 (м, 1H), 6.33 (уш.д.д, $J_1 = 8.25$ Гц, $J_2 = 23.9$ Гц, 1H), 7.08-7.33 (м, 5H), 7.61-7.65 (м, 2H), 8.01-8.04 (м, 2H), ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.1, 37.2, 50.0, 50.1, 52.3, 52.4, 70.5 (кв, $J = 32.4$ Гц), 81.3, 81.4, 82.3, 121.6 (кв, $J = 282.0$ Гц), 127.0, 127.2, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.1, 129.9, 132.4, 135.8, 136.0, 161.1, 163.0, 163.1 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -79.0, -82.4 ppm. ИК-СПЕКТР ($\text{KBr } \nu$, cm^{-1}): 3313 уш.с, (NH), 2090 (N_3 , $\text{C}\equiv\text{C}$), 1761 (CO), 1677 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.1326, найдено 431.1326.

Общая процедура для макроциклизации. Продукт реакции Пассерини (0.25 ммоль) растворяли в сухом ацетонитриле (500 мл), прибавляли 2,6-лутидин (29 μl , 0.29 ммоль), основание Хьюнига (40 μl , 0.42 ммоль) и CuI (48 мг, 0.25 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение двух дней при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняли, остаток растворяли в смеси дихлорметан/вода/этилендиамин (300/100/1 мл) и оставляли перемешиваться еще на сутки. Затем в случае образования осадка его отфильтровывали и получали целевые продукты. Если осадка не было, органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , и упаривали на роторном испарителе. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент дихлорметан:метанол 30:1 или градиент полярности дихлорметан – дихлорметан:MeOH 8:2), в некоторых случаях хроматографию повторяли дважды для дополнительной очистки. Если вещество не растворялось ни в одном из элюентов, его промывали дихлорметаном и получали чистые продукты.

(3S)-3-Бензил-7-окса-1,4,12,13-тетраазабицикло[9.2.1]тетрадека-11(14),12-диен-5,8-дион и **(3S,16S)-3,16-Дибензил-7,20-диокса-1,4,12,13,14,17,25,26-октаазатрицикло[22.2.1.111,14]октакоза-11(28),12,24(27),25-тетраен-5,8,18,21-тетраон (31a)** 67%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 178^\circ\text{C}$ (разл) (смесь мономера и димера): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 2.45-3.09 (м, 11H), 3.40-3.66 (м, 2H), 4.22-4.90 (м, 10H), 7.16-7.49 (м, 11H), 8.20-9.14 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 20.3-20.6 (m),

29.6, 32.3, 32.5, 33.9, 34.0, 36.8, 37.8-39.1 (м), 49.0, 50.5, 50.7, 52.2, 62.5-62.9 (м), 121.2, 122.2, 124.1, 126.4, 126.6, 127.1, 128.3, 128.4, 128.8, 129.2, 129.4, 137.4, 138.1, 144.1, 145.6, 168.1, 168.5, 171.7, 172.5 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3251 уш.с, (NH), 1745 (CO), 1682 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H]⁺ 315.1452, найдено 315.1455, $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6^+$ [M+H]⁺ 629.2831, найдено 629.2830.

(3S)-3-Бензил-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион (31b) 55%, желтоватое масло (мономер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 1.57-2.24 (м, 4H), 2.31-2.45 (м, 2H), 2.84-3.15 (м, 3H), 4.32-4.55 (м, 4H), 5.63 (д, J = 7.34 Гц, 1H), 7.17-7.36 (м, 6H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 23.0, 25.7, 29.7, 33.1, 37.6, 48.9, 65.0, 124.7, 127.0, 128.8, 129.4, 136.8, 145.1, 174.1, 175.7 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3263 уш.с, (NH), 1728 (CO), 1656 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H]⁺ 329.1608, найдено 329.1612.

(3S)-3-Бензил-6-изопропил-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион (31c) 52%, коричневое масло (мономер): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 0.35-0.96 (м, 4H), 1.09-1.33 (м, 2H), 1.60-2.96 (м, 7H), 3.04-3.40 (м, 1H), 4.11-4.98 (м, 5H), 5.01-5.96 (м, 1H), 6.96-7.37 (м, 5H), 7.44-7.88 (м, 1H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 15.6, 16.0, 17.6, 17.8, 18.0, 18.6, 23.6, 25.3, 25.7, 27.8, 29.6, 32.5-32.6 (м), 33.3, 37.7, 48.5, 49.8, 51.2, 124.0, 124.1, 126.9, 127.0, 128.6, 128.7, 129.1, 129.4, 136.1, 136.6, 144.0, 145.1, 168.0, 168.3, 168.8, 168.9, 173.4, 173.6, 175.0, 175.1 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3330 уш.с, (NH), 1761 (CO), 1639 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H]⁺ 371.2078, найдено 371.2084.

(8S,Z)-8-Бензил-11H-4-окса-7-аза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенациклононафан-3,6-дион и (14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,2)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31g) 66%, желтое твердое вещество, Тпл = 123°C (разл) (смесь мономера и димера): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 2.83-3.49 (м, 4H), 4.04-4.42 (м, 2H), 4.56-5.05 (м, 1H), 5.23-5.29 (м, 1H), 6.64-6.66 (м, 1H), 7.08-8.31 (м, 10H) ppm. ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃, 25°C): δ 37.8, 49.5, 52.8, 62.2, 122.2, 126.9, 128.2, 128.7, 128.8, 129.2, 129.3, 131.5, 131.9, 136.7, 146.2, 171.1, 171.8 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3300 уш.с, (NH), 1736 (CO), 1655 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H]⁺ 363.1452, найдено 363.1455, $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6^+$ [M+H]⁺ 725.2831, найдено 725.2827.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31h) 80%, белое твердое вещество, Тпл = 239°C (разл) (димер): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25°C): δ 2.84-3.02 (м, 3H), 3.24-3.52 (м, 2H), 4.37-4.41 (м, 1H), 4.75-4.83 (м, 1H),

6.82-7.40 (м, 8H), 7.55-7.62 (м, 1H), 7.96-8.05 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.4-37.7 (м), 45.2, 48.6, 49.4, 52.3-53.4 (м), 60.5, 62.1-63.4 (м), 126.6-127.2 (м), 128.6-128.8 (м), 128.9, 129.0, 129.1-129.1 (м), 129.6, 129.7, 132.0, 132.3, 136.2-136.8 (м), 160.8, 164.3, 164.4, 166.7 ppm. ИК-спектр (KBr v, cm^{-1}): 3305 уш.с, (NH), 1734 (CO), 1668 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 725.2831, найдено 725.2829.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-11Н,101Н-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенациклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31i) 45%, желтоватое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 248^\circ\text{C}$ (разл) (димер): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 2.66-3.01 (м, 3H), 3.50-3.75 (м, 1H), 4.41-4.68 (м, 4H), 7.21-7.35 (м, 6H), 7.76-8.07 (м, 3H), 8.30-8.69 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 37.2, 37.4, 49.6, 50.4, 50.9, 52.3, 52.6, 53.3, 124.9, 125.2, 126.2-126.5 (м), 127.8, 128.3-128.4 (м), 129.0-129.2 (м), 130.2-130.3 (м), 135.4, 135.6, 137.9-138.2 (м), 144.9, 164.9, 165.0, 166.5-166.7 (м) ppm. ИК-спектр (KBr v, cm^{-1}): 3269 уш.с, (NH), 1755 (CO), 1689 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{N}_8\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 725.2831, найдено 725.2825.

(3S)-3-Бензил-6-(трифторметил)-7-окса-1,4,12,13-тетраазабицикло[9.2.1]тетрадека-11(14),12-диен-5,8-дион и (3S,16S)-3,16-добензил-6,19-Бис(трифторметил)-7,20-диокса-1,4,12,13,14,17,25,26-октаазатрицикло[22.2.1.111,14]октакоза-11(28),12,24(27),25-тетраен-5,8,18,21-тетраон (31j) 53%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 221^\circ\text{C}$ (разл) (смесь мономера и димера, несколько ротамеров или диастереомеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 2.44-2.46 (м, 1H), 2.61-3.00 (м, 6H), 3.42-3.59 (м, 1H), 4.32-4.79 (м, 2H), 5.40-5.57 (м, 1H), 7.15-7.28 (м, 4H), 7.48-7.74 (м, 1H), 8.32-8.65 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6 , 25°C): δ 13.4, 13.5, 14.0, 20.0, 20.2, 22.1, 22.4, 22.8, 28.7, 29.0, 31.3, 32.2, 32.5, 36.9, 37.0-37.3 (м), 37.8, 50.1, 50.2, 50.6, 50.9-52.0 (м), 53.1, 53.2, 67.3, 67.7, 69.1-69.8 (м), 70.2, 70.5, 71.3, 71.9, 122.8, 123.2, 125.4, 126.2-126.4 (м), 126.9, 128.1-128.2 (м), 129.0-129.1 (м), 137.2-137.9 (м), 142.4, 143.3, 144.5-144.8 (м), 165.0, 165.3, 169.4, 169.5, 170.1, 170.2, 171.1 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -77.1, -77.9, -78.3, -80.4, -83.6, -83.9 ppm. ИК-СПЕКТР (KBr v, cm^{-1}): 3313 уш.с, (NH), 1760 (CO), 1674 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.1326, найдено 383.1329, $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 765.2578, найдено 765.2578.

(3S)-3-Бензил-6-(трифторметил)-7-окса-1,4,13,14-тетраазабицикло[10.2.1]пентадека-12(15),13-диен-5,8-дион и (3S,17S)-3,17-добензил-6,20-Бис(трифторметил)-7,21-диокса-1,4,13,14,15,18,27,28-октаазатрицикло[24.2.1.112,15]триаконта-12(30),13,26(29),27-тетраен-5,8,19,22-тетраон (31k) 51%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 196^\circ\text{C}$ (разл) (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров или ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ

1.61-2.37 (м, 5H), 2.73-2.98 (м, 3H), 3.36-3.49 (м, 1H), 4.37-4.64 (м, 3H), 6.61-6.72 (м, 1H), 7.22-7.53 (м, 7H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 23.5, 25.0, 33.0, 36.7, 36.8, 50.7, 51.7, 52.0, 123.7, 126.4, 128.2, 128.3, 129.1, 129.3, 137.5, 144.3, 160.3, 171.1 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -73.8, -73.9, -77.6, -79.3 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3326 уш.с, (NH), 1787 (CO), 1623 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ 397.1482, найдено 397.1484, $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_6^+$ [M+H] $^+$ 793.2891, найдено 793.2884.

(8S,Z)-8-Бензил-5-(трифторметил)-11H-4-окса-7-аза-1(4,1)-триазола-2(1,2)-бензенацклононафан-3,6-дион и (14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-5,14-Бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,2)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31l) 97%, желтоватое масло (смесь мономера и димера, несколько диастереомеров или ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 1.23-1.78 (м, 1H), 2.73-3.08 (м, 2H), 3.41-3.82 (м, 1H), 4.15-4.95 (м, 2H), 6.84-7.87 (м, 9H), 7.97-8.89 (м, 1H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3 , 25°C): δ 37.0, 37.1, 50.1, 50.3, 51.6, 53.2, 69.3 (т, $J = 28.9$ Гц), 123.7 (д, $J = 280.6$ Гц), 124.1 (д, $J = 281.6$ Гц), 126.2, 126.5, 128.2-128.3 (м), 128.7, 129.0, 129.1, 132.2, 132.5, 137.3, 137.8, 137.9, 143.2, 158.8, 159.7, 165.2, 167.0 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -79.3, -79.6, -79.8, -80.2 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3352 уш.с, (NH), 1749 (CO), 1683 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3^+$ [M+H] $^+$ 431.1326, найдено 431.1330, $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_6^+$ [M+H] $^+$ 861.2578, найдено 861.2574.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-5,14-Бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,3)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31m) 61%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 198^\circ\text{C}$ (разл) (димер, смесь диастереомеров или ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 2.60-3.14 (м, 2H), 4.14-4.75 (м, 3H), 5.42-5.76 (м, 1H), 7.23-8.04 (м, 8H), 8.33-8.89 (м, 3H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 36.4, 37.0, 37.6, 51.0, 51.4, 53.7, 71.4 (кв, $J = 29.1$ Гц), 121.9 (д, $J = 281.2$ Гц), 124.2, 126.8, 127.5, 128.1-128.3 (м), 128.5-128.7 (м), 129.0-129.4 (м), 129.7-130.1 (м), 131.8, 137.3, 137.5, 144.5-144.9 (м), 160.9-161.2 (м), 164.1, 164.3 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -77.5, -79.2, -81.4, -82.4 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3308 уш.с, (NH), 1787 (CO), 1644 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_6^+$ [M+H] $^+$ 861.2578, найдено 861.2576.

(14Z,104Z,8R,17R)-8,17-добензил-5,14-бис(трифторметил)-11H,101H-4,13-диокса-7,16-диаза-1(4,1),10(1,4)-дитриазола-2,11(1,4)-добензенацклооктадекафан-3,6,12,15-тетраон (31n) 74%, белое твердое вещество, $T_{\text{пл}} = 240^\circ\text{C}$ (разл) (димер, смесь диастереомеров или ротамеров): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 0.84-1.33 (м, 2H), 2.80-3.16 (м, 2H), 4.41-4.79 (м, 2H), 5.72-5.90 (м, 1H), 7.00-7.34 (м, 5H), 7.52-7.74 (м, 2H),

7.92-8.07 (м, 1H), 8.25-9.10 (м, 2H) ppm. ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO- d_6 , 25°C): δ 24.0, 36.7, 36.9, 37.2, 50.5, 51.3, 51.6, 51.9, 121.4 (д, $J = 279.9$ Гц), 124.7, 125.0, 126.1-126.5 (м), 128.2, 128.3, 129.1, 129.3, 130.2-130.6 (м), 135.9-137.6 (м), 144.3-144.5 (м), 161.1, 161.4, 163.1, 163.6 ppm. ^{19}F ЯМР (375 Гц, CDCl_3 , 25°C): -76.0, -76.2, -77.3, -78.1 ppm. ИК-спектр (KBr ν , cm^{-1}): 3301 уш.с, (NH), 1763 (CO), 1639 (CO). ESI-MS (m/z): вычислено для $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_6^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 861.2578, найдено 861.2583.

5. Выводы

1. Показано, что решающую роль, определяющую направление псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги, включающей взаимодействие первичного амина, карбонильного соединения, изоцианида и триметилсиллил азиды в качестве источника азотистоводородной кислоты, оказывают нуклеофильность используемого амина и электрофильность карбонильного соединения. На базе данного превращения разработан одностадийный метод синтеза бистетразольных производных, содержащих в своей структуре фрагмент третичного амина, с выходами до 91%. Показана возможность получения *NH*-бистетразолов, которые являются перспективными лигандами для координационной химии из соответствующих *N*-бензилзамещенных производных.
2. На основе циклических и ациклических кетиминов разработан псевдошестикомпонентный вариант реакции азидо-Уги, который позволяет получать несимметричные бистетразольные производные с выходами до 81%. Показано, что использование 5-7-членных циклических кетиминов позволяет конструировать бистетразольные производные, в структуре которых присутствует фрагмент замещенного пирролидина, пиперидина и азепана.
3. Разработан эффективный метод синтеза фторированных нитроаминов на основе реакции аза-Анри α -перфторалкилзамещенными кетиминами. Продемонстрирован богатый синтетический потенциал полученных соединений и разработаны методы их трансформации во фторсодержащие диамины, аминоксиды, аминокетоны и аминокислоты.
4. На основе реакции Уги и Пассерини разработан синтез пептидомиметиков и депсипептидов, содержащих в структуре ацетиленовый и азидный фрагменты. Показано, что реакция носит общий характер и позволяет получать целевые соединения с высокими выходами. В том числе на базе данного подхода разработан эффективный синтез фторсодержащих пептидомиметиков, а также структур, содержащих фрагмент пролина и пипеколиновой кислоты.
5. Показано, что в зависимости от длины цепочки, разделяющей азидный и ацетиленовый фрагменты, а также ее жесткости, в реакции медь катализируемой макроциклизации линейных продуктов реакции Уги могут образовываться как мономерные (12-, 13-членные), так и димерные (24-, 26-, 28-членные) макроциклы. Выявлено, что ключевую роль в направлении макроциклизации играет структура линейного предшественника и напряженность образующегося продукта, а также наличие в нем жестких фениленовых фрагментов. Установлено, что замена одной из амидной связей сложноэфирной,

присутствие остатков циклических аминокислот, трифторметильной группы, а также природа используемых изоцианидов и карбонильных соединений не оказывают значительного влияния на процесс. Разработан эффективный двухстадийный метод получения триазол содержащих макроциклических пептидомиметиков с размером цикла от 12 до 28 и общим выходом до 97%.

6. Список литературы

- ¹ Ugi I., Dömling A., Hörl W., Multicomponent reactions in organic chemistry // *Endeavour*, Vol. 18, Iss. 3, **1994**, pp. 115-122.
- ² Ghashghaei O., Seghetti F., Lavilla R., Selectivity in multiple multicomponent reactions: types and synthetic applications // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 15, **2019**, pp. 521–534.
- ³ Domling A., Ugi I., The Seven-Component Reaction // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, Vol. 32, Iss. 4, **1993**, pp. 563-564.
- ⁴ Zarganes-Tzitzikas T., Chandgude A. L., Dömling A., Multicomponent Reactions, Union of MCRs and Beyond // *Chem. Rev.*, Vol. 15, 2015, pp. 981-996.
- ⁵ Ganem B., Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design // *Acc. Chem. Res.*, Vol. 42, Iss. 3, **2009**, pp. 463-472.
- ⁶ Mironov M.A., Design of Multi-Component Reactions: From Libraries of Compounds to Libraries of Reactions // *QSAR Comb. Sci.*, Vol., 25, **2006**, pp. 423–431.
- ⁷ Wender P.A., Handy S.T., Wright D.L., Towards the ideal synthesis // *Chem. Ind.*, 1997, pp. 765–769.
- ⁸ Paprocki D., Madej A., Koszelewski D., Brodzka A., Ostaszewski R., Multicomponent Reactions Accelerated by Aqueous Micelles // *Front. Chem.*, Vol. 6, **2018**, Article 502.
- ⁹ Weber L., The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery // *Cur. Med. Chem.*, Vol. 9, **2002**, pp. 2085-2093.
- ¹⁰ Haji M., Multicomponent reactions: A simple and efficient route to heterocyclic phosphonates // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 12, **2016**, pp. 1269–1301.
- ¹¹ Gore R.P., Rajput A.P., A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis // *Drug Invent. Today*, Vol. 5, Iss. 2, **2013**, pp. 148-152.
- ¹² Azad I., Hassan F., Saquib M., Ahmad N., Khan A.R., Al-Sehemi A.G., Nasibullah M., A Critical Review on Advances in the Multicomponent Synthesis of Pyrroles // *Orient. J. Chem.*, Vol. 34, Iss. 4, **2018**, pp. 1670-1700.
- ¹³ Sunderhaus J.D., Martin S.F., Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds // *Chem. Eur. J.*, Vol. 15, **2009**, pp. 1300 – 1308.
- ¹⁴ Váradi A., Palmer T.C., Notis Dardashti R., Majumdar S., Isocyanide-Based Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles // *Molecules*, Vol. 21, **2016**, pp. 19-41.
- ¹⁵ Afshari R., Shaabani A., Materials Functionalization with Multicomponent Reactions: State of the Art // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 20, **2018**, pp. 499–528

-
- ¹⁶ Malinakova H.C., Recent advances in the discovery and design of multicomponent reactions for the generation of small-molecule libraries // *Rep Org Chem*, Vol. 5, **2015**, pp. 75-90.
- ¹⁷ Biggs-Houck J.E, Younai A., Shaw J.T., Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis // *Curr. Opin. Chem. Biol.*, Vol. 14, Iss. 3, **2010**, pp. 371–382.
- ¹⁸ Ruijter E., Scheffelaar R., Orru R.V.A., Multicomponent Reaction Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 50, **2011**, pp. 6234 – 6246.
- ¹⁹ Akritopoulou-Zanze I., Djuric S. W., Recent advances in the development and applications of post-Ugi transformations // *Heterocycles*, Vol. 73, **2007**, pp. 125–147.
- ²⁰ Green N.J., Sherburn M.S., Multi-Bond Forming Processes in Efficient Synthesis // *Aust. J. Chem.*, Vol. 66, **2013**, pp. 267–283
- ²¹ Brauch S., van Berkel S.S., Westermann B., Higher-order multicomponent reactions: beyond four reactants // *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 42, **2013**, pp. 4948-4062.
- ²² Kazemizadeh A.R., Ramazani A., Synthetic Applications of Passerini Reaction // *Curr. Org. Chem.*, Vol. 16, Iss. 4, **2012**, pp. 418-450.
- ²³ Ed. Zhu J., Bienayme H., *Multicomponent Reactions*// Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- ²⁴ Domling A., Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry // *Chem. Rev.*, Vol. 106, Iss. 1, **2006**, pp. 17–89
- ²⁵ van Berkel S.S, Bogels B.G.M., Wijdeven M.A., Westermann B., Rutjes F.P.J.T. Recent Advances in Asymmetric Isocyanide - Based Multicomponent Reactions // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2012, Iss. 19, **2012**, pp. 3543–3559.
- ²⁶ de Graaff C., Ruijter E., Orru R. V. A. Recent developments in asymmetric multicomponent reactions // *Chem. Soc. Rev.*, Vol. 41, Iss. 10, **2012**, pp. 3969–4009.
- ²⁷ Gavaskar D., Raghunathan R., Suresh Babu A.R., An expedient *one-pot* sequential five-component synthesis of highly substituted spiro-pyrrolidine heterocycles // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 55, **2014**, pp. 2217–2220.
- ²⁸ Li M., Gong F.-M., Wen L.-R., Li Z.-R., Expedient Construction of Spiro-Pyrrolidines by an Autocatalytic *One-Pot*, Five-Component, 1,3-Dipolar Cycloaddition of in situ Generated Azomethine Ylides and Olefinic Dipolarophiles // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2011, Iss. 19, **2011**, pp. 3482–3490.
- ²⁹ Wen R., Cen L., Ma Y., Wang J., Zhu S., *One-pot*, five-component 1,3-dipolar cycloaddition: A facile synthesis of spiro-pyrrolidine and spiro-pyrrolizidine derivatives // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 59, Iss. 17, **2018**, pp. 1686–1690.

-
- ³⁰ Liu F.-H., Song Y.-B., Zhai L.-J., Li M., Synthesis of Spiropyrrolidines via Five-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Olefinic Dipolarophiles Generated In Situ Simultaneously // *J. Heterocyclic Chem.*, Vol. 52, **2015**, pp. 322-329.
- ³¹ Kumari S., Khurana H.S.J.M., An efficient green approach for the synthesis of novel triazolyl spirocyclic xindole derivatives via *one-pot* five component protocol using DBU as catalyst in PEG-400 // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 57, Iss. 29, **2016**, pp. 3081-3085.
- ³² Taghizadeh M.J., Javidan A., Keshipour S., Synthesis of new bis-spirooxindolopyrrolizidine(pyrrolidine) derivatives via a pseudo five-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Chem. Heterocycl. Com.*, Vol. 51, Iss. 5, **2015**, pp. 467–471.
- ³³ Dharma Rao G.B., Anjaneyulu B., Kaushik M.P., A facile *one-pot* five-component synthesis of glycoside annulated dihydropyrimidinone derivatives with 1,2,3-triazol linkage via transesterification/Biginelli/click reactions in aqueous medium // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 55, Iss. 1, **2014**, pp. 19-22.
- ³⁴ Chavan P.V., Pandit K.S., Desai U.V., Wadgaonkar P.P., Nawale L., Bhansali S., Sarkar D., Click-chemistry-based multicomponent condensation approach for design and synthesis of spirochromene-tethered 1,2,3-triazoles as potential antitubercular agents // *Res. Chem. Intermed.*, Vol. 43, 2017, pp. 5675 – 5690.
- ³⁵ Chavan P.V., Desai U.V., Wadgaonkar P.P., Tapase S.R., Kodam K.M., Choudhari A., Sarkar D., Click chemistry based multicomponent approach in the synthesis of spirochromenocarbazole tethered 1,2,3-triazoles as potential anticancer agents // *Bioorg. Chem.*, Vol. 85, **2019**, pp. 475-486.
- ³⁶ Dabiri M., Salehi P., Bahramnejad M., Sherafat F., Bararjanian M. Facile and highly efficient procedure for the synthesys of triazolyl methoxyphenyl 1,8-dioxo-decahydroacridines via *one-pot*, pseudo-five-component reaction // *Synth. Commun.*, Vol. 42, **2012**, pp. 3117–3127.
- ³⁷ Wessjohann L.A., Neves Filho R.A.W., Rivera D.G., Ed Nenajdenko V.G. Multiple Multicomponent Reactions with Isocyanides. // Wiley-VCH, Chapter 7, **2012**, pp. 233-262.
- ³⁸ Veiderma M., Chemistry of the isocyanides and their multicomponent reactions, including their libraries – the initiatives of Ivar Ugi // *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, Vol. 56, Iss. 2, **2007**, pp. 98–102.
- ³⁹ Domling A., Ugi I., Multicomponent reactions with isocyanides // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 39, Iss. 18, **2000**, pp. 3168-3210.
- ⁴⁰ Mohammadi A.A., Taheri S., Amini A., Ahdenov R., Synthesis of some new triamide derivatives via Ugi five-component reaction in aqueous solution // *Mol. Div.*, Vol. 22, Iss. 4, **2018**, pp. 999-1006.

-
- ⁴¹ Patel S., Saroglou L., Floyd C.D., Miller A., Whittaker M., Five-Component Synthesis of Marimastat Analogues // *Tetrahedron Lett.*, 39, Iss. 45, **1998**, pp. 8333-8334.
- ⁴² Gesse P., Müller T.J.J., Consecutive Five-component-Ugi-4CR-CAL B-catalyzed Aminolysis Sequence and Concatenation with Transition Metal Catalysis in a *One-pot* Fashion to Substituted Triamides // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2019, Iss. 11, **2019**, pp. 2150-2157.
- ⁴³ Pramitha P., Bahulayan D., Stereoselective synthesis of bio-hybrid amphiphiles of coumarin derivatives by Ugi–Mannich triazole randomization using copper catalyzed alkyne azide click chemistry // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 22, Iss. 7, **2012**, pp. 2598–2603.
- ⁴⁴ Kaluderović G.N., Abbas M., Kautz H.C., Wadaan M.A., Lennicke C., Seliger B., Wessjohann L.A., Methionine and seleno-methionine type peptide and peptoid building blocks synthesized by five-component five-center reactions // *Chem. Commun.*, Vol. 53, Iss. 26, 2017, pp. 3777-3780.
- ⁴⁵ Azizian J., Yadollahzadeh K., Tahermansouri H., Khoei D.C., Delbari A.S., Efficient Synthesis of Urea Derivatives via a Sequential *One-Pot* Nucleophilic Addition/Ugi Five-Component Reaction Under Solvent-Free Conditions // *Synth. Commun.*, Vol. 42, Iss. 14, **2012**, pp. 2110–2120.
- ⁴⁶ Shahvelayati A.S., Esmaeeli Z., Efficient synthesis of S-dipeptidothiouacil derivatives via a *one-pot*, five-component reaction under ionic liquid condition // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 33, Iss. 3, **2012**, pp. 319–325.
- ⁴⁷ Bararjanian M., Balalaie S., Movassagh B., Bijanzadeh H.R., Efficient synthesis of 1,4-disubstituted polyfunctional piperazines via a sequential *one-pot* Ugi/nucleophilic addition five-component reaction // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 51, Iss. 25, **2010**, pp. 3277–3279.
- ⁴⁸ Maghari S., Ramezanpour S., Balalaie S., Darvish F., Rominger F., Bijanzadeh H.R., Synthesis of Functionalized Pseudopeptides through Five-Component Sequential Ugi/Nucleophilic Reaction of N-Substituted 2-Alkynamides with Hydrazides // *J. Org. Chem.*, Vol. 78, Iss. 13, **2013**, pp. 6450-6456.
- ⁴⁹ Simoneau C.A., George E.A., Ganem B., A New Approach to Four- and Five-Component Ugi Condensations Starting from Nitriles // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 47, Iss. 7, **2006**, pp. 1205-1207.
- ⁵⁰ Marcaccini S., Neo A.G., Marcos C.F., Sequential Five-Component Synthesis of Spiropyrrolidinochromanones // *J. Org. Chem.*, Vol. 74, Iss. 17, **2009**, pp. 6888–6890.
- ⁵¹ Kumar S., Mukesh K., Harjai K., Singh V., Synthesis of coumarin based Knoevenagel-Ugi adducts by a sequential *one-pot* five-component reaction and their biological evaluation as anti-bacterial agents // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 60, Iss. 1, 2019, pp. 8–12.

-
- ⁵² Qian W., Wang D., Wang H., Yu P., Liu S., Chen S., *One-pot* synthesis of 3-triazolyl-quinolin-2-(1H)-ones via sequential Ugi-«click»-Knoevenagel condensations // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 59, Iss. 22, **2018**, pp. 2167–2169.
- ⁵³ Ugi I., Demharter A., Hörl W., Schmid T., Ugi Reactions with trifunctional α -Amino Acids, Aldehydes, Isocyanides and Alcohols // *Tetrahedron*, Vol. 52, **1996**, pp.11657–11664.
- ⁵⁴ Ostrovskii V. A., Trifonov R. E., Popova E. A. Medicinal chemistry of tetrazoles // *Rus. Chem. Bul. Int. Ed.*, Vol. 61, Iss. 4, **2012**, pp. 768—780.
- ⁵⁵ Roh J., Vávrová K., Hrabálek A., Synthesis and Functionalization of 5-Substituted Tetrazoles // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2012, Iss. 31, **2012**, pp. 6101-6118.
- ⁵⁶ Maleki A., Sarvary A., Synthesis of tetrazoles via isocyanide-based reactions // *RSC Adv.*, Vol. 5, Iss. 75, **2015**, pp. 60938-60955.
- ⁵⁷ Neochoritis C.G., Zhao T., Dömling A., Tetrazoles via Multicomponent Reactions // *Chem. Rev.*, Vol. 119, Iss. 3, **2019**, pp. 1970–2042.
- ⁵⁸ Chandgude A.L., Narducci D., Kurpiewska K., Kalinowska-Fluscik J., Dömling A., Diastereoselective *one-pot* five-component reaction toward 4-(tetrazole)-1,3-oxazinanes // *RSC Adv.*, Vol. 7, **2017**, pp. 49995–49998.
- ⁵⁹ Nikbakht A., Ramezanpour S., Balalaie S., Rominger F., Efficient and Stereoselective Synthesis of α -Hydrazino Tetrazoles through a Pseudo Five-component Domino Reaction // *Tetrahedron*, Vol. 71, Iss. 38, **2015**, pp. 6790-6795.
- ⁶⁰ Cieplak A.S., Stereochemistry of nucleophilic addition to cyclohexanone. The importance of two-electron stabilizing interactions // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 103, Iss. 15, **1981**, pp. 4540-4552.
- ⁶¹ Basavanag Unnamatla M.V., Islas-Jacome A., Quezada-Soto A., Ramírez-Lopez S.C., Flores-Álamo M., Gamez-Montano R., Multicomponent *One-Pot* Synthesis of 3-Tetrazolyl and 3-Imidazo[1,2-a]pyridin Tetrazolo[1,5-a]quinolines // *J. Org. Chem.*, Vol. 81, Iss. 21, **2016**, pp. 10576–10583.
- ⁶² Googol F., Rahmati A., Synthesis of a new series of multifunctional dialkyl 2-(1-(alkylamino)-1,3-dioxo-3-phenylpropan-2-yl)malonates as low molecular weight supramolecular organogelators using five-component reaction // *Tetrahedron*, Vol. 74, Iss. 2, **2018**, pp. 240-252.
- ⁶³ Kenarkoohi T., Rahmati A., Synthesis of malonamide pseudo-peptidic compounds using a pseudo five-component reaction and evaluation of their gelation properties // *J. Mol. Liq.*, Vol. 276, **2019**, pp. 714–720.

-
- ⁶⁴ Teimouri M.B., Akbari-Moghaddam P., An efficient *one-pot* method for the synthesis of novel ferroceneetriamide conjugates via pseudo five-component reaction // *Tetrahedron*, Vol. 67, Iss. 33, **2011**, pp. 5928-5934.
- ⁶⁵ Teimouri M.B., Akbari-Moghaddam P., Golbaghi G., Pseudo-Five-Component Reaction between 3-Formylchromones, Meldrum's Acid, Isocyanides and Primary Arylamines: Diversity-Oriented Synthesis of Novel Chromone-Containing Peptidomimetics // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 13, Iss. 6, **2011**, pp. 659–666.
- ⁶⁶ Rahmati A., Kenarkoobi T., Ahmadi-Varzaneh M., Synthesis of novel series of malonamides derivatives via a five-component reaction // *Mol. Div.*, Vol. 17, Iss. 3, **2013**, pp 619–625.
- ⁶⁷ Rahmati A., Ahmadi S., Ahmadi-Varzaneh M., *One-pot* synthesis of 1,2,4,5-tetrahydro-2,4-dioxobenzo[b][1,4]diazepine and malonamide derivatives using multi-component reactions // *Tetrahedron*, Vol. 70, Iss. 50, **2014**, pp. 9512-9521.
- ⁶⁸ Mokhtari T.S., Amrollahi M.A., Sheikhsosseini E., Sheibani H., Isocyanide-Based Multi-Component Reactions: *One-Pot* Catalyst-Free Synthesis of Carboxamides // *ChemistrySelect*, Vol. 3, Iss. 45, **2018**, pp. 12813– 12815.
- ⁶⁹ Adib M., Sheikhi E., Haghshenas P., Rajai-Daryasarei S., Bijanzadeh H.R., Zhu L.-G., A highly diastereoselective five-component synthesis of 1-(alkylimino)-5,5-dicyano-3a-aryloctahydro-3-oxacyclobuta[cd]pentalene-1a,2,5a,5b(2H,3aH)-tetracarboxylates // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 55, Iss. 36, **2014**, pp. 4983–4986.
- ⁷⁰ Keshipour S., Shaabani S., Shaabani A., A novel *one-pot* pseudo five-component isocyanide-based reaction: synthesis of 2,6-bis(alkylamino)-benzofuro[5,6-b]furan-4,8-dione derivatives // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 53, Iss. 52, **2012**, pp. 7085–7087.
- ⁷¹ Sadabad H.R., Bazgir A., Eskandari M., Ghahremanzadeh R., Pseudo five-component reaction of isocyanides, dialkyl acetylenedicarboxylates, and 2,3-dichloronaphthalene-1,4-dione: a highly diastereoselective synthesis of novel dispiro[furan-2,10-naphthalene-40,200-furan] derivatives // *Monatsh. Chem.*, Vol.145, Iss. 11, **2014**, pp 1851–1855.
- ⁷² Terzidis M.A., Zarganes-Tzitzikas T., Tsimenidis C., Stephanidou-Stephanatou J., Tsoleridis C.A., Kostakis G.E., *One-Pot* Five-Component Synthesis of Spirocyclopenta[b]chromene Derivatives and Their Acid-Catalyzed Rearrangement // *J. Org. Chem.*, Vol. 77, Iss. 20, **2012**, pp. 9018–9028.
- ⁷³ Shaabani A., Ghadari R., Sarvary A., Rezayan A.H., Synthesis of Highly Functionalized Bis(4H-chromene) and 4H-Benzo[g]chromene Derivatives via an Isocyanide-Based Pseudo-Five-Component Reaction // *J. Org. Chem.*, Vol. 74, Iss. 11, **2009**, pp. 4372–4374.

-
- ⁷⁴ Faraz S.M., Rahmati A., Mirkhani V., A *One-Pot* Isocyanide-Based Five-Component Reaction: Synthesis of Highly Functionalized N-Cyclohexyl-2-(2,4-Dioxo-2,3,4,5 Tetrahydro-1H-Benzo[b][1,5]Diazepin-3-yl)-2-Phenylacetamides // *Synth. Commun.*, Vol. 47, Iss. 6, **2017**, pp. 557-565.
- ⁷⁵ Shaabani A., Rezayan A.H., Keshipour S., Sarvary A., Ng S.W., A Novel *One-Pot* Three-(*in Situ* Five-)Component Condensation Reaction: An Unexpected Approach for the Synthesis of Tetrahydro-2,4-dioxo-1H-benzo[b][1,5]diazepine-3-yl-2-methylpropanamide Derivatives // *Org. Lett.*, Vol. 11, Iss. 15, **2009**, pp. 3342-3345.
- ⁷⁶ Tranquillini M.E., Cassara P.G., Corsi M., Curotto G., Donati D., Finizia G., Pentassuglia G., Polinelli S., Tarzia G., Ursini A., van Amsterdam F.T.V., Novel 1,5 - Benzodiazepines as CCK - B Ligands. Effect of Aryl - Carbamic Substituents at the C - 3 Position Together with Halogen Substitution on the Benzo - Fused Ring // *Arch. Pharm.*, Vol. 330, Iss. 11, **1997**, pp. 353-357.
- ⁷⁷ Zhao P., Wu X., Geng X., Wang C., Wu Y.-D., Wu A.-X., Iodine-promoted five-component reaction using fragment assembly strategy to construct dihydrooxepines // *Tetrahedron*, Vol. 74, Iss. 32, **2018**, pp. 4323-4330.
- ⁷⁸ Spence J.T.J., George J.H., Biomimetic Total Synthesis of ent-Penilactone A and Penilactone B // *Org. Lett.*, Vol. 15, Iss. 15, **2013**, pp. 3891-3893.
- ⁷⁹ Ramesh R., Meignanasundar D., Lalitha A., An Organocatalytic Novel Synthesis of Polyfunctionalized Bis-2,5-dihydrofuran-3-carboxylates via Domino-MCR Strategy // *ChemistrySelect*, Vol. 2, Iss. 31, **2017**, pp. 10210 –10214.
- ⁸⁰ Li Y., Xue Z., Ye W., Liu J., Yao J., Wang C., *One-Pot* Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Piperidines from Substituted β -Nitrostyrenes, Meldrum's Acid, Aromatic Aldehydes, and Ammonium Acetate // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 16, Iss. 3, **2014**, pp. 113–119.
- ⁸¹ Yao J., Zhou L., Tan C., Wang C., *One-pot* synthesis of densely functionalized cyclic β -aminoesters containing four stereocenters, based on a Et₃N-promoted pseudo five-component reaction // *Mol. Div.*, Vol. 19, Iss. 1, **2015**, pp 43–53.
- ⁸² Zhang X.-X., Wan Y., Pang L.-L., Wang H.-Y., Zhao L.-L., Wang C., Hang S.Y., Liu G. X., Chen L.-F., Wu H., Silica Sulfuric Acid-Catalyzed Five-component Efficient Synthesis of Five-Substituted Tetrahydropyridines // *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 51, Iss. 2, **2014**, pp. 442-449.
- ⁸³ Basyouni W.M., El-Bayouki K.A.M., Tohamy W.M., Abbas S.Y., Silica Sulfuric Acid: An Efficient, Reusable, Heterogeneous Catalyst for the *One-Pot*, Five-Component Synthesis of Highly Functionalized Piperidine Derivatives // *Synth. Commun.*, Vol., 45, Iss. 9, **2015**, pp. 1073-1081.

-
- ⁸⁴ Sarkate A., Sangshetti J.N., Dharbale N.B., Sarkate A.P., Shinde D.B., Sulfamic acid catalyzes five component reaction for efficient and *one-pot* synthesis of densely functionalized tetrahydropyridine scaffold // *J. Chil. Chem. Soc.* Vol. 60, Iss. 1, **2015**, pp. 2832-2836.
- ⁸⁵ Kangania M., Hazeria N., Yazdani-Elah-Abadib A., Maghsoodlou M.-T., Lactic Acid: An Efficient and Green Catalyst for the *One-Pot* Five-Components Synthesis of Highly Substituted Piperidines // *Polycycl. Aromat. Comp.*, Vol. 38, Iss. 4, **2016**, pp. 322-328.
- ⁸⁶ Sajadikhah S.S., Maghsoodlou M.T., N. Hazeri, Habibi-Khorassani S.M., Willis A.C., *One-pot* five-component synthesis of highly functionalized piperidines using oxalic acid dihydrate as a homogenous catalyst // *Chin. Chem. Lett.*, Vol. 23, Iss. 5, **2012**, pp. 569–572.
- ⁸⁷ Zarei M., Sajadikhah S.S., Green and facile synthesis of dihydropyrrol-2-ones and highly substituted piperidines using ethylenediammonium diformate (EDDF) as a reusable catalyst // *Res. Chem. Intermediat.*, Vol. 42, Iss. 9, **2016**, pp 7005–7016.
- ⁸⁸ Ramesh R., Maheswari S., Arivazhagan M., Malecki J.G., Lalitha A., Cyanuric chloride catalyzed metal-free mild protocol for the synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 58, Iss. 40, **2017**, pp. 3905–3909.
- ⁸⁹ Khan A.T., Khan Md.M., Bannuru K.K.R., Iodine catalyzed *one-pot* five-component reactions for direct synthesis of densely functionalized piperidines // *Tetrahedron*, Vol. 66, Iss. 39, **2010**, pp. 7762-7772.
- ⁹⁰ Javidan A., Ziarati A., Safaei-Ghomi J., Simultaneous sonication assistance for the synthesis of tetrahydropyridines and its efficient catalyst ZrP₂O₇ nanoparticles // *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 21, Iss. 3, **2014**, pp. 1150–1154.
- ⁹¹ Clarke P.A., Zaytzev A.V., Whitwood A.C., Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of highly functionalized piperidines: a five-component condensation // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 48, Iss. 30, **2007**, pp. 5209–5212.
- ⁹² Asadi B., Landarani-Isfahani A., Mohammadpoor-Baltork I., Tangestaninejad S., Moghadam M., Mirkhani V., Rudbari H.A., Diastereoselective Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Tetrahydropyridines Catalyzed by Bi(III) Immobilized on Triazine Dendrimer Stabilized Magnetic Nanoparticles // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 19, Iss. 6, **2017**, pp. 356-364.
- ⁹³ Lashkari M., Maghsoodlou M.T., Hazeri N., Habibi-Khorassani S.M., Sajadikhah S.S., Doostmohamadi R., Synthesis of Highly Functionalized Piperidines via *One-Pot*, Five-Component Reactions in the Presence of Acetic Acid Solvent // *Synth. Commun.*, Vol. 43, Iss. 5, **2013**, pp. 635–644.

-
- ⁹⁴ Sobhani-Nasab A., Ziarati A., Rahimi-Nasrabadi M., Ganjali M.R., Badiei A., Five-component domino synthesis of tetrahydropyridines using hexagonal $\text{PbCr}_x\text{Fe}_{12-x}\text{O}_{19}$ as efficient magnetic nanocatalyst // *Res. Chem. Intermediat.*, Vol. 43, Iss. 11, **2017**, pp 6155–6165.
- ⁹⁵ Parikh N., Roy S.R., Seth K., Kumar A., Chakraborti A.K., ‘On-Water’ Multicomponent Reaction for the Diastereoselective Synthesis of Functionalized Tetrahydropyridines and Mechanistic Insight // *Synthesis*, Vol. 48, Iss. 4, **2016**, pp. 547–556.
- ⁹⁶ Shi F., Tan W., Zhu R.-Y., Xing G.-J., Tu S.-J., Catalytic Asymmetric Five-Component Tandem Reaction: Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Densely Functionalized Tetrahydropyridines with Biological Importance // *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 355, Iss. 8, **2013**, pp. 1605-1622.
- ⁹⁷ Paul V., Raja A., Perumal S., A tandem multi-component synthesis of 5,7-diaryl-5,6,7,8-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]thiazin-2(3H)-ones // *Tetrahedron*, Vol. 62, Iss. 20, **2006**, pp. 4892-4899.
- ⁹⁸ Jiang H.-F., Li J.-H., Chen Z.-W., L-Proline-catalyzed five-component domino reaction leading to multifunctionalized 1,2,3,4-tetrahydropyridines // *Tetrahedron*, Vol. 66, Iss. 51., **2010**, pp. 9721-9728.
- ⁹⁹ Sengupta A., Maity S., Mondal A., Ghosh P., Rudra S., Mukhopadhyay C., Pseudo five component reaction towards densely functionalized spiro[indole-3,2'-pyrrole] by picric acid, an efficient syn-diastereoselective catalyst: insight into the diastereoselection on $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--C}(\text{sp}^3)$ axial conformation // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 17, Iss. 5, **2019**, pp. 1254-1265.
- ¹⁰⁰ Muthusaravanan S., Perumal S., Almansour A.I., Facile catalyst-free pseudo five-component domino reactions in the expedient synthesis of 5-aryl-1,3-diarylhexahydropyrimidines // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 53, Iss. 9, **2012**, pp. 1144–1148.
- ¹⁰¹ Olyaei A., Abforushha E.S., Khoeiniha R., Simple and Efficient Synthesis of Novel bis-Betti Bases via a *One-Pot* Pseudo-Five-Component Reaction // *Lett. Org. Chem.*, Vol. 14, Iss. 2, **2017**, pp. 103-108.
- ¹⁰² Shafiee M., Khosropour A.R., Mohammadpoor-Baltork I., Moghadam M., Tangestaninejad S., Mirkhani V., An efficient, expeditious, and diastereoselective *one-pot* pseudo-five-component reaction for the synthesis of new bis-Betti bases under catalyst-free conditions // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 53, Iss. 24, **2012**, pp. 3086–3090.
- ¹⁰³ Foroughifar N., Mobinikhaledi A., Moghanian H., Ebrahimi S., Fard M.A.B., A Novel Efficient Four- and Five-Component, *One-Pot* Synthesis of 4-Semicarbazonoalkyl-2-Naphthols // *Synlett*, Vol. 6, **2008**, pp 821–826.

-
- ¹⁰⁴ Soleimani E., Ghorbani S., Taran M., Sarvary A., Synthesis of 4,40-(arylmethylene)bis(3-methyl-1H-pyrazol-5-ol) derivatives in water // *C. R. Chim.*, Vol. 15, Iss. 11-12, **2012**, pp. 955–961.
- ¹⁰⁵ Hasaninejed A., Kazerooni M.R., Zare A., Room temperature, catalyst-free, *one-pot* pseudo five-component synthesis of 4,4-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ols) under ultrasonic irradiation // *ACS Sustainable Chem. Eng.*, Vol. 1, Iss. 6, **2013**, pp. 679-684.
- ¹⁰⁶ Gouda M.A., Al-Balawi M.M.M., Abu-Hashem A.A., *One-pot* pseudo five component synthesis and antioxidant evaluation of 4,4'-(aryl-methylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol) // *Eur. J. Chem.*, Vol. 7, Iss. 3, **2016**, pp. 363-367.
- ¹⁰⁷ Yang C., Liu P.-Z, Xu D.-Z., A Green and Efficient *One-Pot* Pseudo-Five-Component Reaction for Synthesis of Bis(pyrazol-5-ol) Derivatives via Tandem Cyclocondensation-Knoevenagel–Michael Reaction // *ChemistrySelect*, Vol. 2, Iss. 3, **2017**, pp.1232 – 1236.
- ¹⁰⁸. Moosavi-Zare A.R, Zolfigol M.A., Noroozizadeh E., Khaledian O., Shaghasemi B.S., Cyclocondensation-Knoevenagel–Michael Domino reaction of phenyl hydrazine, acetoacetate derivatives and aryl aldehydes over acetic acid functionalized ionic liquid // *Res. Chem. Intermediat.*, Vol. 42, Iss. 5, **2016**, pp 4759–4772.
- ¹⁰⁹ Khazaei A., Abbasia F., Moosavi-Zare A.R., Tandem cyclocondensation-Knoevenagel–Michael reaction of phenyl hydrazine, acetoacetate derivatives and arylaldehydes // *New J. Chem.*, Vol. 38, Iss. 11, **2014**, pp. 5287-5292.
- ¹¹⁰ Abshirini Z., Zare A., Efficient pseudo five-component synthesis of 4,4'-(arylmethylene)-bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol) derivatives promoted by a novel ionic liquid catalyst // *Z. Naturforsch. B*, Vol. 73, Iss. 3-4, **2018**, pp. 191–195.
- ¹¹¹ Banerjee D., Karmakar R., Kayal U., Maiti G., *One-pot* efficient pseudo-five-components synthesis of 4,40-(arylmethylene)bis(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ols) at room temperature assisted by K_2CO_3 // *Synth. Commun.*, Vol. 47, Iss. 10, **2017**, pp. 1006–1012.
- ¹¹² Safaei-Ghomi J., Khojastehbakht-Koopaei B., Zahedi S., Copper chromite nanoparticles as an efficient and recyclable catalyst for facile synthesis of 4,4'-(arylmethanediyl)bis(3-methyl-1H-pyrazol-5-ol) derivatives // *Chem. Heterocycl. Com.*, Vol. 51, Iss. 1, **2015**, pp. 34–38.
- ¹¹³ Safaei-Ghomi J., Khojastehbakht-Koopaei B., Shahbazi-Alavi H., Pseudo five-component process for the synthesis of 4,4'-(arylmethylene)bis(3-methyl-1H-pyrazol-5-ol) derivatives using $ZnAl_2O_4$ nanoparticles in aqueous media // *RSC Adv.*, Vol. 4, Iss. 86, **2014**, pp. 46106-46113.
- ¹¹⁴ Safaei-Ghomi J., Asgari-Keirabadi M., Khojastehbakht-Koopaei B., Shahbazi-Alavi H., Multicomponent synthesis of C-tethered bispyrazol-5-ols using CeO_2 nanoparticles as an efficient and green catalyst // *Res. Chem. Intermediat.*, Vol. 42, Iss. 2, **2016**, pp 827–837.

-
- ¹¹⁵ Heravi M.R.P., Naghilou M., Effective preparation of 5,5'-(arylmethylene)bis(4-hydroxythiazole-2(3H)-one) in an aqueous fluoroalcohol solvent system under ultrasound irradiation at room Temperature // *Chin. Chem. Lett.*, Vol. 28, Iss. 5, **2017**, pp. 1039-1043.
- ¹¹⁶ Rezvanian A., Heravi M.M., Shaabani Z., Tajbakhsh M., Five-component synthesis of dihydropyridines based on diketene // *Tetrahedron*, Vol. 73, Iss. 15, 2017, pp. 2009-2013.
- ¹¹⁷ Rezvanian A., Alinaghian F., Heravi M.M., Metal-Free Assemblage of Four C-N and Two C-C Bonds via a Cascade Five Component Diastereoselective Synthesis of Pyrido[1,2-a]Pyrimidines // *ChemistrySelect*, Vol. 3, Iss. 41, **2018**, pp. 11565– 11568.
- ¹¹⁸ Sarkar S., Das D.K., Khan A.T., Sodium-Hydroxide-Mediated Synthesis of Highly Functionalized [1,6]-Naphthyridines in a *One-Pot* Pseudo Five-Component Reaction // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2013, Iss. 30, **2013**, pp. 6823-6830.
- ¹¹⁹ Heravi M.M., Daraie M., A Novel and Efficient Five-Component Synthesis of Pyrazole Based Pyrido[2,3-d]pyrimidine-diones in Water: A Triply Green Synthesis // *Molecules*, Vol. 21, Iss. 4, **2016**, pp. 441-423.
- ¹²⁰ Govindaraju S., Tabassum S., Khan R.-R., Pasha M.A., Meglumine catalyzed *one-pot* green synthesis of novel 4,4,7-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-amines // *Chin. Chem. Lett.*, Vol. 28, Iss. 2, **2017**, pp. 437-441.
- ¹²¹ Talaei B., Heravi M.M., Oskooie H.A., Rezvanian A., An Approach to the Diastereoselective Synthesis of Cyclohexane- 1,3-dicarboxamide Derivatives via a Pseudo Five-Component Reaction Based on Diketene // *Synlett*, Vol. 29, Iss. 2, **2018**, pp. 225–229,
- ¹²² Mobinikhaledi A., Bodaghifard M.A., Asadbegi S., A novel four- and pseudo-five-component reaction: unexpected efficient *one-pot* synthesis of 4H-thiopyran derivatives // *Mol. Div.*, Vol. 20, Iss. 2, **2016**, pp 461–468.
- ¹²³ Asadbegi S., Mobinikhaledi A., Bodaghifard M.A., Mechanistic study on a novel pseudo-five-component synthesis of 4H-thiopyrans // *Phosphorus Sulfur*, Vol. 192, Iss. 5, **2017**, pp. 526-529.
- ¹²⁴ Liu H., Sun Q., Zhou Z., Liu J., Yang J., Wang C., *One-pot* synthesis of ollysubstituted 2-piperidinones from aromatic aldehydes, nitromethane, ammonium acetate, and dialkyl malonates *Monatsh. Chem.*, Vol. 144, Iss. 7, **2013**, pp. 1031–1041.
- ¹²⁵ Hosseini H., Bayad M., Synthesis of 5-amino-N0-(9H-fluoren-9-ylidene)-8-nitro-7-aryl-1,2,3,7-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine-6-carbohydrazide derivatives based on heterocyclic ketene amins // *RSC Adv.*, Vol. 8, **2018**, pp. 41218-41225.

-
- ¹²⁶ Safaei-Ghomi J., Ziarati A., Tamimi M., A Novel Method for the *One-pot* Five-component Synthesis of Highly Functionalized Pyranopyrazoles Catalyzed by CuI Nanoparticles // *Acta Chim. Slov.*, Vol. 60, Iss. 2, **2013**, pp. 403–410.
- ¹²⁷ Lu Z., Xiao J., Wang D., Li Y., An Efficient *One-Pot* Five-Component Tandem Sequential Approach for the Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives via Suzuki Coupling and Multicomponent Reaction // *Asian J. Org. Chem.*, Vol. 4, Iss. 5, **2015**, pp. 487-492.
- ¹²⁸ Kale A., Chennapuram M., Bingi C., Nanubolub J.B., Atmakur K., *One-pot* oxidative N-S bond formation to access 2-Sulfenylimine Chromenes // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 14, Iss. 2, **2016**, pp. 582-589.
- ¹²⁹ Karimi A.R., Eslami C., Mono- and Bis-2-amino-4H-pyrans: Alum Catalyzed Three- or Pseudo Five-Component Reaction of 4-Hydroxycoumarin, Malononitrile and Aldehydes // *Lett. Org. Chem.*, Vol. 8, Iss. 2, **2011**, pp. 150-154.
- ¹³⁰ Karimi A.R., Abadi R.D., Dalirnasab Z., Synthesis of mono- and bis-spiro-2-amino-4H-pyrans catalyzed by S-alkyl O-hydrogen sulfothioate functionalized silica-coated magnetic nanoparticles under ultrasound irradiation // *Res. Chem. Intermediat.*, Vol. 41, Iss. 10, **2015**, pp 7427–7435.
- ¹³¹ Salaria M., Hassanabadi A., Mosslemin M.H., Green synthesis of trans-2-(4-chlorobenzoyl)-5-hydroxy-3-(aryl)-2,3-dihydrobenzofuran-4,7-diones // *J. Chem. Res.*, Vol. 41, Iss. 5, **2017**, pp. 271–274.
- ¹³² Hajimohammadi M., AIHMS as an efficient catalyst for the synthesis of chromenes derivatives // *Iranian J. Cat.*, Vol. 6, Iss. 2, **2016**, pp. 107-112.
- ¹³³ Nematpoura M., Abedi E., An efficient synthesis of novel sulfonyl[3.3.3]heteropropellanes from sulfonylacetamidines and ninhydrin-malononitrile adduct // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 38, Iss. 3, **2017**, pp. 229-235.
- ¹³⁴ Tangeti V.S., Babu K.R., Prasad G.V.S., Ramu T., Rao C.V., Green chemical multicomponent approach for the synthesis of C₃-pyranopyrazole-substituted coumarins // *J. Iranian Chem. Soc.*, Vol. 15, Iss. 4, 2018, pp 823–829.
- ¹³⁵ Alizadeh A., Saberi V., Mokhtari J., A Simple *One-Pot* Procedure for the Synthesis of 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridines via Pseudo Five-Component Reactions Catalyzed by Molecular Iodine // *Synlett*, Vol. 24, Iss. 14, **2013**, pp. 1825–1829.
- ¹³⁶ Jin G., Zhao J., Han J., Zhu S., Zhang J., Iodine-promoted imino-Diels–Alder reaction of fluorinated imine with enol ether: synthesis of 2-perfluorophenyl tetrahydroquinoline derivatives // *Tetrahedron*, Vol. 66, Iss. 4, **2010**, pp. 913-917.

-
- ¹³⁷ Alizadeh A., Ghanbaripour R., Chemoselective Route for Synthesis of N-Aryl-3-oxochromeno[2,3-c]-pyrazole-2(3H)-carbothioamide Derivatives // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 97, Iss. 6, **2014**, pp. 895-899.
- ¹³⁸ Yazdani-Elah-Abadia A., Mohebatb R., Lashkari M., Nano-Fe₃O₄-Promoted Five-Component Domino Reactions for the Green Synthesis of Novel Benzo[a]phthalazino[2,3:1,2]pyrazolo[3,4-c]phenazines in PEG-400 as an Efficient Eco-Friendly Reaction Medium // *Polycycl. Aromat. Comp.*, **2017**.
- ¹³⁹ Bhuyan D., Sarmah M.M., Dommaraju Y., Prajapati D., Microwave-promoted efficient synthesis of spiroindenotetrahydropyridine derivatives via a catalyst- and solvent-free pseudo *one-pot* five-component tandem Knoevenagel/aza-Diels–Alder reaction // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 55, Iss. 37, **2014**, pp. 5133-5136.
- ¹⁴⁰ Alizadeh A., Noaparast Z., Sabahno H., Zohreh N., *One-Pot*, Pseudo-Five-Component Synthesis of Bis[2-(arylimino)-1,3-thiazolidin-4-ones] // *Helv. Chim. Acta*, Vol. 93, Iss. 7, **2010**, pp. 1401-1406.
- ¹⁴¹ Mohammadi A.A., Tahery S., Askari S., *One-pot* five-component reaction for synthesis of some novel bis-dihydroquinazolinone derivatives // *Arkivoc*, Vol. 5, **2014**, pp. 310-318.
- ¹⁴² Sivaguru P., Parameswaran K., Lalitha A., Antioxidant, anticancer and electrochemical redox properties of new bis(2,3-dihydroquinazolin-4(1H)-one) derivatives // *Mol. Div.* Vol. 21, Iss. 3, **2017**, pp 611–620.
- ¹⁴³ Mohammadi A.A., Taheri S., Askari S., Ahdenov R., KAl(SO₄)₂·12H₂O(Alum): An Efficient Catalyst for the Synthesis of Novel bis[spiro(quinazoline-oxindole)] Derivatives Via *One-Pot* Pseudo Five-Component Reactions // *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 52, Iss. 6, **2015**, pp. 1871-1875.
- ¹⁴⁴ Alizadeh A., Hosseinpour R., Rostamnia S., Reaction between 1,n-Diamines, Diketene, and Dibenzoylacetylene in the Presence of Triphenylphosphine: *One-Pot*, Pseudo-Five-Component Synthesis of Bisfuramides // *Synthesis*, Vol. 23, **2008**, pp 3742–3744.
- ¹⁴⁵ Safaei-Ghomi J., Nazemzadeh S.H., Shahbazi-Alavi H., Nano-colloidal silica-tethered polyhedral oligomeric silsesquioxanes with eight branches of 3-aminopropyltriethoxysilane as high-performance catalyst for the preparation of bis-thiazolidinones under ultrasonic conditions *Z. Naturforsch.B*, Vol. 72, Iss. 12, **2017**, pp. 927–935.
- ¹⁴⁶ Safaei-Ghomi J., Nazemzadeh S.H., Shahbazi-Alavi H., Nano-CdZr₄(PO₄)₆ as a reusable and robust catalyst for the synthesis of bis-thiazolidinones by a multicomponent reaction of aldehydes, ethylenediamine and thioglycolic acid // *J. Sulfur Chem.*, Vol. 38, Iss. 2, **2017**, pp. 195-205.

-
- ¹⁴⁷ Leonardi M., Villacampa M., Menéndez J.C., High-speed vibration-milling-promoted synthesis of symmetrical frameworks containing two or three pyrrole units // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 13, **2017**, pp. 1957–1962.
- ¹⁴⁸ Mahmoodi N.O., Shoja S., Tabatabaeian K., Sharifzadeh B., Ultrasound-promoted *one-pot* five-components synthesis of biologically active novel bis((6-alkyl or phenyl-2-phenylpyrimidine-4-yl) oxy)alkane or methyl benzene derivatives // *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 23, **2015**, pp. 31-36.
- ¹⁴⁹ Masoudi M., Anary-Abbasinejad M., Efficient synthesis of terpyrrole derivatives by a pseudo-five-component reaction between pyrrole, β -enaminocarbonyls and arylglyoxals // *J. Chem. Res.*, Vol. 39, **2015**, pp. 145–147.
- ¹⁵⁰ Teiber M., Müller T.J.J., Rapid consecutive three-component coupling-Fiesselmann synthesis of luminescent 2,4-disubstituted thiophenes and oligothiophenes // *Chem. Commun.*, Vol. 48, Iss. 15, **2012**, pp. 2080–2082.
- ¹⁵¹ Teiber M., Giebeler S., Lessing T., Müller T.J.J., Efficient pseudo-five-component coupling-Fiesselmann synthesis of luminescent oligothiophenes and their modification // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 11, Iss. 21, **2013**, pp. 3541-3552.
- ¹⁵² Urselmann D., Antovic D., Müller T.J.J., Pseudo five-component synthesis of 2,5-di(hetero)arylthiophenes via a *one-pot* Sonogashira–Glaser cyclization sequence // *Beilstein J. Org. Chem.* Vol. 7, **2011**, pp. 1499–1503.
- ¹⁵³ Klukas F., Perkampus J., Urselmann D., Müller T.J.J. Pseudo Five-Component Synthesis of 3-(Hetero)arylmethyl-2,5-di(hetero)-aryl-Substituted Thiophenes via Sonogashira–Glaser Cyclization Sequence // *Synthesis*, Vol. 46, Iss. 24, **2014**, pp. 3415–3422.
- ¹⁵⁴ Freeman F., Hengyao L., Qingbei Z., Reactions of Arylmethanethiols with 1,4-Disubstituted 1,3-Butadiynes // *J. Org. Chem.*, Vol. 59, Iss. 15, **1994**, pp. 4350-4354.
- ¹⁵⁵ Klukas F., Grunwald A., Menschel F., Müller T.J.J., Rapid pseudo five-component synthesis of intensively blue luminescent 2,5-di(hetero)arylfurans via a Sonogashira–Glaser cyclization sequence // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 10, **2014**, pp. 672–679.
- ¹⁵⁶ Gers-Panther C.F., Fischer H., Nordmann J., Seiler T., Behnke T., Würth C., Frank W., Resch-Genger U., Müller T.J.J., Four- and Five-component Syntheses and Photophysical Properties of Emission Solvatochromic 3-Aminovinylquinoxalines. // *J. Org. Chem.*, Vol. 82, Iss. 1, **2017**, pp. 567-578.
- ¹⁵⁷ Bonfield E.R., Li C.-J., Efficient ruthenium and copper cocatalyzed five-component coupling to form dipropargyl amines under mild conditions in water // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 5, Iss. 3, **2007**, pp. 435–437.

-
- ¹⁵⁸ Sharma N., Sharma U.K., Mishra N.M., Van der Eycken E.V., Copper-Catalyzed Diversity-Oriented Three- and Five-Component Synthesis of Mono- and Dipropargylic Amines via Coupling of Alkynes, α -Amino Esters and Aldehydes // *Adv. Synth. Catal.*, Vol. 356, Iss. 5, **2014**, pp. 1029 – 1037.
- ¹⁵⁹ Madaan C., Saraf S., Priyadarshani G., Reddy P.P., Guchhait S.K., Kunwar A. C., Sridhar B., *One-Pot*, Three-Step Copper-Catalyzed Five-/Four-Component Reaction Constructs Polysubstituted Oxa(Thia)zolidin-2-imines // *Synlett*, Vol. 23, Iss. 13, **2012**, pp. 1955–1959.
- ¹⁶⁰ Grigg R., Akkarasamiyo S., Chuanopparat N., Elboray E.E., Aly M.F., Abbas-Temirek H.H., Kongkathip B., Kongkathip N., Stereoselective Pd(0) catalysed five component cascade synthesis of complex Z,Z-bisallylamines // *Chem. Commun.*, Vol. 49, Iss. 20, **2013**, pp. 2007—2009.
- ¹⁶¹ Grigg R., Ruhul M., Sarkar A., Thayaparan A., Sridharan V., Fishwick C.W.G., Pd(0) catalyzed three–five-component C-2-aryllallylation of active methylene heterocycles: pyrazolones, oxazolones, isoxazolones and N,N'-dimethylbarbituric acid // *Tetrahedron*, Vol. 63, Iss. 30, **2007**, pp. 7213–7228.
- ¹⁶² Zheng S., Zhong S., Chen Z., Chen W., Zhu Q., Efficient Synthesis of a Series of Novel Octahydroquinazoline-5-Ones via a Simple on-Water Urea-Catalyzed Chemoselective Five-Component Reaction // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 18, Iss. 8, **2016**, pp. 475-481.
- ¹⁶³ Zhu Q., Huang L., Chen Z., Zheng S., Lv L., Zhu Z., Cao D., Jiang H., Liu S., A New Series of C-6 Unsubstituted Tetrahydropyrimidines: Convenient *One-Pot* Chemoselective Synthesis, Aggregation-Induced and Size-Independent Emission Characteristics // *Chem. Eur. J.*, Vol. 19, Iss. 4, **2013**, pp. 1268 – 1280.
- ¹⁶⁴ Roe C., Hobbs H., Stockman R.A., *One-Pot* Synthesis of Chiral Nonracemic Amines // *J. Org. Chem.*, Vol. 76, Iss. 22, **2011**, pp. 9452–9459.
- ¹⁶⁵ Pick R., Bauer M., Kazmaier U., Hebach C., Ammonia in Ugi Reactions – Four-Component versus Six-Component Couplings // *Synlett*, Vol. 5, **2005**, pp 757–760.21.
- ¹⁶⁶ Portlock D.E., Ostaszewski R., Naskarc D., West L., A tandem Petasis–Ugi multi component condensation reaction: solution phase synthesis of six dimensional libraries // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 44, Iss. 3, 2003, pp. 603–605.
- ¹⁶⁷ Heublein N., Moore J.S., Smith C.D., Jensen K.F., Investigation of Petasis and Ugi reactions in series in an automated microreactor system // *RSC Adv.*, Vol. 4, Iss. 109, **2014**, pp. 63627-63631.

-
- ¹⁶⁸ Portlock D.E., Naskar D., West L., Ostaszewskic R., Chen J.J., Твердое вещество-phase synthesis of five-dimensional libraries via a tandem Petasis–Ugi multi-component condensation reaction // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 44, Iss. 27, **2003**, pp. 5121–5124.
- ¹⁶⁹ Shaabani A., Hooshmand S.E., Diversity-oriented catalyst-free synthesis of pseudopeptides containing rhodanine scaffolds via a *one-pot* sequential isocyanide-based six-component reactions in water using ultrasound irradiation // *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 40, **2018**, pp. 84-90.
- ¹⁷⁰ Bararjanian M., Balalaie S., Rominger F., Movassagh B., Bijanzadeh H.R., Six-Component Reactions for the Stereoselective Synthesis of 3-Arylidene-2-oxindoles via Sequential *One-Pot* Ugi/Heck Carbocyclization/Sonogashira/Nucleophilic Addition // *J. Org. Chem.*, Vol. 75, Iss. 9, **2010**, pp. 2806–2812.
- ¹⁷¹ Shaabani S., Shaabani A., Ng S.W., *One-Pot* Synthesis of Coumarin-3-carboxamides Containing a Triazole Ring via an Isocyanide-Based Six-Component Reaction // *ACS Comb. Sci.*, Vol. 16, Iss. 4, **2014**, pp. 176–183.
- ¹⁷² Ramezanzpour S., Balalaie S., Rominger F., Stereoselective synthesis of tetrazolo-spiroquinazolinone derivatives through *one-pot* pseudo six-component reaction // *Tetrahedron*, Vol. 72, Iss. 41, **2016**, pp. 6409-6414.
- ¹⁷³ Ugi I.K., Ebert B., Horl W., Formation of 1,10-iminodicarboxylic acid derivatives, 2,6-diketopiperazine and dibenzodiazocine-2,6-dione by variations of multicomponent reactions // *Chemosphere*, Vol. 43, **2001**, pp. 75-81.
- ¹⁷⁴ Paravidino M., Scheffelaar R., Schmitz R.F., de Kanter F.J.J., Groen M.B., Ruijter E., Orru R.V.A., A Flexible Six-Component Reaction To Access Constrained Depsipeptides Based on a Dihydropyridinone Core // *J. Org. Chem.*, Vol. 72, Iss. 26, **2007**, pp. 10239-10242.
- ¹⁷⁵ Al-Tel T.H., Al-Qawasmeh R.A., Voelter W., Rapid Assembly of Polyfunctional Structures Using a *One-Pot* Five- and Six-Component Sequential Groebke–Blackburn/Ugi/Passerini Process // *Eur. J. Org. Chem.* Vol. 2010, Iss. 29, **2010**, pp. 5586–5593.
- ¹⁷⁶ Wessjohann L. A., Rivera D. G., Vercillo O. E., Multiple Multicomponent Macrocyclizations (MiBs): A Strategic Development Toward Macrocycle Diversity// *Chem. Rev.* Vol. 109, **2009**, pp. 796–814.
- ¹⁷⁷ Rivera D. G., Wessjohann L. A., Architectural Chemistry: Synthesis of Topologically Diverse Macromulticycles by Sequential Multiple Multicomponent Macrocyclizations // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 131, **2009**, pp. 3721–3732.
- ¹⁷⁸ Wessjohann L. A., Ruijter E., Macrocycles rapidly produced by multiple multicomponent reactions including bifunctional building blocks (MiBs) *Mol. Diversity*, Vol. 9, **2005**, pp. 159–169.

-
- ¹⁷⁹ Wessjohann L. A., Rivera D. G., León F., Freezing Imine Exchange in Dynamic Combinatorial Libraries with Ugi Reactions: Versatile Access to Templated Macrocycles // *Org. Lett.*, Vol. 9, **2007**, pp. 4733–4736.
- ¹⁸⁰ Wessjohann L. A., Kreye O., Rivera D. G., One-Pot Assembly of Amino Acid Bridged Hybrid Macromulticyclic Cages through Multiple Multicomponent Macrocyclizations // *Angew. Chem., Int. Ed.*, Vol. 56, **2017**, pp. 3501–3505.
- ¹⁸¹ Wei H.-L., Yan Z.-Y., Niu Y.-N., Li G.-Q., Yong-Min Liang New Light on an Old Story: Facile and Efficient Synthesis of 1,3-Diaryl-5-spirohexahydropyrimidines via a Six-Molecule, Three-Component Mannich-Type Reaction // *J. Org. Chem.*, Vol. 72, Iss. 22, **2007**, pp. 8600–8603.
- ¹⁸² Khatun R., Biswas S., Ghosh S., Islam Sk.M., Polymer-anchored [Fe(III)Azo] complex: An efficient reusable catalyst for oxidative bromination and multi-components reaction for the synthesis of spiro piperidine derivatives // *J. Organomet. Chem.*, Vol. 858, **2018**, pp. 37–46.
- ¹⁸³ Rezvanian A., Babashah M., Synthesis of Spiropyrazolines via a Pseudo-Six Component Reaction // *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 56, Iss. 4, **2019**, pp. 1362–1368.
- ¹⁸⁴ Bonfield E.R., Li C.-J., Efficient Preparation of the Isoindoline Framework via a Six Component, Tandem Double A³-Coupling and [2+2+2] Cycloaddition Reaction // *Adv. Synth. Catal.* Vol. 350, Iss. 3, **2008**, pp. 370–374.
- ¹⁸⁵ Jiang B., Wang X., Shi F., Tu S.-J., Ai T., Ballew A., Li G., Microwave Enabled Umpulung Mechanism Based Rapid and Efficient Four- and Six-Component Domino Formations of 2-(20-Azaaryl)imidazoles and anti-1,2-Diarylethylbenzamides // *J. Org. Chem.*, Vol. 74, Iss. 24, **2009**, pp. 9486–9489.
- ¹⁸⁶ Dömling A., Herdtweck E., Ugi I., MCR V: the Seven Component Reaction // *Acta Chem. Scand.*, Vol. 52, **1998**, pp. 107–113.
- ¹⁸⁷ Mohammadi A.A., Taheri S., Sadr A.S., Ghaderi P., Ahdenov R., Synthesis and molecular docking studies of some new tetra-amide derivatives as new inhibitors of Maltase-Glucoamylase *J. Mol. Struct.*, Vol. 1180, **2019**, pp. 556–563.
- ¹⁸⁸ Brauch S., Gabriela L., Westermann B., Seven-component reactions by sequential chemoselective Ugi–Mumm/Ugi–Smiles reactions // *Chem. Commun.*, Vol. 46, Iss. 19, **2010**, pp. 3387–3389.
- ¹⁸⁹ Madhavachary R., Wang Q., Domling A., With unprotected amino acids to tetrazolo peptidomimetics // *Chem. Commun.*, Vol. 53, **2017**, pp. 8549–8552.

-
- ¹⁹⁰ Cárdenas-Galindo L.E., Islas-Jácome A., Colmenero-Martínez K.M., Martínez-Richa A., Gámez-Montaño R., Synthesis of Novel bis-1,5-Disubstituted-1H-Tetrazoles by an Efficient Catalyst-Free Ugi-Azide Repetitive Process // *Molecules*, Vol. 20, Iss. 1, **2015**, pp. 1519-1526.
- ¹⁹¹ Alizadeh A., Rostamnia S., Zhu L.-G., A novel pseudo-seven-component biastereoselective synthesis of λ^5 -phosphanylidene bis(2,5-dioxotetrahydro-1H-pyrrole-3-carboxylates) via binucleophilic systems // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 51, Iss. 36, **2010**, pp. 4750–4754.
- ¹⁹² Parvizi J., Mahmoodi N.O., Pirbasti F.G., Sequential *one-pot* multicomponent synthesis of bis-aminothiazols and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities // *J. Chin. Chem. Soc.*, Vol. 66, Iss. 3, **2019**, pp. 316-324.
- ¹⁹³ Mojikhalifeha S., Hasaninejad A., Highly Efficient, Catalyst-free, *One-pot*, Pseudo Seven-Component Synthesis of Novel Poly Substituted Pyrazolyl-1,2-Diazepine Derivatives // *Org. Chem. Front.*, Vol. 5, Iss. 9, **2018**, pp. 1516-1521.
- ¹⁹⁴ Almesâker A., Scott J.L., Spiccia L., Strauss C.R., *One-pot* synthesis of tripodal tris(2-aminoethyl)amine derivatives from seven molecular components // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 50, Iss. 16, **2009**, pp. 1847–1850.
- ¹⁹⁵ Gültekin Z., Elborayb E.E., Alyb M.F., Abbas-Temirekb H.H., Shepherd H.J., Grigg R., Participation of Compact Planar 1,3,5-Tri(buta-2,3-dien-1-yl)-1,3,5-triazinane- 2,4,6-trione in Pd(0) Catalyzed Seven Component Cascade Reactions Delivers Novel Tunable Molecular Architecture // *Tetrahedron*, Vol. 70, Iss. 33, **2014**, pp. 4934-4941.
- ¹⁹⁶ Leon F., Rivera D. G., Wessjohann L. A., Multiple Multicomponent Macrocyclizations Including Bifunctional Building Blocks (MiBs) Based on Staudinger and Passerini Three-Component Reactions // *J. Org. Chem.* Vol. 73, **2008**, pp. 1762–1767.
- ¹⁹⁷ Salahi S., Hazeri N., Maghsoodlou M.T., Lashkari M., Torbati N.A., Garcia-Granda S., Torre-Fernandez L., Salicylic acid as an efficient catalyst for the diastereoselective synthesis of dispirohydroquinolines via a *one-pot* domino eight-component reaction // *J. Chil. Chem. Soc.*, Vol. 63, Iss. 4, **2018**, pp. 4159-4164.
- ¹⁹⁸ Salahi S., Maghsoodlou M.T., Hazeri N., Lashkari M., Garcia-Granda S., Torre-Fernandez L., An efficient green synthesis of dispirohydroquinolines via a diastereoselective *one-pot* eight-component reaction // *Chin. J. Catal.*, Vol. 36, Iss. 7, **2015**, pp. 1023–1028.
- ¹⁹⁹ Salahi S., Maghsoodlou M.T., Hazeri N., Lashkari M., Torbatia N.A., Kazemian M.A., García-Granda S., Torre-Fernández L., Brønsted acidic ionic liquid catalyzed synthesis of poly-substituted hydroquinolines through diastereoselective, *one-pot* and pseudo-eightcomponent reaction // *J. Saudi Chem. Soc.*, Vol. 20, Iss. 3, **2016**, pp. 349-356.

-
- ²⁰⁰ Hazeri N., Lashkari M., García-Granda S., Torre-Fernández L., Novel Synthesis, Molecular Structure, and Theoretical Studies of Dispiro Compounds via Pseudo-eightcomponent Reaction // *Aust. J. Chem.*, Vol. 67, Iss. 11, **2014**, pp. 1656–1665.
- ²⁰¹ Elders N., van der Born D., Hendrickx L.J.D., Timmer B.J.J., Krause A., Janssen E., de Kanter F.J.J., Ruijter E., Orru R.V.A., The Efficient *One-Pot* Reaction of up to Eight Components by the Union of Multicomponent Reactions // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 48, Iss. 32, **2009**, pp. 5856–5859.
- ²⁰² Shaabani A., Mahyari M., Seyyedhamzeh M., Keshipour S., Ng S.W., A *one-pot* pseudo nine-component isocyanide-based reaction: synthesis of a new class of zinc 1,5-disubstituted 1H-tetrazol-5-yl coordination complexes // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 52, Iss. 34, **2011**, pp. 4388–4391.
- ²⁰³ Li Y., Miao J., Liang Y., Chen Z., Zhang Z., Liang F., Transition Metal Acetate Promoted Syntheses of Some New N-Heterocycles by Multicomponent Reactions // *J. Heterocycl. Chem.*, Vol. 54, Iss. 1, **2017**, pp. 531-538.
- ²⁰⁴ Nielsen A.T, Nissan R.A., Chafii A.P., Polyazapolycyclics by Condensation of Aldehydes with Amines. 3. Formation of 2,4,6,8-Tetrabenzyl-2,4,6,8-tetraazabicyclo[3.3.0]octanes from Formaldehyde, Glyoxal, and Benzylamines // *J. Org. Chem.*, Vol. 57, **1992**, pp. 6766-6759.
- ²⁰⁵ Nair U.R., Sivabalan R., Gore G.M., Geetha M., Asthana S.N., Singh H. Hexanitrohexaazaisowurtzitane (CL-20) and CL-20-Based Formulations // *Combustion, Explosion, and Shock Waves*, Vol. 41, Iss. 2, **2005**, pp. 121–132.
- ²⁰⁶ Ananikov V.P., Khemchyan L.L., Ivanova Yu.V., Bukhtiyarov V.I., Sorokin A.M., Prosvirin I.P., Vatsadze S.Z., Medved'ko A.V., Nuriev V.N., Dilman A.D., Levin V.V., Koptyug I.V., Kovtunov K.V., Zhivonitko V.V., Likholobov V.A., Romanenko A.V., Simonov P.A., Nenajdenko V.G., Shmatova O.I., Muzalevskiy V.M., Nechaev M.S., Asachenko A.F., Morozov O.S., Dzhevakov P.B., Osipov S.N., Vorobyeva D.V., Topchiy M.A., Zotova M.A., Ponomarenko S.A., Borshchev O.V., Luponosov Yu.N., Rempel A.A., Valeeva A.A., Stakheev A.Yu., Turova O.V., Mashkovsky I.S., Sysolyatin S.V., Malykhin V.V., Bukhtiyarova G.A., Terent'ev A.O., Krylov I.B. Development of new methods in modern selective organic synthesis: preparation of functionalized molecules with atomic precision // *Russ.Chem. Rev.*, Vol. 83, Iss. 10, **2014**, pp. 885–985.
- ²⁰⁷ Sysolyatin S.V., Sakovich G.V., Surmachev V.N. Methods for the synthesis of polycyclic nitramines // *Russ.Chem. Rev.*, Vol. 76, Iss. 7, **2007**, pp. 673–680.

-
- ²⁰⁸ Sysolyatin S.V., Lobanova A.A., Chernikova Yu.T., Sakovich G.V. Methods of synthesis and properties of hexanitrohexaazaisowurtzitane // *Russ.Chem. Rev.*, Vol. **74**, Iss. 8, **2005**, pp. 757–764.
- ²⁰⁹ Brunsveld, L., Folmer, B.J.B., Meijer, E.W., Sijbesma, R.P. Supramolecular polymers // *Chem., Rev.*, Vol. 101, Iss. 12, **2001**, pp. 4071-4097.
- ²¹⁰ Dudkin S.V., Makarova E.A., Lukyanets E.A., Synthesis of chlorins, bacteriochlorins and their tetraaza analogues // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 85, Iss. 7, **2016**, pp. 700–730.
- ²¹¹ Golubchikov O.A., Berezin B.D., Applied Aspects of the Chemistry of the Porphyrins // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 55, Iss. 8, **1986**, pp. 768–785.
- ²¹² Bogatskii A.V., Zhilina Z.I., Sterically Hindered Porphyrins // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 51, Iss. 6, **1982**, pp. 592–604.
- ²¹³ Rothemund P., A New Porphyrin Synthesis. // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 58, Iss. 4, **1936**, pp. 625–627.
- ²¹⁴ Rothemund, P. Formation of porphyrins from pyrrole and aldehydes // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 57, Iss. 10, **1935**, pp. 2010–2011.
- ²¹⁵ Petit A., Loupy A., Maiuardb P., Momenteaub M., Microwave Irradiation in Dry Media: A New and Easy Method for Synthesis of Tetrapyrrolic Compounds // *Synth. Commun.*, Vol. 22, Iss. 8, **1992**, pp. 1137–1142.
- ²¹⁶ Drain C.M., Gong X., Synthesis of meso substituted porphyrins in air without solvents or catalysts // *Chem. Commun.*, Vol. 21, **1997**, pp. 2117–2118.
- ²¹⁷ Aviv, I., Gross, Z., Corrole-based applications // *Chem. Commun.*, Vol. 20, **2007**, pp. 1987-1999.
- ²¹⁸ Melent'eva T.A., The Structure and Reactivity of Octadehydrocorrins and Corroles // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 52, Iss. 7, **1983**, pp. 641–661.
- ²¹⁹ Koszarna B., Gryko D.T., // Efficient Synthesis of meso-Substituted Corroles in a H₂O–MeOH Mixture // *J. Org. Chem.*, Vol. 71, Iss. 10, **2006**, pp. 3707–3717.
- ²²⁰ Dubinina T.V., Tomilova L.G., Zefirov N.S., Synthesis of phthalocyanines with an extended system of π -electron conjugation // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 82, Iss. 9, **2013**, pp. 865–895.
- ²²¹ Tolbin A.Yu., Tomilova L.G., Zefirov N.S., Non-symmetrically substituted phthalocyanines: synthesis and structure modification // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 76, Iss. 7, **2007**, 681–692
- ²²² Sakamoto K., Ohno-Okumura E., Syntheses and Functional Properties of Phthalocyanines // *Materials*, Vol. 2, Iss. 3, **2009**, 1127–1179.
- ²²³ Wenz G., Han B.-H., Müller A., Cyclodextrin rotaxanes and polyrotaxanes // *Chem. Rev.*, Vol. 106, Iss. 3, **2006**, pp. 782-817.

-
- ²²⁴ Panova I.G., Topchieva I.N., Rotaxanes and polyrotaxanes. Their synthesis and the supramolecular devices based on them // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 70, Iss. 1, **2001**, pp. 23–44.
- ²²⁵ Ikuta D., Hirata Y., Wakamori S., Shimada H., Tomabechi Y., Kawasaki Y., Ikeuchi K., Hagimori T., Matsumoto S., Yamada H., Conformationally supple glucose monomers enable synthesis of the smallest cyclodextrins // *Science*, Vol. 364, Iss. 6441, **2019**, pp. 674-677.
- ²²⁶ Jin Z., Ed. Cyclodextrins. Preparation and Application in Industry // *Japan*, **2018**, pp. 292.
- ²²⁷ Böhmer V., Calixarenes, Macrocycles with (Almost) Unlimited Possibilities // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 34, Iss. 7, **1995**, pp. 713-745.
- ²²⁸ Del Valle E.M.M., Cyclodextrins and their uses: A review // *Process Biochem.*, Vol. 39, Iss. 9, **2004**, pp. 1033-1046.
- ²²⁹ Gutsche C.D., In *Calixarenes Revisited*, Monographs in supramolecular chemistry // Stoddart J.F., Ed., The Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., **1998**.
- ²³⁰ Stewart D.R., Gutsche, C.D., Isolation, Characterization, and Conformational Characteristics of *p*-tert-Butylcalix[9–20]arenes¹ // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol 121, Iss. 17, **1999**, pp. 4136–4146.
- ²³¹ Lagona J., Mukhopadhyay P., Chakrabarti S., Isaacs L., The cucurbit[n]uril family // *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 44, Iss. 31, **2005**, pp. 4844-4870.
- ²³² Lee J.W., Samal S., Selvapalam N., Kim H.-J., Kim K., Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry // *Acc. Chem. Res.*, Vol. 36, Iss. 8, **2003**, pp. 621-630.
- ²³³ Gerasko O.A., Samsonenko D.G., Fedin V.P., Supramolecular chemistry of cucurbiturils // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 71 Iss. 9, **2002**, pp. 741–760.
- ²³⁴ Freemar W.A., Mock W.L., Shih N.Y. Cucurbituril // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 103, Iss. 24, **1981**, pp. 7367–7368.
- ²³⁵ Butlerow A., Über einige Derivate des Jodmethylens // *Ann. Chem. Pharm.*, Vol. 111, Iss. 2, **1859**, pp. 242–252.
- ²³⁶ Bachmann W.E., Sheehan J.C., A New Method of Preparing the High Explosive RDX // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 71, Iss. 5, **1949**, pp.1842–1845.
- ²³⁷ Christinat N., Scopelliti R., Severin K., Multicomponent Assembly of Boron-Based Dendritic Nanostructures // *J. Org. Chem.*, Vol. 72, **2007**, pp. 2192–2200.
- ²³⁸ Lutz J.-F., Ouchi M., Liu D.R., Sawamoto M., Sequence-Controlled Polymers // *Science*, Vol. 341, Iss. 6146, **2013**, 1238149.
- ²³⁹ Theato P., Ed. *Multi-Component and Sequential Reactions in Polymer Synthesis* // 269 *Advances in Polymer Science*, Springer Switzerland 2015, pp. 205.

-
- ²⁴⁰ Chan C.Y.K., Tseng N.W., Lam J.W.Y., Liu J., Kwok R.T.K., Tang B.Z., Construction of Functional Macromolecules with Well-Defined Structures by Indium-Catalyzed Three-Component Polycoupling of Alkynes, Aldehydes, and Amines // *Macromolecules*, Vol. 46, **2013**, pp. 3246–3256.
- ²⁴¹ Liu Y., Gao M., Lam J.W.Y., Hu R., Tang B.Z., Copper-Catalyzed Polycoupling of Diynes, Primary Amines, and Aldehydes: A New One-Pot Multicomponent Polymerization Tool to Functional Polymers // *Macromolecules*, Vol. 47, **2014**, pp. 4908–4919.
- ²⁴² Kim H., Choi T.L., Preparation of a Library of Poly(N-sulfonylimidates) by Cu-Catalyzed Multicomponent Polymerization // *ACS Macro Lett*, Vol. 3, **2014**, pp. 791–794.
- ²⁴³ Crescenzi V., Francescangeli A., Capitani D., Mannina L., Renier D., Bellini D., Hyaluronan networking via Ugi's condensation using lysine as cross-linker diamine // *Carbohydr. Polym.*, Vol. 53, Iss. 3, **2003**, pp. 311–316.
- ²⁴⁴ Bu H., Kjøniksen A.-L., Knudsen K.D., Nystrom B., Rheological and structural properties of aqueous alginate during gelation via the Ugi multicomponent condensation reaction // *Biomacromolecules*, Vol. 5, Iss. 4, **2004**, pp. 1470–1479.
- ²⁴⁵ Yang L., Zhang Z., Cheng B., You Y., Wu D., Hong C., Two tandem multicomponent reactions for the synthesis of sequence-defined polymers // *Sci. China Chem.*, Vol. 58, Iss. 11, **2015**, pp. 1734–1740.
- ²⁴⁶ Toure B.B., Hall D.G., Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies // *Chem. Rev.*, Vol. 109, Iss.9, **2009**, pp. 4439–4486.
- ²⁴⁷ May B.C.H., Abell A.D., α -Methylene tetrazole-based peptidomimetics: synthesis and inhibition of HIV protease // *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* 2002, 172-178.
- ²⁴⁸ Herr R.J., 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods // *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 10, Iss. 2, **2002**, pp. 3379-3393.
- ²⁴⁹ Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Tetrazole - Substituted Five, Six, and Seven - Membered Cyclic Amines Bearing Perfluoroalkyl Groups – Efficient Synthesis by Азидо - Ugi Reaction // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2013, Iss. 28, **2013**, pp. 6397-6403.
- ²⁵⁰ Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Synthesis of Tetrazole-Derived Organocatalysts via Азидо-Ugi Reaction with Cyclic Ketimines // *J. Org. Chem.*, Vol. 78, Iss. 18, **2013**, pp. 9214-9222.
- ²⁵¹ Zarezin D.P., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G., Diastereoselectivity of Азидо-Ugi Reaction with Secondary Amines. Stereoselective Synthesis of Tetrazole Derivatives // *J. Org. Chem.*, Vol. 82, Iss. 12, **2017**, pp. 6100-6107.

-
- ²⁵² Massi M., Stagni S., Ogden M.I., Lanthanoid tetrazole coordination complexes // *Coord. Chem. Rev.*, Vol. 375, **2018**, pp. 164-172.
- ²⁵³ Popova E.A., Trifonov R.E., Ostrovskii V.A., Advances in the synthesis of tetrazoles coordinated to metal ions // *Arkivoc*, Vol. 1, **2012**, pp. 45-65.
- ²⁵⁴ Kutovaya I.V., Zarezin D.P., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Pseudo-Seven-Component Double Azido-Ugi Reaction: an Efficient Synthesis of Bistetrazole Derivatives // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2019, Iss. 24, **2019**, pp. 3908-3915.
- ¹⁹¹ Shmatova O.I., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G., From Cyclic CF₃-ketimines to a Family of Trifluoromethylated Nazlinine and Trypargine Analogues // *Org. Lett.*, Vol. 18, Iss. 18, **2016**, pp. 4494–4497.
- ²⁵⁶ Kutovaya I.V., Zarezin D.P., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Six-Component Azido-Ugi Reaction. From Cyclic Ketimines to Bistetrazole Derived 5-7-Membered Amines // *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, pp. 2675-2681.
- ²⁵⁷ Yale, H.L., The Trifluoromethyl Group in Medical Chemistry // *J. Med. Pharm. Chem.*, Vol. 1, Iss. 2, **1959**, pp. 121–133.
- ²⁵⁸ Zafrani Y., Yeffet D., Sod-Moriah G., Berliner A., Amir D., Marciano D., Gershonov E., Saphier S., Difluoromethyl Bioisostere: Examining the “Lipophilic Hydrogen Bond Donor” Concept *J. Med. Chem.* Vol. 60, Iss. 2, **2017**, pp. 797-804.
- ²⁵⁹ Tseng C.C., Baillie G., Donvito G., Mustafa M.A., Juola S.E., Zanato C., Massarenti C., Dall'Angelo S., Harrison W.T.A., Lichtman A.H., Ross R.A., Zanda M., Greig I.R., The Trifluoromethyl Group as a Bioisosteric Replacement of the Aliphatic Nitro Group in CB₁ Receptor Positive Allosteric Modulators // *J. Med. Chem.*, Vol. 62, Iss. 10, **2019**, pp. 5049-5062.
- ²⁶⁰ Gaikwad P.L., Gandhi P.S., Jagdale D.M., Kadam V.J., The Use of Bioisosterism in Drug Design and Molecular Modification // *Am. J. PharmTech Res.*, Vol. 2, Iss. 4, **2012**; pp. 1-23.
- ²⁶¹ Kaupmees K., Trummal A., Leito I., Basicities of Strong Bases in Water: A Computational Study // *Croat. Chem. Acta*, Vol. 87, Iss. 4, **2014**, pp. 385–395.
- ²⁶² Sigman, M.S., Jacobsen E., Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 120, Iss. 19, **1998**, pp. 4901–4902.
- ²⁶³ Scholl M., Trnka T.M., Morgan J.P.; Grubbs R.H. Increased Ring Closing Metathesis Activity of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with Imidazolin-2-ylidene Ligands // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 40, Iss. 12, **1999**, pp. 2247–2250.
- ²⁶⁴ Xi B.-M., Jiang Z.-Z., Zou J.-W., Ni P.-Z., Chen W.-H., Drug metabolism-based design, synthesis, and bioactivities of 1-(2,6-dimethylphenoxy)-2-(3,4-

dimethoxyphenylethylamino)propane hydrochloride (DDPH) analogs as α_1 -adrenoceptors antagonists // *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 19, Iss. 2, **2011**, pp. 783 – 788.

²⁶⁵ Han B., Liu Q.-P., Li R., Tian X., Discovery of Bifunctional Thiourea/Secondary-Amine Organocatalysts for the Highly Stereoselective Nitro-Mannich Reaction of *a*-Substituted Nitroacetates // *Chem. Eur. J.*, Vol. 14, **2008**, pp. 8094 – 8097.

²⁶⁶ Glaser R., Murmann R. K., Barnes C. L., Why Do Nitroso Compounds Dimerize While Their Oxime Tautomers Do Not? A Structural Study of the Trans-Dimer of 2-Chloro-2-methyl-3-nitrosobutane and Higher Level *ab Initio* Study of Thermodynamic Stabilities and Electronic Structures of Isomers of Diazene Dioxides// *J. Org. Chem.*, Vol. 61, Iss. 3, **1996**, pp. 1047-1058.

²⁶⁷ Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Tkachuk V.M., Melnichenko N.V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with CF₃-ketimines. Efficient approach to trifluoromethylated β -nitroamines, 1,2-diamines, α -aminooximes and imidazolidinones // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2015, Iss. 30, **2015**, pp. 6749-6761

²⁶⁸ Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Tkachuk V.M., Sukach V., Vovk M.V., Nenajdenko V.G., Oxidative Nef reaction of trifluoromethylated 2-nitroalkanamines // *Mend. Commun.*, Vol. 26, Iss. 6, **2016**, pp. 511-512.

²⁶⁹ Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with trifluoropiruvate ketimines // *Mend. Commun.*, Vol. 28, Iss. 2, **2018**, pp. 133-134.

²⁷⁰ Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G. Aza-Henry reaction with perfluoroalkylated cyclic ketimines // *Mend. Commun.*, Vol. 28, Iss. 1, **2018**, pp. 81-82.

²⁷¹ White C.J., Yudin A.K., Contemporary Strategies for Peptide Macrocyclization // *Nat. Chem.* 3, **2011**, pp. 509–524.

²⁷² Yudin A.K., Macrocycles: lessons from the distant past, recent developments, and future directions // *Chem. Sci.* Vol. 6, **2015**, pp. 30–49.

²⁷³ Scully, C.C.G., White C.J., Yudin, A.K., The effect of backbone flexibility on site-selective modification of macrocycles. // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 14, Iss. 43, **2016**, pp. 10230-10237.

²⁷⁴ Dathe M., Nikolenko H., Klose J., Bienert M., Cyclization Increases the Antimicrobial Activity and Selectivity of Arginine- and Tryptophan-Containing Hexapeptides. // *Biochem.*, Vol. 43, Iss. 28, **2004**, pp. 9140-9150.

²⁷⁵ Lee C. L., Lamac H. Y., Li X., Serine/threonine ligation for natural cyclic peptide syntheses. // *Nat. Prod. Rep.*, Vol. 32, **2015**, pp. 1274-1279.

²⁷⁶ Santandrea J., Bedard A.-C., Collins S.K., Cu(I)-Catalyzed Macrocyclic Sonogashira-Type Cross-Coupling // *Org. Lett.* Vol. 16, Iss. 15, **2014**, pp. 3892–3895.

- ²⁷⁷ Appavoo S., Kaji T., Frost J.R., Scully C.C.G., Yudin A.K., Development of endocyclic control elements for peptide macrocycles // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 140, Iss. 28, **2018**, pp. 8763–8770.
- ²⁷⁸ Tsomaia N., Peptide therapeutics: Targeting the undruggable space // *Eur. J. Med. Chem.*, Voll. 94, **2015**, pp. 459-470.
- ²⁷⁹ Nielsen D. S., Shepherd N. E., Xu W., Lucke A.J., Stoermer M.J., Fairlie D.P., Orally Absorbed Cyclic Peptides // *Chem. Rev.*, Vol. 117, Iss. 12, **2017**, pp. 8094–8128.
- ²⁸⁰ Hamada Y., Shioiri T., Recent Progress of the Synthetic Studies of Biologically Active Marine Cyclic Peptides and Depsipeptides // *Chem. Rev.*, Vol. 105, Iss. 12, **2005**, pp. 4441–4482.
- ²⁸¹ Rao A.V.R., Gurjar M.K., Reddy K.L., Rao A.S., Studies directed toward the synthesis of vancomycin and related cyclic peptides // *Chem. Rev.*, Vol. 95, Iss. 6, **1995**, pp. 2135–2167.
- ²⁸² Liao G. P., Abdelraheem E.M.M., Neochoritis C.G., Kurpiewska K., Kalinowska-Tłuścik J., McGowan D.C., Dömling A., Versatile Multicomponent Reaction Macrocycle Synthesis Using α -Isocyano- ω -carboxylic Acids // *Org. Lett.*, Vol. 17, Iss. 20, **2015**, pp. 4980–4983.
- ²⁸³ Cochrane, S.A., Huang Z., Vederas J.C., Investigation of the ring-closing metathesis of peptides in water. // *Org. Biomol. Chem.*, 11, 2013, 630-639.
- ²⁸⁴ Gleeson E.C., Jackson W.R., Robinson A.J., Ring-closing metathesis in peptides // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 57, Iss. 39, **2016**, pp. 4325-4333.
- ²⁸⁵ Blackwell H.E., Sadowsky J.D., Howard R.J., Sampson J.N., Chao J.A., Steinmetz W.E., O'Leary D.J., Grubbs R.H., Ring-Closing Metathesis of Olefinic Peptides: Design, Synthesis, and Structural Characterization of Macrocyclic Helical Peptides // *J. Org. Chem.*, Vol. 66, Iss. 16, **2001**, pp. 5291–5302.
- ²⁸⁶ Gleeson E.C., Jackson W.R., Robinson A.J., Ring closing metathesis of unprotected peptides // *Chem. Commun.*, Iss. 53, **2017**, pp. 9769-9772.
- ²⁸⁷ Zakharova E.A., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Acetylene-azide "click" - macrocyclization of peptides // *Russ. Chem. Rev.*, Vol. 87, Iss. 7, **2018**, pp. 619–635.
- ²⁸⁸ Kaldas S.J., Yudin A.K., Achieving skeletal diversity in peptide macrocycles through the use of heterocyclic grafts // *Chem. Eur. J.*, Vol. 24, **2018**, pp. 7074-7082.
- ²⁸⁹ Akritopoulou-Zanze I., Gracias V., Djuric S.W., A versatile synthesis of fused triazolo derivatives by sequential Ugi/alkyne-azide cycloaddition reactions // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 45, Iss. 46, **2004**, pp. 8439-8441.
- ²⁹⁰ Reddy S.B.V., Majumder N., Rao T.P., Four-Component, *One-Pot* Synthesis of N-Alkyl-4-oxo-3-phenylhexahydro-4H-spiro{[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[2,3-f][1,2,3]triazolo[1,5-

a][1,4]diazepine-9,1'-cyclohexane}-6-carboxamide Derivatives // *Synthesis*, Vol. 46, Iss. 24, **2014**, pp. 3408-3414.

²⁹¹ Salvador C. E., Pieber B., Neu P.M., Torvisco A., Andrade C. K., Kappe O. C., A Sequential Ugi Multicomponent/Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Approach for the Continuous Flow Generation of Cyclic Peptoids // *J. Org. Chem.*, Vol. 80, Iss. 9, **2015**, pp.4590-4602.

²⁹² Samarasimhareddy M., Hemantha H.P., Sureshbabu V.V., A simple protocol for the synthesis of triazole-linked cyclic glycopeptidomimetics: a sequential Ugi-MCR and azide–alkyne cycloaddition approach // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 53, Iss. 24, **2012**, pp. 3104-3107.

²⁹³ Tahoori F., Balalaie S., Sheikhnjad R., Sadjadi M., Bolori P., Design and synthesis of anti-cancer cyclopeptides containing triazole skeleton // *Amino Acids*, Vol. 46, Iss. 4, **2014**, pp. 1033-1046.

²⁹⁴ Chavez-Acevedo L., Miranda L.D., Synthesis of novel tryptamine-based macrocycles using an Ugi 4-CR/microwave assisted click-cycloaddition reaction protocol // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 13, Iss. 15, **2015**, 4408-4412.

²⁹⁵ Bock V.D., Perciaccante R., Jansen T.P., Hiemstra H., van Maarseveen J.H., Click Chemistry as a Route to Cyclic Tetrapeptide Analogues: Synthesis of cyclo-[Pro-Val-ψ(triazole)-Pro-Tyr] // *Org. Lett.*, Vol. 8, Iss. 5, **2006**, pp. 919–922.

²⁹⁶ Nagornova N.S., Rizzo T.R., Boyarkin O.V., Interplay of Intra- and Intermolecular H-Bonding in a Progressively Solvated Macrocyclic Peptide // *Science*, Vol. 336, Iss. 6079, **2012**, pp. 320-323.

²⁹⁷ Mayoral M.J., Bilbao N., González-Rodríguez D., Hydrogen-Bonded Macrocyclic Supramolecular Systems in Solution and on Surfaces // *ChemistryOpen*. Vol. 5, Iss. 1, **2016**, pp. 10–32.

²⁹⁸ Wang L., Coric P., Zhu K., Liu W.-Q., Vidal M., Bouaziz S., Broussy S., Synthesis and characterization of water-soluble macrocyclic peptides stabilizing protein α -turn // *Org. Biomol.*, Vol. 16, Iss. 3, **2018**, pp. 459-471.

²⁹⁹ Zakharova E.A., Kutovaya I.V., Shmatova O.I., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G., Synthesis of Macrocyclic Peptidomimetics via Ugi/Click-Strategy // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 17, Iss. 13, **2019**, pp. 3433-3445.

³⁰⁰ Patil P.C., Luzzio F.A., The intramolecular click reaction using ‘carbocontiguous’ precursors // *Tetrahedron*, Vol. 73, Iss. 29, **2017**, pp. 4206-4213.

³⁰¹ Bogdan A.R., Jerome S.V., Houk K.N., James K., Strained Cyclophane Macrocycles: Impact of Progressive Ring Size Reduction on Synthesis and Structure // *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 134, Iss. 4, **2012**, pp. 2127–2138.

-
- ³⁰² Raj P.J., Bahulayan D., “MCR-Click” synthesis of coumarin-tagged macrocycles with large Stokes shift values and cytotoxicity against human breast cancer cell line MCF-7 // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 58, Iss. 22, **2017**, pp. 2122-2126.
- ³⁰³ Kutovaya I.V., Zakharova E.A., Shmatova O.I., Nenajdenko V.G., Macrocyclic Pseudopeptides Having Proline or Pipecolic Acid Residues. Efficient Synthesis via Ugi-Click Strategy // *Eur. J. Org. Chem.*, Vol. 2019, Iss. 30, **2019**, pp. 4855-4862.
- ³⁰⁴ Kitagakia J., Shic G., Miyauchi S., Murakamia S., Yang Y., Cyclic depsipeptides as potential cancer therapeutics // *Anti-Cancer Drug*, Vol. 26, Iss. 3, **2015**, pp. 259-271.
- ³⁰⁵ Ballard C.E., Yu H., Wang B., Recent developments in depsipeptide research // *Curr. Med. Chem.*, Vol. 9, Iss. 4, **2002**, pp. 471–498.
- ³⁰⁶ Lemmens-Gruber R., Kamyar M.R., Dornetshuber R., Cyclodepsipeptides – potential drugs and lead compounds in the drug development process // *Curr. Med. Chem.*, Vol. 16, Iss. 9, **2009**; pp. 1122–1137.
- ³⁰⁷ Seo C., Yim H.J., Lee H.K., Park S.M., Sohn J.-H., Oh H., Stereocalpin A, a bioactive cyclic depsipeptide from the Antarctic lichen *Stereocaulon alpinum* // *Tetrahedron Lett.*, Vol. 49, Iss. 1, **2008**, pp. 29–31.
- ³⁰⁸ Hashizume H., Iijima K., Yamashita K., Kimura T., Wada S.-I., Sawa R., Igarashi M., Valgamicin C, a novel cyclic depsipeptide containing the unusual amino acid cleonine, and related valgamicins A, T and V produced by *Amycolatopsis* sp. ML1-hF4 // *J. Antibiot.*, **2018**, pp. 1–6.
- ³⁰⁹ Wang D., Song S., Tian Y., Xu Y., Miao Z., Zhang A., Total Synthesis of the Marine Cyclic Depsipeptide Viequeamide A // *J. Nat. Prod.*, Vol. 76, Iss. 5, **2013**, pp. 974-978.
- ³¹⁰ Kaneda M., Sueyoshi K., Teruya T., Ohno H., Fujii N., Oishi S., Total synthesis of odoamide, a novel cyclic depsipeptide, from an Okinawan marine cyanobacterium // *Org. Biomol. Chem.*, Vol. 14, **2016**, pp. 9093-9104.
- ³¹¹ Takusagawa F., The role of cyclic depsipeptide rings in antibiotics // *J. Antibiot.*, Vol. 38, Iss. 11, **1985**, pp. 1596-604.
- ³¹² Cochrane J.R., Yoon D.H., McErlean C.S.P., Jolliffe K.A., A macrolactonization approach to the total synthesis of the antimicrobial cyclic depsipeptide LI-F04a and diastereoisomeric analogues // *Beilstein J. Org. Chem.*, Vol. 8, **2012**, pp. 1344–1351.
- ³¹³ Kazemizadeh A.R., Ramazani A., Synthetic Applications of Passerini Reaction // *Curr. Org. Chem.*, Vol. 16, Iss. 4, **2012**, pp. 418-450.
- ³¹⁴ Betageri R., Zhang Y., Zindell R.M., Kuzmich D., Kirrane T.M., Bentzien J., Cardozo M., Capolino A.J., Fadra T.N., Nelson R.M., Paw Z., Shih D.T., Shih C.K., Zuvella-Jelaska L.,

Nabozny G., Thomson D.S. Trifluoromethyl group as a pharmacophore: effect of replacing a CF₃ group on binding and agonist activity of a glucocorticoid receptor ligand // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 15, Iss. 21, **2005**, pp. 4761-4769.

³¹⁵ Battye T.G.G., Kontogiannis L., Johnson O., Powell H.R., Leslie A.G.W., iMOSFLM: a new graphical interface for diffraction-image processing with MOSFLM // *Acta Cryst.*, D67, **2011**, pp. 271-281.

³¹⁶ Evans P. R., Scaling and assessment of data quality // *Acta Cryst.*, D62, **2006**, pp. 72-82.

³¹⁷ Sheldrick G. M., Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Cryst.*, C71, **2015**, pp. 3-8.