

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

Завідувач кафедри супрамолекулярної хімії

д.х.н. Рябухін Сергій Вікторович

Протокол № ____ засідання кафедри

від “ ____ ” _____ 20 ____ р.

**СИНТЕЗ 6-ЗАМЩЕНИХ ПОХІДНИХ 2-
АЗАБЦИКЛО[3.2.0]ГЕПТАНУ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
студента спеціальності

102 Хімія

ОП «Хемоінформатика»

Носика Данила Антоновича

Науковий керівник

д.х.н. хімічного факультету

кафедри органічної хімії

Григоренко Олександр Олегович

Робота виконана у лабораторії органічного синтезу ТОВ НВП «Єнамін»
під керівництвом зав.лаб. Лук'яненко С.Ю.

Анотація

Ключові слова: 6-заміщені похідні 2-азабіцикло[3.2.0]гептану, ЯМР, лікарські засоби.

Носик Д.А. Синтез 6-заміщених похідних 2-азабіцикло[3.2.0]гептану. –
Випускна кваліфікаційна робота магістра за спеціальністю 102 Хімія
ОП «Хемоінформатика»

У роботі описано методи синтезу 6-заміщених похідних 2-
азабіцикло[3.2.0]гептану. Ключові структури були підтверджені за
допомогою методу ЯМР. Отримані результати можуть бути використані
при розробці лікарських засобів

ЗМІСТ

Вступ	4
1. Літературний огляд	8
2. Обговорення експериментальних даних	15
3. Експериментальні дані	21
Висновок	32
Список літератури	33
Додатки	35

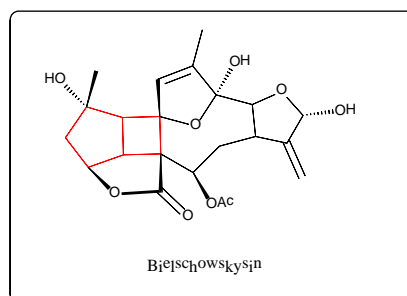
Вступ

Важливість малих органічних молекул у повсякденному житті безперечно їх сфера застосування простягається від супрамолекулярної хімії та матеріалознавства до біології та медицини. Синтетична органічна хімія надає нам доступ до цього різноманітного набору сполук (хімічного простору). За оцінками, загальна кількість можливих малих органічних молекул ($MW < 500$) перевищує 10^{60} .

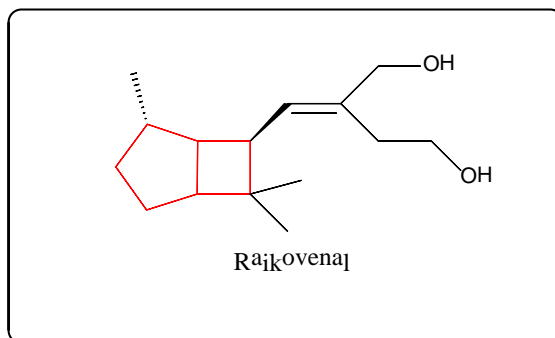
Хімія аліфатичних сполук за останні 15-20 років бурхливо розвивається; значна кількість робіт у цій галузі присвячена синтезу будівельних блоків для модифікації різноманітних природних сполук.

У медичній хімії високо цінуються будівельні блоки, що відповідають принципу лідер - подібності: гідрофільні, з молекулярною масою $M \leq 200$, sp^3 -збагачені, $clogP < 2$, $HDon \leq 2$, $HAcc \leq 4$. Внаслідок виконання цих умов модифіковані відповідними будівельними блоками природні сполуки потенційно мають значно кращі фармакокінетичні властивості у порівнянні з немодифікованими аналогами. Тому розробка ефективних методів синтезу аліфатичних будівельних блоків є актуальним та перспективним напрямком досліджень.

Структура біцикло[3.2.0]гептану сама по собі є цікавою для розробки різноманітних ліків, оскільки її можна використовувати як вихідний матеріал для будівництва більш складних молекул. Похідні біцикло[3.2.0]гептанового скафолду були знайдені в багатьох природних сполуках.

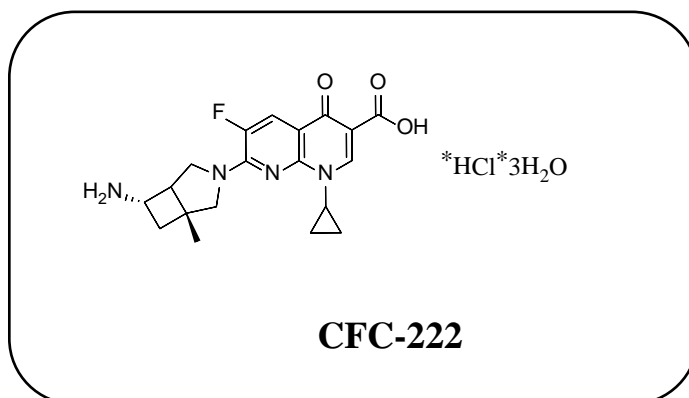


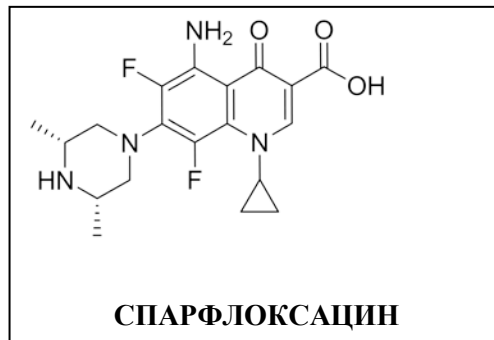
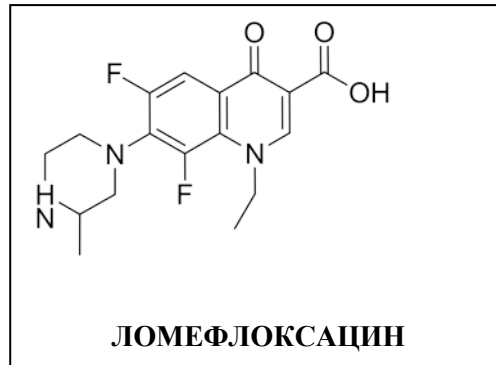
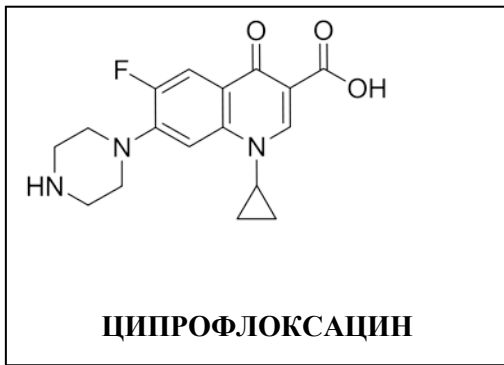
Наприклад, bielschowskysin^[2] – це природний дитерпен, виділений з карибської горгонії восьмикорної *Pseudopterogorgia*. Було показано, що bielschowskysin проявляє протималарійну дію проти *Plasmodium falciparum*, а також сильну протипухлинну активність проти двох ліній ракових клітин людини.



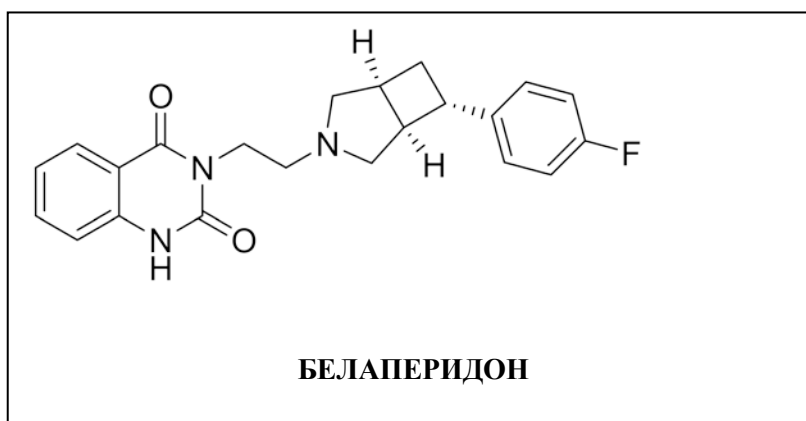
Raikovenal^[1] – був виділений з морської інфузорії *Euplotes raikovi*. Raikovenal вбиває кількісний пластинчастих клітин хижої інфузорії *Litonotus* при дозах у діапазоні концентрацій 10-20 пг/мл.

Похідні азабіцикло[3.2.0]гептану знайшли своє використання у медичній хімії. Наприклад, науковою групою під керівництвом Je Hak Kim в статті 1998 року досліджується *in vivo* та *in vitro* антибактеріальна активність CFC-222^[3]. Вони показали, що CFC-222 більш активна щодо грампозитивних бактерій (наприклад, *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*), ніж інші фторохінолони.



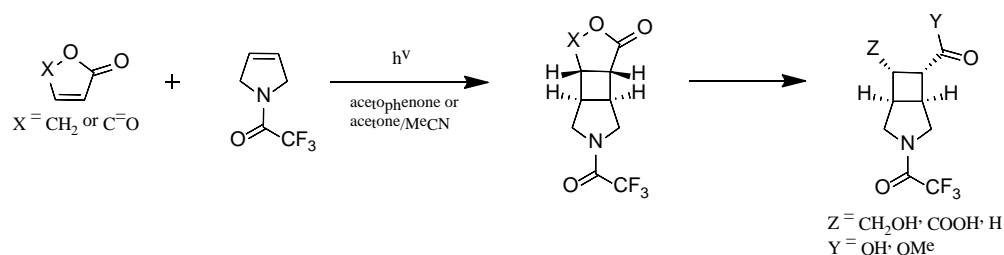


Белаперидон (LU111995) є відносно недавно ідентифікованим антипсихотичним засобом з високою спорідненістю до 5-гідрокситриптаміну та дофаміну до рецепторів D4, а також із селективністю щодо рецепторів D4 у порівнянні з D2^{[4][5][6][7]}. Препарат не викликав каталепсію. LU111995 в даний момент часу проходить клінічні дослідження як препарат для лікування шизофренії.



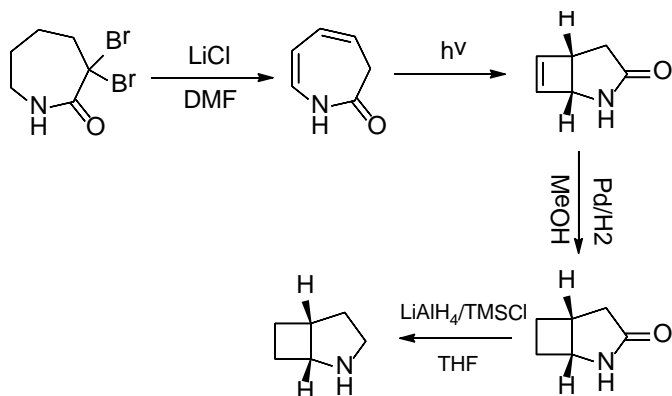
Також відомо, що азабіцикло[3.2.0]гептанові похідні самі по собі також мають біологічну активність як модуляторів рецепторів дофаміну D₃^{[8][10]}.

У 2013 році групою Wanner була опублікована стаття, що була присвячена синтезу потенційних інгібіторів захоплення ГАМК^[9]. Для побудови 3-азабіцикло[3.2.0]гептанового скелету використовувалось міжмолекулярне [2+2]-фотоциклоприсоединення малеїнового ангідриду або фуран-2(5H)-он з N-захищеним 3-піролоном:



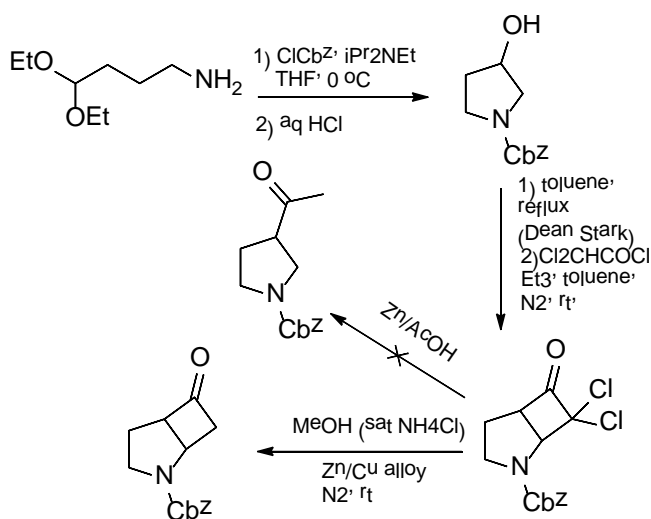
Розділ 1: Літературний огляд

Однією з перших синтезованою похідною сполукою даного класу є (1S, 5S)-2- азабіцикло[3.2.0]гептан . Цей амін було синтезовано у 1991 році Franzisket та Heesing при дослідженні властивостей похідних капролактаму. В результаті дибромування капролактаму, дегідрогалогенування отриманого дибромкапролактаму та наступного опромінення 1H-азепін-2(3H)-ону було одержано (1S, 5R)-2-азабіцикло[3.2.0]гепт-6-ен-3-он, який за допомогою реакції відновлення (паладій з воднем та суміш $\text{LiAlH}_4 + \text{TMSCl}$) було перетворено на необхідний продукт^[11]:



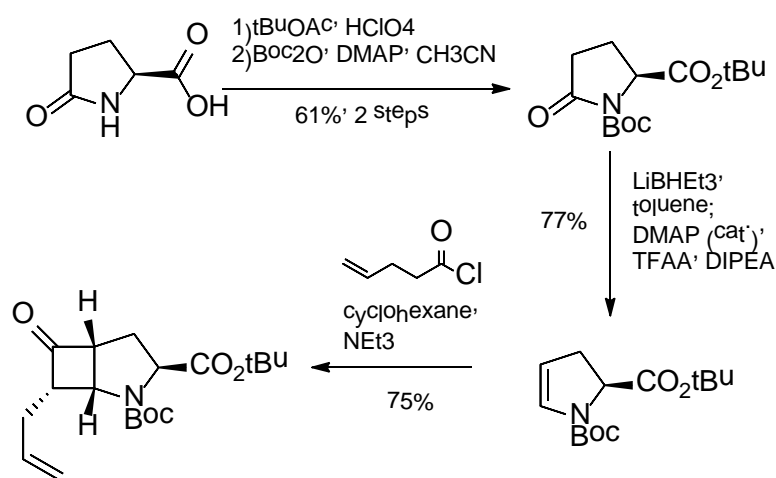
Наступний метод був використаний науковою групою під керівництвом Luna. В опублікованій ними статті 2005 року було описано отримання бензил 6-оксо-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилату. Комерційно доступний діетилацеталь аміномасляного альдегіду був захищений фрагментом Cbz за атомом азоту та циклізувався за умов кислотного каталізу з отриманням відповідного гідроксикарбамату. Наступна дегідратація цього гідроксикарбамату в толуолі призвела до відповідного ендоциклічного єнокарбамату. Через його легку регідратацію [2+2]-циклоприєднання проводилося у тій же реакційній суміші. Дихлоркетен утворювався *in situ* в результаті реакції дихлороацетилхлориду з триетиламіном.

Надалі було проведено класичну реакцію відновного дехлорування дихлоркетну за допомогою AcOEt/Zn, яка, на жаль, призводила до отримання небажаного кетону, однак ця проблема була вирішена використанням цинк-мідної пари в метанолі (попередньо насиченому хлоридом амонію). В результаті був отриманий потрібний N-Cbz-2-азабіциклогептан-1-он (загальний вихід – 50 %) [12]:

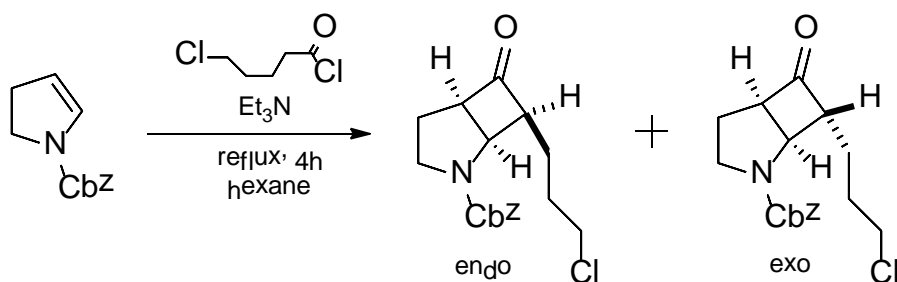


В іншій роботі, присвяченій стереоселективному синтезу ядра епікоцину, був використаний схожий до попереднього метод генерації

кетену. Вчені під керівництвом Gross у якості стартового реагенту для синтезу епікоцину використовували дешеву L-піроглютамінову кислоту, яка була перетворена на захищену амінокислоту. Необхідний енкарбамат був утворений відновленням карбамату лактаму супергідридом з подальшою дегідратацією за допомогою TFAA (трифтороцтового ангідриду), основи Хюнінга та DMAP у якості каталізатора. Нарешті був використаний метод [2+2]-циклоприсєднання за допомогою триетиламіну та ацетилхлориду (генерація кетену)^[13]:

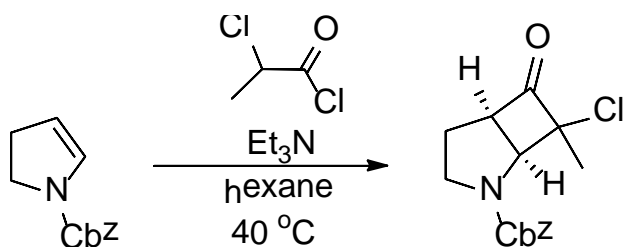


У роботі Antonio R. de Faria, в якій досліджувався метод отримання індолізининів та піролізининів через [2+2]-циклоприсєднання п'ятичленних ендоциклічних енкарбаматів, синтез розпочинався з одержання ендоциклічного енкарбамату за методом Крауса (одержання N-ацил-2-піролінів з додекагідротрипіроло[1,2-a:1',2'-c:1'',2''-e][1,3,5]триазину); далі було проведено [2+2]-циклоприсєднання даного енкарбамату з алкілкетеном (що був утворений *in situ* з комерційно доступного 5-хлоровалерилхлориду) у гексані при кипінні, що забезпечило утворення 7-ендо і 7-екзо 2-азабіциклічних циклобутанонів з виходом 59%^[14]:

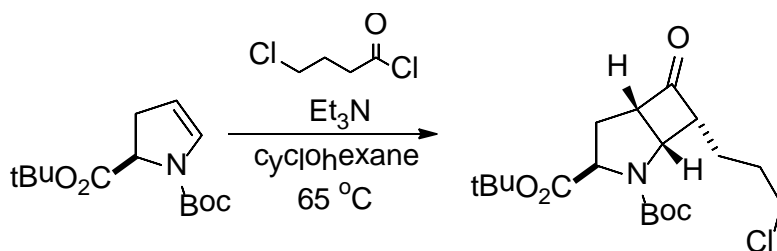


Наступні дві роботи, що обговорюються нижче, використовують аналогічні методи синтезу 2-азабіциклічних систем:

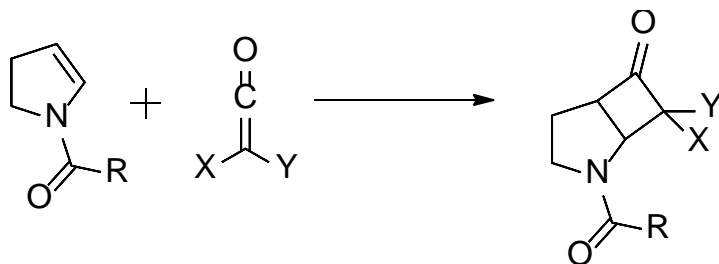
- 1) В роботі, присвяченій стереоселективному синтезу конформаційно обмежених аналогів аспаргінової та глутамінової кислоти з ендоциклічних енкарбаматів, науковою групою під керівництвом Marcos Jose S. Carpes був проведений синтез хлорометил-аза-циклобутанону за допомогою [2+2]-циклоприєднання хлорметилкетену до енкарбамату^[15]:



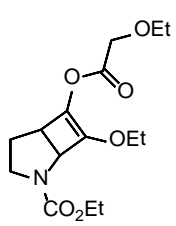
- 2) Наукова група під керівництвом Marcelo Siqueira Valle в своїй статті 2009 року, в якій описувався синтез алексиноподібних сполук з п'ятичленних ендоциклічних енкарбаматів, використала стереоселективний метод [2+2]-циклоприєднання (R)-ди-*трет*-бутил 2,3-дигідро-1H-пірол-1,2-дикарбоксилату з 4-хлоробутаноїл хлоридом (вихід 75%)^[17]:

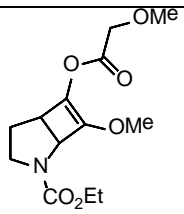


В 1993 році вийшла стаття в Tetrahedron Letters за авторством Antonio R. de Faria, в якій було описано [2+2]-циклоприєднання різноманітних похідних п'ятичленних енкарбаматів та енамідів з кетенами. Авторами досить докладно було описано умови кожної реакції та вплив різних функціональних груп реагентів на будову продукту та його вихід^[16]:



Енамід або енкарбамат	Кетен	Умови реакції	Циклоаду кт; вихід реакції
1. a (R = OCH ₃) 2. b (R = OEt) 3. c (R = CH ₃) 4. d (R = C(CH ₃) ₃) 5. e (R = н-пропіл)	1. X = Y = Cl 2. X = Y = Cl 3. X = Y = Cl 4. X = Y = Cl 5. X = Y = Cl	1. гексан, к.т. 2. гексан, к.т. 3. гексан/дихлорметан (1:1), к.т. 4. гексан, 15 °С 5. бензол, к.т. або кип'ятити	1. R = OCH ₃ , X=Y=Cl; 50 % 2. R = OEt, X=Y=Cl; 92% 3. R = CH ₃ , X=Y=Cl; - 4. R = C(CH ₃) ₃ , X=Y=Cl; 77 % 5. R = н-пропіл, X=Y=Cl; -
6. b	6. X = Cl, Y = H	6. гексан, з -78 °С до к.т.	6. полімериза

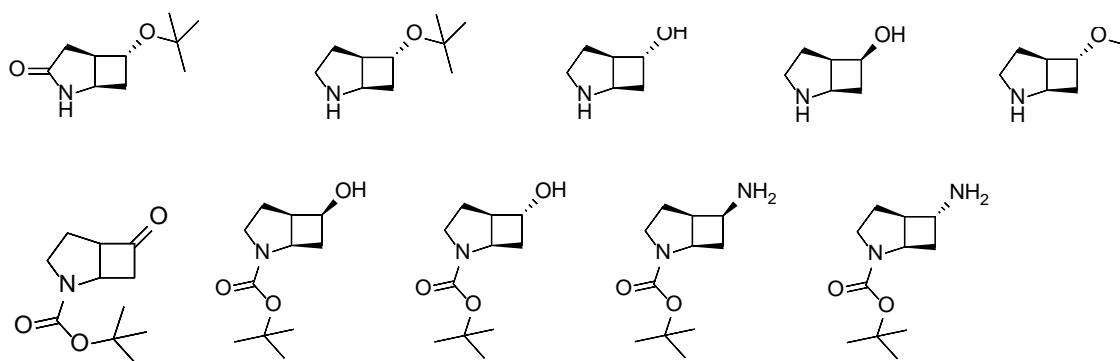
			ція кетену
7. b 8. d 9. e	7. X = Br, Y = CH ₃ 8. X = Br, Y = CH ₃ 9. X = Br, Y = CH ₃	7. гексан, 15 °С 8. гексан, °С 9. ТГФ, кип'ятіння	7. R = OEt, X = Br, Y = CH ₃ ; 85 % 8. R = tert-Bu, X = Br, Y = CH ₃ ; 70% 9. розкладання реагенту
10. b	10. X = Br, Y = H	10. дихлорметан, -78 °С до к.т.	10. полімеризація кетену
11. b 12. e	11. X = Et, Y = H 12. X = Et, Y = H	11. гексан, кип'ятіння 12. бензол, кип'ятіння	11. R = OEt, X = Et, Y = H; 60 % 12. R = n-пропіл, X = Et, Y = H; 30%
13. b 14. d 15. b	13. X = OEt, Y = H 14. X = OEt, Y = H 15. X = OMe, Y = H	13. гексан, 80 °С 14. гексан °С 15. гексан °С	13.  ; 39 % 14. R = tert-Bu, X = OEt, Y = H; 0 % 15.

			 ; 77 %
16. b	16. X = CH ₂ CH ₂ Cl, Y = H	16. гексан, кип'ятіння	16. R = OEt, X = 2- Cl-Et, Y = H; 50 %
17. b 18. e	17. X = Ph, Y = H 18. X = Ph, Y = H	17. гексан, кип'ятіння 18. бензол, кип'ятіння	17. відновленн я реагенту 18. розкладанн я реагенту

Обговорення експериментальних даних

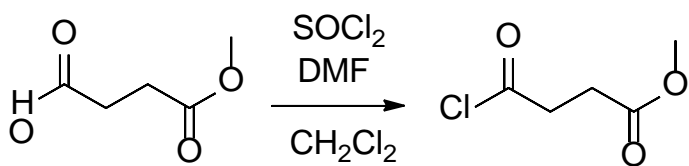
У представлений роботі було розглянуто синтез похідних 2-азабіцикло[3.2.0]гептану. Беручи до уваги вищенаведені вступ та літературний огляд, було визначено, які похідні 2-азабіциклогептану мають перспективу у медичній хімії та які методи синтезу можуть бути використані.

Було синтезовано ряд ключових сполук:

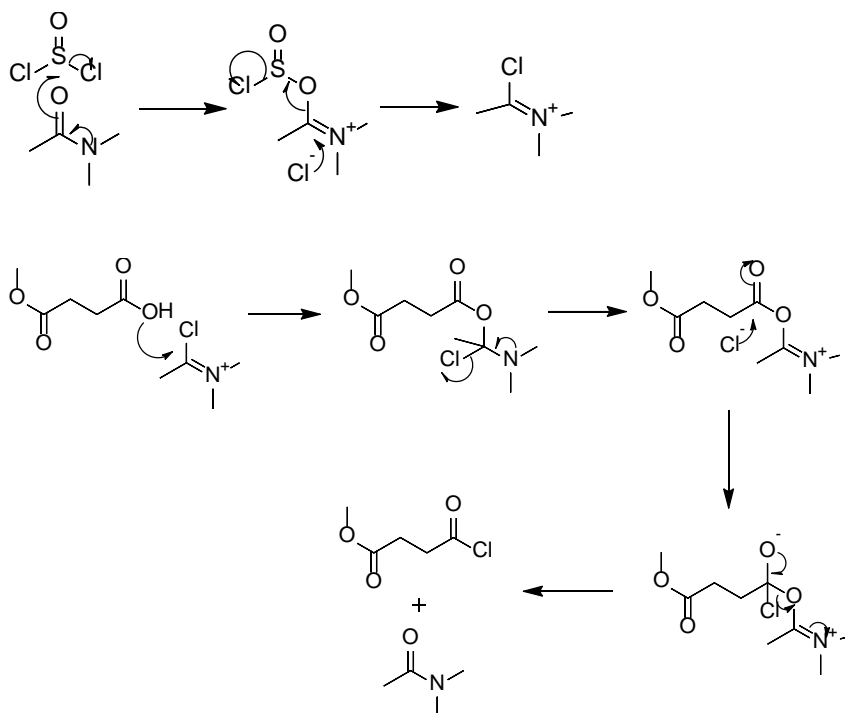


Ці сполуки мають необхідні для використання у медичній хімії властивості: різноманітні функціональні групи (NH_2 -, OH -, $>\text{CO}$), невелика молекулярна маса, інкремент $\log P$ не перевищує значення 2, тощо.

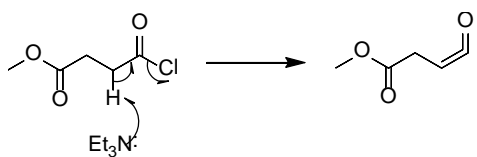
Першою стадією у використаній схемі синтезу було хлорування моноестеру бурштинової кислоти за участі тіоніл хлориду та каталітичної кількості диметилформаміду:

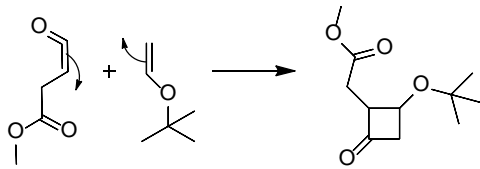


Механізм реакції:

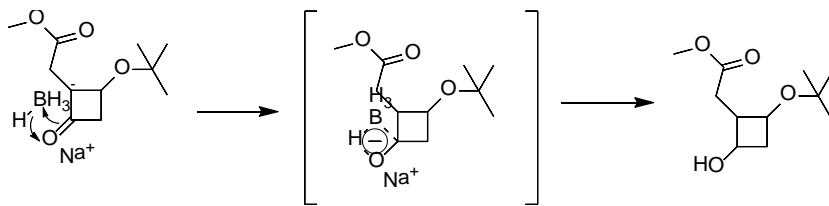


Друга стадія є однією з ключових в схемі синтезу – [2+2]-циклоприєднання. Механізм реакції передбачає генерацію кетену через взаємодію хлороангідриду з триетиламіном та подальше циклоприєднання до вихідного алкєну:

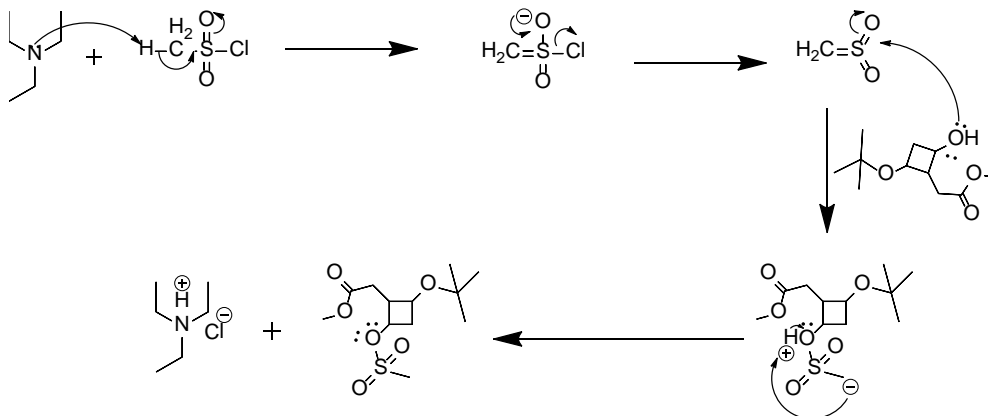




Наступним кроком було відновлення кетону за допомогою борогідриду натрію. Стадія відновлення проходить доволі бурхливо, тому цю реакцію слід проводити при охолодженні (0°C) та з порційним додаванням борогідриду натрію:

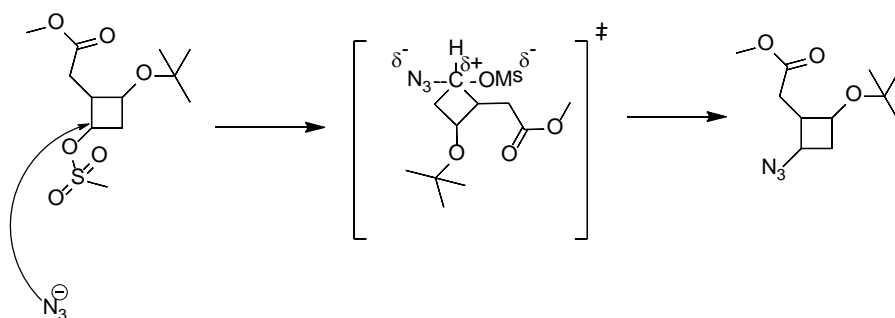


Наступна стадія – отримання мезилату зі спирту:

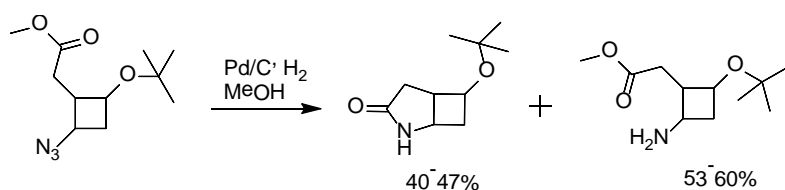


Азид був синтезований через реакцію мезилату з азид-аніоном (2 дні кип'ятіння мезилату з азидом натрію у ДМФ). Оскільки азиди є вибухонебезпечними сполуками в чистому вигляді, розчинник в процесі виділення азиду випаровували неповністю.

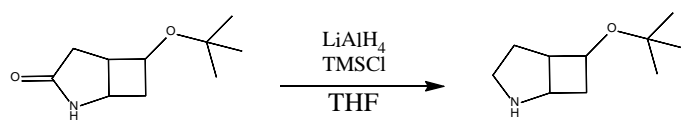
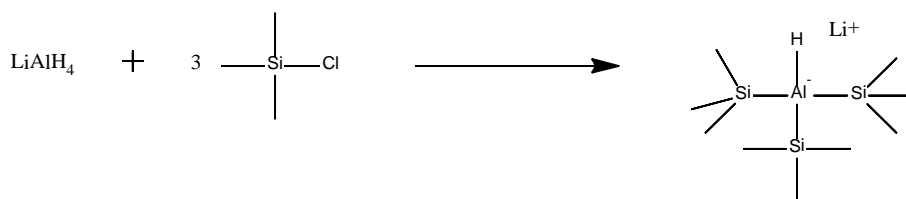
Механізм цього процесу (SN2-механізм):



Наступна реакція є другою ключовою стадією в розробленій схемі синтезу – це відновлення азиду. Відновлення проводили воднем в метанолі з додаванням у каталітичній кількості паладію. Оскільки вихідний азид було одержано у вигляді суміші діастереомерів, при відновленні лише частина азиду перетворюється на лактам. Лактам є кристалічним і не розчиняється в гексані, тому його досить легко виділити з суміші:



Надалі було проведено реакцію відновлення лактаму до біциклічного аміну. Для цього було використано суміш літій алюмогідриду з триметилхлоросиланом – цей реагент використовують для селективного відновлення лактамів:

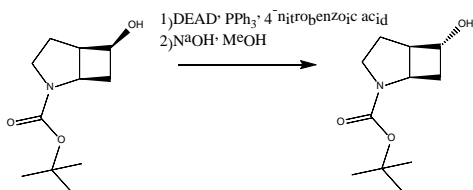


Наступним кроком було зняття *трет*-бутильного фрагменту. Цього вдалося досягти завдяки використанню суміші діоксану, насиченого

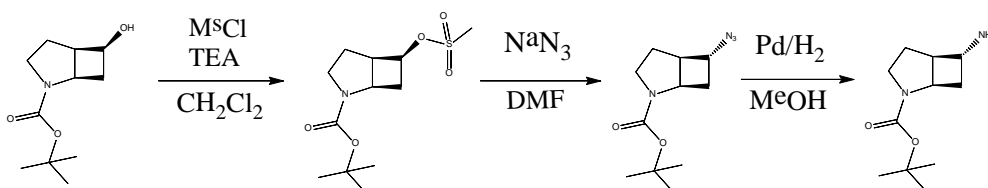
HCl, з метанолом, в якій було розчинено вихідну сполуку; надалі реакційну суміш було залишено на ніч при 60 °C.

Отриманий аміноспирт є ключовою сполукою, оскільки з нього здійснювався синтез різноманітних похідних 2-азабікло[3.2.0]гептану. По-перше, було встановлено, що проводячи затирання даної сполуки одразу після виділення в системі ацетонітрил/ізопропанол - (10:1), можна досить ефективно відділити аміноспирт від домішок і перевести його в більш зручний агрегатний стан (коричнуваті кристали). Після цього аміногрупу в сполуці було захищено за допомогою Boc_2O , щоб можна було селективно проводити перетворення за гідроксильною групою молекули. Було проведено наступні реакції:

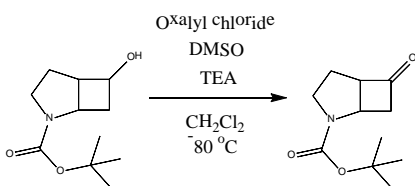
-обернення конфігурації хірального центру біля гідроксильної групи (за реакцією Міцунобу):



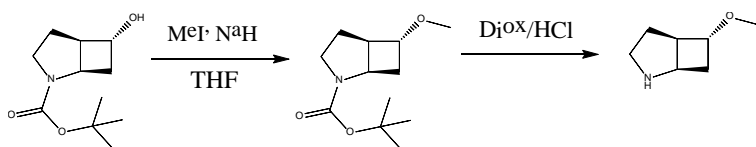
-синтез монозахищеного діаміну:



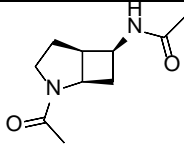
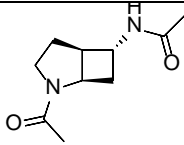
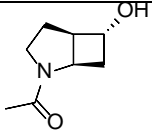
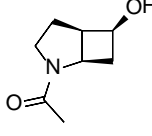
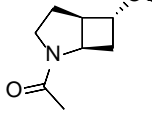
-окиснення гідроксильної групи (реакція Сверна):



-алкілювання гідроксильної групи:



У нижченаведеній таблиці приведені ключові сполуки розробленої схеми синтезу. Ці біфункціональні будівельні блоки за рахунок відповідних фізико-хімічних властивостей відповідають критеріям лідер-орієнтованості ($M \leq 200$, sp^3 -збагачені, $clogP < 2$, $HDon \leq 2$, $HAcc \leq 4$).

Сполука	LogP	MW
	-1.03	196
	-1.03	196
	-0.94	155
	-0.94	155
	-0,23	169

Експериментальні дані

Метил 4-хлоро-4-оксобутаноат (2)

У колбу з мішалкою заливають 1000 мл дихлорометану і в ньому розчиняють вихідну кислоту **1** (100 г, 0,76 моль). Додають каталітичну кількість ДМФА, після цього прикапують тіоніл-хлорид (90,1 г, 0,76 моль). Реакційну суміш залишають при перемішуванні на ніч.

Після цього випаровують дихлорометан.

Вихід продукту – кількісний (114г, 0,76 моль)

^1H ЯМР (400 MHz CDCl_3) м.д.: δ 2.71 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.63 (3H, s).

Метил 2-(2-(трет-бутоксид)-4-оксоциклобутил)ацетат (3)

У тригорлий реактор заливають 600 мл толуолу, 2-метил-2-(вінілокси)пропан (83,4 г, 0,832 моль) та триетиламін (80,43 г, 0,794 моль). Нагрівають реакційну суміш до температури кипіння толуолу і прикапують вихідний хлорангідрид **2** (114г, 0,76 моль). Перемішують реакційну суміш 1 годину, після чого охолоджують, промивають суміш

водою, випаровують толуол, додають суміш МТБЕ та води, органічну частину відділяють, висушують над сульфатом натрія та випаровують.

Продукт очищують методом перегонки (0,1 мбар, 95 °С)

Вихід продукту – 70 % (114г, 0,53 моль)

¹H ЯМР (400 MHz CDCl₃) м.д.: δ 1.29 (9H, s), 2.65-2.76 (2H, 2.71 (d, J = 6.8 Hz), 2.71 (d, J = 6.8 Hz)), 2.85-3.01 (2H, 2.92 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 2.94 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz)), 3.18 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.64 (3H, s), 4.51 (1H, td, J = 6.8, 2.3 Hz).

Метил 2-(2-(*трет*-бутоксид)-4-гідроксициклобутил)ацетат (4)

У тригорлий реактор заливають 500 мл ТГФ. Розчиняють у ньому вихідний кетон **3** (114г, 0,53 моль) та додають у реактор 500 мл води. Суміш охолоджують до 0 °С і порціями присипають боргідрид натрію (20,1 г, 0,53 моль). Залишають при перемішуванні на 1 годину, контролюючи температуру та не даючи їй підійматися вище 0 °С. Далі реакційну суміш розводять сумішшю МТБЕ-вода, відокремлюють органічний шар, висушують над сульфатом натрію та випаровують.

Вихід продукту – кількісний (115г, 0,53 моль)

¹H ЯМР (400 MHz CDCl₃) м.д.: δ 1.29 (9H, s), 1.99-2.18 (2H, 2.07 (dt, J = 12.1, 6.7 Hz), 2.11 (dt, J = 12.1, 2.3 Hz)), 2.44-2.64 (3H, 2.50 (quint, J = 6.8 Hz), 2.58 (d, J = 6.8 Hz), 2.58 (d, J = 6.8 Hz)), 3.64 (3H, s), 4.08 (1H, td, J = 6.7, 2.3 Hz), 4.28 (1H, td, J = 6.7, 2.3 Hz).

Метил 2-(2-(*трет*-бутоксид)-4-

((метилсульфоніл)окси)циклобутил)ацетат (5)

У круглодонній колбі змішують вихідний спирт (**4**) (115 г, 0,53 моль) та триетиламін (64,36 г, 0,636 моль). Охолоджують до 0 °С і прикrapують мезилхлорид (66,8 г, 0,583 моль). Залишають при перемішуванні на ніч.

Промивають реакційну суміш водою, органічний шар випаровують. Продукт обробляють сумішшю МТБЕ-вода, органічний шар відділяють, висушують над сульфатом натрію та випаровують знову.

Вихід продукту – 90% (140 г, 0,477 моль)

^1H ЯМР (400 MHz CDCl_3) м.д.: δ 1.29 (9H, s), 2.02-2.20 (2H, 2.09 (dt, J = 12.4, 6.7 Hz), 2.14 (dt, J = 12.4, 2.3 Hz)), 2.53-2.69 (3H, 2.59 (d, J = 6.8 Hz), 2.59 (d, J = 6.8 Hz), 2.64 (quint, J = 6.8 Hz)), 3.01 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.94 (1H, td, J = 6.7, 2.3 Hz), 5.41 (1H, td, J = 6.7, 2.3 Hz).

Метил 2-(2-азидо-4-(*трет*-бутоксид)циклобутил)ацетат (6)

У круглодонній колбі змішують вихідний мезилат (6) (140,41 г, 0,477 моль) та ДМФА (600 мл). У реакційну суміш присипають азид натрію (93 г, 1,43 моль). Суміш залишають при перемішуванні на 1-2 дні при 105 °С.

Розводять великою кількістю води, промивають МТБЕ (3-4 рази). Органічний шар декілька разів промивають водою, після чого висушують над сульфатом натрію та випаровують на роторному випаровувачі з захисним екраном при низькій температурі, оскільки азиди є досить вибухонебезпечними речовинами.

Вихід продукту – 75% (86,3 г, 0,358 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3) м.д.: δ 4.09 (dt, J = 5.8, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 2.24 (ddd, J = 11.2, 6.3, 4.8 Hz, 1H), 1.27 (s, 7H).

(1R,5R,6R)-6-(*трет*-бутоксид)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-3-он (7)

В круглодонній колбі змішують вихідний азид (86,3 г, 0,358 моль) з метанолом. Додають 10% паладій на вугіллі у каталітичній кількості, завакуумувати систему, і після цього заповнюють колбу воднем. Періодично необхідно повторювати перезаповнення системи для

видалення з реакційної суміші азоту, який виділяється в процесі відновлення.

Після завершення реакції відфільтровують каталізатор, випаровують метанол, затирають залишок гексаном, отримані кристали продукту відфільтровують та висушують у вакуумі.

Вихід продукту – 50% (32,8г, 0,178 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) м.д.: δ 5.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 2.84 (ddt, J = 7.0, 6.0, 5.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 15.9, 5.1 Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 3H), 1.27 (s, 9H).

(1R,5R,6R)-6-(трет-бутоксид)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан (8)

У тригорлий реактор наливають ТГФ, продувають систему аргоном, після чого порціями додають літій алюмогідрид (12,2 г, 0,320 моль). Охолоджують до 0 $^{\circ}\text{C}$ і крапельним шляхом додаємо триметилхлоросилан^[18] (34,92 г, 0,3204 моль). Розчиняють вихідний лактам (7) (32,8 г, 0,178 моль) у ТГФ і додають його у реакційну суміш порційно. Залишають на 1-2 дні при 50 $^{\circ}\text{C}$.

Реакційну суміш охолоджують до 0 $^{\circ}\text{C}$, прикrapують розчинлугу (40% водний розчин KOH), осад ідфільтровують промивають МТБЕ для змивання залишків продукту. Органічний шар випаровують.

Вихід продукту – кількісний (30,1 г, 0,178 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) м.д.: δ 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.30 (tdd, J = 8.0, 6.8, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (ddt, J = 14.5, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.93 (ddt, J = 14.5, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.21 (ddd, J = 13.2, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 2.07 (ddd, J = 13.2, 7.6, 6.6 Hz, 1H), 1.76 (ddt, J = 13.4, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.27 (s, 7H).

(1R,5R,6R)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-ол (9)

Вихідну сполуку **8** (30,1 г, 0,178 моль) розчиняють в системі MeOH - HCl в діоксані (50:50). Залишають на 1-2 дні при температурі 60 $^{\circ}\text{C}$.

Після завершення реакції випаровують розчинники.

Сполуку очищують методом перекристалізації з системи MeCN - 2-пропанол (10:1). Кристали коричневатого кольору відфільтровують та висушують у вакуумі.

Вихід продукту – 90 % (18,1 г , 0,160 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) м.д.: δ 4.32 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.25 (tdd, J = 7.8, 6.7, 5.3 Hz, 2H), 3.04 (ddt, J = 14.6, 4.7, 3.8 Hz, 2H), 2.92 (ddt, J = 14.6, 4.8, 3.8 Hz, 2H), 2.23 – 2.19 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.76 (ddt, J = 13.4, 4.8, 3.8 Hz, 2H), 1.57 (dtd, J = 13.2, 4.7, 3.7 Hz, 2H).

(1R,5R,6R)-трет-бутил 6-гідрокси-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (10)

Вихідний амін **9** (18,1г , 0,160моль) або його гідрохлорид розчиняють в метанолі, додають Boc₂O (45,4 г , 0,208 моль). Обережно прикrapують триетиламін (30.5 г, 0.3 моль). Залишають на ніч.

Метанол випаровують, додають МТБЕ, відфільтровуютьгідрохлорид триетиламіну, фільтрат випаровують.

Вихід продукту – кількісний (34,162 г, 0,160 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) м.д.: δ 4.32 (dq, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.67 (ddd, J = 11.7, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 11.8, 6.2, 5.2 Hz, 1H), 2.55 (tdd, J = 7.0, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.3, 8.0, 7.0 Hz, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.3, 8.1, 6.8 Hz, 1H), 1.87 (dddd, J = 12.6, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5R,6R)-трет-бутил 6-((метилсульфонил)окси)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (11)

У круглодонній колбі змішують вихідний спирт **10** (30 г, 0,14 моль) та триетиламін (18,5 г, 0,183 моль). Охолоджують до 0 °С, і прикrapують мезилхлорид (17,7 г, 0,154 моль). Залишають при перемішуванні на ніч. Промивають реакційну суміш водою, органічний шар випаровують. Додають суміш МТБЕ - вода, органічний шар відділяють, висушують над сульфатом натрію та випаровують знову.

Вихід продукту – кількісний (40,8 г, 0,14 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) м.д.: δ 5.29 (dt, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 11.7, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (ddd, J = 12.0, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.67 (tdd, J = 7.0, 4.8, 3.7 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J = 12.4, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.4, 7.7, 6.9 Hz, 1H), 1.87 (dddd, J = 12.6, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.76 (dddd, J = 12.6, 6.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 6H).

(1R,5R,6S)-трет-бутил 6-азидо-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (12)

В колбі змішують вихідний мезилат **11** (40,8 г, 0,14 моль) та ДМФА (600 мл). Засипати у реакційну суміш азид натрію (27,3 г, 0,42 моль). Залишити вимішуватися на 1-2 дні при 105 °С.

Розводять великою кількістю води, промивають суміш МТБЕ (3-4 рази). Органічний шар декілька разів промивають водою, після чого висушують над сульфатом натрію та випаровують на роторному випаровувачі з захисним екраном при низькій температурі, оскільки азиди є досить вибухонебезпечними речовинами.

Вихід продукту – 85% (28,4 г, 0,119 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) м.д.: δ 4.09 (dt, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 2H), 2.94 (ddd, J = 9.0, 8.1, 6.8 Hz, 1H), 2.45 (dddd, J = 8.7, 6.8, 4.7, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (dt, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 2.08 (dt, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 2.00 (dddd, J = 12.6, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5S,6S)-трет-бутил 6-аміно-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (13)

В круглодонній колбі змішують вихідний азид (28,35 г, 0,119 моль) (12) з метанолом. Додають 10% паладій на вугіллі, завакуумовують систему, і після цього наповнюють її воднем. Періодично необхідно повторювати перезавантаження системи для видалення з реакційної суміші азоту, який виділяється в процесі відновлення.

Після завершення реакції відфільтровують каталізатор, випаровують метанол.

Вихід продукту - кількісний (25,3 г, 0,119 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) м.д.: δ 4.13 (dt, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 7.3, 5.7 Hz, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.19 – 3.08 (m, 1H), 2.63 (dddd, J = 7.5, 6.8, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 13.0, 8.0, 7.0 Hz, 1H), 1.93 (ddd, J = 12.9, 6.8, 5.8 Hz, 1H), 1.83 (dddd, J = 12.4, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.72 (dddd, J = 12.6, 6.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5R,6S)-трет-бутил 6-гідрокси-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (14)

У круглодонній колбі змішують вихідний спирт (10) (14 г, 0,066 моль) та ТГФ, додаємо в реакційну суміш пара-нітробензойну кислоту (12 г, 0,072 моль) та трифенілфосфін (22,3 г, 0,085 моль). Охолоджують до 0 °C та прикrapують ДЕАД (13,7 г, 0,078 моль). Залишають при перемішуванні на ніч.

Осад відфільтровують, промивають декілька разів МТБЕ. Об'єднані органічні екстракти випаровують.

Далі отриманий продукт розчиняють в метанолі і додають порціями гідроксид натрію (5,3 г, 0,1325 моль). Залишають на ніч.

Реакційну суміш відфільтровують, метанол випаровують. Залишок затирають МТБЕ та знову відфільтровують.

Отриманий спирт очищують методом флеш-хроматографії.

Вихід продукту - 65 % (9,1 г, 0,0429 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) м.д.: δ 4.50 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (tt, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.7, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (ddd, J = 11.8, 6.2, 5.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.21 (dt, J = 12.3, 8.0 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 1.86 (dddd, J = 12.4, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.74 (ddt, J = 12.6, 6.2, 5.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5R,6S)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-6-ол (15)

Вихідну сполуку **14** (9,1 г, 0,0429 моль) замішати в системі MeOH - HCl в діоксані (50:50). Залишити на 1-2 дні при температурі 60 °C.

Після завершення реакції випарувати розчинники.

Вихід продукту – 92% (4,46 г, 0,0394 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, DMSO-d₆) м.д.: δ 4.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.42 (tt, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 3.38 (tdd, J = 7.9, 6.8, 5.3 Hz, 1H), 3.06 (ddt, J = 14.6, 4.8, 3.8 Hz, 1H), 2.93 (ddt, J = 14.6, 4.8, 3.8 Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.76 (ddt, J = 13.5, 4.8, 3.7 Hz, 1H), 1.62 (dtd, J = 13.4, 4.7, 3.7 Hz, 1H).

(1R,5R,6S)-*трет*-бутил 6-((метилсульфонил)окси)-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (16)

У круглодонній колбі змішують вихідний спирт **14** (30 г, 0,14 моль) та триетиламін (18,5 г, 0,183 моль). Охолоджують до 0 °C, і прикrapують мезилхлорид (17,7 г, 0,154 моль). Залишають при перемішуванні на ніч. Промивають реакційну суміш водою, органічний шар випаровують. Продукт екстрагують сумішшю МТБЕ - вода, органічний шар відділяють, висушують над сульфатом натрію та випаровують знову.

Вихід продукту – кількісний (40,8 г, 0,14 моль)

¹H ЯМР (500 MHz, CDCl₃) м.д.: δ 4.88 – 4.80 (m, 1H), 4.28 (dt, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 3.75 (ddd, J = 11.7, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.49 (ddd, J = 12.0, 6.3,

5.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.73 (dddd, J = 8.3, 6.9, 4.7, 3.7 Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 2H), 1.89 (dddd, J = 12.6, 6.3, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 6H).

(1R,5R,6R)-трет-бутил 6-азидо-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (17)

У круглодонній колбі змішують вихідний мезилат **16**(40,8 г, 0,14 моль) та ДМФА (600 мл). Досипають у реакційну суміш азид натрію (27,3 г, 0,42 моль). Залишають при перемішуванні на 1-2 дні при 105 °С.

Розводять великою кількістю води, промивають МТБЕ (3-4 рази). Органічний шар декілька разів промивають водою, після чого висушують над сульфатом натрію та випаровують на роторі з захисним екраном при температурі 45 °С, оскільки азиди є досить вибухонебезпечними речовинами.

Вихід продукту – 85% (28,35 г, 0,119 моль)

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) м.д.: δ 4.08 (dt, J = 7.9, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 11.9, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.46 (ddd, J = 11.7, 6.2, 5.1 Hz, 1H), 2.87 (td, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 2.53 (dddd, J = 7.9, 6.8, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.00 (dddd, J = 12.6, 6.4, 5.3, 3.8 Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5S,6R)-трет-бутил 6-аміно-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (18)

В круглодонній колбі змішують вихідний азид (28,35 г, 0,119 моль) (**12**) з метанолом. Додають 10% паладій на вугіллі, завакуумовують систему, і після цього наповнюють її воднем. Періодично необхідно повторювати перезавантаження системи для видалення з реакційної суміші азоту, який виділяється в процесі відновлення.

Після завершення реакції відфільтровують каталізатор, випаровують метанол.

Вихід продукту - кількісний (25,26 г, 0,119 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) м.д.: δ 4.12 (dt, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.66 (ddd, J = 11.7, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 12.0, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.03 (ddt, J = 12.4, 6.9, 5.7 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 7.3, 5.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 2.33 (tdd, J = 6.6, 4.7, 3.7 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 12.8, 8.0, 5.8 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 1.84 (dddd, J = 12.6, 6.4, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.70 (ddt, J = 12.6, 6.2, 5.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 7H).

(1R,5R,6R)-трет-бутил 6-метокси-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (19)

В круглодонній колбі розчиняють вихідний спирт (**10**) (46,4 г, 0,217 моль) у ТГФ. Охолоджують реакційну суміш до 0 °С, додають метилйодид (34 г, 0,24 моль) та порційно додають гідрид натрію (9,15 г, 0,38 моль). Залишають на ніч.

Наступного дня прикрапають воду (необхідно загасити залишки гідриду). Випаровують ТГФ, розчиняють залишок в МТБЕ та промивають водою. Органічний шар висушують над сульфатом натрію та випаровують.

Вихід продукту – 96% (47,4 г, 0,208 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) м.д.: δ 4.14 (dt, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.8, 6.2, 5.3 Hz, 1H), 3.51 (ddd, J = 11.9, 6.3, 5.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.66 (tdd, J = 7.0, 4.8, 3.8 Hz, 1H), 2.17 (ddd, J = 12.4, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 12.3, 7.7, 6.8 Hz, 1H), 1.84 (dddd, J = 12.4, 6.2, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 12.6, 6.2, 5.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 6H).

(1R,5R,6R)-6-метокси-2-азабіцикло[3.2.0]гептан (20)

Вихідну сполуку **19** (47,4 г, 0,208 моль) розчиняють в системі MeOH - HCl в діоксані = (50:50). Залишають на 1-2 дні при температурі 60 °С.

Після позитивної аліквоти випарити розчинники.

Вихід продукту – 100 % (26,4 г, 0,208 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, DMSO- d_6) м.д.: δ 3.81 (dt, $J = 7.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 2H), 2.92 (ddt, $J = 14.5, 4.6, 3.7$ Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.20 (ddd, $J = 13.3, 7.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.07 (ddd, $J = 13.4, 7.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.72 (ddt, $J = 13.4, 4.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.56 – 1.46 (m, 2H).

Трет-бутил 6-оксо-2-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (22)

У тригорлому реакторі розчиняють оксалілхлорид (27,0 г, 0,213 моль) в дихлорометані (800 мл). Охолоджують реакційну суміш до -80 °C та прикрапують ДМСО (35,5 г, 0,454 моль). Перемішують 15 хв, після чого тим же шляхом додають вихідний спирт **21** (30 г, 0,142 моль). Залишають реакційну суміш на 2 години, не даючи температурі підійматися вище -70 °C.

Через 2 години прикрапують триетиламін (71,8 г, 0,71 моль), перемішують з поступовим нагріванням до кімнатної температури, додають воду. Відділяють органічний шар та випаровують розчинник. Розчиняють залишок у МТБЕ і знову промивають з водою. Органічний шар висушують над сульфатом натрію та випаровують.

Вихід продукту – 86% (25,8 г, 0,122 моль)

^1H ЯМР (500 MHz, CDCl_3) м.д.: δ 4.11 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 2H), 3.03 (dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz, 1H), 1.99 (dddd, $J = 24.0, 12.4, 6.2, 5.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 7H).

Висновки

1. Знайдено, що послідовність перетворень, яка передбачає [2+2] циклоприєднання *трет*-бутилвінілового етеру та метил-4-оксобут-3-еноату, а також подальшу відновну циклізацію відповідного азидоестеру, є зручним та ефективним підходом до синтезу похідних 2-азабіцикло[3.2.0]гептану у багатограмових кількостях.
2. Показано, що хоча ключова реакція [2+2] циклоприєднання не є стереоселективною, у подальше утворення лактаму вступає лише один із діастереомерних інтермедіатів, і продукт циклізації легко відділяється шляхом кристалізації. Таким чином, цільові сполуки отримують з високою діастереомерною чистотою.
3. Продемонстровано, що фізико-хімічні властивості одержаних біфункціональних будівельних блоків відповідають критеріям лідер-орієнтованості.

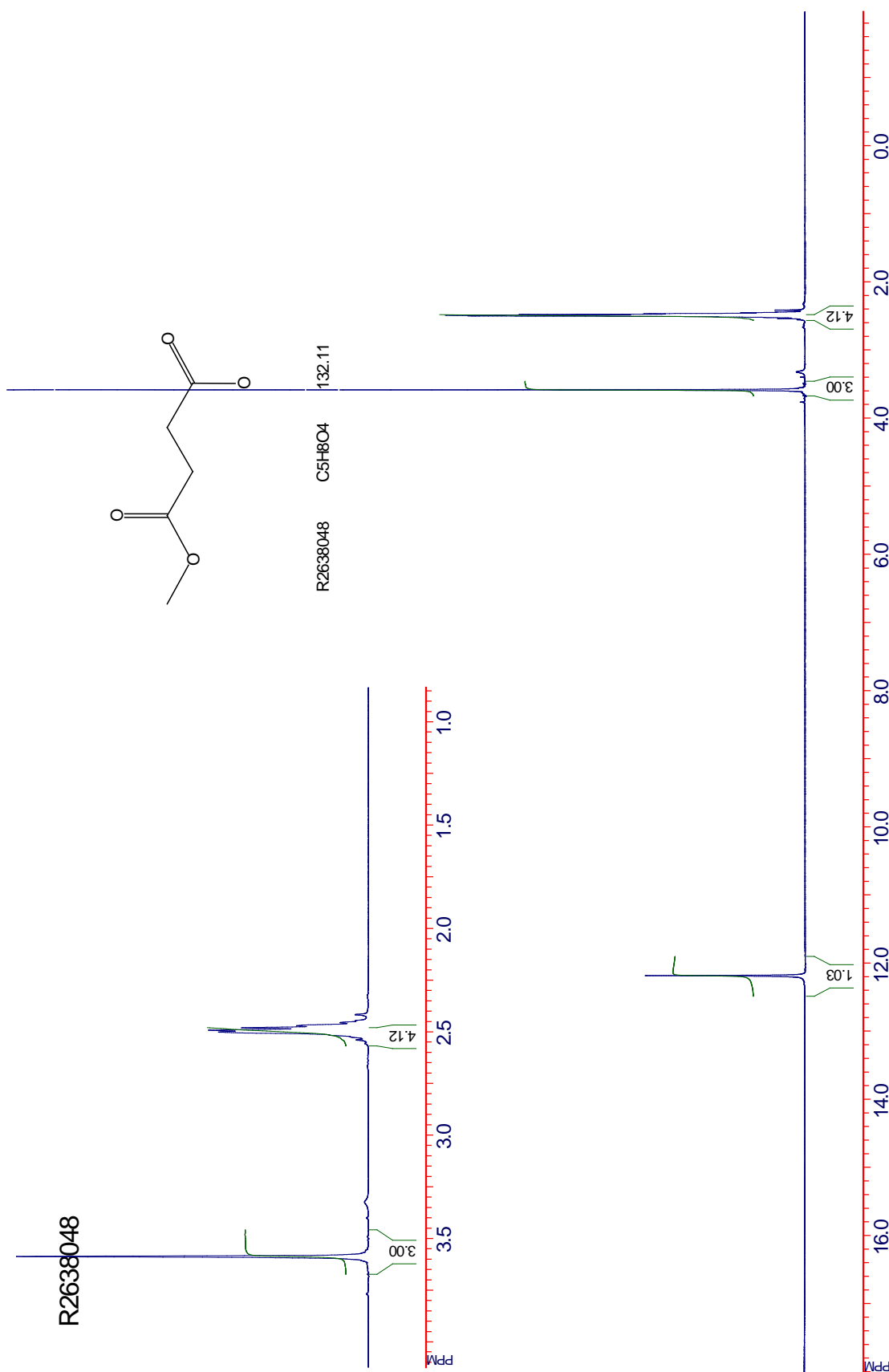
Список літератури

1. Snider, B. B., & Lu, Q. (1997). Syntheses Of (\pm)-Raikovenal, (\pm)-Preraikovenal, and (\pm)-Epiraikovenal. *Synthetic Communications*, 27(9), 1583–1600.
2. Marrero, J., Rodríguez, A. D., Baran, P., Raptis, R. G., Sánchez, J. A., Ortega-Barria, E., & Capson, T. L. (2004). Bielschowskysin, a Gorgonian-Derived Biologically Active Diterpene with an Unprecedented Carbon Skeleton. *Organic Letters*, 6(10), 1661–1664.
3. Kim, J.; Kang, J.; Kim, Y.; Kim, J. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of CFC-222, a new fluoroquinolone // *Antimicrob. Agents Ch.* 1997, 41, 2209– 2213.
4. Sosunov, E. A.; Gainullin, R. Z.; Danilo, P.; Anyukhovskiy, E. P.; Kirchengast, M.; Rosen, M. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 146–152.
5. Steiner, G.; Unger, L.; Behl, B.; Teschendorf, H. J.; Munschauer, R. DE 92- 4243287, WO 9400458, *Chem. Abstr.* 1994, 121, 205375.
6. Steiner, G.; Munschauer, R.; Klebe, G.; Siggel, L. *Heterocycles* 1995, 40, 319-330.
7. Bach, T.; Krüger, C.; Harms, K. *Synthesis* 2000, 305–320.

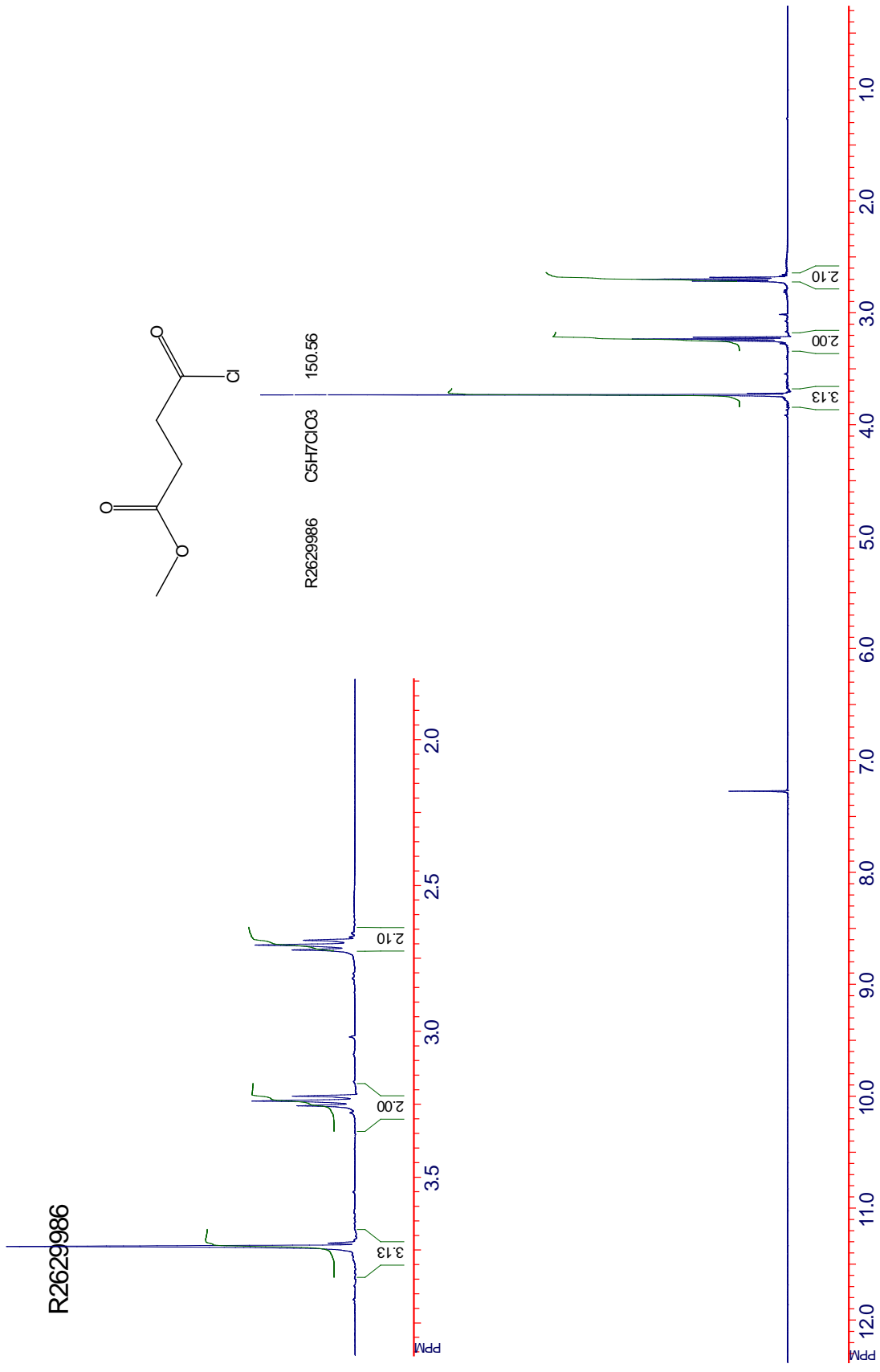
8. Drescher, K.; Haupt, A.; Unger, L.; Turner, S. C.; Braje, W.; Grandel, R. *Chem. Abstr.* 2006, 144, 390732; PCT Int. Appl. WO 2006040176.
9. Petz, S.; Wanner, K. T. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 4017–4025.
10. Reinart-Okugbeni, R., Ausmees, K., Kriis, K., Werner, F., Rincken, A., & Kanger, T. (2012). Chemoenzymatic synthesis and evaluation of 3-azabicyclo[3.2.0]heptane derivatives as dopaminergic ligands. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 255–261.
11. Franzisket, L., & Heesing, A. (1991). Regio- und Stereoselektivität bei anionischen Ringöffnungsreaktionen in 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Derivaten. *Chemische Berichte*, 124(3), 635–643.
12. Luna, A., Gutiérrez, M.-C., Furstoss, R., & Alphanh, V. (2005). Microbial Baeyer–Villiger oxidation applied to the synthesis of the N-protected (1R,5R)-Geisman–Waiss lactone. *Tetrahedron: Asymmetry*, 16(15), 2521–2524
13. Gross, U., Nieger, M., & Bräse, S. (2009). Stereoselective Synthesis of the Epicoccin Core. *Organic Letters*, 11(20), 4740–4742.
14. De Faria, A. R., Salvador, E. L., & Correia, C. R. D. (2002). Synthesis of Indolizidines and Pyrrolizidines through the [2 + 2] Cycloaddition of Five-Membered Endocyclic Enecarbamates to Alkyl Ketenes. Unusual Regioselectivity of Baeyer–Villiger Ring Expansions of Alkyl Azabicyclic Cyclobutanones. *The Journal of Organic Chemistry*, 67(11), 3651–3661.
15. Carpes, M. J., Miranda, P. C. M. L., & Correia, C. R. D. (1997). Stereoselective synthesis of conformationally restricted analogues of aspartic and glutamic acids from endocyclic enecarbamates. *Tetrahedron Letters*, 38(11), 1869–1872.
16. De Faria, A. R., Matos, C. R. R., & Correia, C. R. D. (1993). [2+2] Cycloaddition reaction of cyclic enecarbamates and enamides with ketenes. A short and efficient synthesis of the Geissman-Waiss lactone. *Tetrahedron Letters*, 34(1), 27–30.

17. Valle, M. S., Retailleau, P., & Correia, C. R. D. (2008). Synthesis of alexine-like compounds from chiral five-membered endocyclic enecarbamates. *Tetrahedron Letters*, 49(12), 1957–1960.
18. Ravinder, B., Rajeswar Reddy, S., Panasa Reddy, A., & Bandichhor, R. (2013). Amide activation by TMSCl: reduction of amides to amines by LiAlH_4 under mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 54(36), 4908–4913.

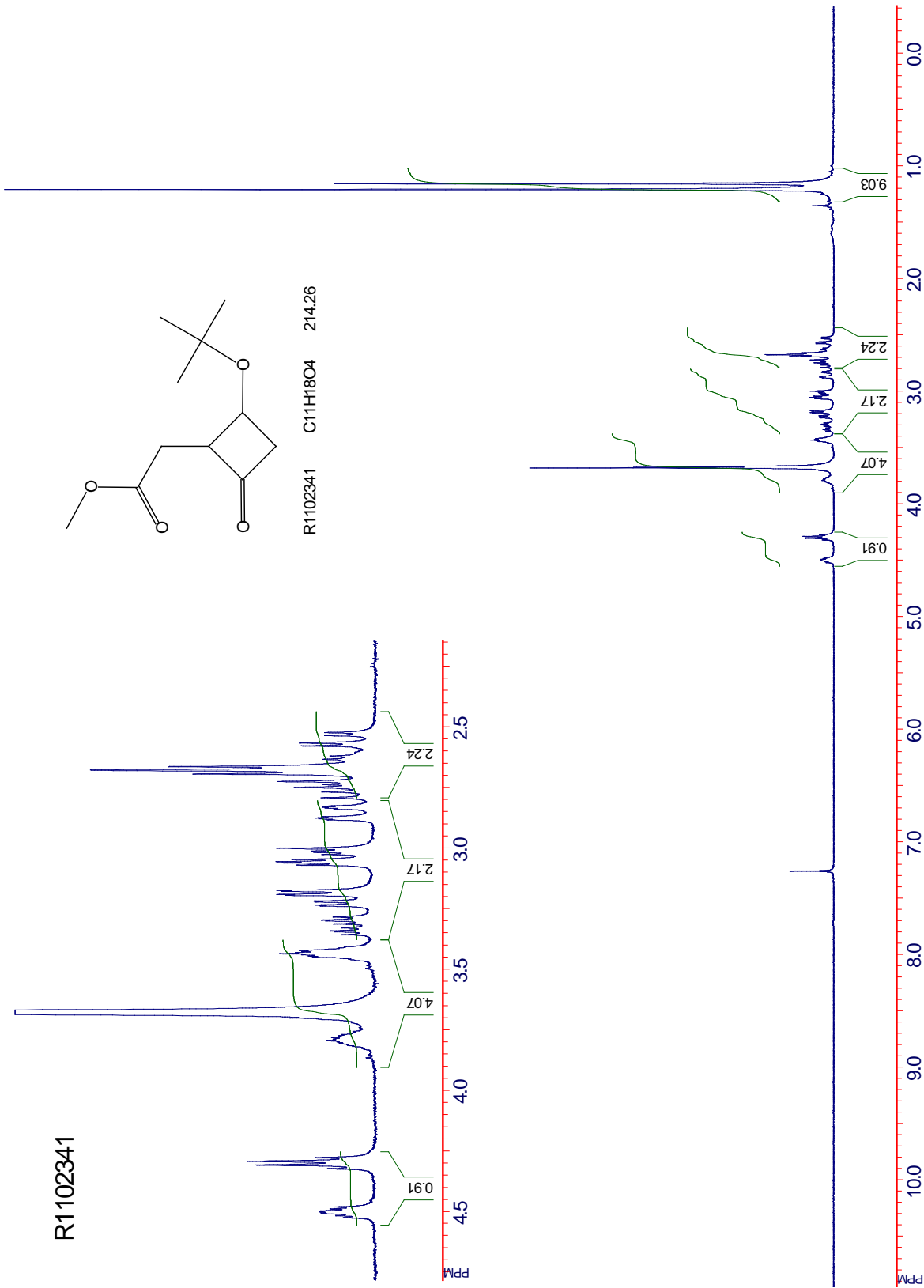
Додаток



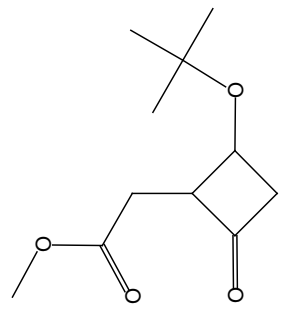
File name: R2638048	Operator: Victorova	SF: 399.9753 MHz	NSC: 0	PW: 10.90 usec, RG: 34	SI: 65536
Date: 25-Jun-2021	Solvent: dmso	SW: 8000 Hz	TE: 298 K	AQ: 2.00 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>



R1102341

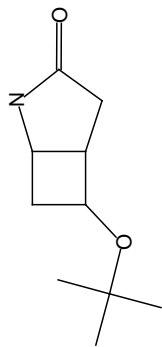


R1102341 C11H18O4 214.26

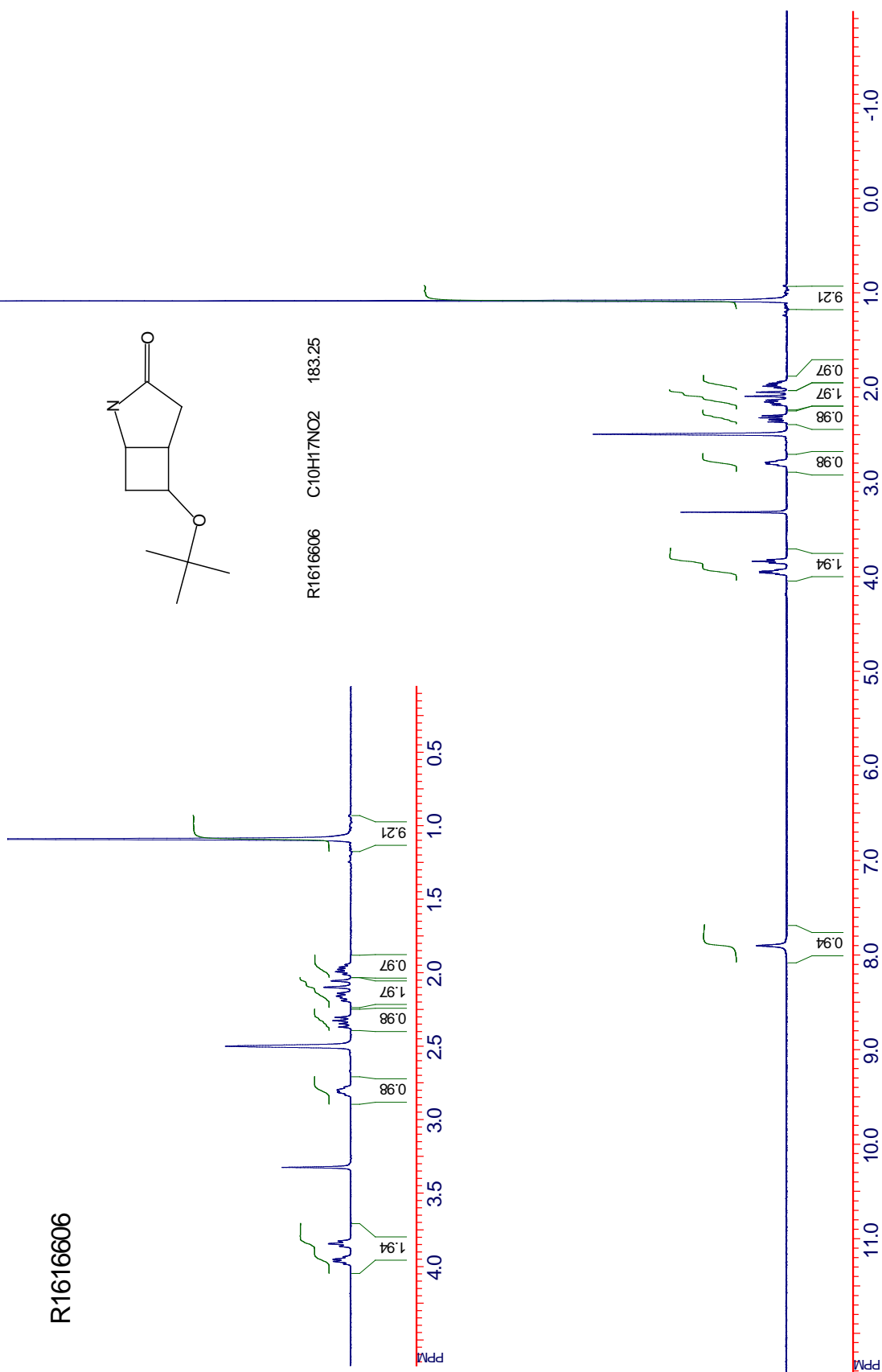


File name: R1102341	Operator: Victorova	SF: 399.9811 MHz	NSC: 0	PW: 7.50 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 17-Jan-2018	Solvent: cdd3	SW: 7489 Hz	TE: 293 K	AQ: 1.20 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

R1616606

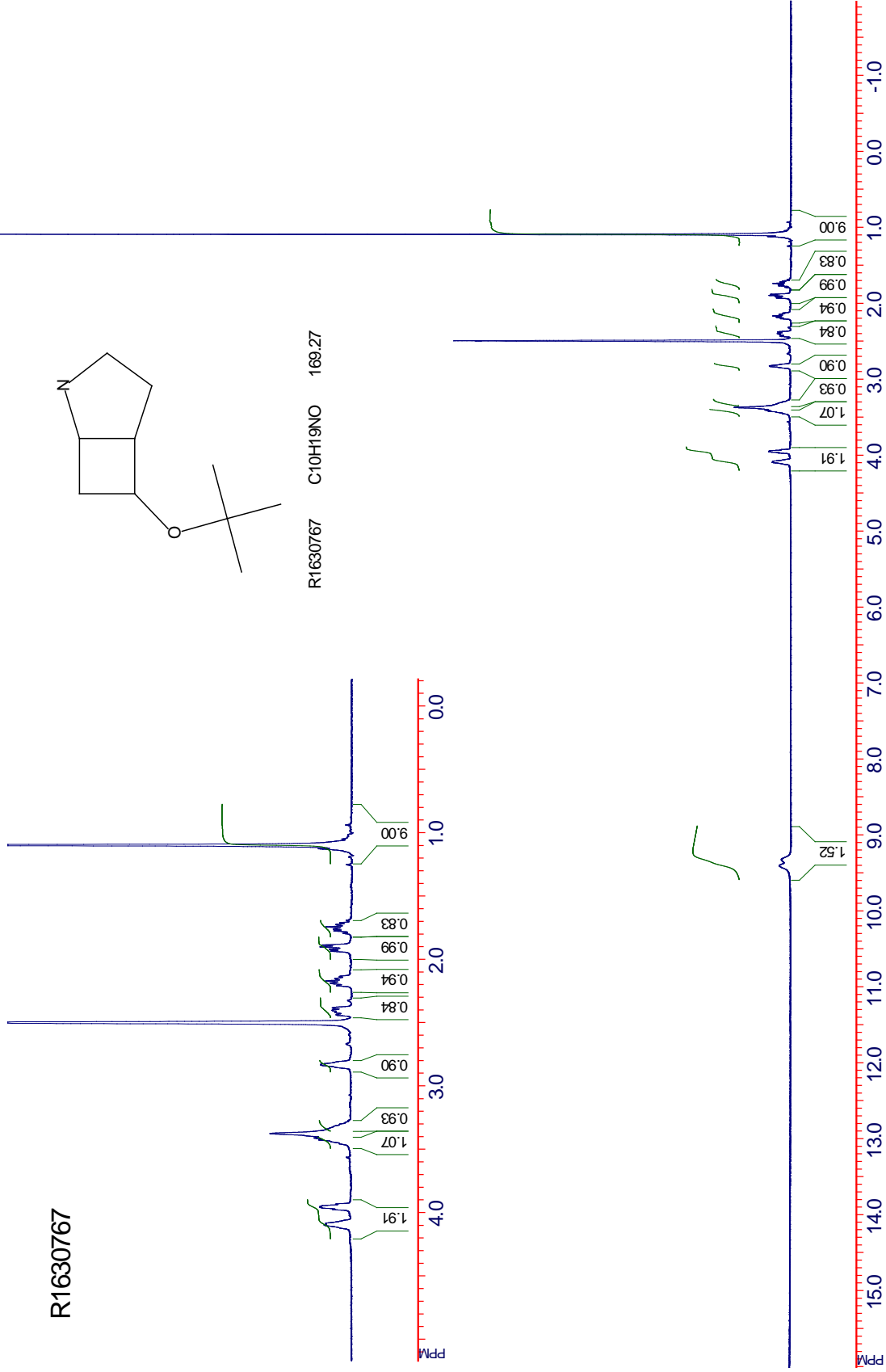


R1616606 C₁₀H₁₇NO₂ 183.25



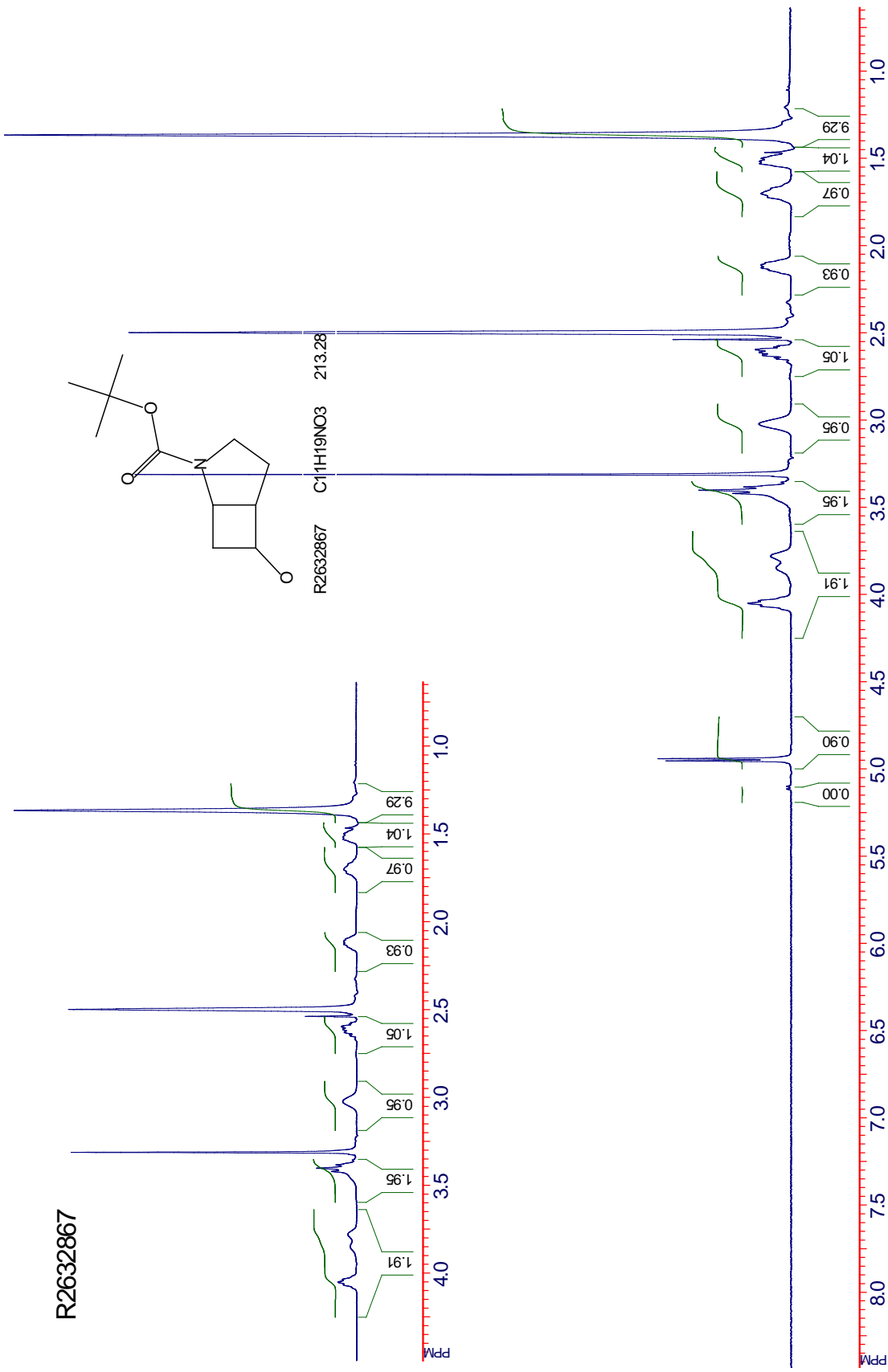
File name: R1616606	Operator: victorova	SF: 399.9794 MHz	NSC: 0	PW: 11.30 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 09-Dec-2019	Solvent: dmsco	SW: 7194 Hz	TE: 294 K	AQ: 2.28 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

R1630767



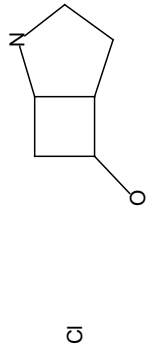
R1630767 C10H19NO 169.27

File name: R1630767	Operator: Victorova	SF: 399.9794 MHz	NSC: 0	PW: 11.30 usec, RG: 50	SI: 65536
Date: 24-Dec-2019	Solvent: dimso	SW: 7194 Hz	TE: 294 K	AQ: 2.28 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

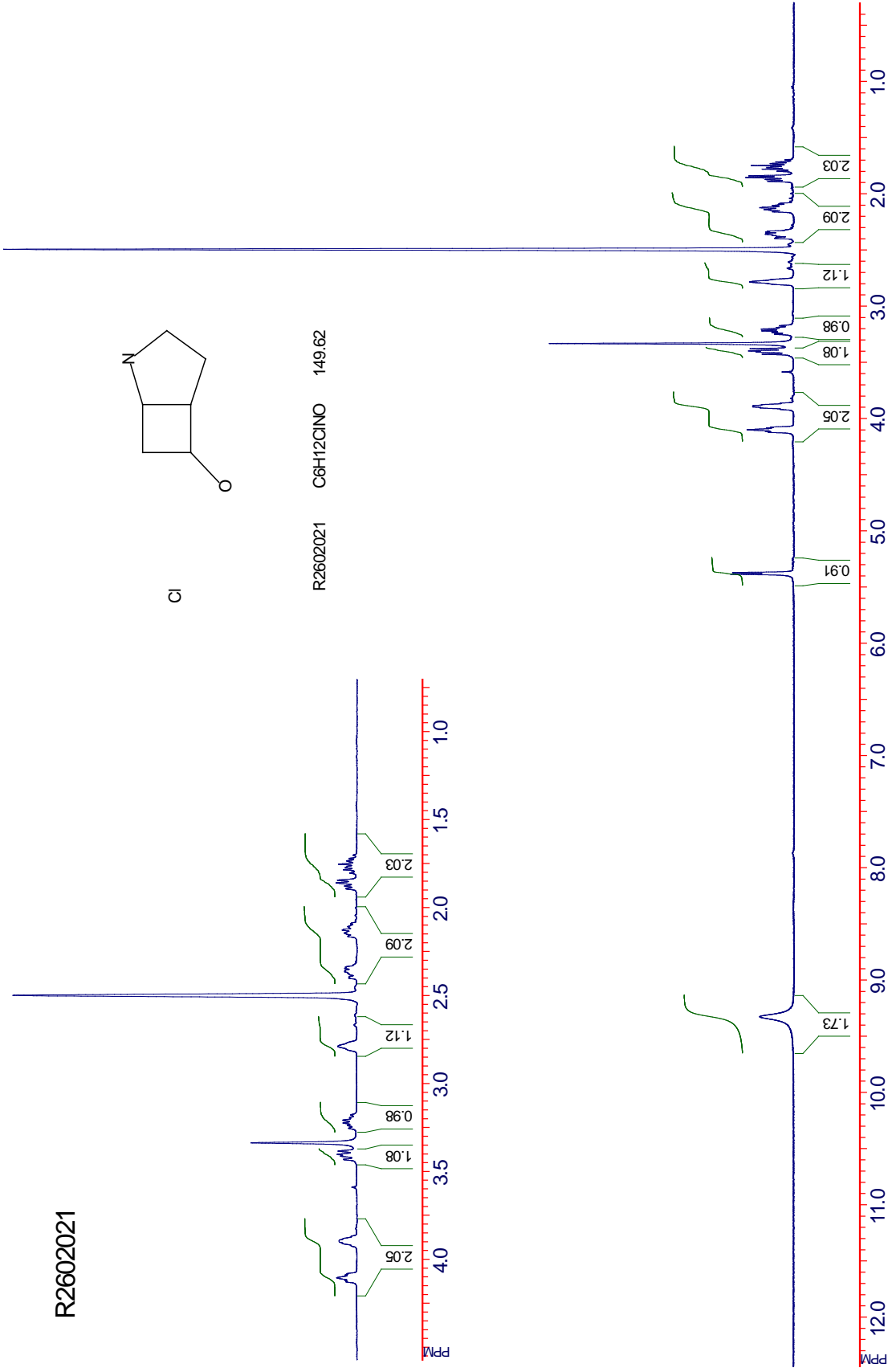


File name: R2632867	Operator: Victorova	SF: 399.9753 MHz	NSC: 0	PW: 10.90 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 22-Jun-2021	Solvent: dimso	SW: 8000 Hz	TE: 298 K	AQ: 2.00 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

R2602021

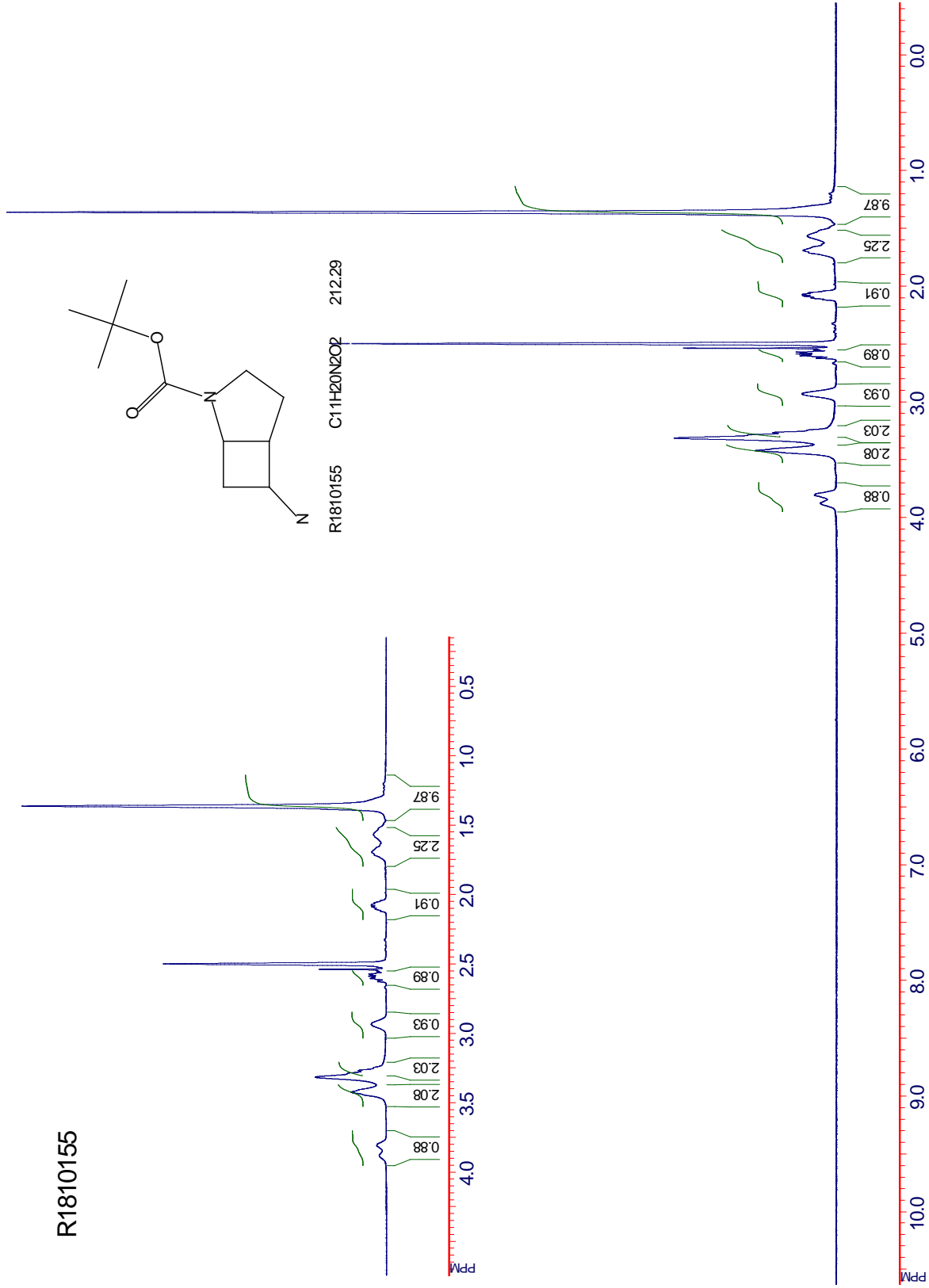


R2602021 C₆H₁₂ClNO 149.62



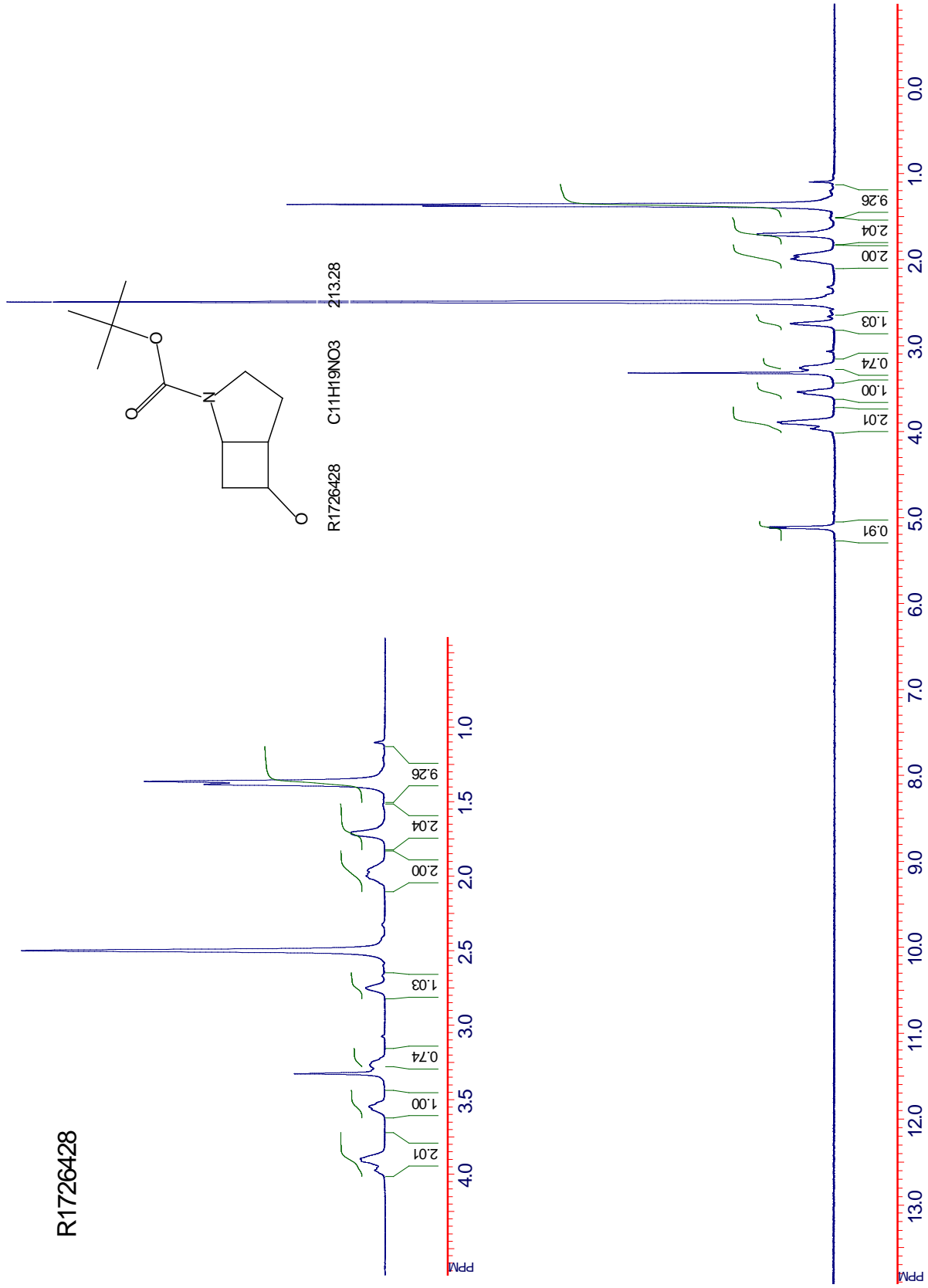
File name: R2602021	Operator: Victorova	SF: 399.9753 MHz	NSC: 0	PW: 10.90 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 21-May-2021	Solvent: dmso	SW: 8000 Hz	TE: 298 K	AQ: 2.00 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

R1810155



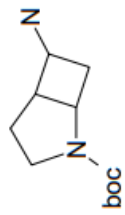
File name: R1810155	Operator: Victorova	SF: 399.9755 MHz	NSC: 0	PW: 11.60 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 21-Jul-2020	Solvent: dmso	SW: 7599 Hz	TE: 294 K	ACQ: 2.11 sec, RD: 0.00 sec	<input type="checkbox"/>

R1726428



File name: R1726428	Operator: Victoria	SF: 399.9800 MHz	NSC: 0	PW: 11.30 usec, RG: 40	SI: 65536
Date: 21-Apr-2020	Solvent: dmsd	SW: 7599 Hz	TE: 294 K	AQ: 2.16 sec, RD: 0.00 sec	

NDA-1438.fid



File name: NDA-1438.fid	Operator:	SF: 399.9733 MHz	NSC: 0	PW: 10.90 usec, RG: 24	SI: 32768
Date: 09-May-2022	Solvent: dmso	SW: 8000 Hz	TE: 298 K	AC: 2.00 sec, RD: 0.00 sec	

спирт

