

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ВИСОКИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії
проф. Рябухін Сергій Вікторович
Протокол № _____ засідання кафедри
від “ _____ ” _____ 20__ р.

**СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ТЕТРАМОВОЇ КИСЛОТИ ШЛЯХОМ
ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНОЇ КОНДЕНСАЦІЇ ДІКМАНА**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студентки спеціальності

102 Хімія

ОП «Хімія та наноматеріали»

Королінської Анни Костянтинівни

Науковий керівник

завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н., професор **Рябухін Сергій Вікторович**

Робота виконана на базі НВП ТОВ «Єнамін»

Оцінка захисту роботи

Київ - 2022 р.

АНОТАЦІЯ

. Розроблено ефективний і практичний метод синтезу похідних тетрамової кислоти з недорогих та комерційно доступних аміноестерів з використанням на ключовій стадії реакції внутрішньо молекулярної конденсації Дікмана. Одержані сполуки мають високий практичний потенціал. На їх прикладі були продемонстровані можливі шляхи синтезу відповідних амінів, алкенів та аміноспиртів, які готові до прямого подальшого застосування у проектах дослідження ліків. Отже, цей метод пропонує новий і короткий шлях для синтезу похідних тетрамової кислоти, що можуть мати біологічне значення.

Ключові слова: тетрамова кислота, конденсація Дікмана, гетероцикли, піролідин, амін, дизайн ліків

ANNOTATION

An efficient and practical method for the synthesis of tetramic acid derivatives from inexpensive and easily accessible aminoethers has been developed by usage of intramolecular Dieckmann condensation reaction on key stage. An obtained compounds have a high practical potential. The possible synthesis pathways of conforming amines, alkenes, amino alcohols ready for the direct use in drug discovery projects were shown on their example. Consequently, this method offers a new and short route for the synthesis of tetramic acid derivatives with possible biological significance.

Keywords: tetramic acid, Dieckmann condensation, heterocycles, pyrrolidine, amine, drug design.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Вос₂O - ді-трет-бутилдикарбонат
CDCl₃ - повністю дейтерований хлороформ
DCC - 1,3-дициклогексилкарбодимід
DMSO-d₆/ДМСО - повністю дейтерований диметилсульфоксид
EDC - 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл) карбодимід
GCMS - газова хроматографічна мас-спектрометрія
KO-*t*-Bu - калій трет-бутоксид
LCMS - рідинна хроматографія — мас-спектрометрія
MCRs - мульти-компонентні реакції
NMR/ЯМР - ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
t-BuOH - трет-бутиловий спирт
rt/КТ – кімнатна температура/room temperature
TEA - тріетиламін
THF/ТГФ - тетрагідрофуран
TMS – тетраметилсилан
TMSCl - триметилхлорсилан
Ugi-4CR – чотирьох компонентна реакція Угі
ТШХ - тонкошарова хроматографія

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Тетрамова кислота. Загальні аспекти будови та біологічна активність.....	6
1.2. Синтез піролідин-2,4-діонів. Реакція Дікмана	9
1.3. Гідроліз 3-заміщених піролідин-2,4-діонів	13
РОЗДІЛ 2. ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....	16
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНАЛЬНА ЧАСТИНА.....	23
3.1. Матеріали та методи.....	23
3.2. Синтез.....	23
ВИСНОВКИ.....	30
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	31
ДОДАТКИ.....	34

ВСТУП

Тетрамові кислоти з різноманітними замісниками є важливим класом сполук у медичній хімії. Природні сполуки тетрамової кислоти, які були виділені з різноманітних морських і наземних організмів, привернули значну увагу своєю різноманітною, структурною складністю та багатообіцяючою біологічною активністю.

У даній роботі запропонований ефективний та практичний метод синтезу з найпростіших недорогих та доступних циклічних α -амінокислот за реакцією циклізації Дікмана. Цей спосіб є коротким шляхом для отримання похідних тетрамової кислоти потенційної біологічної значимості та дозволяє синтезувати цільові сполуки з високими виходами.

Також ми продемонстрували, що одержані піролідиндіони можна використати у подальшому синтезі похідних тетрамових кислот. Ці належним чином N-захищені будівельні блоки можуть бути безпосередньо використані в проектах розробки та дослідження ліків.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Тетрамова кислота. Загальні аспекти будови та біологічна активність

Тетрамова кислота (рис.1) – піролідин-2,4-діон – є цікавим об'єктом для дослідження її хімічних властивостей через те, що вона містить кілька структурних елементів для введення різноманітних функціональних замісників.

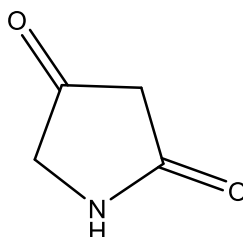


Рисунок 1

У першу чергу, це – кетонне угруповання в положенні 4 молекули та дві активних метиленових ланки у положеннях 3 та 5. Структурні особливості тетрамової кислоти дозволяють синтезувати нові гетероциклічні системи. Цьому факту сприяє здатність кето-групи піролідин-2,4-діону конденсуватися з первинною аміногрупою. Отримані гетероциклічні сполуки можуть володіти біологічною активністю [1].

Похідні тетрамової кислоти являють собою важливий клас нітрогеновмісних гетероциклів з фрагментом піролідин-2,4-діону і також є ключовими структурними мотивами багатьох природних сполук. Завдяки своїй складній структурі та потужній біологічній активності природні тетрамові кислоти привернули велику увагу своїми механізмами біосинтезу, лікувальним потенціалом та можливістю хімічного синтезу у біологічній, хімічній та фармацевтичній сферах [2].

Вторинні метаболіти, що містять мотив тетрамінової кислоти, були виділені з різних наземних і морських видів, таких як бактерії, актинобактерії, ціанобактерії, гриби та губки (рис. 2). Каркас тетрамінової кислоти може бути

модифікований незвичайними і складними замісниками для утворення складних різноманітних хімічних структур з численними стеричними центрами [3, 4].

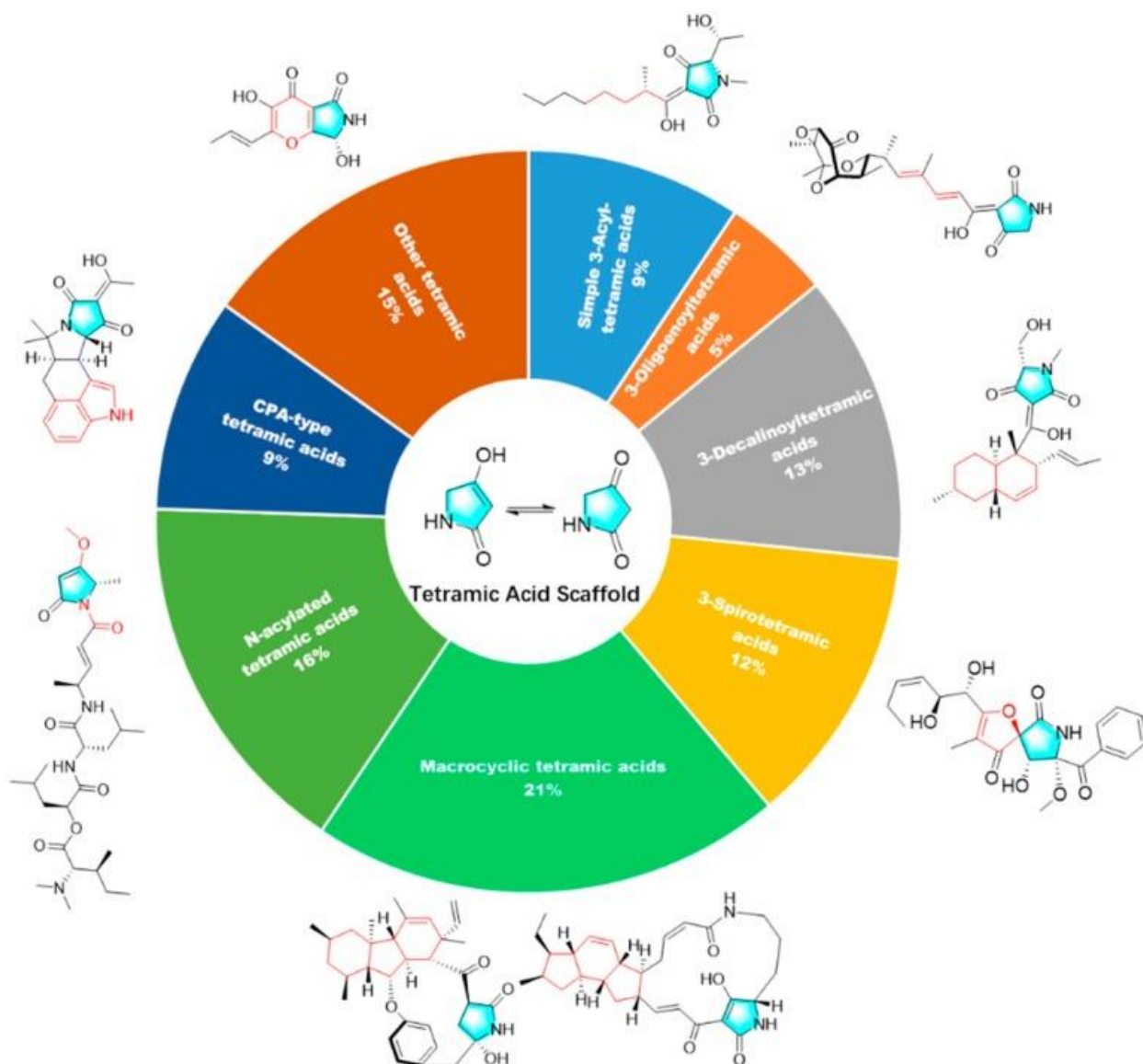


Рисунок 2. Класифікація 277 тетрамінових кислот виділених з морських мікроорганізмів на вісім класів [3]: прості 3-ацил-тетрамінові кислоти, 3-олігоеноїлтетрамінові кислоти, 3-декаліноїлтетрамінові кислоти, 3-спіротетрамінові кислоти, макроциклічні тетрамінові кислоти, N-ацильовані тетрамінові кислоти, тетрамінові кислоти типу α -циклопіазонової кислоти та інші.

Як відомо, структури можуть визначати властивості; таким чином, складні і різноманітні структури з фрагментами тетрамової кислоти призведе до різноманітності їх біоактивності [5].

Цікаво, що все більша кількість продуктів тетрамінової кислоти демонструє вражаючу різноманітність біологічної активності, включаючи протипухлинну [6], антибактеріальну [7], гербіцидну [8], противірусну [9] та лавріцидну дію [10] (рис. 3).

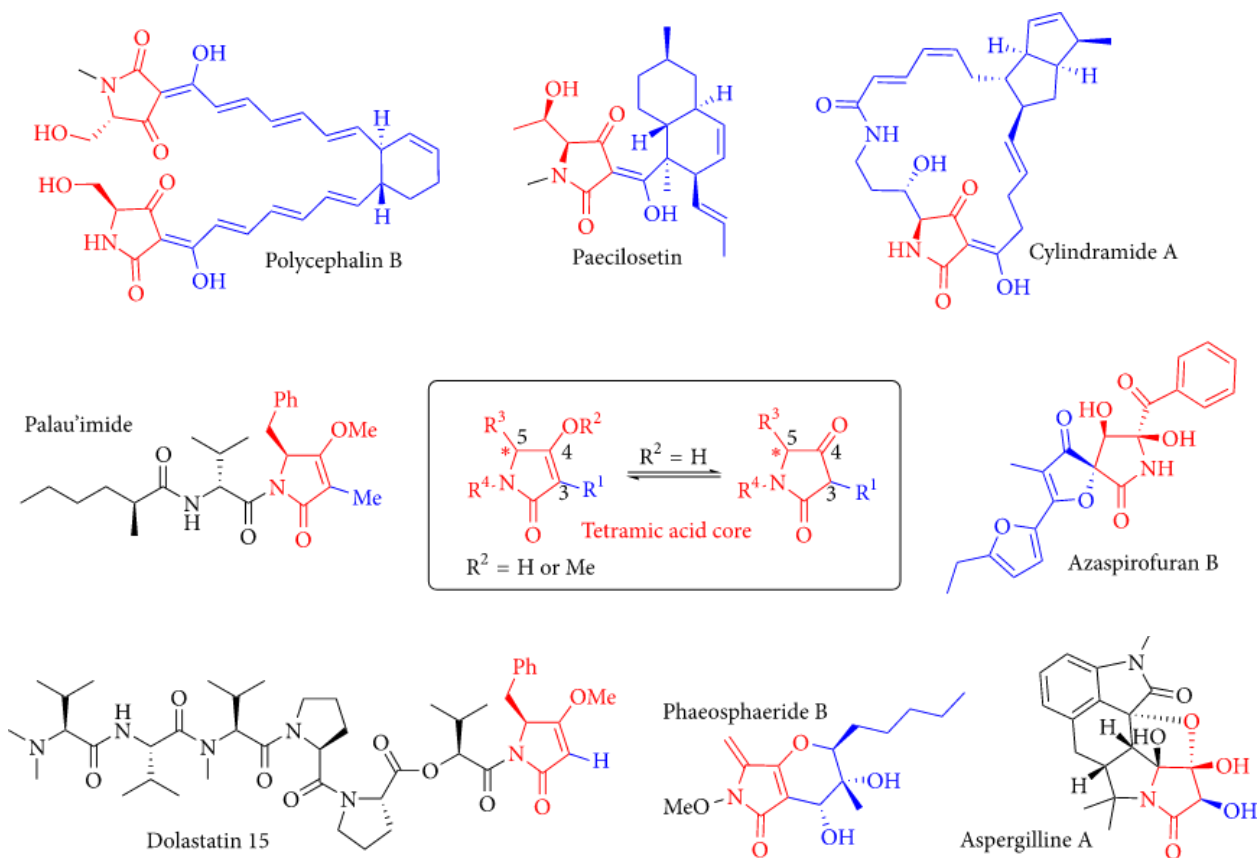


Рисунок 3. Природні речовини з мотивом тетрамової кислоти [11].

Також за останні роки з'явилися нові терміни, такі як «Escape from the flatland» та «Конформаційне обмеження», які змінили вимоги до хімічних сполук, які використовуються в проектах з відкриття ліків. В медичній хімії, як правило, використовують нові будівельні блоки 3D-форми з високою часткою гібридизованого вуглецю F_{sp^3} [12]. Будівельні блоки для розробки ліків в ідеалі повинні бути синтезовані з недорогих і доступних вихідних матеріалів у два-три кроки [13].

1.2. Синтез піролідин-2,4-діонів. Реакція Дікмана

Під час пошуку зручного методу синтезу нових спіроциклічних піролідинів ми звернули увагу на реакцію конденсації Дікмана [14].

У 1978 році Джонс синтезував заміщений 2,4-піролідин-діон з L-фенілаланіну та похідного маленової кислоти шляхом конденсації Дікмана (схема 1a) [15].

Пізніше цю стратегію використовували інші групи при синтезі природних продуктів [16, 17, 18].

Лише в У 2013 році Лі та Хенегар із Pfiizer застосували цей метод для отримання однократно заміщеного спіроциклічного 2,4-піролідиндіону із заміщеного N-Cbz піперидону (схема 1b, 1c) [19, 20]. Ми хотіли скористатися цим прецедентом і перевести це перетворення на найпростіший циклічні α -амінокислоти.

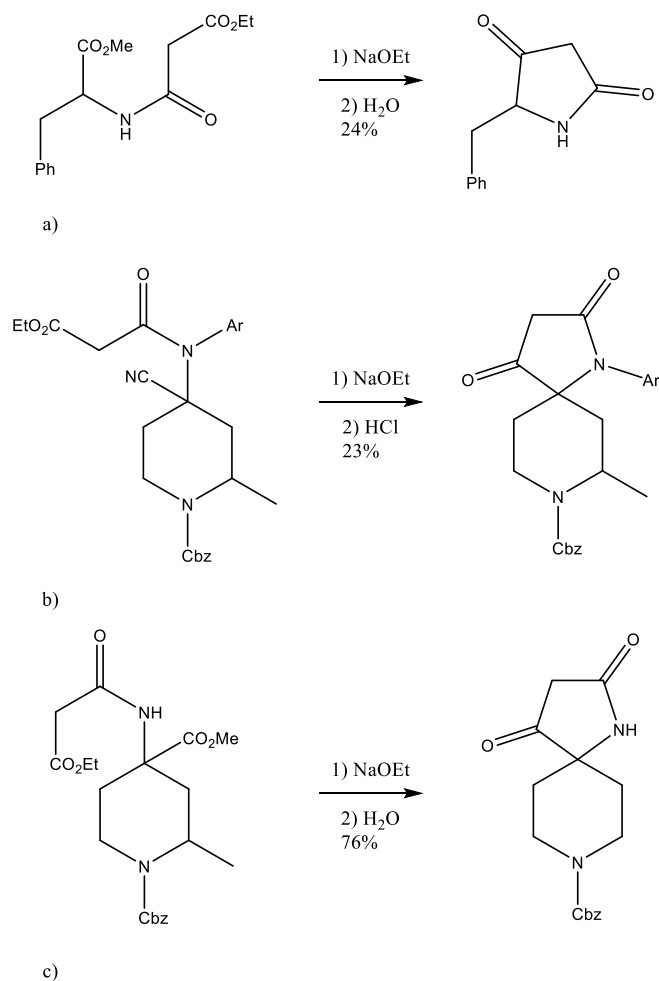


Схема 1. Літературні дані про синтез заміщених спіроциклічних діонів.

У зв'язку з появою метилзаміщених аналогів тетрамової кислоти природного походження важливим став синтез таких похідних із треоніну в якості вихідної сполуки [21]. Циклізація Дікмана оксазолідинів **1a-c** до відповідних тетрамових кислот відбувається ефективно у випадку збільшення часу реакції (з 3 до 8 годин).

В якості основи використовується *трет*-бутилат калію. Як побічний продукт у кількості 7% утворюється декарбоксільована похідна тетрамової кислоти **6**. Синтезований діон існує у таутомерій рівновазі з відповідним енолом. Тетрамову кислоту **2** гідролізують в лужному середовищі 1N NaOH та декарбоксілюють у вакуумі, отримуючи необхідний продукт **3** із збереженням конфігурації при C-5 атомі (схема 2).

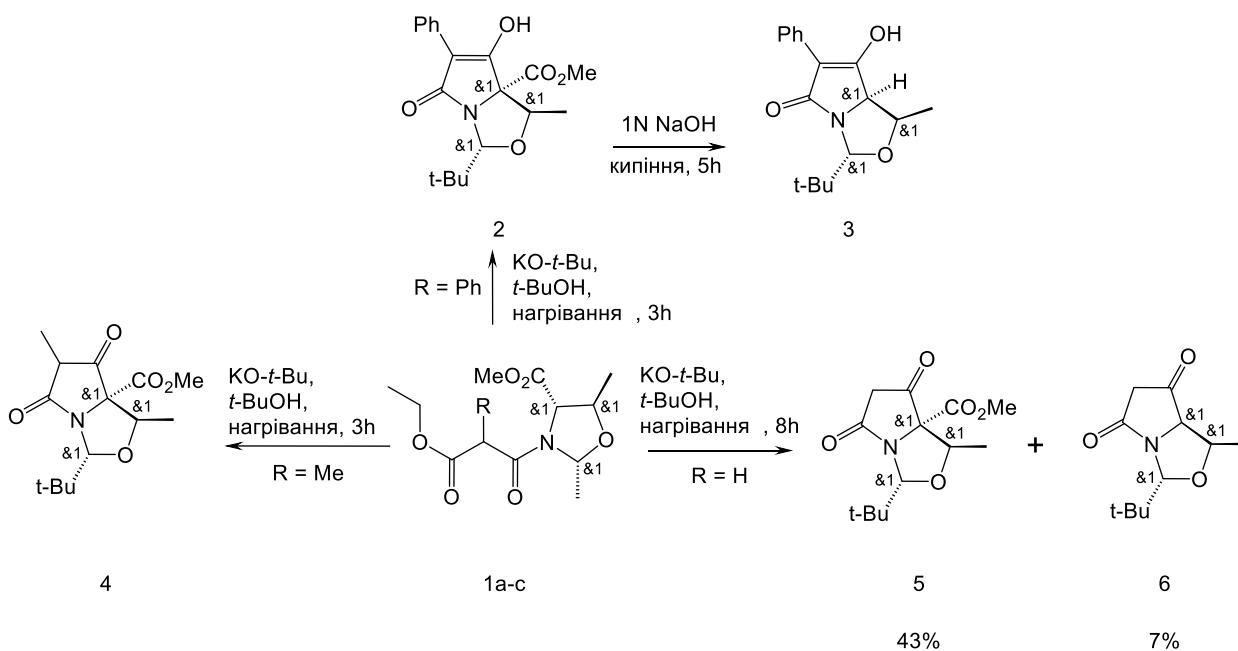


Схема 2

При взаємодії оксазолідону **7** з NaOMe в метанолі відбувається реакція Торпа-Циглера [22] з утворенням енаміну **8** з виходом 71%. Цей же оксазолідон піддавався взаємодії з *t*-BuOK у *t*-BuOH, в результаті чого утворюється енамін **9**, як основний продукт (63%), разом з лактамом **8** у якості побічного продукту (7%). Цікаво, що остання реакція ефективніше відбувалась у мокрому спирті. Ймовірно причиною цього є можливі гідроліз

та декарбоксілювання *one-pot*. Єнамін гідролізує у лужному середовищі з утворенням лактаму **10** (схема 3).

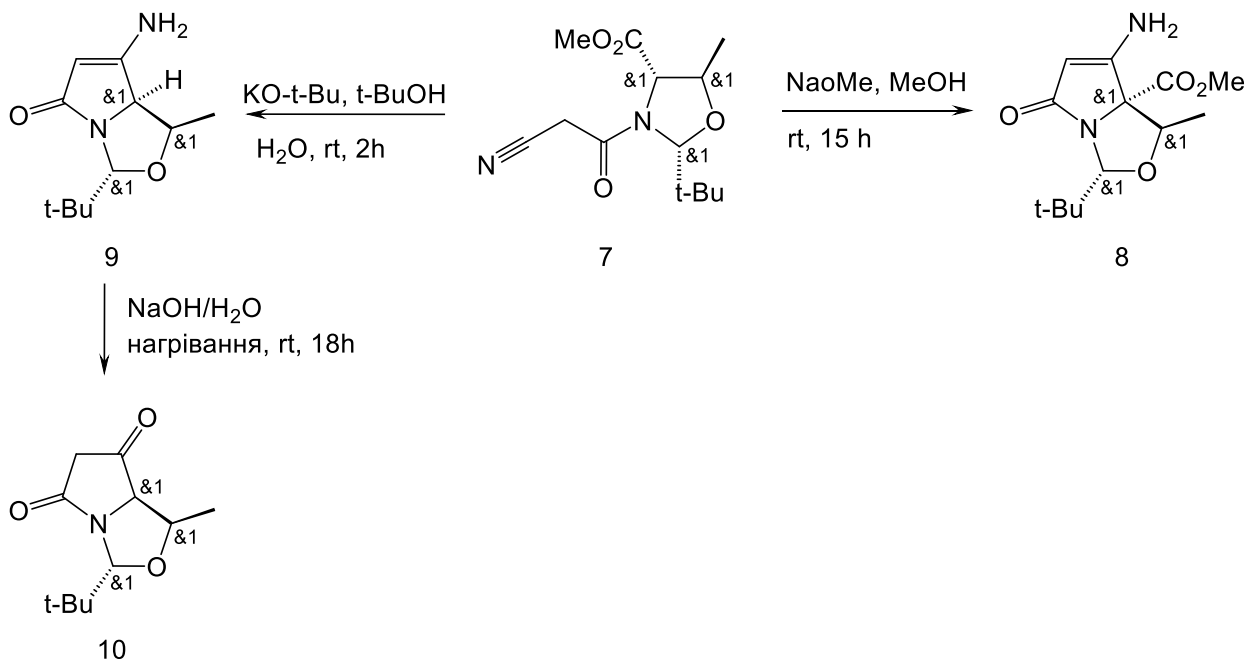


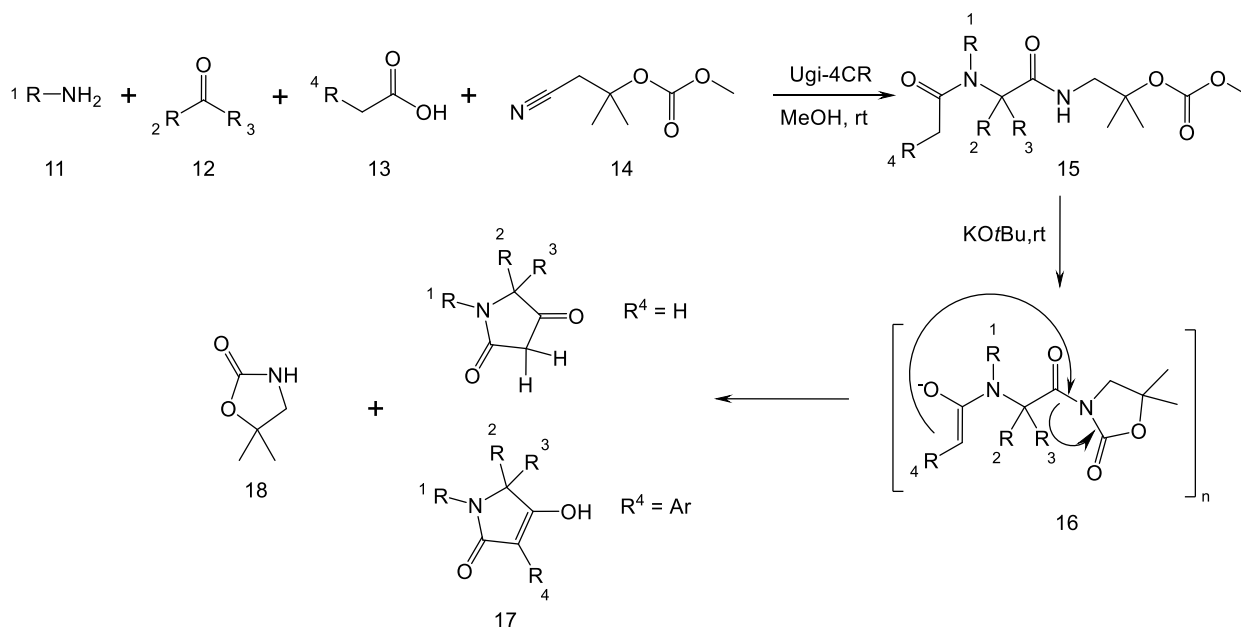
Схема 3

Альдольна конденсація N-ацилоксазолідинів призводить до утворення високо функціоналізованих біциклічних продуктів з трьома суміжними хіральними центрами.

Цікава біологічна та структурна різноманітність цього класу речовин робить його особливо важливим шаблоном у проектуванні бібліотек сполук для пошуку невеликих молекул, які б реалізовували ефективний шлях клітинної сигналізації. Тобто важливою є розробка методу комбінаторного синтезу таких сполук, а саме використання багатокомпонентної реакції. Мульти-компонентні реакції (MCRs) являють собою потужний інструмент для стратегії високопродуктивного скринінгу. Реакція Угі викликала значний інтерес через свій синтетичний потенціал та здатність генерувати молекулярну різноманітність. У 4-х компонентній реакції Угі [23] амін, альдегід, карбонова кислота та ізоціанат реагують одночасно з утворенням структур, подібних до пептидів.

Для досягнення молекулярної різноманітності кілька науково-дослідницьких груп об'єднали класичні синтетичні методи з багатокомпонентними реакціями. У цьому контексті розроблений новий тип реакції Угі-Дікмана, який базується на концепції «універсального ізоціанату» [24], який дозволяє проводити циклізацію Дікмана після багатокомпонентної реакції.

1,1-диметил-2-ізоціано-етил-метилкарбонат **14** використовується як ізоціанат, який розщеплюється в реакції Угі. Наступним етапом даного методу є модифікована конденсація – депротонування аміду **15** ініціює циклізацію N-ацил-5,5-диметилноксазолідин-2-ону **16**. У наслідок атаки енольного фрагменту карбонової кислоти 5,5-диметилноксазолідин-2-он **18** діє як відхідна група. Циклізація типу Дікмана призводить до утворення піролідин-2,4-діону або гідрокси-дигідропіролідону **17** [25] (схема 4). Час проведення циклізації короткий, виходи помірні для всіх випадків. Описаний комбінований підхід Угі-Дікмана є дуже різноманітним методом отримання похідних тетрамової кислот через можливу варіацію аміну, карбонільної функції та карбонової кислоти з кислим α -СН-протоном.



R¹ = 4-MeO-C₆H₄, Bn, (CH₂)₂-OMe

R² = 4-MeO-C₆H₄, Me, 2-F-C₆H₄, H, (CH₃)₂-CH, (CCH₃)₃

R³ = H, Me

R⁴ = Ph, 4-Cl-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, COOC₂H₅, H, O-C₆H₅, PO(OC₂H₅), S-CH₂-C₆H₅,

Схема 4

1.3. Гідроліз 3-заміщених піролідин-2,4-діонів

Одним з перспективних шляхів лікування вірусного гепатиту С є інгібування його реплікації шляхом блокування NS5B полімерази, яка кодує відповідальний за «життя» гепатиту вірусний білок. У 2006 році повідомили про серію аналогів бензотіадіазину **19** (схема 5), як потенційних інгібіторів HCV полімерази [26].

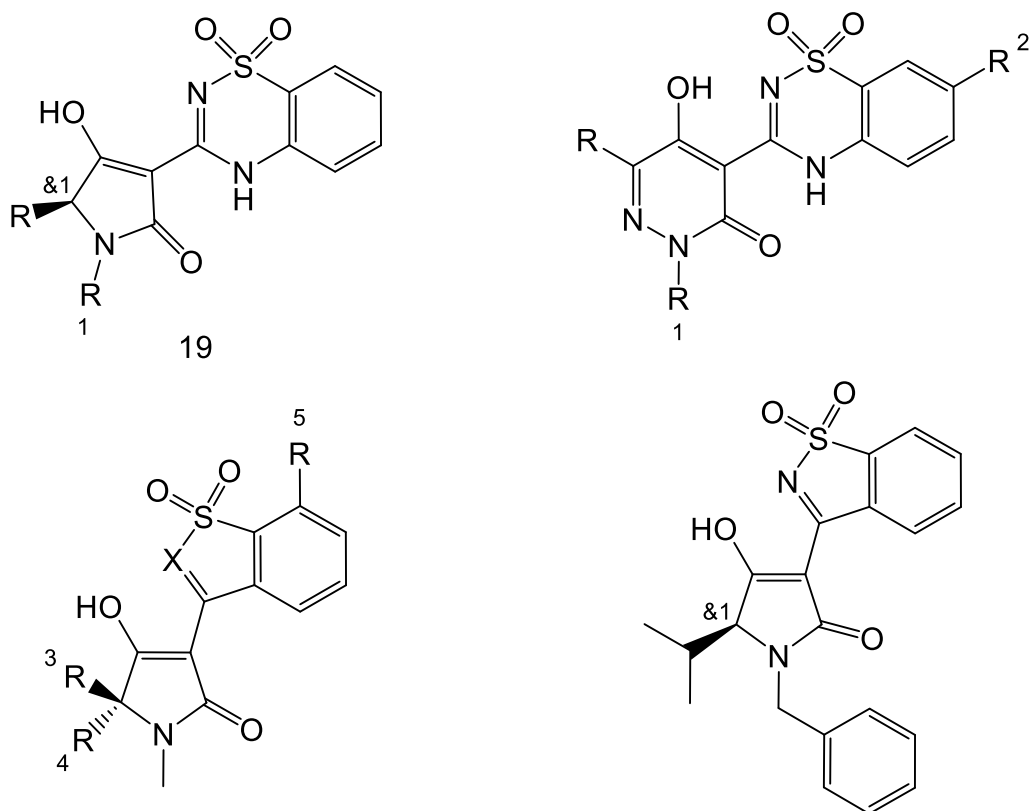
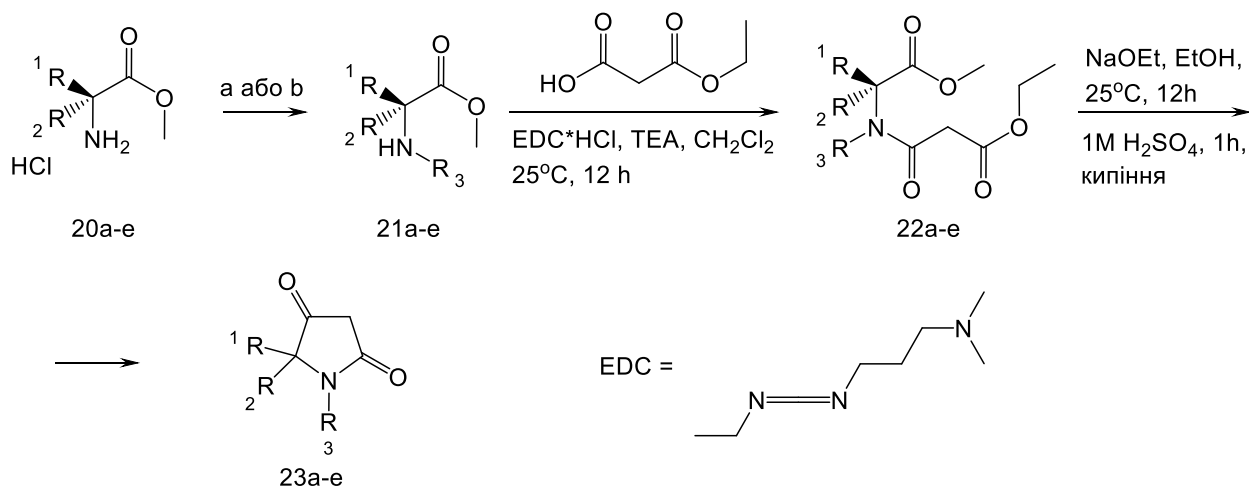


Схема 5

Синтез таких аналогів починається з отримання вихідних сполук, зокрема піролідин-2,4-діонів **23a-e** [27]. Відновлювальне алкілювання естерів амінокислот **20a-e** дає відповідні вторинні аміни **21a-e**, які при активації EDC з моно-етилмалонатом утворюють амідів **22a-e**. Циклізація амідів під дією етилату натрію в етанолі з умовою подальшого гідролізу та декарбоксілювання утворює необхідні піролідин-2,4-діони **23a-e** (схема 6). Гідроліз 3-заміщених піролідин-2,4-діонів відбувається під дією 1М водного

розчину сірчаної кислоти. Декарбоксілювання похідних тетрамової кислоти проходить внаслідок кипіння протягом 1 години.



a: для ароматичних альдегідів: 1) RCHO, TEA, MgSO₄, THF, 25°C, 12h;

2) NaBH₄, MeOH, 25°C, 1h;

b; для аліфатичних альдегідів: RCHO, NaBH₃CN, MeOH, 25°C, 12 h

a: R¹ = i-Pr, R² = H, R³ = Bn

b: R¹ = t-Bu, R² = H, R³ = CH₂CH₂C(CH₃)₂

c: R¹ = i-Bu, R² = H, R³ = CH₂CH₂C(CH₃)₂

d: R¹ = C₆H₁₁, R² = H, R³ = CH₂CH₂C(CH₃)₂

e: R¹ = Me, R² = Me, R³ = CH₂(3-Cl-4-F-Ph)

Схема 6

Простациклін (простагландин I₂) – високоактивний метаболіт арахідонової кислоти. Простациклін в організмі виконує роль антагоніста тромбосана A₂, знижуючи рівень тромбоцитів [28]. Певна кількість аналогів простацикліну синтезована на даний момент. В основному модифікація структури відбувається без втручання у тетрагідрофурановий цикл. Так були синтезовані азо-аналогі із застосуванням реакції Дікмана [29]. Сполука **24** у киплячому THF з використанням *трет*-бутилату калію у якості основи утворює піролідин-2,4-діон **25** з виходом 76%. Похідна тетрамової кислоти гідролізує та декарбоксілює протягом 18 годин у сухому діетиловому етері з сульфатом магнію, утворюючи піролідин-2,4-діон **26**, не заміщений по 3-му положенні (схема 7). MgSO₄ використовується як осушувач, забираючи надлишкову кількість води, яка може спричинити димеризацію піролідин-діону.

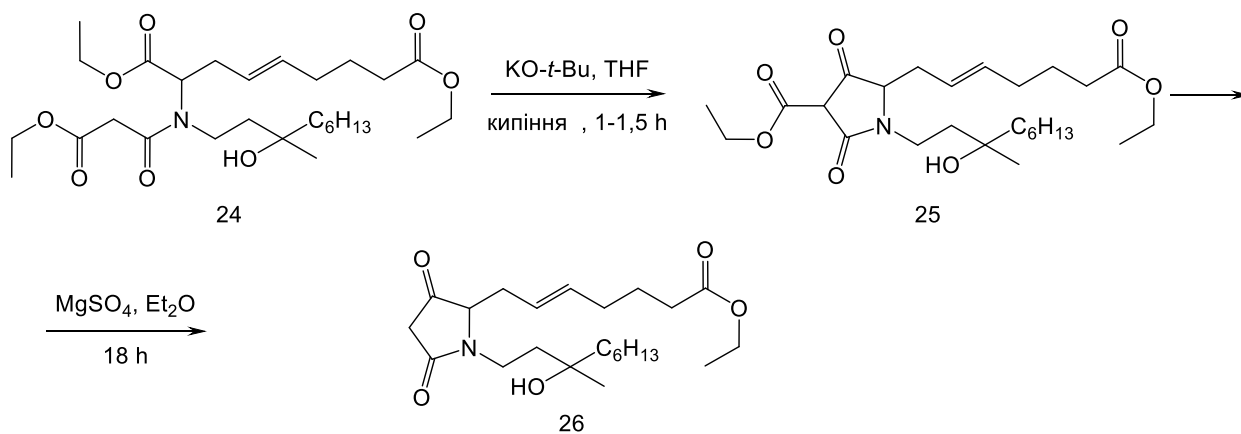


Схема 7

Найбільш поширеним способом проведення одночасного гідролізу та декарбоксілювання є кип'ятіння в мокрому ацетонітрилі. Завершення реакції детектується за допомогою рахівника пухирців, який демонструє виділення CO₂. Прикладом застосування такого підходу є синтез мірабіміду E (*mirabimide E*) [30]. Метилової естер L-аланіну **27** у присутності гідриду натрію циклізується в піролідин-2,4-діон **28**. Гідроліз та декарбоксілювання **28** в ацетонітрилі зі слідовими кількостями води при кипінні призводить до утворення 5-метилпіролідин-2,4-діону **29** (схема 8).

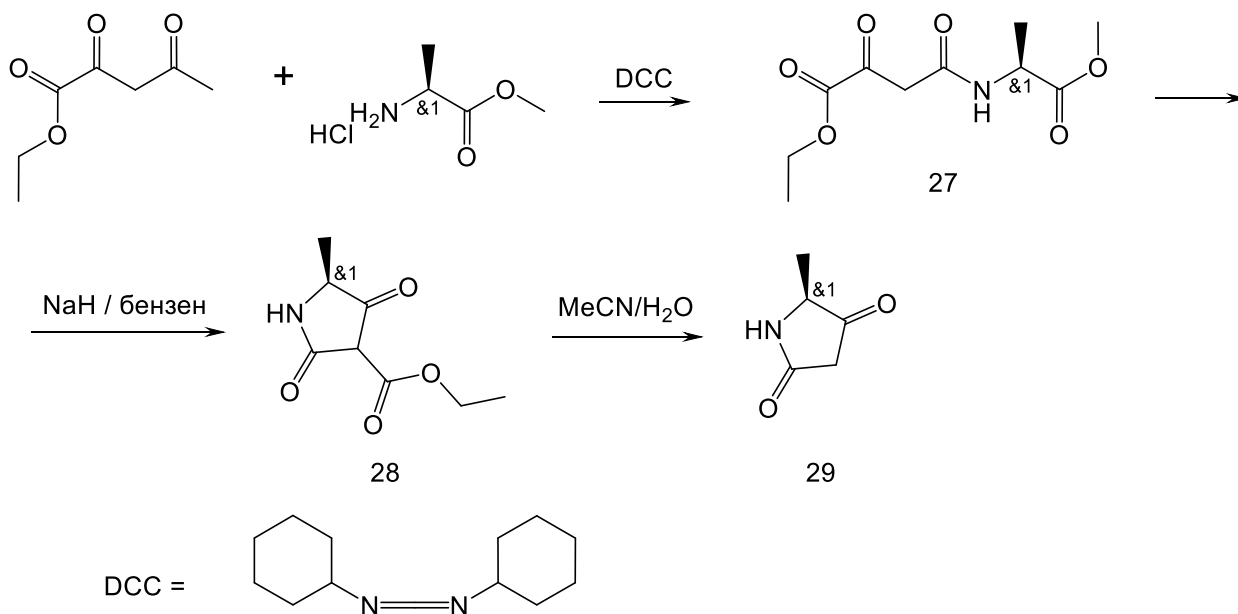


Схема 8

РОЗДІЛ 2.

ОБГОВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

Для синтезу похідних сполук тетрамової кислоти у даній роботі наша наукова група застосувала підхід використання реакції Дікмана в якості основного інструменту синтетичного шляху. Варіюючи основу, розчинник, час та температуру можна досягати високих виходів та контролювати стереохімію реакції. Отримані 3-заміщені піролідин-2,4-діони підлягають подальшому гідролізу та декарбоксілюванню. Найчастіше для цієї процедури застосовується система ацетонітрил/вода.

Спочатку ми обрали модельну сполуку **1** як недорогий комерційно доступний вихідний матеріал. Ацилювання аміноєфіру **1** метилмалонілхлоридом дало амід **1a** з виходом 83% (схема 1).

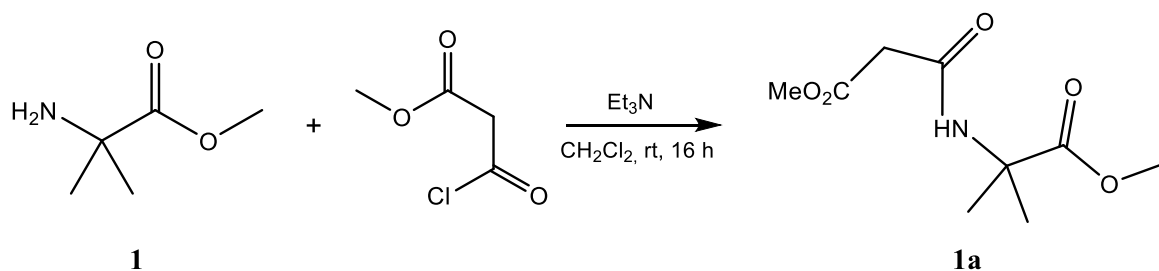


Схема 1

Ключовою реакцією була конденсація Дікмана дієфіру **1a**. Для проведення цього етапу ми підбирали найоптимальніші пари розчинник/основа, які є розповсюдженими у цій реакції, а саме *трет*-бутилат калію/THF, *трет*-бутилат калію/толуен, *трет*-бутилат калію/ДМСО, етилат натрію/етанол. Основа повинна бути досить сильною для швидкої генерації еноляту. Якщо використовувати в якості розчинника етанол, то в присутності основи першочергово буде відбуватися реакція переетерифікації. Це буде збільшувати загальний час реакції та зменшувати вихід піролідиндіонів.

Найкращі результати продемонстрували умови метилат натрію в метанолі при кип'ятінні (схема 2). Реакція у толуені взагалі пройшла без утворення необхідного продукту циклізації. Це безпосередньо пояснюється

високими температурами реакції, тому що вона проходить гетерогенно та з малою часткою розчинення. У таблиці 1 показана відповідність умов циклізації Дікмана та виходи реакції.

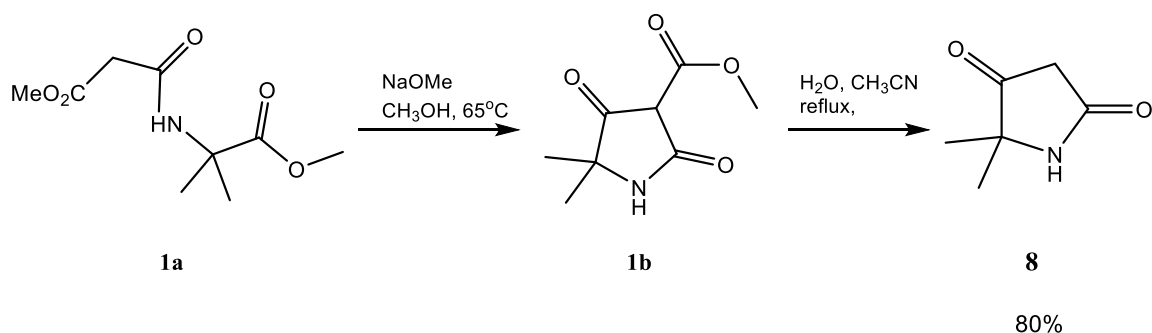


Схема 2

Таблиця 1

№	Умови реакції Дікмана (основа/розчинник)	Вихід продукту циклізації, %
1.	<i>t</i> -BuO-K/ТГФ, кипіння	10-22%
2.	<i>t</i> -BuO-K/толуен	слідові кількості
3.	NaOMe/MeOH	78-93%
4.	NaOEt/EtOH	41-59%

Найбільші синтетичні ускладнення викликала наступна стадія - гідроліз заміщених по 3-му положенні естерною групою піролідиндіонів. Ми використали класичні умови ацетонітрил/вода при кипінні протягом 2-х годин (схема 2). На початку дослідження реакції гідролізу ми залишили реакційну суміш кипіти на ніч (приблизно 16 годин). Після випаровування розчинника було встановлено, що основним продуктом є димер піролідиндіону наступної можливої будови (рис.1).

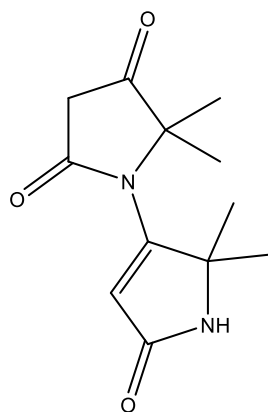


Рисунок 1

Саме така будова димеру підтверджується ^1H -спектроскопією та хроматомас-спектроскопією. Дуже чіткий молекулярний пік димеру відповідає молекулярній масі подвоєної маси піролідину, від якої відняли молекулярну масу води (дуже поширене явище серед амідних димерів). В спектрі ^1H -ЯМР визначальним є сигнал протону подвійного зв'язку, який відсутній у молекулі мономеру.

Через утворення димеру ми вирішили контролювати реакцію декарбоксілювання, детектуючи виділення CO_2 за допомогою рахівника пухирців. Таким чином було визначено оптимальний час проведення реакції гідролізу/декарбоксілювання, а саме 2 години.

Отже, ми обрали варіант проведення реакції Дікмана з NaOMe в метанолі при 65°C з подальшим гідролізом і декарбоксілюванням (схема 3). Метод працював добре, і після очищення був отриманий бажаний 2,4-піролідин-діон **8** з виходом 94%. Ми легко масштабували ці реакції, щоб отримати 15 г цільового продукту **8** за один синтетичний цикл.

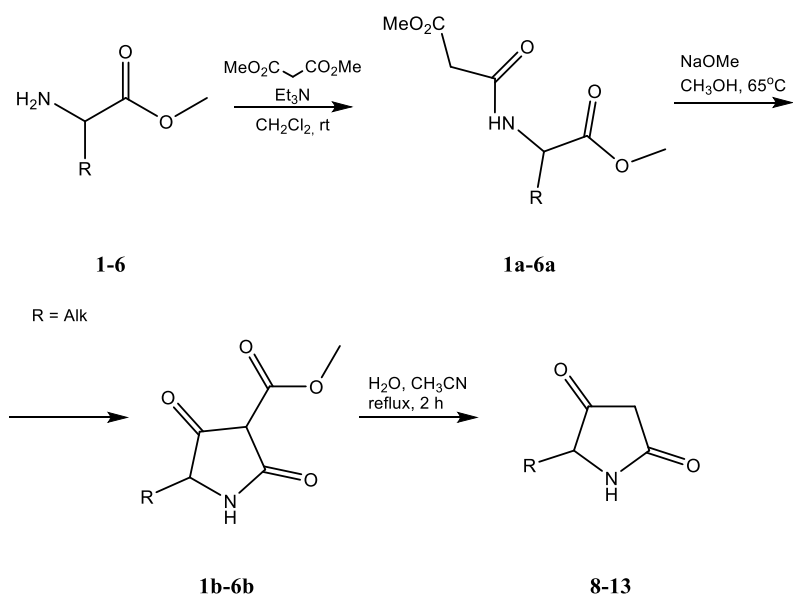
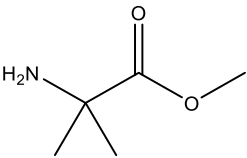
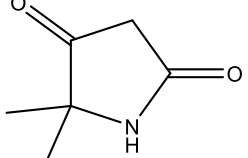
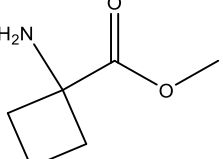
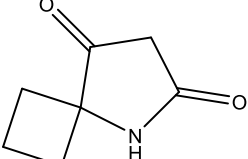
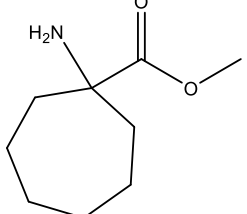
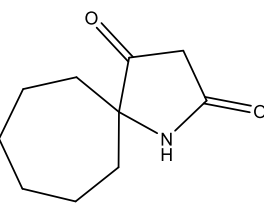
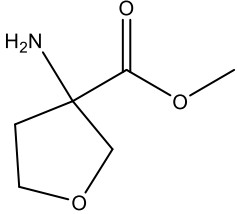
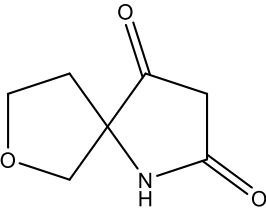
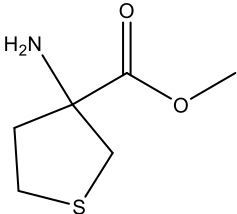
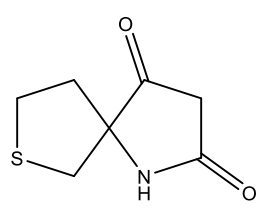
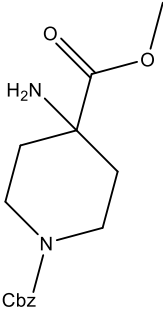
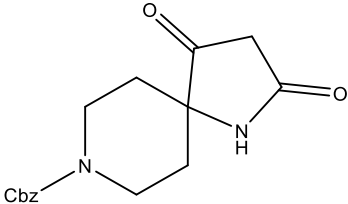
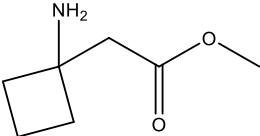
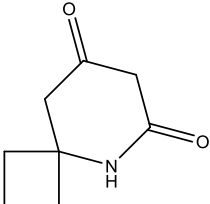


Схема 3

Маючи під рукою робочу процедуру, ми змінювали розмір циклу та досліджували гетероатоми всередині циклу (O, N, S). Усі випробувані субстрати **1-6** дали бажані продукти **8-13** з хорошими виходами (Таблиця 2). Перший крок спрацював настільки добре, що ми використовували неочищені продукти **1a-7a** для наступного кроку без очищення.

Таблиця 2

Вихідний аміноестер	Продукт циклізації Дікмана	Вихід, %
1 	8 	80
2 	9 	93
3 	10 	91

4 	11 	87
5 	12 	89
6 	13 	78
7 	14 	93

Далі, щоб продемонструвати високий практичний потенціал отриманих 2,4-піролідіндіонів, ми використали їх для синтезу репрезентативних будівельних блоків, готових для безпосереднього використання в проектах дослідження ліків. Спочатку було одержано кілька аміноспиртів **15**, **16**, **17**, **22** стандартними хімічними перетвореннями - відновлення діонів **8**, **9**, **10**, **12**, NaBH_4 в метанолі при $0\text{ }^\circ\text{C}$ дало відповідні діоли. Амідна група була відновлена до аміну за допомогою LiAlH_4 у присутності TMSCl (для утворення AlH_3) у THF із зворотним холодильником, щоб отримати бажані спіроциклічні спирти **15-17**, **22** з чудовими виходами. Сполуку **16** отримували у вигляді суміші стереоізомерів 4:1 (схема 4).

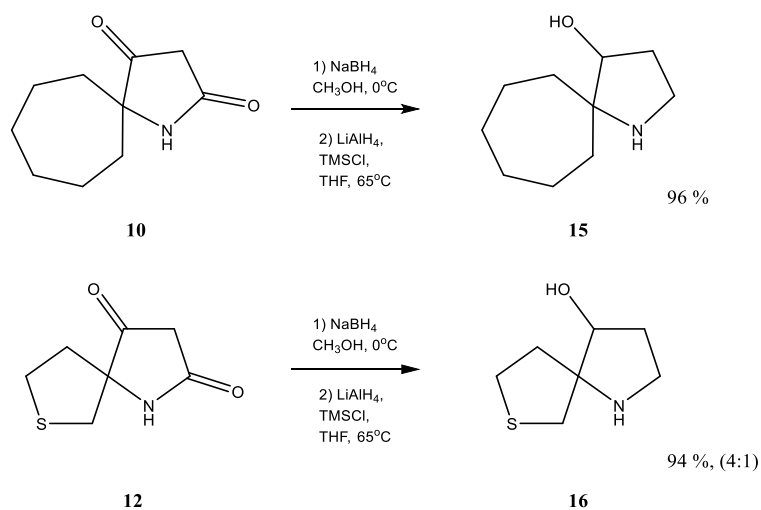


Схема 4

За допомогою стандартних хімічних реакцій були синтезовані наступні будівельні блоки. Починаючи з діону **8**, був синтезований відповідний заміщений амін, а з діону **9** - циклобутан-вмісний алкен.

Сполука **17** була захищена N-Boc і використана в реакції окислення Сверна з отриманням кетону **19** з виходом 80%. Конденсація кетону **19** з гідроксиламіном дала відповідний N-оксим **20**, який каталітично відновлювався в автоклаві в амін **21** з виходом 91% (схема 5).

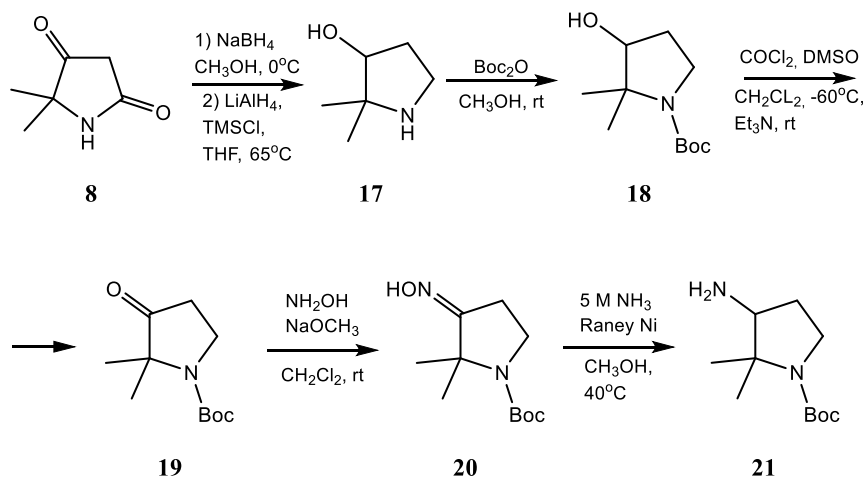


Схема 5

Синтез алкену **26** розпочали з відповідного мезилату **24**, отриманого з діону **9**, з подальшою реакцією елімінації та зняттям N-Boc у кислих умовах з отриманням бажаного продукту **26** з виходом 95% (схема 6).

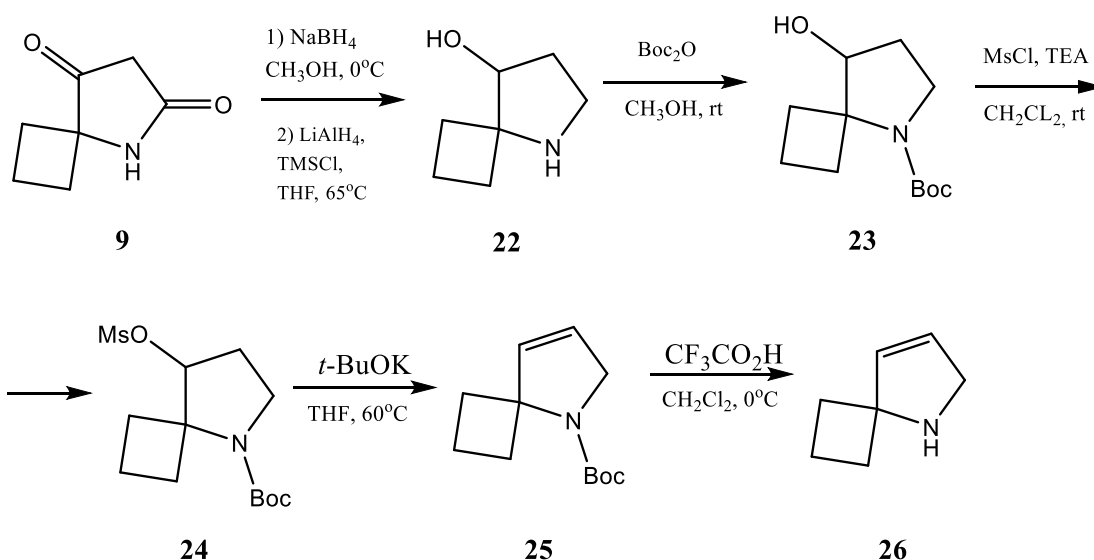


Схема 6

Ми додатково протестували той самий синтетичний підхід для отримання спіроциклического піперидину **28** (схема 7). Комерційно доступна сполука **7** прореагувала з метилмалонілхлоридом у CH_2Cl_2 при кімнатній температурі з утворенням **7a** з виходом 95%. Подальші синтетичні перетворення призвели до отримання бажаного продукту **14** з виходом 93% (схема 7). Таким чином, розроблена стратегія також відкриває шлях до нових 6-заміщених піперидинів.

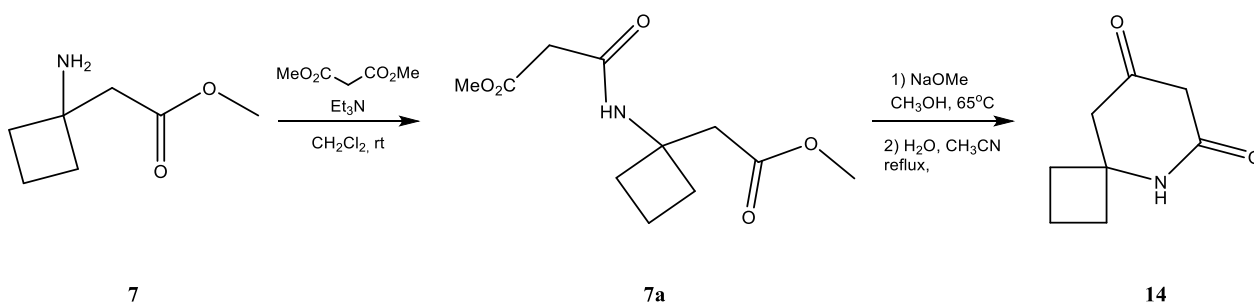


Схема 7

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Матеріали та методи

Розчинники було очищені згідно зі стандартними процедурами. Спектри $^1\text{H-NMR}$ були записані на Varian Mercury-400 і Bruker Avance DRX 500 спектрометрах з TMS (тетраметилсилан) в якості внутрішнього стандарту (TMS, $\delta = 0,00$ ppm) і DMSO-d₆ (повністю дейтерований диметилсульфоксид) та CDCl₃ (повністю дейтерований хлороформ) в якості розчинника. Хімічний зсув $^1\text{H-NMR}$ від CDCl₃ ($\delta = 7,26$ ppm) або DMSO-d₆ ($\delta = 2,50$ ppm). Константи зв'язку наведені в Гц. Мас-спектрометрійні аналіз проводили на приладі LCMS з хімічною іонізацією або GCMS з іонізацією електророзпиленням.

Автоклави були надані UOSLab. Усі реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) і візуалізували за допомогою УФ-світла.

3.2. Синтез

Загальна процедура синтезу А

Синтез N-ацил-аміноестерів (1a-7a)

До розчину аміноестеру 1-7 (1 екв.) у сухому хлористому метилені додати TEA (1.4 екв.). Після цього необхідно охолодити реакційну суміш до 0°C та почати додавати по краплях метил-хлор малонат (1.2 екв.). Після прикапування ацилятора залишити реакційну суміш перемішуватись на 1-2 дні. Після цього вилити реакційну суміш у воду та екстрагувати хлористим метиленом, промити органічний шар водою (3 рази) та посушити над Na₂SO₄, відфільтрувати та відігнати розчинник на роторному випаровувачі. Отримане темне масло без очищення запускати у наступну стадію.

Метил 3-((1-метокси-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)-3- оксопропаноат (1a)

Загальна процедура синтезу А. Вихід 83%. Темно-коричнева рідина. $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): 7.53 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.38 (s, 6H).

**Метил 1-(3-метокси-3-оксопропанамідо)циклобутан-1-карбоксилат
(2a)**

Загальна процедура синтезу А. Вихід 95 %. Жовте масло. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.65 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 1.95 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.71 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.62–1.46 (m, 3H), 1.43–1.27 (m, 2H), 1.27–1.09 (m, 1H).

Загальна процедура синтезу В

Синтез 3-карбокси-метил-піролідин-2,4-діонів (1b-7b)

Сполука 1a (1 екв.) розчиняли в сухому метанолі (200 мл). До суміші при КТ додавали розчин NaOMe (2,2 екв.) у сухому метанолі (100 мл). Отриману суміш перемішували при 65°C протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (200 мл), підкислювали 1 М HCl і екстрагували CH_2Cl_2 (2×300 мл). Об'єднані органічні фракції сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску.

Метил 5,5-диметил-2,4-діоксопіролідин-3-карбоксилат (1b)

Загальна процедура синтезу В. Вихід 68%. Жовті кристали. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.24 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 1.38 (s, 6H).

Загальна процедура синтезу С

Синтезу 5-заміщених піролідин-2,4-діонів (8-14)

Піролідин-2,4-діон, заміщений по 3-му положенні естерною групою, 1b-7b, розчинити в ацетонітрилі та додати необхідну кількість води (4 екв.). Після цього кип'ятити реакційну суміш протягом 2 годин, але контролюючи виділення CO_2 за допомогою рахівника пухирців. Коли виділення газу завершиться відігнати ацетонітрил та залишки води на роторному випаровувачі. Не можна давати охолоджуватись реакційній суміші самостійно, тому що можуть відбуватись побічні реакції (димеризація, ретро-конденсація).

5,5-диметилпіролідин-2,4-діон (8)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 80%. Жовті кристали. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 8.16 (s, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.34 (s, 6H).

5-азаспіро[3,4]октан-6,8-діон (9)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 93%. Темно-жовті кристали. ^1H NMR (d-6 DMSO): 8.77 (br s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.38–2.10 (m, 4H), 1.87–1.52 (m, 2H).

1-азаспіро[4.6]ундекан-2,4-діон (10)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 91 %. Білі кристали. ^1H NMR (d-6 DMSO): δ = 8.68 (br s, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.86–1.69 (m, 2H), 1.65–1.39 (m, 10H).

7-окса-1-азаспіро[4.4]нонан-2,4-діон (11)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 87 %. Жовті кристали. ^1H NMR (d-6 DMSO): δ = 8.78 (br s, 1H), 3.91–3.70 (m, 3H), 3.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.33–2.06 (m, 1H), 1.89 (m, 1H).

7-тіа-1-азаспіро[4.4]нонан-2,4-діон (12)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 89 %. Жовті кристали. ^1H NMR (CDCl₃): δ = 7.81 (br s, 1H), 3.24 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.14–3.08 (m, 1H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.33–2.14 (m, 2H).

бензил 2,4-діоксо-1,8-діазаспіро[4,5]декан-8-карбоксилат (13)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 78 %. Бежеві кристали. ^1H NMR (d6 DMSO): δ = 8.93 (br s, 1H), 7.36 (s, 5H), 5.08 (s, 2H), 3.77 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.33–3.18 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.73–1.51 (m, 4H).

5-азаспіро[3,5]нонан-6,8-діон (14)

Загальна процедура синтезу С. Вихід 93 %. Білі кристали. ^1H NMR (d-6 DMSO): δ = 8.56 (br s, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.28–2.12 (m, 2H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.74–1.59 (m, 2H).

Загальна процедура синтезу D

Синтезу 5-заміщених піролідин-4-олів (15-17, 22)

До розчину 8-10, 12 (1 екв.) у сухому метанолі (200 мл) додавали порціями NaBH₄ (2 екв.) при 0 °C. Суміш перемішували протягом ночі при КТ. Суміш концентрували при зниженому тиску. До розчину LiAlH₄ (3 екв.) у сухому THF (300 мл) додавали TMSCl (2,7 екв.) по краплях при 0 °C. Суміш перемішували протягом 30 хв і порціями додавали неочищений спирт. Суміш

нагрівали при 65 °С протягом 48 годин, а потім гасили 30% розчином КОН. Отриманий розчин фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

1-азаспіро[4.6]ундекан-4-ол (15)

Загальна процедура синтезу D. Вихід 86 %. Коричневе масло. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.87 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.51 (d, J = 51.6 Hz, 9H).

7-тіа-1-азаспіро[4.4]нонан-4-ол (16)

Загальна процедура синтезу D. Вихід 94 %. Жовті кристали. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.18–4.08 (m, 1H), 3.23–3.10 (m, 1H), 3.01–2.84 (m, 3H), 2.62 (dd, J = 22.5, 10.7 Hz, 2H), 2.26–2.14 (m, 2H), 2.03–1.93 (m, 3H), 1.87–1.77 (m, 1H).

2,2-диметилпіролідин-3-ол (17)

Загальна процедура синтезу D. Вихід 83%. Прозоре масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.79 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.09 (d, J = 48.6 Hz, 5H).

5-азаспіро[3,4]октан-8-ол (22)

Загальна процедура синтезу D. Вихід 90 %. Жовте масло. ¹H NMR (d-6 DMSO): δ = 9.99 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.20–3.01 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 2H), 2.28–2.15 (m, 1H), 2.10–1.94 (m, 1H), 1.91–1.65 (m, 4H).

Трет-бутил 3-гідрокси-2,2-диметилпіролідин-1-карбоксилат (18)

До розчину 17 (15,5 г, 0,11 моль, 1 екв.) у сухому метанолі (200 мл) по краплях додавали Вос₂O (26,4 г, 0,121 моль, 1,1 екв.) при 0 °С. Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту 18.

Вихід (24,1 г, 0,1 моль, 94 %). Біла тверда речовина. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.86 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (d, J = 22.2 Hz, 6H).

Трет-бутил 2,2-диметил-3-оксопіролідин-1-карбоксилат (19)

До розчину оксалілхлориду (13,3 г, 0,105 моль, 1,5 екв.) у сухому CH₂Cl₂ (200 мл) при –60 °С в атмосфері аргону додавали по краплях DMSO (16,4 г, 0,21 моль, 3 екв.). Через 30 хв розчин 20 (16,9 г, 0,07 моль, 1 екв.) в CH₂Cl₂ (200

мл) повільно додавали по краплях. Через 1,5 год по краплях додавали ТЕА (48,7 мл, 0,35 моль, 5 екв.). Реакцію перемішували протягом 30 хв при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, потім повільно нагрівали до КТ. Реакційну суміш гасили водою. Органічний шар відокремлюють, промивають водою, сушать Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту.

Вихід (14,05 г, 0,0588 моль, 84 %). Бежева тверда речовина. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.44 (s, 15H), 1.30 (s, 10H).

Трет-бутил (Z)-3-(гідроксиіміно)-2,2-диметилпіролідин-1-карбоксилат (20)

Бок-гідроксиламін гідрохлорид (8,3 г, 0,119 моль, 1,7 екв.) розчиняли в сухому метанолі (200 мл) і охолоджували до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. NaOMe (3,24 г, 0,06 моль, 1,5 екв.) додавали порціями до суміші. Суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і воді. Органічний шар відокремлюють, сушать Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску.

Вихід 90 %. Жовте масло. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.63 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.47 (d, J = 11.6 Hz, 15H).

Трет-бутил 3-аміно-2,2-диметилпіролідин-1-карбоксилат (21)

Масло оксиму 20 було розчинено в 5 М розчині аміаку з Ni Raney (кат.) і поміщено в нержавіючий сталевий автоклав. Суміш нагрівали при $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 48 год при 40 атм. Реакційну суміш фільтрували і концентрували при зниженому стані тиску для отримання бажаного продукту 21.

Вихід (8,64 г, 0,036 моль, 90 %). Жовте масло. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 3.44 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.39 (d, J = 41.9 Hz, 15H), 1.14 (s, 1H).

Трет-бутил 8-гідрокси-5-азаспіро[3,4]октан-5-карбоксилат (23)

До розчину 22 (12,8 г, 0,1 моль, 1 екв.) у сухому метанолі (200 мл) додавали Woc_2O (24 г, 0,11 моль, 1,1 екв.) по краплях при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту 23.

Вихід (21,8 г, 0,096 моль, 96 %). Біла тверда речовина. ^1H NMR (d-6 DMSO): $\delta = 5.22\text{--}4.94$ (m, 1H), 4.12, 3.95, ($2 \times$ s, 1H), 3.28–2.50 (m, 4H), 2.41–1.45 (m, 7H), 1.45, 1.39 ($2 \times$ s, 9H).

Трет-бутил 8-((метилсульфоніл)окси)-5-азаспіро[3,4]октан-5-карбоксилат (24)

Метилсульфонілхлорид (4,4 г, 0,0385 моль, 1,1 екв.) додавали до розчину 23 (7,95 г, 0,035 моль, 1 екв.) і TEA (5,9 мл, 0,042 моль, 1,2 екв.) у CH_2Cl_2 (100 мл) по краплях при 0 °C. Суміш перемішували при КТ ніч. Потім додали воду, і суміш розділили. Органічний шар промивали розсолем, сушать Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску.

Вихід 89 %. Біла тверда речовина. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.28\text{--}5.09$ (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.60 – 2.44 (m, 14H), 1.97 (s, 5H), 1.61 (d, $J = 41.8$ Hz, 5H), 1.35 (d, $J = 22.6$ Hz, 22H).

Трет-бутил 5-азаспіро[3.4]окт-7-ен-5-карбоксилат (25)

До охолодженого розчину КО-*t*-Bu, (7,8 г, 0,07 моль, 2 екв.) у сухому THF (150 мл) додавали мезилат 24 при 0 °C. Отриману суміш нагріли до 65 °C і залишили на ніч. Суміш концентрували під зниженим тиском, розчинили у воді, підкислили водним розчином NaHSO_4 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар промивали розсолем, сушили Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску, отримуючи бажаний продукт 25.

Вихід (6.3 g, 0.03 mol, 86 %). Прозоре масло. ^1H NMR (d-6 DMSO) $\delta = 6.12$ (s, 1H), 5.73 (dd, $J = 13.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.08 (q, 9.9 Hz, 1H), 2.92 (q, 10.1 Hz, 1H), 1.91 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.87–1.76 (m, 1H), 1.75–1.58 (m, 2H), 1.48, 1.42 ($2 \times$ s, 9H).

5-азаспіро[3.4]окт-7-ен (26)

До охолодженого розчину 25 (5 г, 0,024 моль, 1 екв.) у сухому CH_2Cl_2 (100 мл) повільно додавали трифторуксусну кислоту (13,7 г, 0,12 моль, 5 екв.). Отриманий жовтий розчин перемішували при 0 °C протягом 1,5 год і дали нагрітися до КТ. Суміш гасили 10% водним розчином NaOH. Органічний шар відокремлюють, сушать Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску.

Вихід (2,48 г, 0,0228 моль, 95 %). Безбарвне масло. ^1H (d-6 DMSO): $\delta =$
10.45 (br s, 1H), 6.06–5.98 (m, 1H), 5.76–5.68 (m, 1H), 3.58 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H),
2.11–1.92 (m, 4H), 1.67–1.49 (m, 2H).

ВИСНОВКИ

В даній роботі було досліджено і підібрані оптимальні умови проведення синтезу 5,5-дизаміщених спіроциклічних піролідинів у 3 стадії з комерційно доступних та недорогих α -амінокислот. Ключовим кроком була конденсація Дікмана з використання метилату натрію в якості основи при нагріванні. У результаті реакції та наступним декарбоксілюванням були одержані ряд піролідин-діонів, які до цього не були синтезовані за реакцією Дікмана.

Розроблену стратегію можна поширити на 6,6-дизаміщені спіроциклічні піперидини, як було продемонстровано синтезом піперидону.

Також, нами було використано одержані 5-заміщені піролідин-2,4-діони у подальших хімічних перетвореннях. Було успішно синтезовано: аміноспирти зі спіроциклічними замісниками, циклобутан-вмісний алкен та амін відповідного 5,5-диметилпіролідин-2,4-діону. Одержані сполуки мають високий практичний потенціал, який робить їх цікавими та готовими до використання білдинг-блоками у проектах дизайну та досліджування лікарських препаратів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

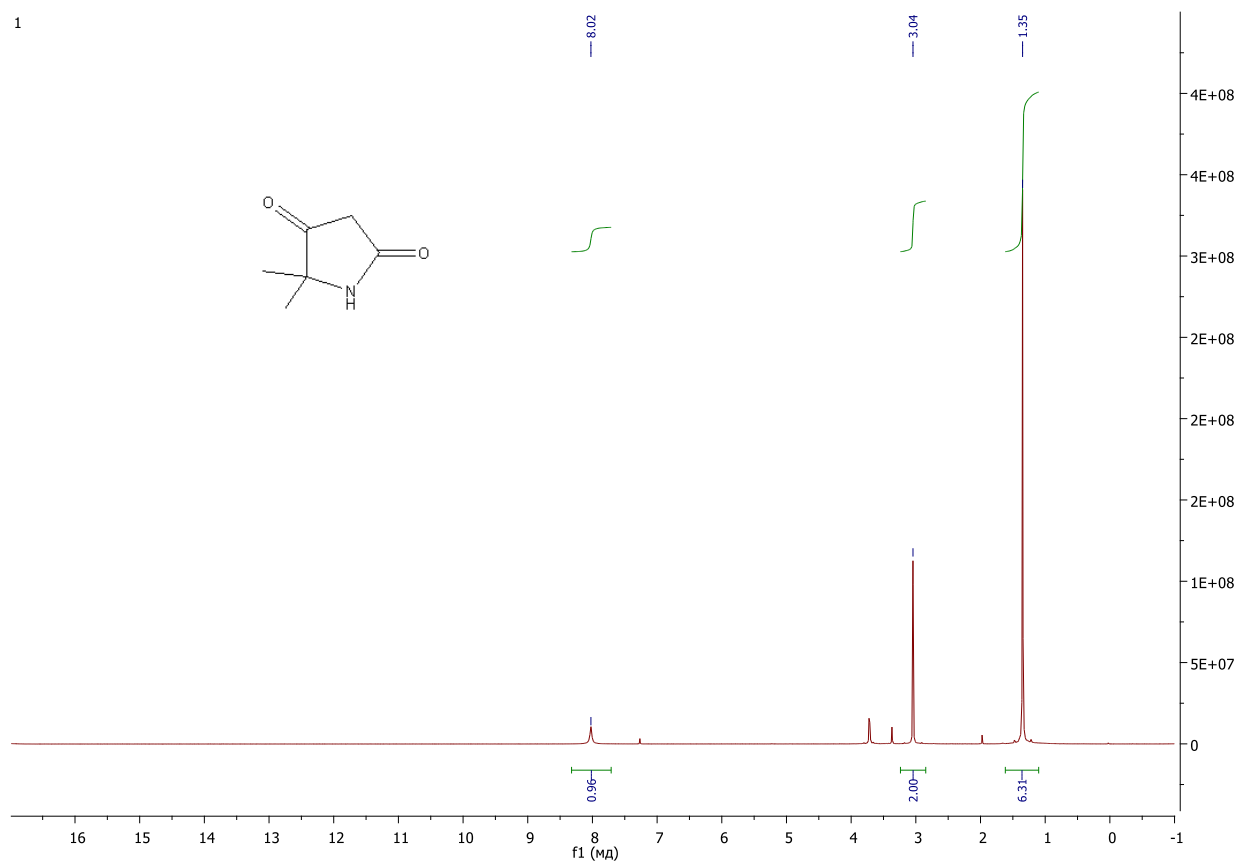
1. Athanasellis, G., Igglessi-Markopoulou, O., & Markopoulos, J. (2010). Tetramic and Tetric Acid Scaffolds in Bioinorganic and Bioorganic Chemistry. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2010, 1–11.
2. Schobert, R., & Schlenk, A. (2008). Tetramic and tetric acids: An update on new derivatives and biological aspects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(8), 4203–4221.
3. Jiang M, Chen S, Li J, Liu L. The Biological and Chemical Diversity of Tetramic Acid Compounds from Marine-Derived Microorganisms. *Mar Drugs*. 2020;18(2):114. Published 2020 Feb 15.
4. Pang X, Chen W, Wang X, Zhou X, Yang B, Tian X, Wang J, Xu S and Liu Y (2021) New Tetramic Acid Derivatives From the Deep-Sea-Derived Fungus *Penicillium* sp. SCSIO06868 With SARS-CoV-2 Mpro Inhibitory Activity Evaluation. *Front. Microbiol.* 12:730807.
5. Mo, X., Li, Q., & Ju, J. (2014). Naturally occurring tetramic acid products: isolation, structure elucidation and biological activity. *RSC Adv.*, 4(92), 50566–50593.
6. Fan, B., Dewapriya, P., Li, F., Blumel, M., and Tasdemir, D. (2020). Pyrenosetins A-C, new decalinoylspiro-tetramic acid derivatives isolated by bioactivity-based molecular networking from the seaweed-derived fungus *Pyrenochaetopsis* sp. FVE-001. *Mar. Drugs* 18:47.
7. Nord, C., Levenfors, J. J., Bjerketorp, J., Guss, B., Oberg, B., and Broberg, A. (2020). Tetramic acid based alkaloids from *Aspergillus amoenus* Roberg strain UP197-antibiotic properties and new pyranterreones. *Nat. Prod. Res.*
8. Schrey, H., Backenkohler, J., Kogler, H., Plaumann, M., and Spiteller, P. (2019). Aminotenuazonic acid: isolation, structure elucidation, total synthesis and herbicidal activity of a new tetramic acid from fruiting bodies of *Laccaria* species.
9. Sun, Y. L., Wang, J., Wang, Y. F., Zhang, X. Y., Nong, X. H., Chen, M. Y., et al. (2015). Cytotoxic and antiviral tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Trichobotrys effuse* DFFSCS021. *Tetrahedron* 71, 9328–9332.

10. Mao, Z. L., Wang, W. X., Su, R. X., Gu, G., Liu, Z. L., Lai, D., et al. (2019). Hyalodendrins A and B, new decalin-type tetramic acid larvicides from the endophytic fungus *Hyalodendriella* sp. *Ponipode* 12. *Molecules* 25:114.
11. Bai, W.-J., Lu, C., & Wang, X. (2016). Recent Advances in the Total Synthesis of Tetramic Acid-Containing Natural Products. *Journal of Chemistry*, 2016, 1–13.
12. A. Mann, Conformational restriction and/or steric hindrance in medicinal chemistry. In *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3rd ed.; C. Wermuth, Ed. Academic Press/Elsevier: Amsterdam, 2008; pp. 363.
13. R. A. Ward, J. G. Kettle, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4670.
14. W. Dieckmann, *Chem. Ber.* 1900, 33, 595.
15. R. C. F. Jones, S. Sumaria, *Tetrahedron Lett.* 1978, 34, 3173.
16. E. Vedejs, J. B. Campbell, R. C. Gadwood, J. D. Rodgers, K. L. Spear, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 1534.
17. K. Matsuo, M. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 3724.
18. R. C. F. Jones, M. J. Begley, G. E. Peterson, S. Sumaria, *J. Chem. Soc. Perkin Trans* 1990, 1959.
19. C.-W. Lee, R. Lira, J. Dutra, K. Ogilvie, B. T. O'Neill, M. Brodney, C. Helal, J. Young, E. Lachapelle, S. Sakya, J. C. Murray, *J. Org. Chem.* 2013, 78,
20. K. E. Henegar, R. Lira, H. Kim, J. Gonzalez-Hernandez, *Org. Process Res. Dev.* 2013, 17, 985.
21. Efficient enantioselective synthesis of tetramic acids and lactams from threonine / Muhammad Anwar and Mark G. Moloney // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 7259 – 7262.
22. The Dieckmann Condensation (Including the Thorpe-Ziegler Condensation) / Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. J. // *Org. React.* – 1967. – Vol. 15. – P. 1 – 10.
23. Versuche mit Isonitrilen / Ugi, I.; Meyer, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. // *Angew. Chem.* – 1959. – Vol. 71. – P. 386 – 388.
24. Molecular Diversity via a Convertible Isocyanide in the Ugi Four-Component Condensation / Keating, T. A.; Armstrong, R. W. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol. 117. – P. 7842 – 7843.

25. Tetramic acid derivatives via Ugi–Dieckmann-reaction / Julia H. Spatz, Sebastian J. Welsch, David-Emmanuel Duhaut, Nadine Jäger, Thomas Boursier, Martin Fredrich, Lars Allmendinger, Günther Ross, Jürgen Kolb, Christoph Burdack, Michael Umkehrer // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 1705 – 1707.
26. An efficient, asymmetric solid-phase synthesis of benzothiadiazine-substituted tetramic acids: potent inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. / Evans, K. A.; Chai, D.; Graybill, T. L.; Burton, G.; Sarisky, R. T.; Ling-Goerke, J.; Johnston, V. K.; Rivero, R. A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 2205 – 2208.
27. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of 1,1-dioxoiso-thiazole and benzo[b]thiophene-1,1-dioxide derivatives as novel inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase / Sun Hee Kim, Martin T. Tran, Frank Ruebsam, Alan X. Xiang, Benjamin Ayida, Helen McGuire, David Ellis, Julie Blazel, Chinh V. Tran, Douglas E. Murphy, Stephen E. Webber, Yuefen Zhou, Amit M. Shah, Mei Tsan, Richard E. Showalter, Rupal Patel, Alberto Gobbi, Laurie A. LeBrun, Darian M. Bartkowski, Thomas G. Nolan, Daniel A. Norris, Maria V. Sergeeva, Leo Kirkovsky, Qiang Zhao, Qing Han, Charles R. Kissinger // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – Vol. 18. – P. 4181 – 4185.
28. Thromboxane (TX)_{A3} and prostaglandin (PG)_{I3} are formed in man after dietary eicosapentaenoic acid: identification and quantification by capillary gas chromatography-electron impact mass spectrometry / Fischer S, Weber PC // *Biomed. Mass Spectrom.* – 1985. – Vol. 12. – P. 470 – 476.
29. Synthesis of I₂-azaprostacyclin analogues / F. Cassidy, R.W. Moore and G. Wootton // *Tetrahedron Lett.* – 1981. – Vol. 22. – P. 253 – 256.
30. Mirabimide E, an Unusual N-Acylpyrrolinone from the Blue-Green Alga *Scytonema mirabile*: Structure Determination and Synthesis / Seunguk Paik, Shmuel Carmeli, Jean Cullingham, Richard E. Moore, Gregory M. L. Patterson, and Marcus A. Tius // *J. Am. Chem. Soc.* – 1994. – Vol. 116. – P. 8116 – 8125.

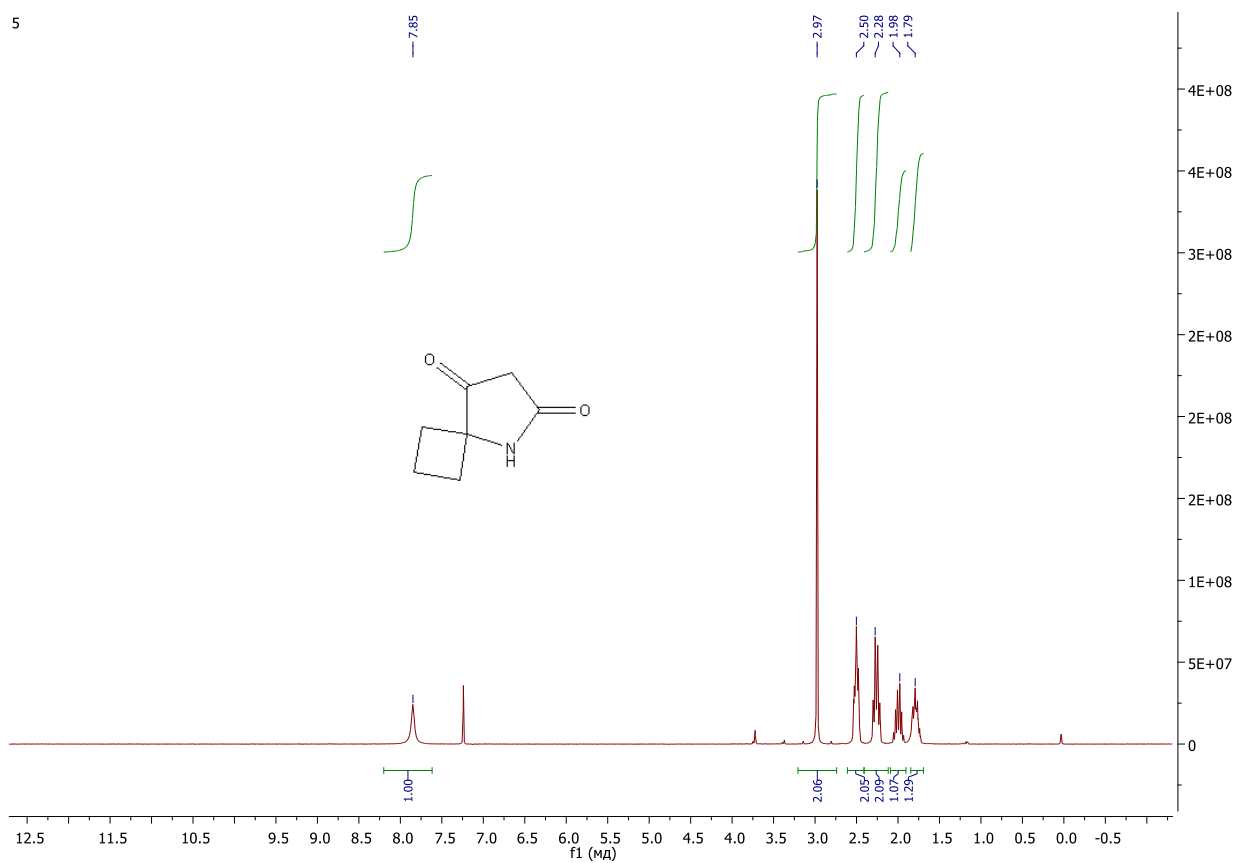
ДОДАТКИ

1



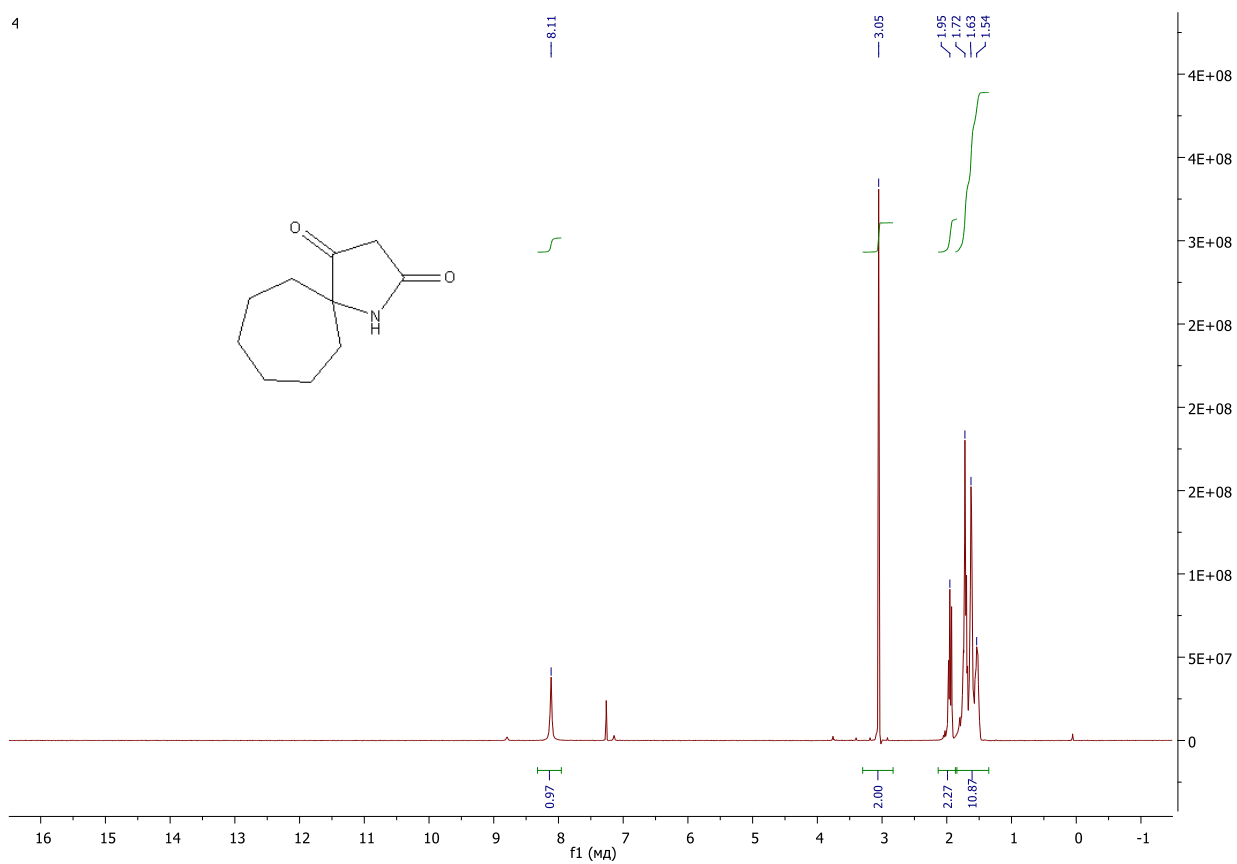
^1H NMR спектр сполуки 8

5

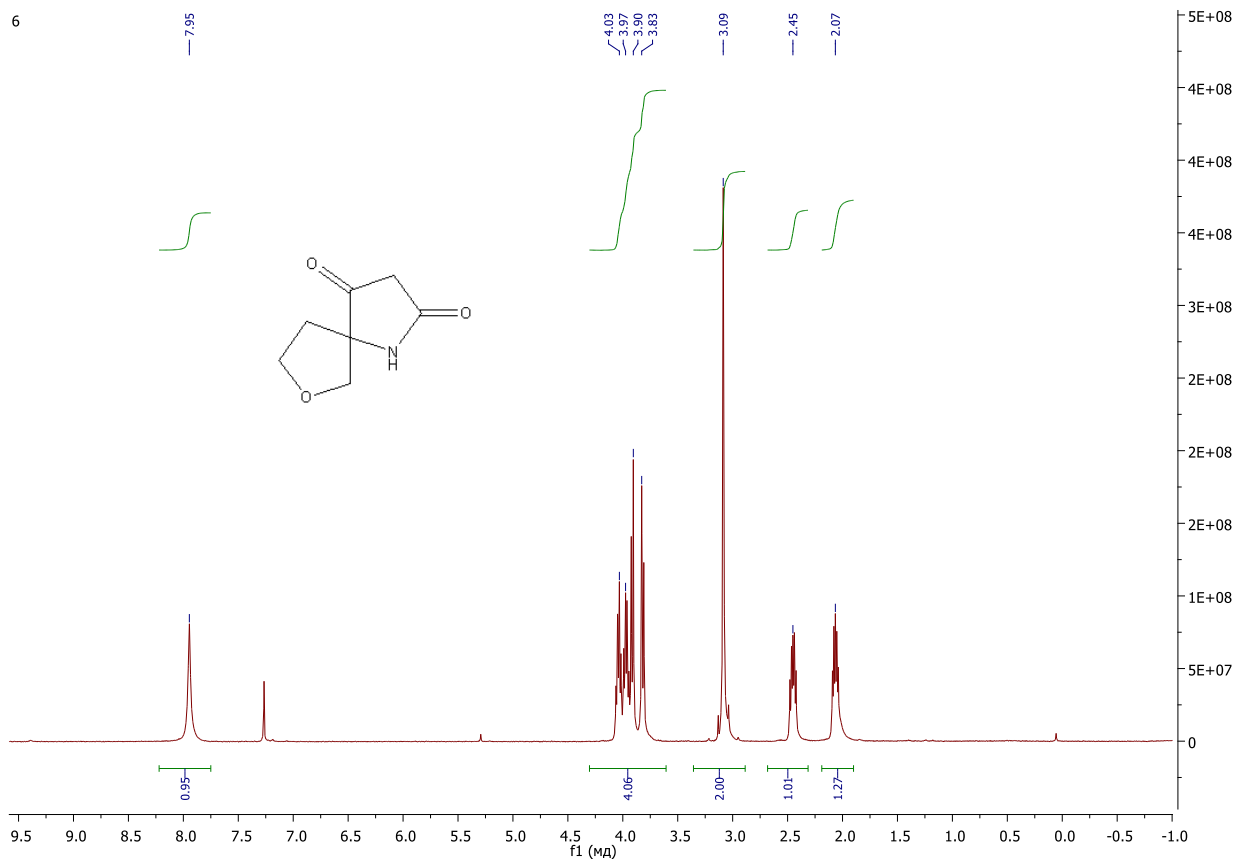


^1H NMR спектр сполуки 9

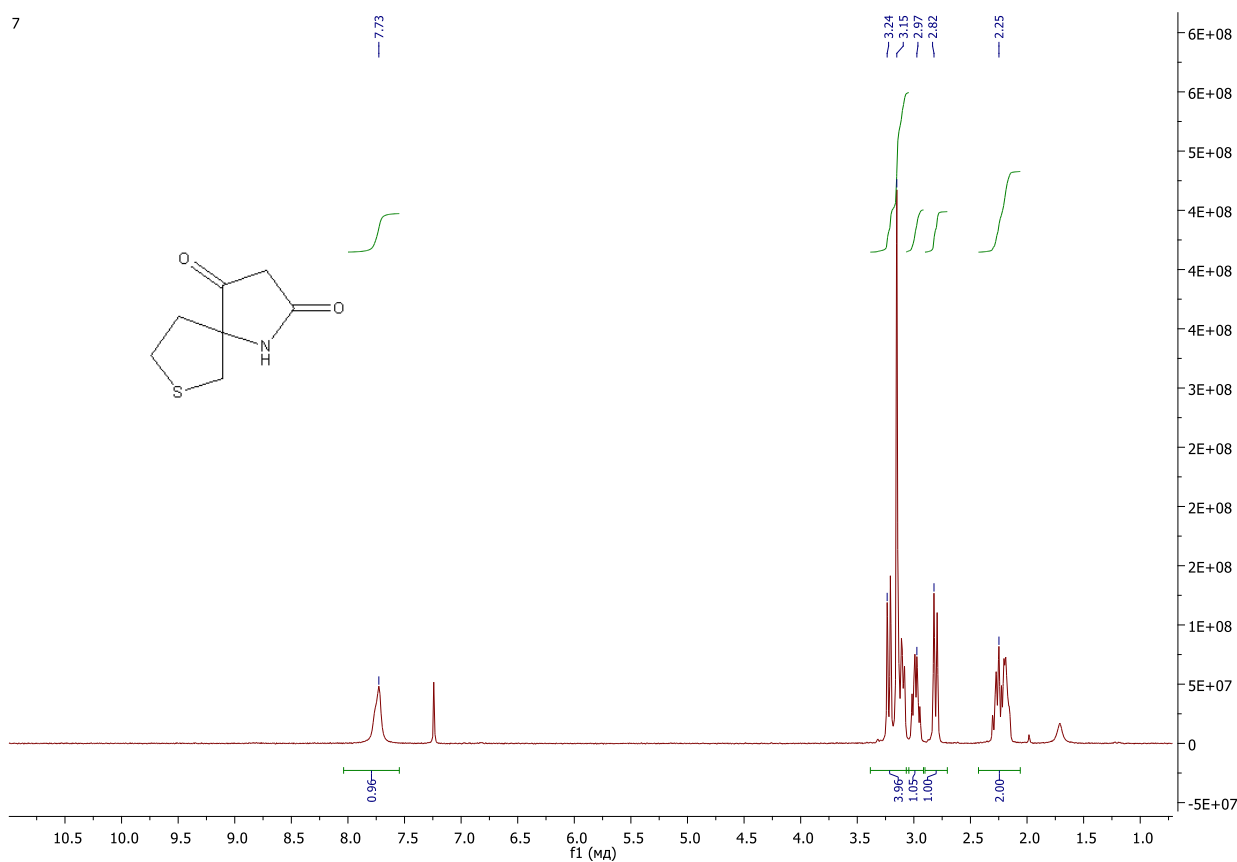
4



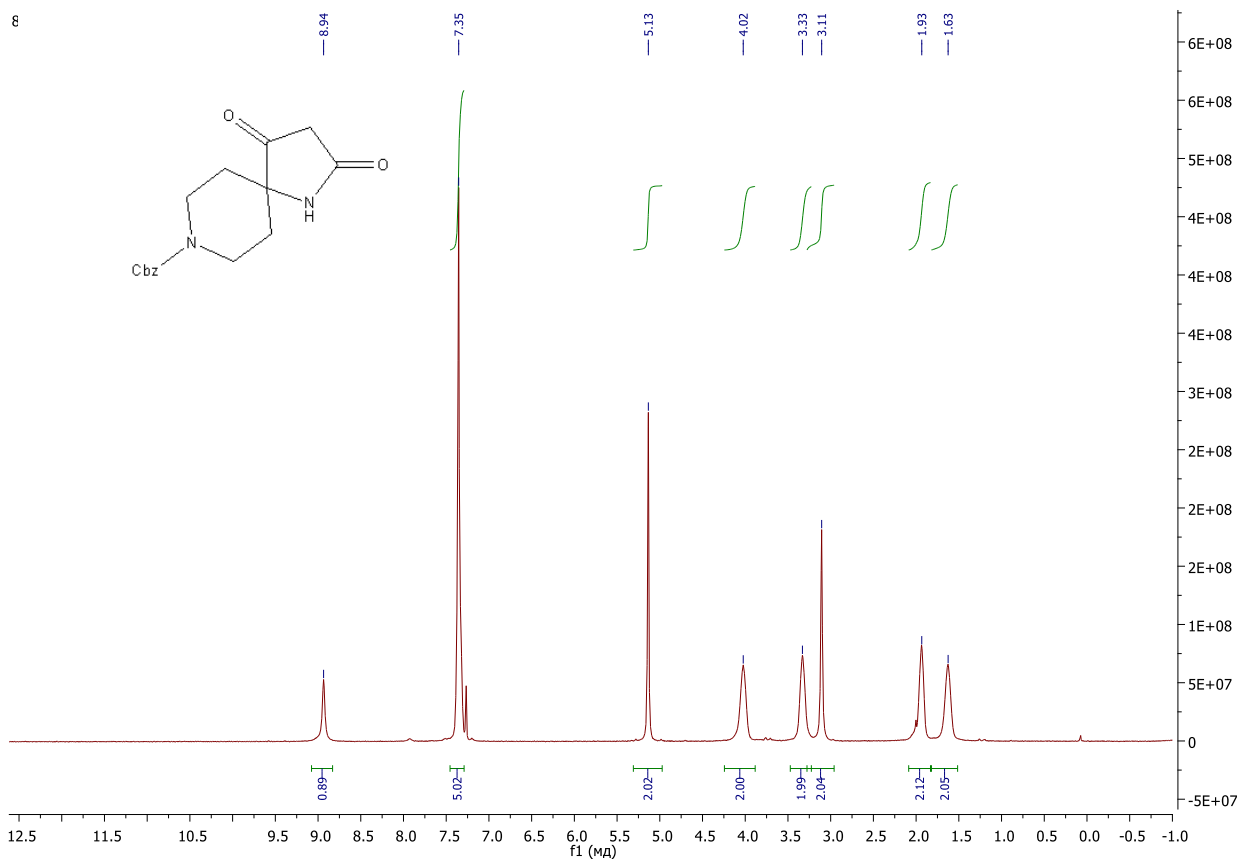
^1H NMR спектр сполуки 10



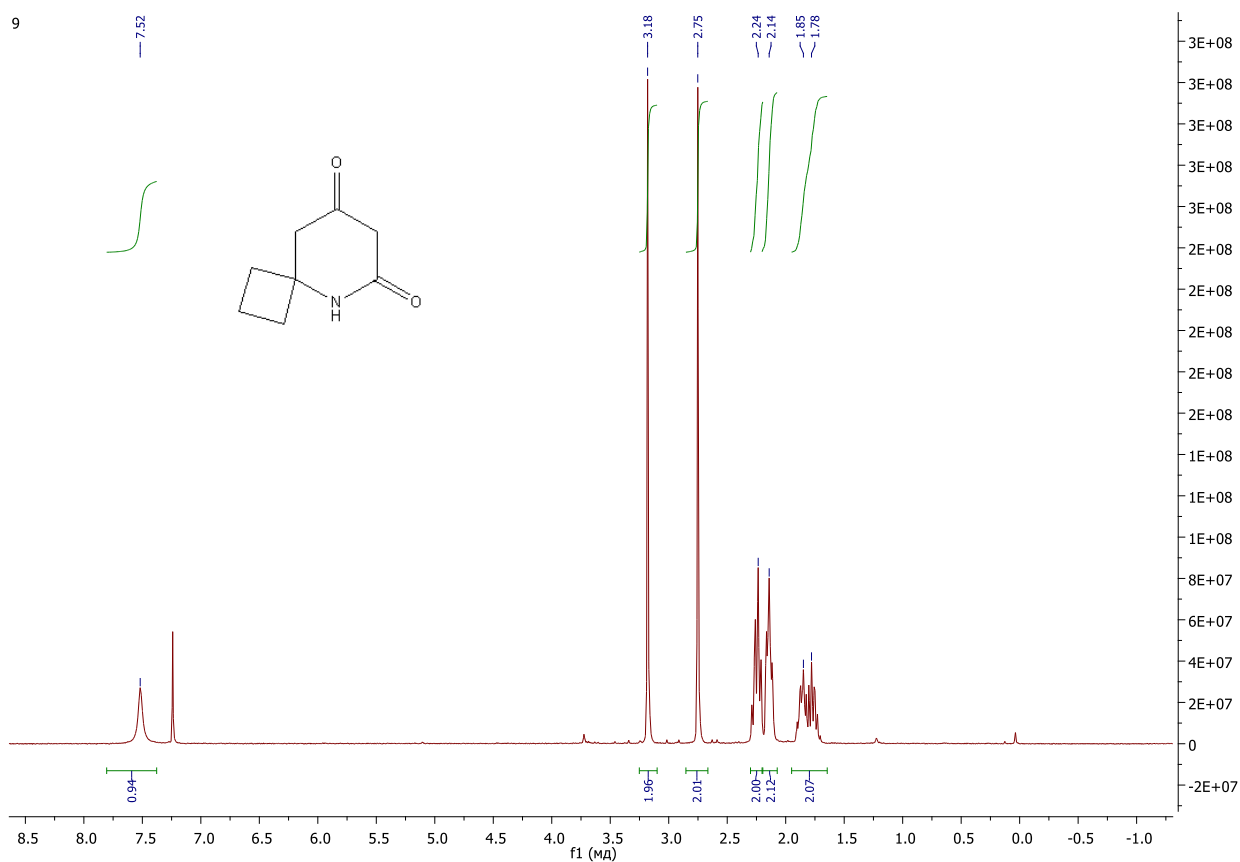
^1H NMR спектр сполуки 11



^1H NMR спектр сполуки 12

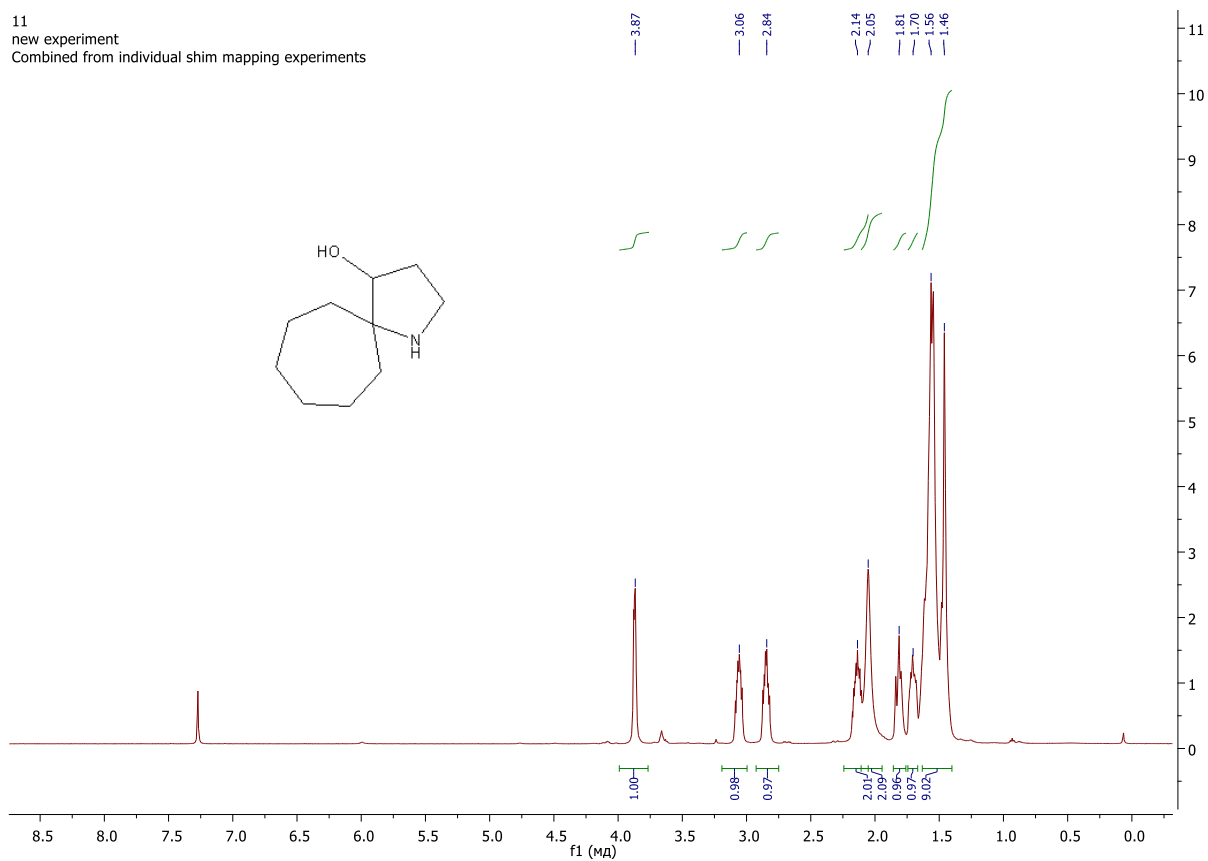


^1H NMR спектр сполуки 13

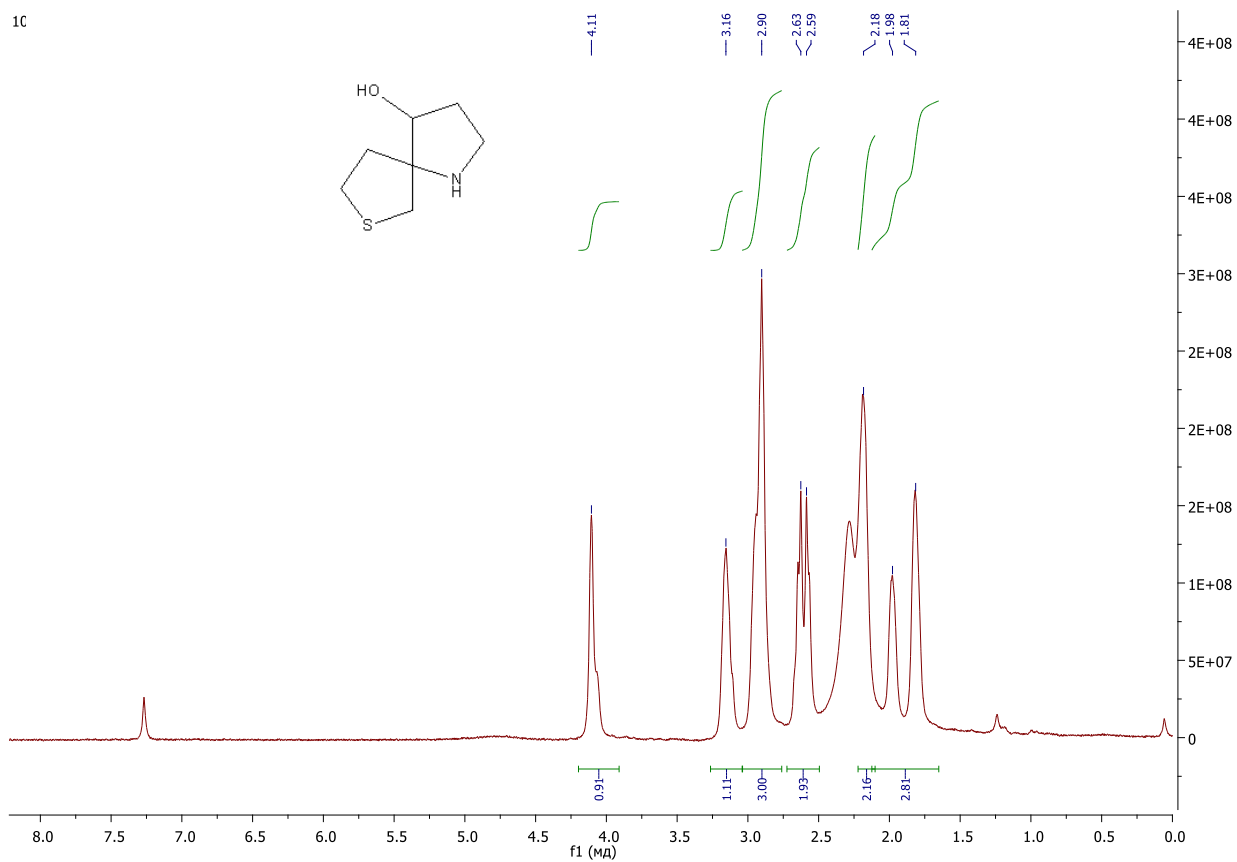


^1H NMR спектр сполуки 14

11
new experiment
Combined from individual shim mapping experiments

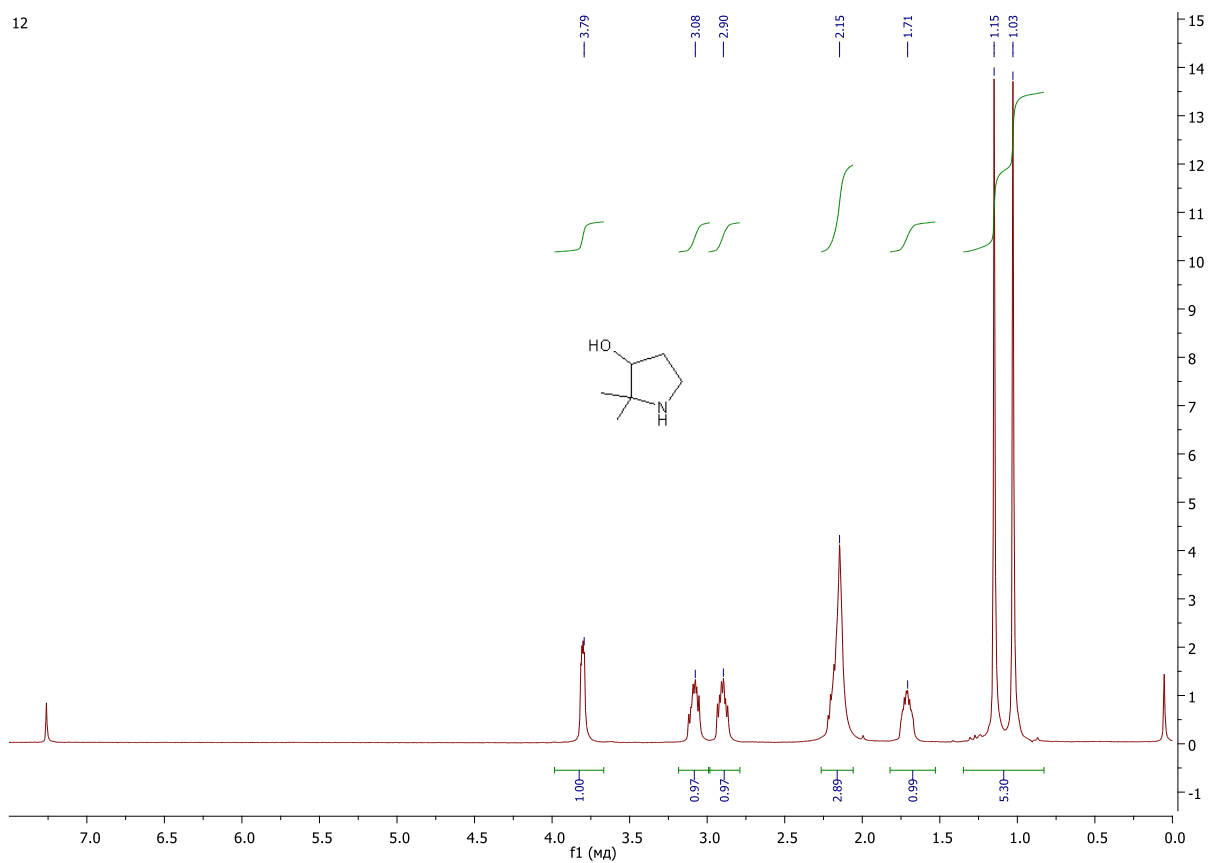


¹H NMR спектр сполуки 15

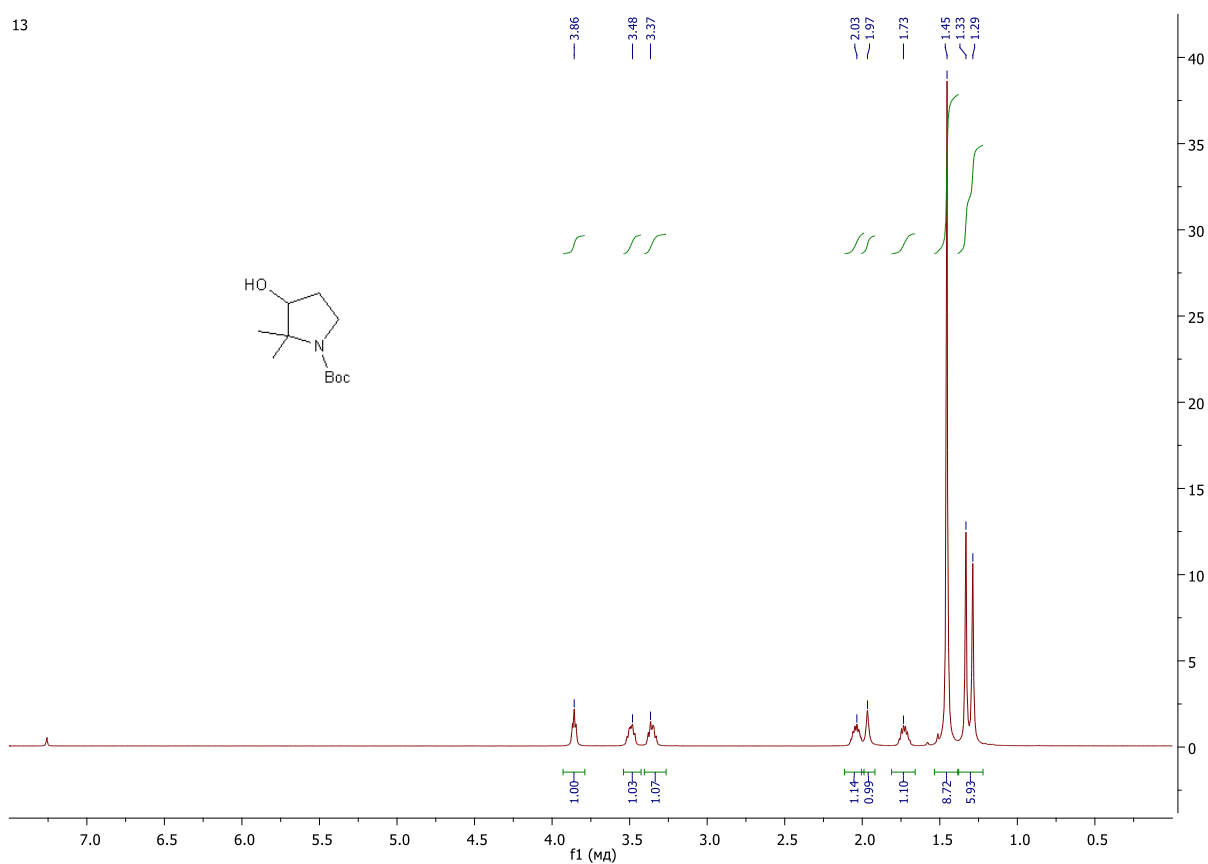


¹H NMR спектр сполуки 16

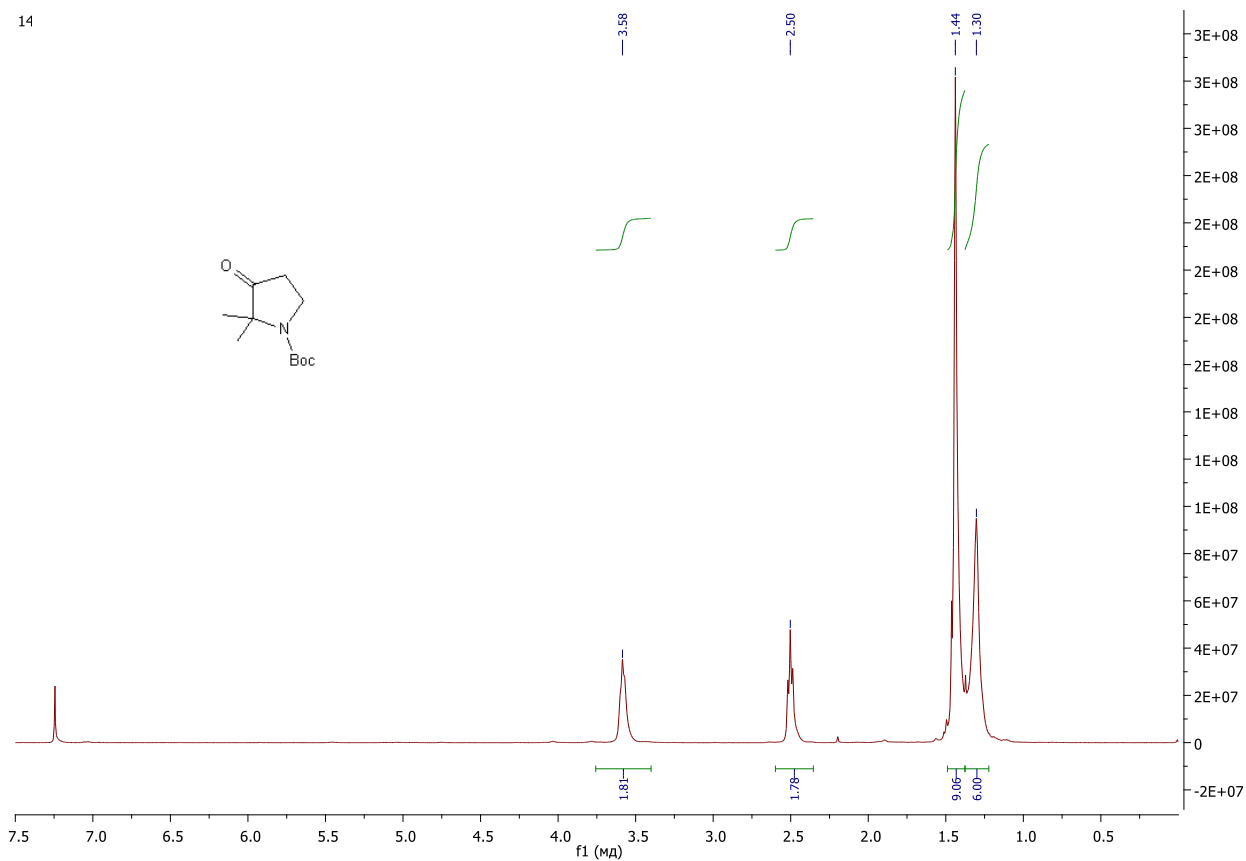
12

 ^1H NMR спектр сполуки 17

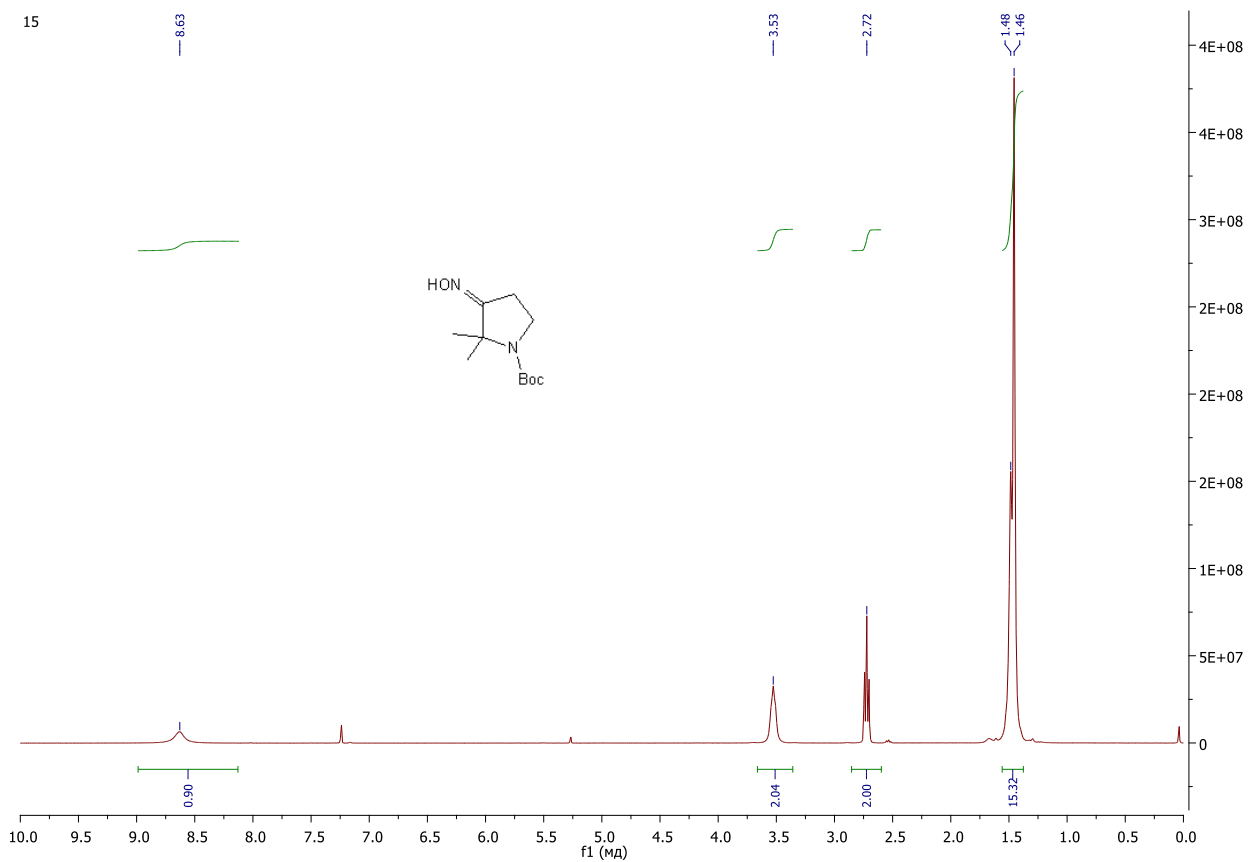
13

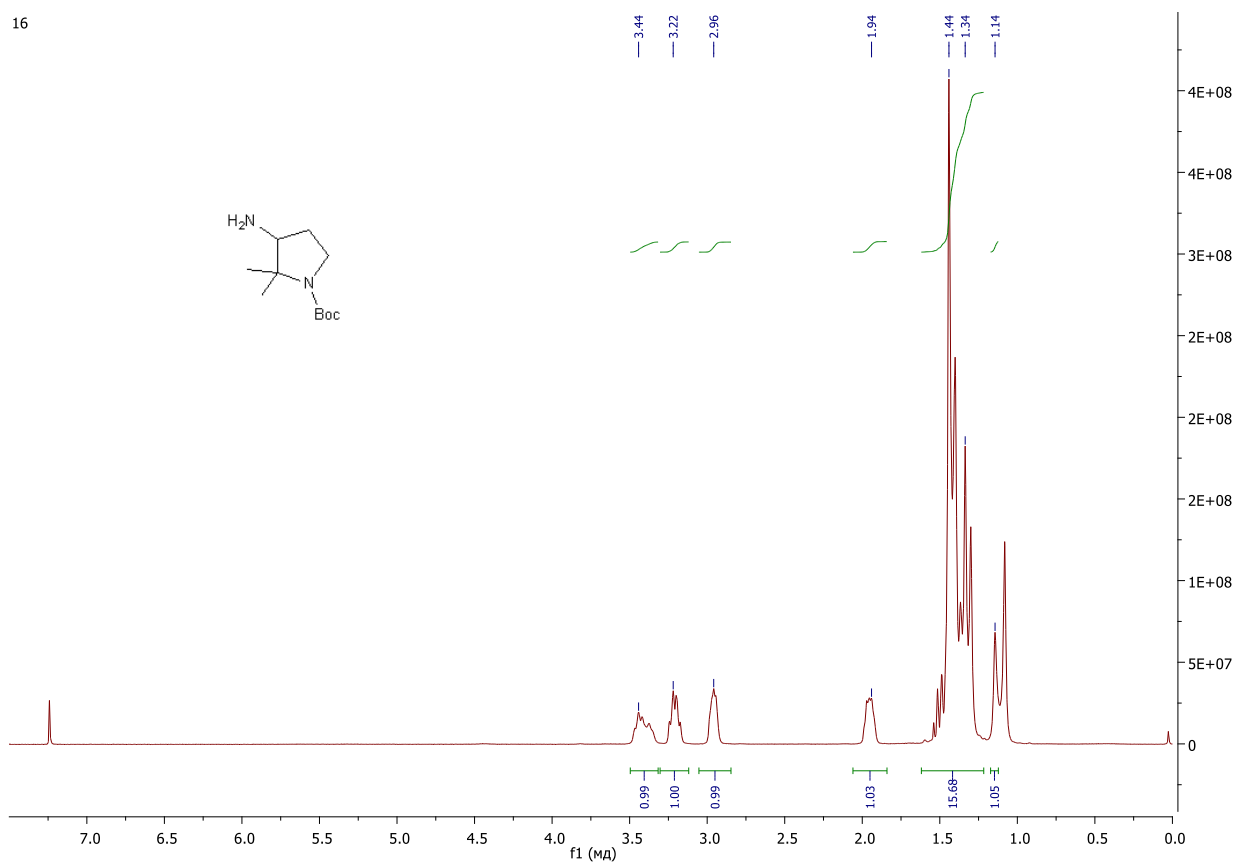
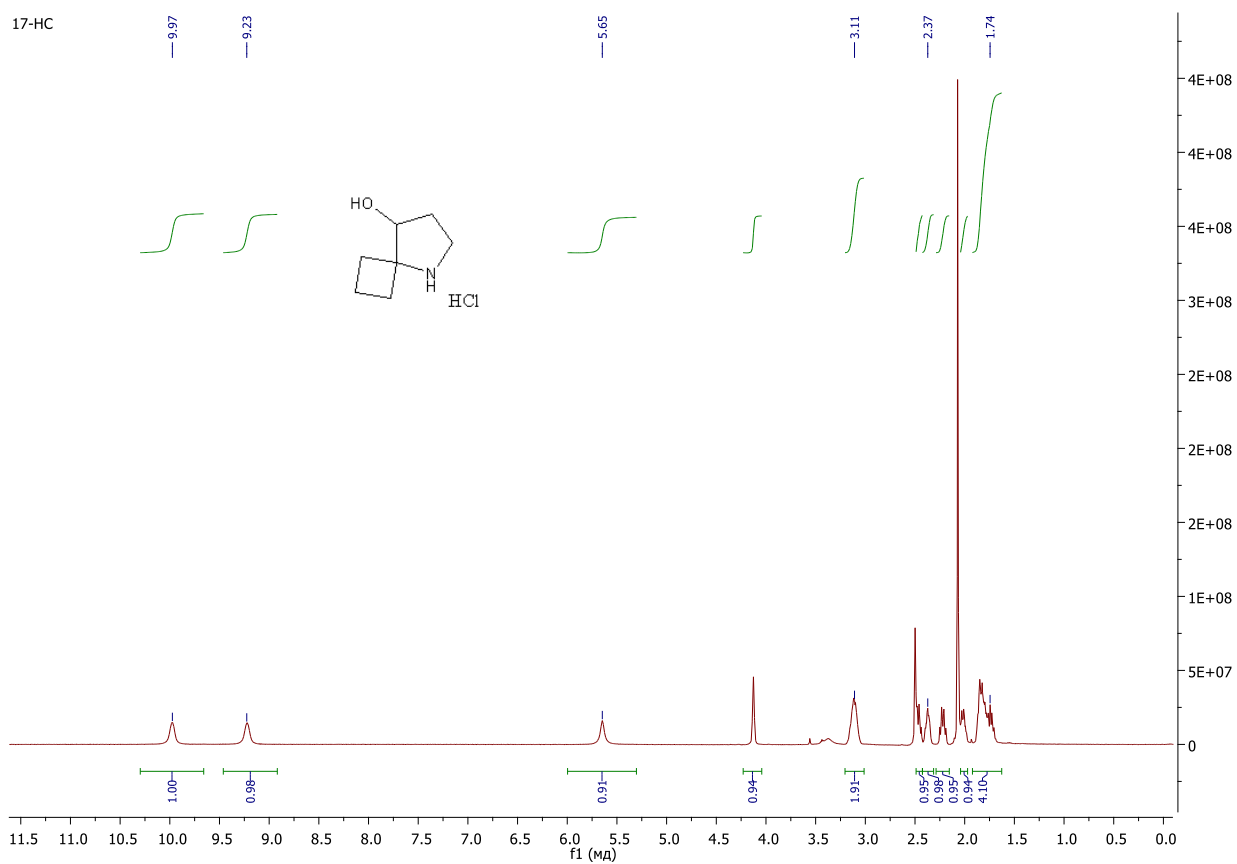
 ^1H NMR спектр сполуки 18

14

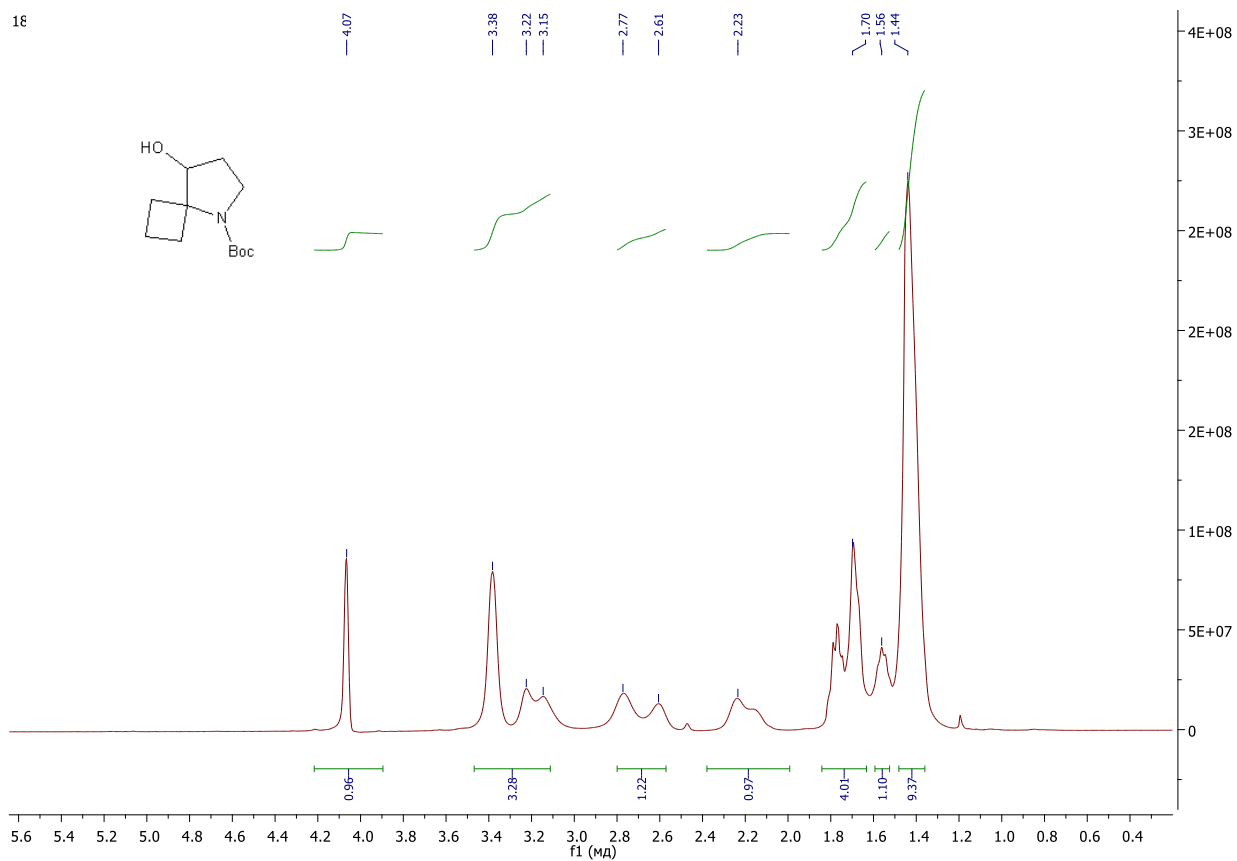
 ^1H NMR спектр сполуки 19

15

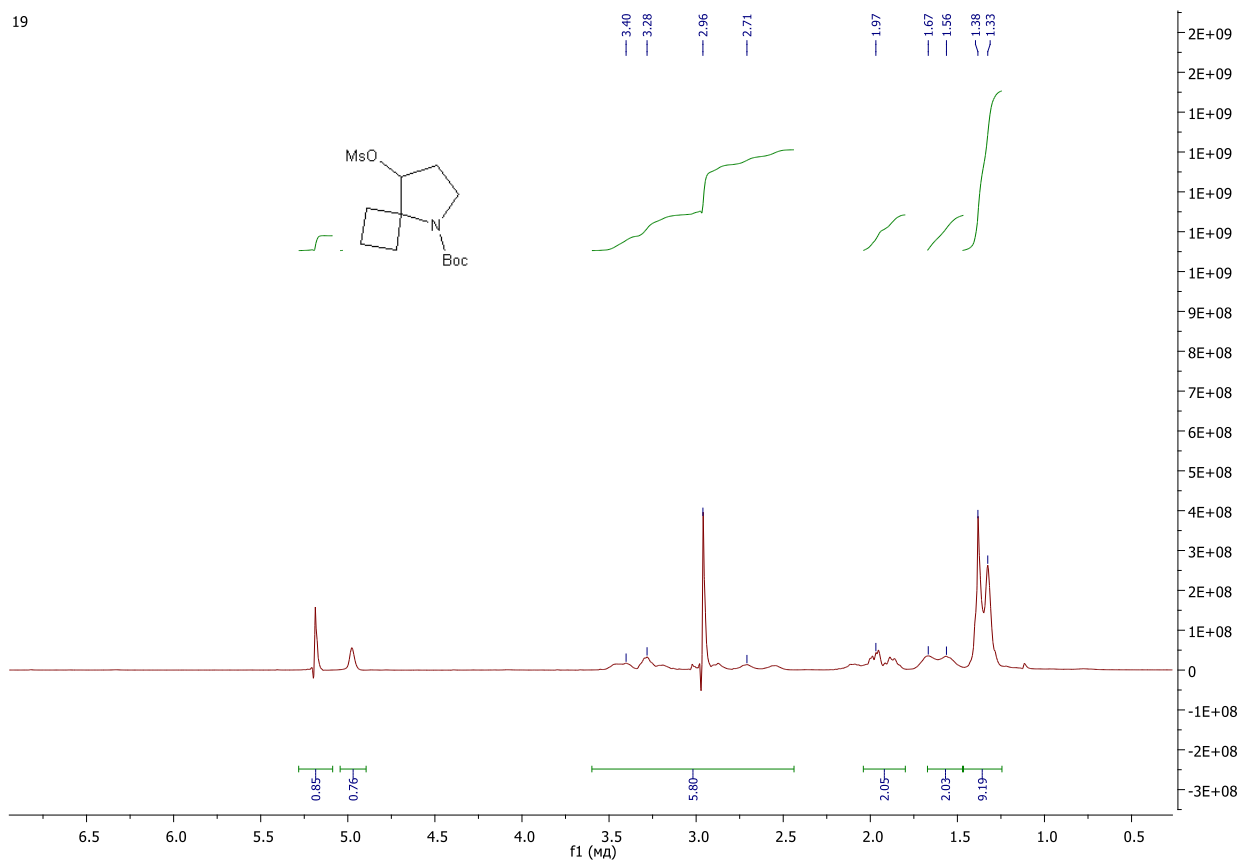
 ^1H NMR спектр сполуки 20

 ^1H NMR спектр сполуки 21 ^1H NMR спектр сполуки 22

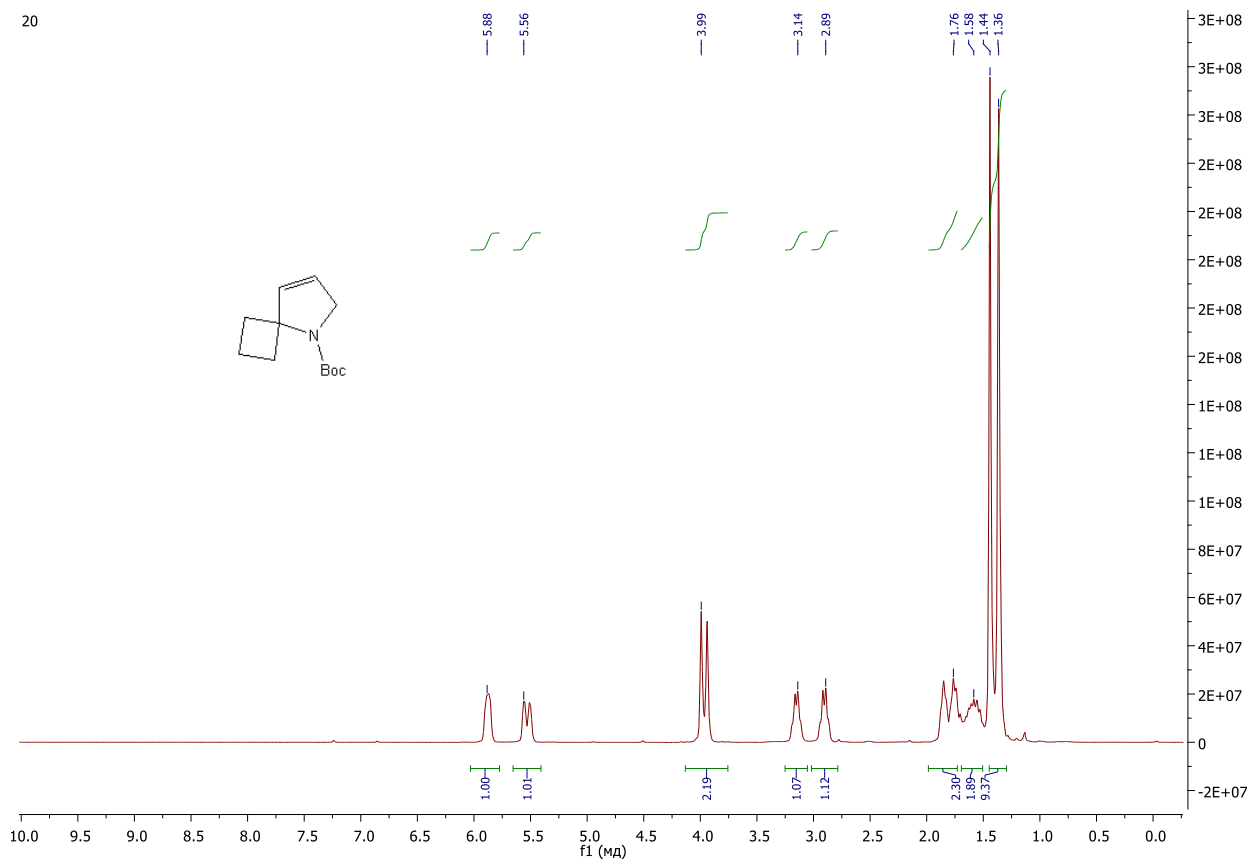
18

 ^1H NMR спектр сполуки 23

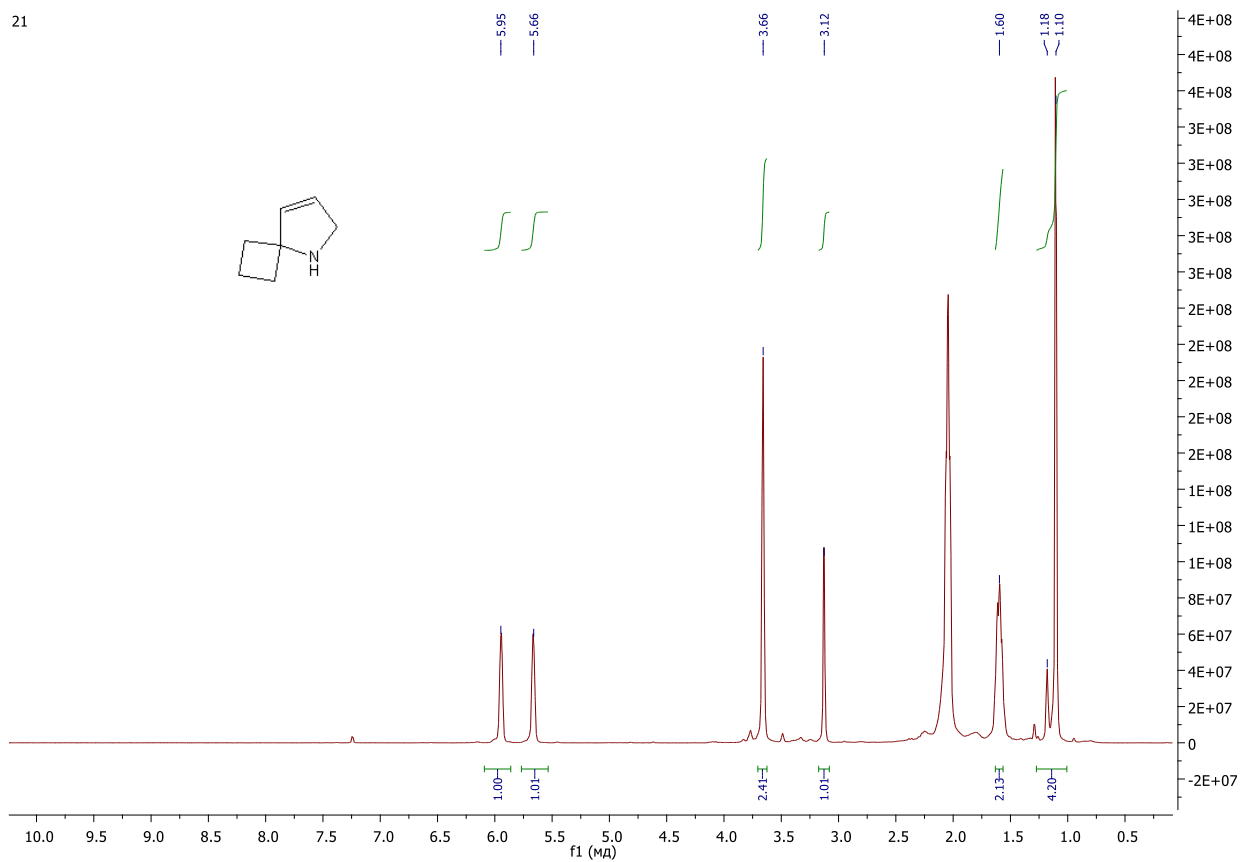
19

 ^1H NMR спектр сполуки 24

20

 ^1H NMR спектр сполуки 25

21

 ^1H NMR спектр сполуки 26