

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Далингер Александр Игоревич**

**Конъюгаты биспидинов с азолами и монотерпеноидами:  
противовирусная активность и применение в катализе**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва–2023

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Научный руководитель:** **Вацадзе Сергей Зурабович**

доктор химических наук, профессор

**Официальные**

**Климочкин Юрий Николаевич**

**оппоненты:**

доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический  
университет», химико-технологический факультет, кафедра  
органической химии, заведующий кафедрой

**Осипов Сергей Николаевич**

доктор химических наук,  
ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н.  
Несмеянова Российской академии наук», лаборатория  
экологической химии (№126), заведующий лабораторией

**Куркин Александр Витальевич**

кандидат химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени  
М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра  
медицинской химии и тонкого органического синтеза, доцент

Защита состоится «22» ноября 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета  
МГУ.014.1 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу:  
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, Химический факультет МГУ, аудитория  
446.

E-mail: [maloshitskaya@org.chem.msu.ru](mailto:maloshitskaya@org.chem.msu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени  
М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте ИАС  
«ИСТИНА» <https://istina.msu.ru/dissertations/598718705/> и на портале:  
<https://dissovet.msu.ru/dissertation/014.1/2700>

Автореферат разослан «\_\_» октября 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



О.А. Малошицкая

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования.

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан (или биспидин) представляет собой бициклический диамин, который активно применяется в медицинской, супрамолекулярной химии и катализе.<sup>1</sup>

Известно, что каркас 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана относится к так называемым "привилегированным структурам" в медицинской химии, что объясняется широким и разнообразным спектром биологической активности замещенных биспидинов.<sup>2</sup> Ключевыми особенностями биспидинов, позволяющими их производным столь широко применяться в медицинской химии и фармакологии, являются: (1) возможность селективной и независимой функционализации обоих атомов азота; (2) контролируемое конформационное поведение бициклического ядра; (3) хелатирующие свойства по отношению к определенным металлам; (4) высокая основность ряда производных.

Борьба с вирусными заболеваниями составляют одну из ключевых задач, решаемых биологами, химиками и медиками в плане инфекционных заболеваний. Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019–2022 гг. (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, вспыхнула в китайском городе Ухань в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. На сегодняшний день ведущими вирусологическими и исследовательскими центрами успешно разработаны вакцины и проводится массовая вакцинация во всем мире. Другим основным приемом борьбы с вирусными инфекциями является использование специфических химиотерапевтических средств, нацеленных на подавление репликации вируса в клетке носителя или на ингибирование проникновения вируса в клетку. Применение противовирусных препаратов на ранней стадии развития заболевания позволяет существенно снизить вирусную нагрузку на организм и развитие осложнений, вызванных инфекционным заболеванием. Несмотря на достигнутые в этой области успехи, разработка средств, надежно действующих против пандемического вируса SARS-CoV-2, остается *актуальной задачей*. Стоит отметить, что данные по противовирусной активности биспидинов представлены только в одной работе, посвященной разработке агентов против японского клещевого энцефалита<sup>3</sup>, а с точки зрения использования для борьбы с коронавирусными инфекциями, в частности для разработки ингибиторов основной вирусной протеазы, биспидины и их аналоги ранее не находили применения.

Благодаря наличию в своей структуре относительно жесткого бициклического каркаса и двух близко расположенных атомов азота в конформации «кресло-кресло», биспидины способны образовывать устойчивые комплексы с ионами металлов и служить сильными основаниями, что одновременно с относительной легкостью функционализации биспидинового каркаса, позволяет их широко использовать как в металлокомплексном катализе, так и в органокатализе.

В частности, биспидины нашли применение в качестве лигандов в металлокомплексных катализаторах реакций асимметрического депротонирования, окисления вторичных спиртов, радикального окисления алканов, циклопропанирования, энантиоселективного присоединения

<sup>1</sup> Антипин, И.С., Алфимов, М.В., Арсланов, В.В., Бурилов, В.А. и др. Функциональные супрамолекулярные системы: дизайн и области применения // *Успехи химии* — 2021. — Т. 90. — № 8. — С. 895-1107.

<sup>2</sup> Tomassoli I., Gündisch D. Bispidine as a Privileged Scaffold. // *Current topics in medicinal chemistry*. — 2016. — Vol. 16, № 11. — P. 1314–1342.

<sup>3</sup> Haridas, V., Rajgokul, S.K., Sadanandan, S., Agrawal, T. *et al.* Bispidine-amino acid conjugates act as a novel scaffold for the design of antivirals that block japanese encephalitis virus replication // *PLOS Neglected Tropical Diseases* — 2013. — V. 7. — № 1. — P. 895-1107.

диалкилцинков по C=C и C=O связям, реакции Анри и др., а также в качестве органокатализаторов в асимметрических альдольной реакции, реакции Михаэля и Манниха.

Как правило, для получения катализаторов на основе хиральных биспидинов используют природные аминокислоты или их производные. Альтернативным перспективным источником хиральности могут быть монотерпены и их кислородсодержащие производные – монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений. Многие монотерпены широко распространены в природе в оптически активном виде; в ряде случаев доступными являются оба энантиомера. Благодаря особенностям строения, монотерпены и их производные сильно различаются по стерическим факторам, а также имеют функциональные группы, подходящие для последующей функционализации и введения в структуру биспидинового каркаса.

Конъюгаты биспидинов и монотерпеноидов до наших работ практически не были известны (есть только одна публикация, в которой описаны два соединения, использованные как активаторы физической активности мышей<sup>4</sup>), что предопределяет перспективу их исследования в различных областях химии, в том числе в катализе.

Таким образом, настоящая работа направлена на получение новых производных биспидинов, замещенных по атомам азота различными функциональными заместителями, включая монотерпеноиды, изучение их в качестве потенциальных противовирусных агентов и компонентов каталитических активных систем.

**Целями работы являлись** синтез и изучение противовирусных свойств биспидинов, замещенных гетероциклическими группами, и каталитических свойств биспидинов, замещенных терпеновыми группами.

Для достижения поставленных целей решались следующие **задачи**: 1) синтез ряда симметричных *N,N'*-бис-амидов и бис-аминов биспидинов; 2) синтез ряда несимметричных амидов *N*-бензилбиспидин-9-ола; 3) анализ противовирусных свойств полученных конъюгатов в отношении основной вирусной протеазы вируса SARS-CoV-2; 4) синтез конъюгатов биспидинов и монотерпенов, связанных алкильными, карбонильными и сульфонильными линкерами; 5) изучение конъюгатов биспидинов и монотерпенов в качестве катализаторов реакций Анри, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю; 6) изучение конформационных свойств полученных соединений в растворе.

**Предметом исследования** являются новые производные биспидинов, замещенные по атомам азота различными функциональными заместителями, включая монотерпеноиды, анализ их противовирусных свойств и изучение применения в катализе.

**Научная новизна работы.** Впервые проведен анализ данных молекулярного моделирования и составлены фармакофорные модели ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. *N,N'*-Симметрично дизамещенные биспидины с ароматическими и гетероароматическими заместителями предложены в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Установлено, что наличие карбонильной группы в 9-м положении биспидина является важным структурным элементом создания эффективных ингибиторов.

Проведен дизайн и последующее синтетическое подтверждение возможности получения конъюгатов биспидинов и терпенов с целью создания новых катализаторов. Найдено, что биспидин-терпеновые конъюгаты могут служить компонентами катализаторов реакций Анри,

---

<sup>4</sup> Kotlyarova A.A., Ponomarev K.Y., Morozova E.A., Korchagina D. V., *et al.* The effect of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes containing monoterpenoid moieties on the physical activity of mice. // Journal of Research in Pharmacy. — 2020. — Vol. 24, № 2. — P. 196–204.

присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю. ЯМР-титрование лигандов бис-аминного типа солями  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  и  $\text{CuCl}_2$  в ДМФА- $d_7$  показало, что комплексы образуются только для хлорида меди, что подчеркивает динамическую природу, сложность и многообразие образующихся в растворе каталитических частиц в случае реакции Анри. Найдена новая реакция олигомеризации нитростирола, катализируемая биспидинами.

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены экспериментальные данные по ингибирующей активности новых биспидиновых производных в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2. Найдены соединения-лидеры, перспективные в разработке новых эффективных ингибиторов. Предложено новое механистическое описание реакции присоединения диэтилцинка к халконам, объясняющее образование продуктов гидрирования двойной  $\text{C}=\text{C}$ -связи. Предложен новый механизм присоединения диэтилмалоната к нитростиролу, заключающийся в первичном образовании Михаэлевского аддукта катализатор-субстрат, который далее выступает в качестве основания, запускающего процесс. Получены экспериментальные данные по барьерам инверсии амидных связей для бис-амидов биспидинов. С помощью квантово-химических расчетов впервые предложен механизм *анти/син*-изомеризации бис-амидов биспидинов.

**Методология и методы исследования.** Исследование было проведено с использованием классических методов и приемов органического синтеза. Для выделения и очистки полученных соединений использовались методы препаративной хроматографии и перекристаллизации. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ, ГХ-МС.

**Положения, выносимые на защиту:**

- 1) Синтез новых конъюгатов, объединяющих в своей структуре биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны в качестве центрального каркаса и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов может быть успешно осуществлен с помощью реакций ацилирования и алкилирования соответствующими ацил- и галогенпроизводными.
- 2) Полученные данные о противовирусной активности биспидинов демонстрируют эффективность ряда  $N,N'$ -замещенных биспидинов в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2;
- 3) Конъюгаты, содержащие пиненовый и 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонановый фрагменты, могут быть использованы в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри;
- 4) Монотерпен-содержащие биспидины могут выступать катализаторами реакций присоединения диэтилцинка к альдегидам и халконам;
- 5) Несимметричные NH-биспидины могут катализировать присоединение диэтилмалоната к  $\beta$ -нитростиролу по Михаэлю;
- 6) Конформационное поведение новых  $N,N'$ -диацилбиспидинов в растворе определяется природой заместителей при атомах азота и полярностью растворителя.

**Личный вклад автора** состоял в сборе и анализе литературных данных по тематике исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований. Автором осуществлен дизайн и синтез целевых соединений, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях совместно с соавторами, причем вклад соискателя был основополагающим.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 – органическая химия.

**Апробация результатов.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» г. Сочи, 8-11 октября 2021 г., «VI Северокавказский симпозиум по органической химии (NCOCS-2022)» г. Ставрополь, 18-22 апреля 2022 г., XXX Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2023» Секция «Химия» г. Москва, 10-21 апреля 2023 г., Научная конференция-школа «Лучшие катализаторы для органического синтеза» «Best in Catalysis: Representative OrgSyn Achievements», г. Москва, 12-14 апреля 2023 г.

**Структура и объем работы.** Работа состоит из шести разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 199 листах машинописного текста, содержит 79 схем, 80 рисунков, 20 таблиц. Список литературы включает 337 наименований.

**Благодарности.** Отдельные части работы выполнены при поддержке грантов РНФ (№ 19-73-20090) и РФФИ (№ 20-04-60215). Автор выражает благодарность сотрудникам НИОХ СО РАН им Н.Н. Ворожцова: чл.-корр. РАН Салахутдинову Н.Ф., д.х.н Волчо К.П., к.х.н. Суслову Е.В., д.х.н. Яровой О.И., к.б.н. Баеву Д.С.; АлтГУ: к.б.н. Щербакову Д.Н.; МГУ имени М.В. Ломоносова: д.х.н. Крутько Д.П., д.х.н. Лысенко К.А.; ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН: к.х.н. Павлову А.А., д.х.н. Годовикову И.А.; ИОНХ РАН: к.х.н. Чуракову А.В., к.х.н. Медведеву А.Г.; ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН: к.х.н. Медведько А.В., к.х.н. Бурькиной Ю.В., к.х.н. Пенцаку Е.О.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

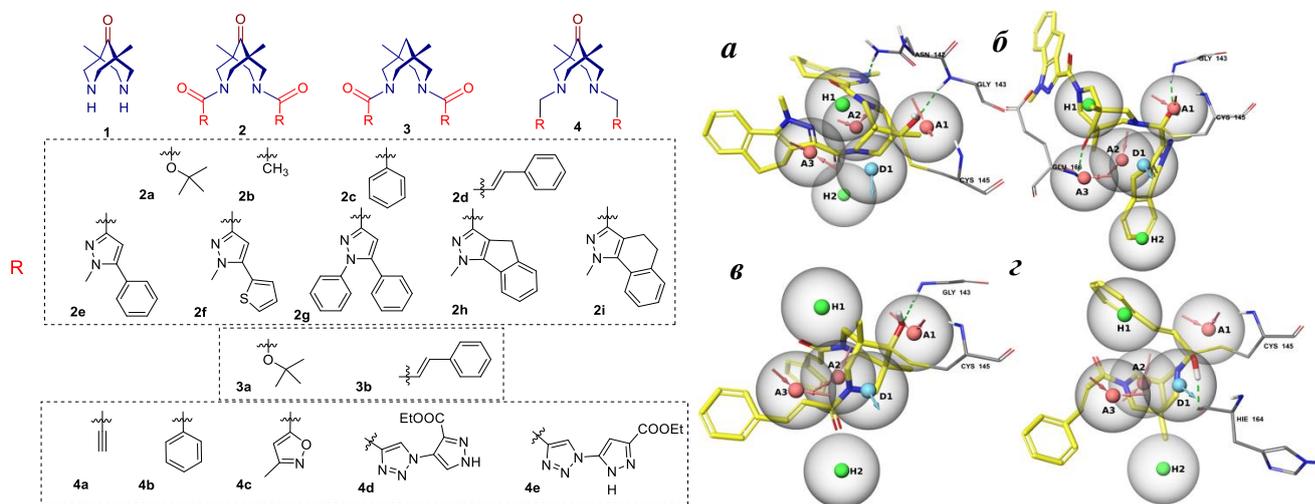
### 1. Синтез и анализ данных противовирусной активности симметричных $N,N'$ - и несимметричных $N$ -замещенных биспидинов

Борьба с вирусными заболеваниями составляют одну из ключевых задач, решаемых биологами, химиками и медиками в области борьбы с инфекционными заболеваниями. Несмотря на определенные успехи в разработке надежно действующих против пандемического вируса SARS-CoV-2 противовирусных средств, до сих пор задача разработки новых агентов остается актуальной. Поиск соединений, ингибирующих работу основной вирусной протеазы, является одним из основных направлений в области разработки противовирусных препаратов против SARS-CoV-2.

#### 1.1. Синтез симметричных $N,N'$ - замещенных биспидинов и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2

В данном разделе работы описано исследование ингибирующей способности симметричных производных 1,5-диметилбиспидин-9-она и 1,5-диметилбиспидина в отношении основной вирусной протеазы (3CL<sup>pro</sup>), включающее создание фармакофорной модели активного сайта фермента, дизайн и синтез потенциальных ингибиторов, разработку тест-системы, тестирование биологической активности, компьютерное моделирование полученных результатов, синтез смоделированных соединений и их аналогов и изучение взаимосвязи между структурой описанных веществ и проявляемой биологической активностью.<sup>5</sup>

Первоначально была создана фармакофорная модель потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 на основе анализа базы данных Protein Data Bank (PDB). С привлечением полученной модели был проведен анализ потенциально активных соединений среди ряда  $N,N'$ -дизамещенных биспидинов **1–4** (рис. 1)<sup>6</sup>.



**Рисунок 1.** Структуры синтезированных 1,5-диметилбиспидин-9-она (**1**) и  $N,N'$ -замещенных биспидинов **2-4** (слева); трехмерные суперпозиции фармакофорной модели ковалентного связывания и конформаций новых биспидиновых производных, полученные в результате ковалентного докинга: (**a**) – **2h**, (**б**) – **2i**, (**в**) – **2d**, (**г**) – **3b** (справа).

<sup>5</sup> Работа была проведена в соавторстве с сотрудниками НИОХ СО РАН: Н.Ф.Салахутдиновым, О.И.Яровой, Д.С.Баевым

<sup>6</sup> Нумерация соединений в автореферате соответствует тексту диссертации

Синтез соединений **1**, **2b**, **4a,d,e** проводился согласно ранее опубликованным методикам. Соединения **2a**, **2d** были получены раскрытием аминального метиленового мостика диазаадамантана **5** под действием двух эквивалентов  $\text{Boc}_2\text{O}$  или циннамоил хлорида с выходами 80 и 85% соответственно. Соединения **3a** и **3b** были получены аналогично из диазаадамантана **6** с выходами 87 и 58% соответственно (схема 1). Бис-амиды **2c**, **2e-i** были получены взаимодействием биспидинона **1** и **2** эквивалентов соответствующих хлорангидридов в присутствии триэтиламина с выходами 61–91% (схема 1). Бис-амины **4b** и **4c** были получены алкилированием биспидинона **1** бензилбромидом и 5-(хлорометил)-3-метилизоксазолом с выходами 75 и 81% соответственно (схема 1).

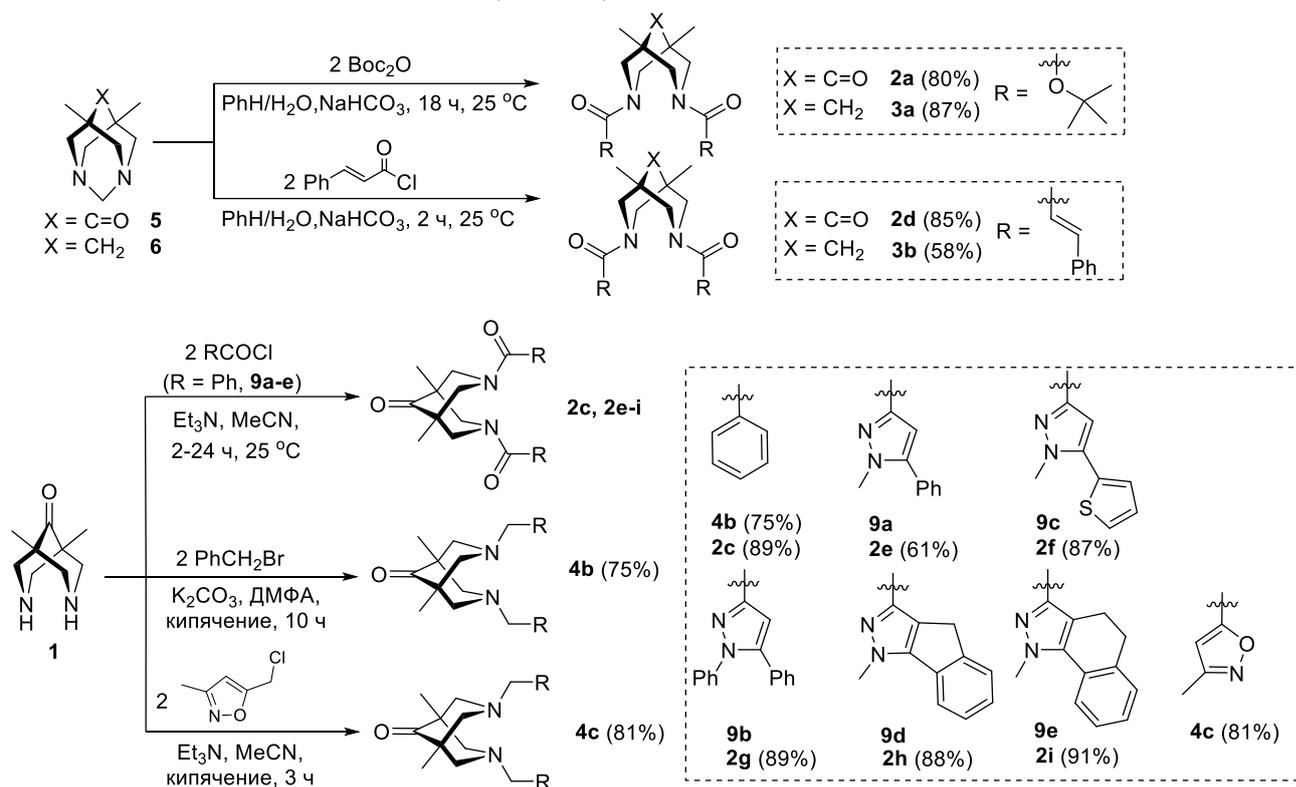


Схема 1

Для оценки ингибирующей активности синтезированных соединений (**1–4**) в отношении основной протеазы был использован ее рекомбинантный аналог, полученный в системе *E. coli*. Для получения фермента использовали последовательность, кодирующую основную протеазу SARS-CoV-2 (3CLpro) из изолята Wuhan-Hu-1 (GenBank:MN908947). Для количественного анализа степени ингибирования использовали флуорогенный субстрат Dabcyl-VNSTLQSGLRK(FAM)MA, который включает сайт протеолиза 3CLpro SARS-CoV-2.<sup>7</sup>

Результаты биологического тестирования в отношении основной протеазы и токсичности описанных агентов на клетках HEK293T приведены в табл. 1. Валидация разработанной системы была проведена с использованием препаратов сравнения - дисульфирама и эбселена.

<sup>7</sup> Работа была проведена в соавторстве с сотрудниками АлтГУ: к.б.н. Д. Н. Щербаковым, к.б.н. Е. А. Шарлаевой и ст.пр. В. Ю. Чирковой.

**Таблица 1.** Результаты ферментативного анализа, полученных соединений, в качестве ингибиторов протеазы SARS CoV-2 и исследование цитотоксичности на клеточной линии HEK293T.

Соединение	IC <sub>50</sub> (3CLpro), мкМ	IC <sub>50</sub> (HEK293T), мкМ	Соединение	IC <sub>50</sub> (3CLpro), мкМ	IC <sub>50</sub> (HEK293T), мкМ
Дисульфирам	6,1 ± 0,6*	-	<b>2h</b>	13.0 ± 2.1	>800
Эбселен	1,7 ± 0,4*	-	<b>2i</b>	0.75 ± 0.2	>800
<b>1</b>	2,6 ± 0,39	>1000	<b>3a</b>	17.9 ± 3.1	302 ± 16
<b>2a</b>	5.9 ± 2.2	>1000	<b>3b</b>	46.6 ± 3.1	253 ± 11
<b>2b</b>	18.5 ± 3.1	>1000	<b>4a</b>	8.8 ± 2	>1000
<b>2c</b>	3.3 ± 0.5	692 ± 25	<b>4b</b>	0.9 ± 0.2	359 ± 18
<b>2d</b>	4.8 ± 0.6	>1000	<b>4c</b>	5.2 ± 1.1	>700
<b>2e</b>	1.45 ± 0.2	>900	<b>4d</b>	16.3 ± 3.1	>700
<b>2f</b>	4.99 ± 0.8	456 ± 14	<b>4e</b>	13.6 ± 1.4	-
<b>2g</b>	1.4 ± 0.2	>700			

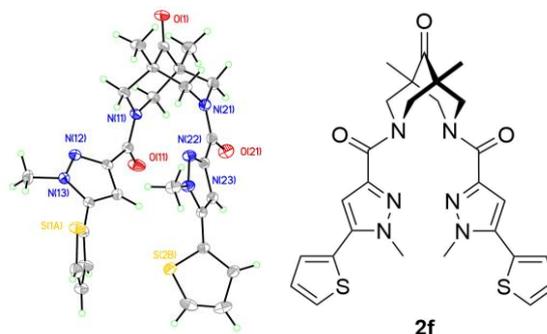
\*Согласно литературным данным, IC<sub>50</sub> дисульфирама составляет 9,35 ± 0,18 мкМ, а IC<sub>50</sub> эбселена – 0,67 ± 0,09 мкМ по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2. IC<sub>50</sub> – 50%-ная ингибирующая концентрация как M ± SD, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение.

Результаты биологических испытаний показали, что большинство изученных соединений проявило активность в качестве ингибиторов основной протеазы в нижнем микромолярном диапазоне. Важно отметить, что среди них наименьшую активность проявили бис-амиды **3a,b**, у которых кето-группа в положении 9 биспидинового каркаса отсутствует. Среди симметричных амидов на основе биспидин-9-она наибольшую активность проявило соединение **2i** (IC<sub>50</sub> (3CLpro) = 0.75 ± 0.2 мкМ). Высокая ингибирующая активность, сопоставимая с образцами сравнения (дисульфирам, эбселен), была обнаружена у всех симметричных бис-амидов биспидин-9-она, кроме соединений **2b** и **2h**. Среди симметричных бис-аминов **4a-e** на основе биспидин-9-она соединения **4b** и **4a,c** проявили активность в субмикромолярном и нижнем микромолярном диапазонах, что позволяет рассматривать подобные бис-амины в качестве перспективного класса ингибиторов протеаз. Изучение цитотоксических свойств соединений (**1–4**) на клеточной линии HEK293T показало, что все исследуемые соединения оказались нетоксичными для указанной клеточной линии.



**Таблица 2.** Соотношение *син*-:*анти*-форм для соединений **2b,c,e,f,h,i** в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-d<sub>6</sub>.

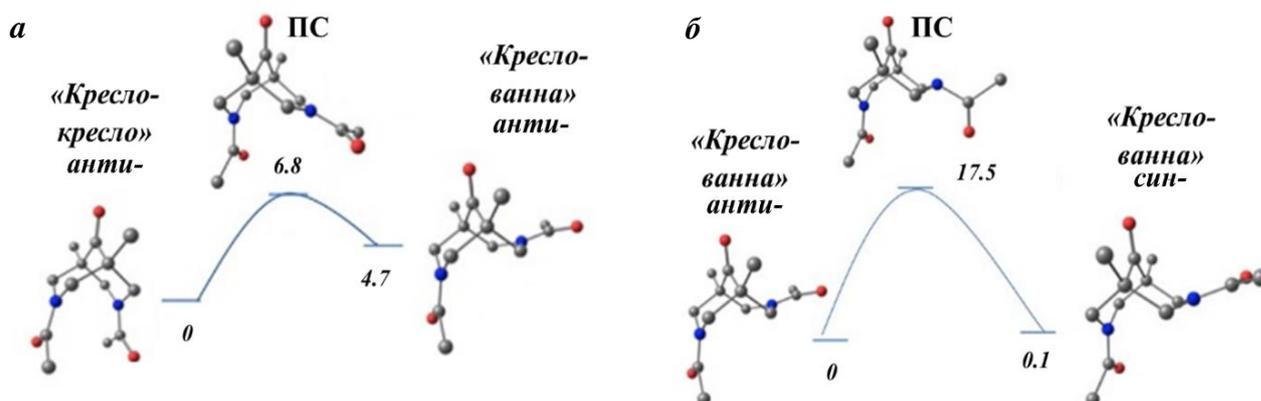
Соединение	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2e</b>	<b>2f</b>	<b>2h</b>	<b>2i</b>
CDCl <sub>3</sub>	0:100	0:100	25:75	25:75	59:41	56:44
ДМСО-d <sub>6</sub>	17:83	0:100	54:46	50:50	70:30	71:29



**Рисунок 3.** Молекулярная структура бис-амида **2f** (согласно данным РСА).

Данные ЯМР-исследования бис-амидов показывают, что для бензоильного производного **2c** характерно наличие только *анти*-формы вне зависимости от выбранного растворителя. В то же время для пиразолосодержащих молекул **2e, f, h, i** характерно значительное количество *син*-формы в обоих растворителях, а для **2h** и **2i** эта форма является преимущественной даже в дейтерохлороформе, что может косвенно свидетельствовать об определенных внутримолекулярных взаимодействиях, стабилизирующих *син*-изомер (см. рис. 3).

Для выяснения механизма *син*-*анти*-инверсии, процесса, который может существенно влиять на взаимодействие биспидина с активным сайтом фермента, были проведены DFT-расчеты инверсии одной из амидных связей для простейшего диацетилбиспидин-9-она **2b**<sup>8</sup>.



**Рисунок 4.** *Анти/син*-изомеризация на примере соединения **2b**: (а) конформационный переход «кресло-кресло»-«кресло-ванна»; (б) инверсия амидной связи в конформации «кресло-ванна».

Расчеты показали, что простой путь инверсии в конформации двойного кресла оказывается невыгодным (26.1 ккал/моль). В результате найден новый механизм инверсии амидной связи в биспидинах, включающий конформационный переход «кресло-кресло» - «кресло-ванна» с последующей инверсией амидной связи (рис. 4).

<sup>8</sup> Работы проводились в соавторстве с д.х.н., проф. К.А. Лысенко (МГУ)

### 1.3. Синтез несимметричных амидов *N*-бензилбиспидинола и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS- CoV-2

Несимметричные биспидинолы **12a-j** (рис. 5) были выбраны и изучены для решения следующих задач: (1) изучение влияния замены карбонильной группы в 9-м положении бицикла на гидроксильную; (2) изучение влияния несимметричного замещения по атомам азота биспидина на ингибирующую активность; при этом варьировалась амидная компонента при неизменной аминной.

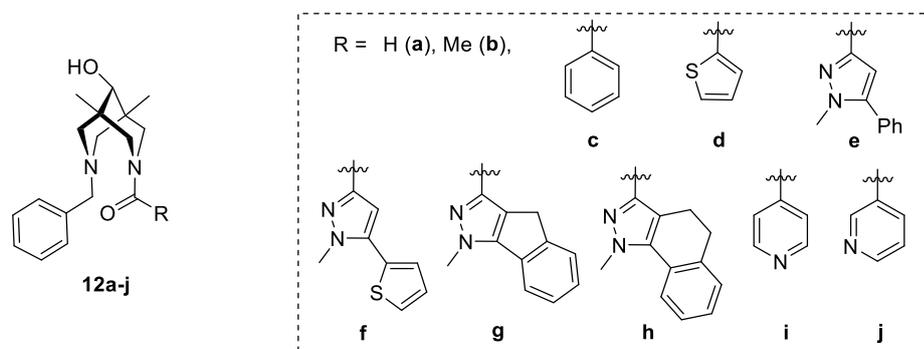


Рисунок 5. Структуры синтезированных несимметричных амидов *N*-бензилбиспидинола **12a-j**.

Формильное производное **12a** было получено согласно описанным ранее методикам. Амиды **12b-h** были получены ацилированием *N*-бензилбиспидинола **13** хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот с выходами 58–86%. Амиды **12i** и **12j** были получены с выходами соответственно 50 и 54% ацилированием биспидинола **13** хлорангидридами изоникотиновой и никотиновой кислот в виде их гидрохлоридов (схема 3).

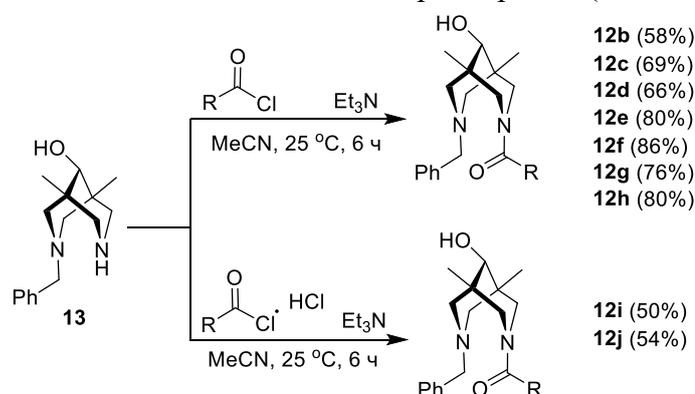


Схема 3

*In vitro* исследование показало, что ни одно из тестируемых соединений **12a-j** не проявили ингибирующей активности. Наилучшее значение было получено для амида **12g** ( $IC_{50} = 100 \pm 5.7$  мкМ). Таким образом, *N*-бензил, *N'*-ацилбиспидин-9-олы не проявляют выраженной ингибирующей активности, в отличие от симметричных *N,N'*-дизамещенных биспидинолов.

## 2. Исследование каталитической активности конъюгатов биспидина и монотерпенов

Биспидины и их металлокомплексы являются эффективными катализаторами многих химических реакций. В данной работе мы сосредоточили свои усилия на реакциях нуклеофильного присоединения к карбонильным группам и активированным олефинам, а именно, реакциях Анри, присоединения диэтилцинка к альдегидам и халконам, а также реакции Михаэля, поскольку в литературе представлен широкий набор данных по использованию биспидинов и их производных в качестве катализаторов этих реакций.

## 2.1. Исследование каталитической активности конъюгатов биспидина и монотерпенов в реакции Анри

Целью данного раздела работы стало изучение возможности использования биспидин-монотерпеновых конъюгатов в качестве органокализаторов и лигандов металлокомплексных катализаторов в реакции Анри. В качестве лигандов был синтезирован ряд хиральных симметричных и несимметричных биспидинов, содержащих пиненовые фрагменты **17–21**. Соединения **17a,b**, **18**, **20a,b** были получены алкилированием соответствующих биспидинов **1**, **13**, **16**, **24** бромпроизводными **25** и **26** в условиях нагрева микроволновым излучением с выходами 73 – 95%. Амиды **19** и **21** получали ацилированием хлорангидридом **28** диазаадамантана **5** и биспидинона **16** с выходами 86 и 90% соответственно (схема 4).

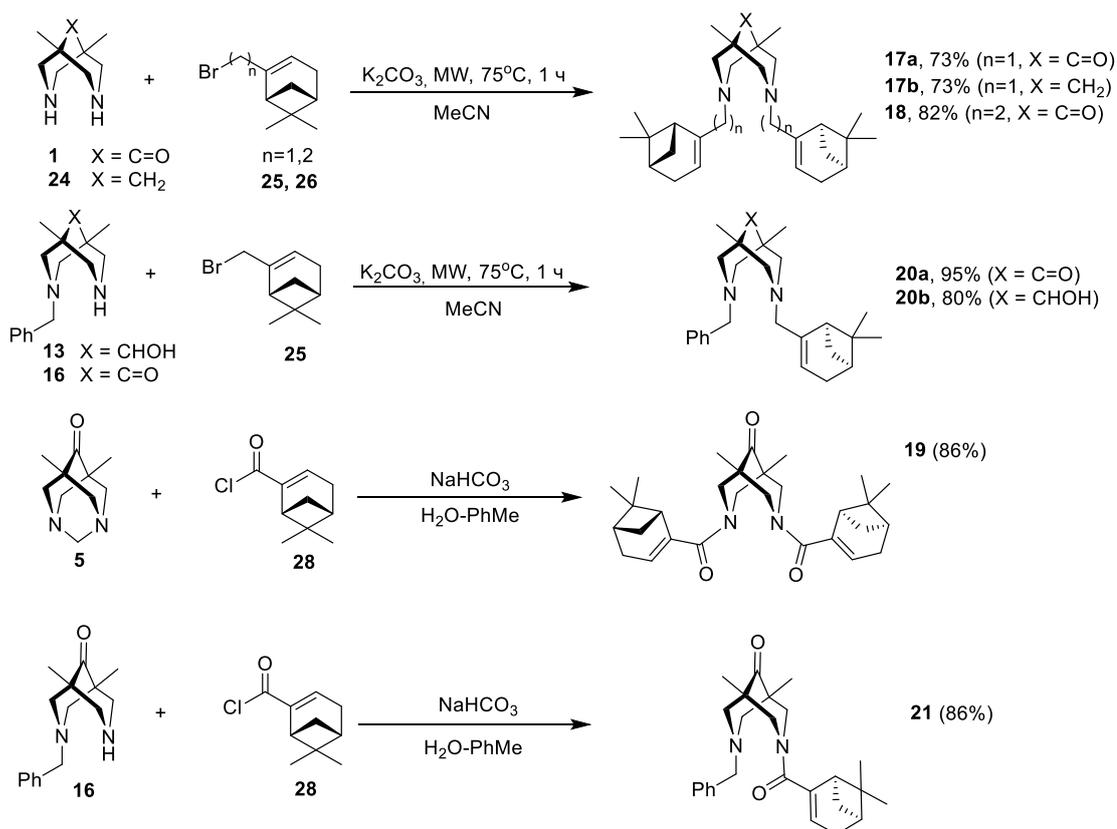


Схема 4

На первом этапе каталитических исследований были проведены кинетические эксперименты с использованием биспидинонов **17a** и **19**. Для получения металлокомплексов использовалось соотношение лиганд:Cu(OAc)<sub>2</sub> равное 1.2:1.0. Каталитическую реакцию проводили с соотношением субстрат: катализатор 1:0.1 в ДМФА при 20 °С (схема 5).

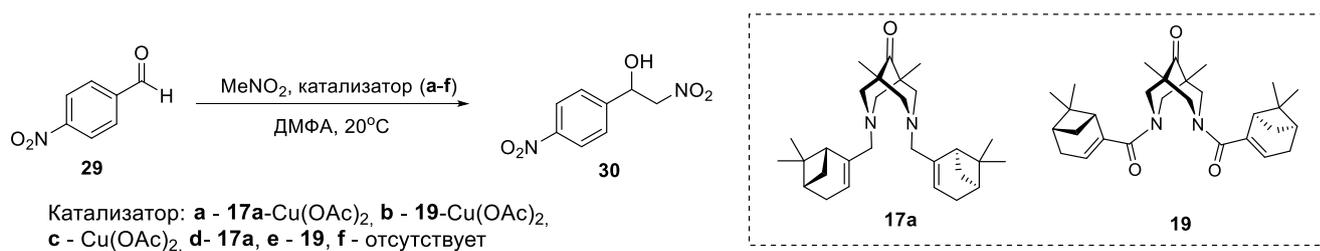
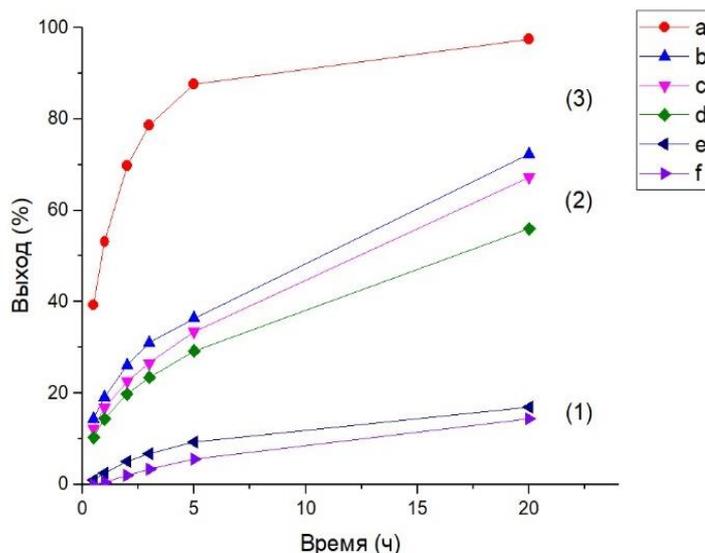


Схема 5

На графике (рис. 5) представлены три области каталитической активности: (1) – низкая, (2) – средняя, (3) – высокая. Установлено, что бис-амид **19** не может выступать в качестве эффективного органокатализатора (линии **e**, **f**). Найдено, что бис-амин **17a** и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  обладают схожей каталитической активностью (линии **d** и **c**). Объединение в одной системе бис-амида **19** и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  приводит к значительному увеличению скорости реакции по сравнению с чистым **19** (линия **b**). Кроме того, амин **17a** значительно ускоряет реакцию (линия **d**), по сравнению с амидом **19** (линия **e**), что, очевидно, связано с основностью третичных аминогрупп биспидинона. Наибольшая конверсия через 20 часов достигалась при использовании систем, содержащих  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , причем комплекс с бис-аминым лигандом **17a** оказался активнее бис-амидного **19**, приводя к выходу 97% через 20 часов.



**Рисунок 5.** Кинетические кривые реакции Анри. В качестве катализаторов использовались: (а) – комплекс **17a**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ; (б) – комплекс **19**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ; (с) –  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ; (д) – лиганд **17a**; (е) – лиганд **19**; (ф) – без использования катализаторов.

При оптимизации условий было изучено влияние растворителя, температуры, соли металла, а также соотношения металл-лиганд на протекание реакции в присутствии лигандов **17a,b,19**. В частности, показано, что  $\text{CuCl}_2$  в отличие от  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  не катализирует реакцию ни в виде соли, ни в виде комплекса, что расходится с опубликованными данными по каталитической активности комплексов родственных третичных диаминов с хлоридом меди в реакции Анри. В ряду  $\text{MeCN}$ ,  $\text{EtOH}$ , ДМФА, толуол,  $\text{CHCl}_3$  оптимальным растворителем был оказался ДМФА, поскольку он обеспечивал наибольшие значения выходов продукта и не наблюдалось гетерогенизации системы. Понижение температуры проведения реакции в случае комплекса **17a**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  с  $20^\circ\text{C}$  до  $-20^\circ\text{C}$  ожидаемо приводило к снижению скорости реакции.

В оптимизированных условиях (ДМФА,  $20^\circ\text{C}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , металл-лиганд 1:1.2, 12 ч) были испытаны лиганды **17-21**. Полученные данные свидетельствуют, что в случае диаминов **18**, **20a** и **20b** выходы продукта **30** (~100%, 96%, ~100%) сравнимы с выходами, полученными для диаминов **17a** и **17b** (99% и ~100%). Однако необходимо отметить, что при переходе от амида **19** (выход 93%) к бензилзамещенному амиду **21** (выход 50%) скорость реакции оказалась ниже, несмотря на наличие в соединении **21** основной третичной аминогруппы.

При определении соотношения энантиомеров, являющихся продуктами реакции Анри, было обнаружено, что при использовании биспидинов **17a**, **20a**, **21** для получения металлокомплекса наблюдается тенденция к незначительному энантиомерному избытку *R*-

изомера, увеличение которого происходит при понижении температуры проведения реакции – наибольшее полученное значение *ee* составило 12% в случае биспидинона **17a** при 4°C и -20°C. Одной из возможных причин наблюдающейся низкой асимметрической индукции может быть протекание параллельных процессов: катализ незакомплексованной солью металла, и органокатализ избытком лиганда.

## 2.2. Исследование комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов с солями Cu(II) в растворе методом спектроскопии ПМР

Ключевым моментом в анализе каталитической активности комплексов биспидинов с солями металлов является их стабильность в растворе. С целью изучения возможности образования биспидиновых комплексов с солями меди(II) были проведены эксперименты по ЯМР-титрованию лигандов солями меди в дейтерированном ДМФА. В качестве лигандов были выбраны симметричные бис-амины **4b**, **17a**, **31**; в качестве солей металлов были выбраны Cu(OAc)<sub>2</sub> и CuCl<sub>2</sub>, которые были использованы при изучении реакции Анри. Конъюгат **31** был получен алкилированием биспидинона **1** бромпроизводным (*S*)-периллового спирта **33** с выходом 71% (схема 6).

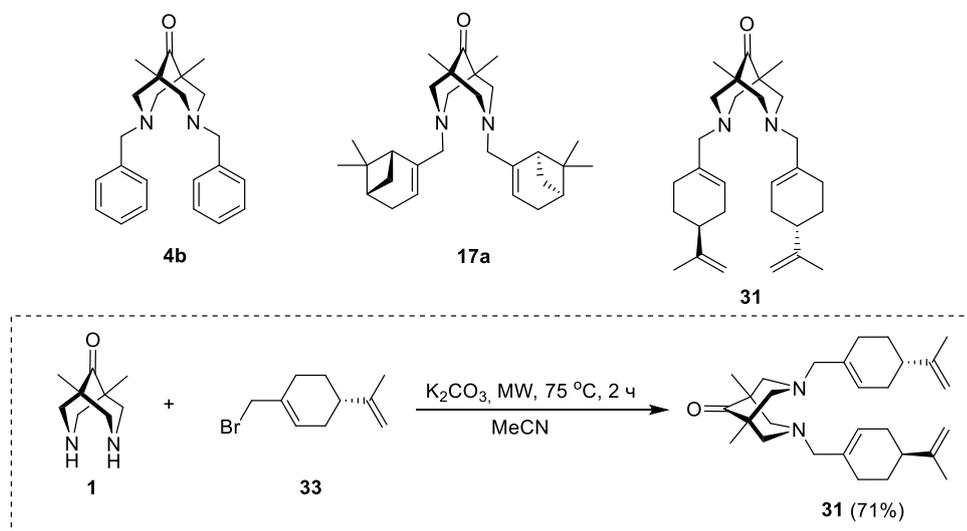
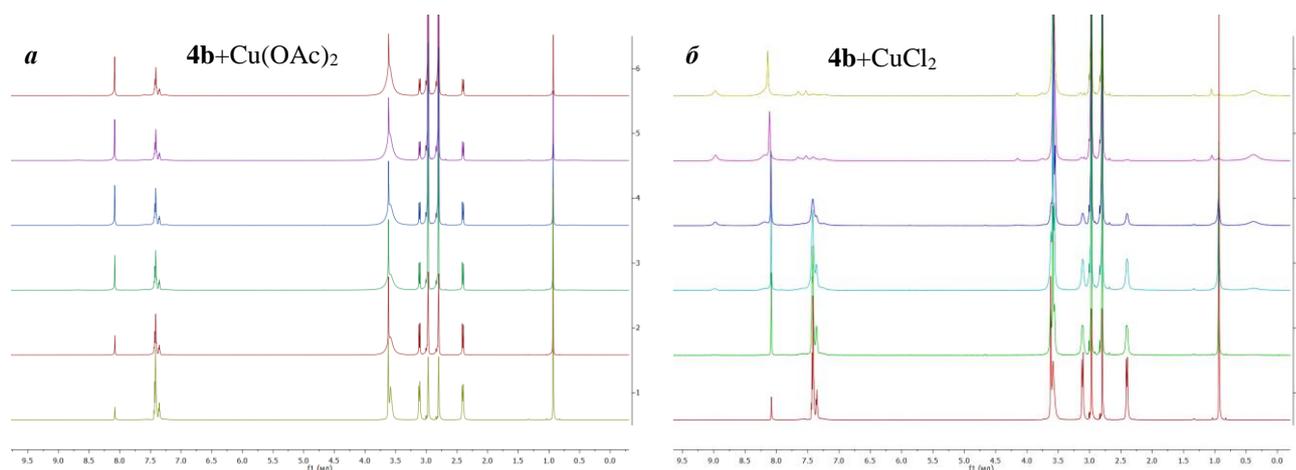


Схема 6

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР в ДМФА-d<sub>7</sub> регистрировались при постепенном добавлении раствора соли меди от 0 до 120 % мол. по отношению к концентрации лиганда, находящегося в ампуле ЯМР. Образование комплексов должно приводить к уширению и смещению сигналов ядер в спектрах ЯМР.

Найдено, что в случае Cu(OAc)<sub>2</sub> образование комплексов с лигандами **4b**, **17a**, **31** в дейтерированном ДМФА не наблюдается (рис. 6(a)); в то время как образование комплексов **4b**, **17a**, **31** с CuCl<sub>2</sub> однозначно зафиксировано (рис. 6(б)).



**Рисунок 6.** Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР смесей: (а) – лиганда **4b** и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , (б) – лиганда **4b** и  $\text{CuCl}_2$  в растворе ДМФА- $d_7$ , зарегистрированные для различных концентраций соли меди: 0, 5, 20, 50, 100, 120 % мол. (снизу-вверх).

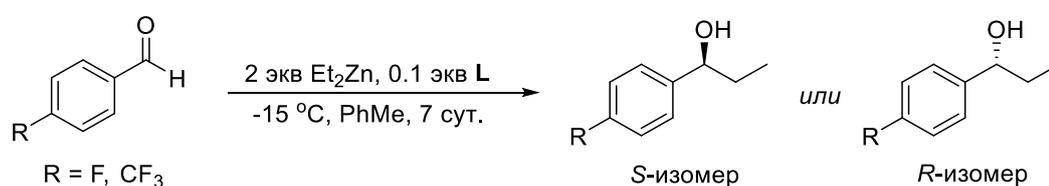
В случае применения системы «биспидин/ацетат меди» в реакции Анри катализ может происходить тремя частицами: ацетат меди (действительно, катализирует, но без энантиоселективности); биспидиновый органокатализатор (действительно, катализирует, но без энантиоселективности); комплекс биспидина с ацетатом. Вероятность образования комплексов биспидина с  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  в условиях каталитической реакции однозначно подтверждается наличием пусть небольшого, но наблюдаемого *ee* (пред. раздел), отсутствие сигналов соответствующего комплекса в спектрах ЯМР, обсуждаемых в данном разделе, связано с его низкой концентрацией в растворе ДМФА, по-видимому, как результат другого способа получения комплекса.

Таким образом, полученные результаты подтверждают сложность изучаемой системы, динамическую природу катализаторов, возможность протекания параллельно нескольких каталитических процессов.

### 2.3. Присоединение диэтилцинка к альдегидам в присутствии биспидиновых лигандов

В данном разделе приводятся результаты изучения возможности использования монотерпен-биспидиновых конъюгатов в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка к ряду бензальдегидов. В качестве хиральных лигандов были исследованы биспидины и биспидин-9-оны, содержащие (-)-пиненовые **17a,b**, **19** и (-)-лимоненовые фрагменты **31**. Выбор (-)-пиненовых производных связан с их высокими стерическими требованиями, а производные (-)-лимонена, напротив, из-за его относительной конформационной подвижности.

В оптимизированных условиях (детали см. диссертацию) биспидины **17a,b**, **19**, **31** были испытаны в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка к 4-фтор- или 4-трифторметилбензальдегидам (схема 7, табл. 3).



**Схема 7**

**Таблица 3.** Значения конверсии и энантиомерного избытка продукта в реакциях присоединения диэтилцинка к фторсодержащим бензальдегидам в присутствии биспидинов **17a,b**, **19**, **31**.

Лиганд	Альдегид	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
<b>17a</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	63	14 ( <i>R</i> )
	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	100	19 ( <i>R</i> )
<b>17b</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	93	7 ( <i>R</i> )
	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	99	9 ( <i>R</i> )
<b>31</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	71	0
<b>19</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	59	3 ( <i>S</i> )

В случае аминов **17a,b** соответствующие вторичные спирты образовывались преимущественно в виде *R*-изомера, а в случае бис-амида **19** – в виде *S*-изомера. Кетон **17a** обладает меньшей активностью (для F-производного), чем его метиленовый аналог **17b**, но при этом наблюдается незначительное, но достоверное увеличение стереоселективности реакции. Замена (-)-пиненового фрагмента в **17b** на (-)-лимоненовый в соединении **31** приводит к полной потере стереоселективности. Предположительно, это можно объяснить меньшими стерическими требованиями лимоненового остатка по сравнению с более объемными пиненовыми фрагментами.

#### 2.4. Присоединение диэтилцинка к халконам в присутствии биспидиновых лигандов

Целью данного раздела работы являлся синтез хиральных производных биспидина, содержащих монотерпеновые фрагменты, и изучение возможности их использования в качестве лигандов в Ni-катализируемом присоединении диэтилцинка к халконам. В качестве исследуемых хиральных биспидиновых лигандов были изучены симметричные бис-амины, содержащие фрагменты (-)-пинена и (-)-лимонена, **17a** и **31**; бис-амид **43**, содержащий фрагменты (+)-камфоры; несимметричный амин **44** и сульфонамидное производное **45**.

Бис-амид **42** был получен ацилированием диазаадамantanона **1** хлорангидридом кетопиновой кислоты **48** с выходом 80%. Амин **43** был получен алкилированием *N*-Вос-биспидина **50** бромпроизводным **25** при нагревании в условиях микроволнового облучения с выходом 22%. Соединение **44** было получено из *N*-бензилбиспидинола **13** кипячением с сульфониохлоридом **46** в присутствии пиридина с выходом 70% (схема 8).

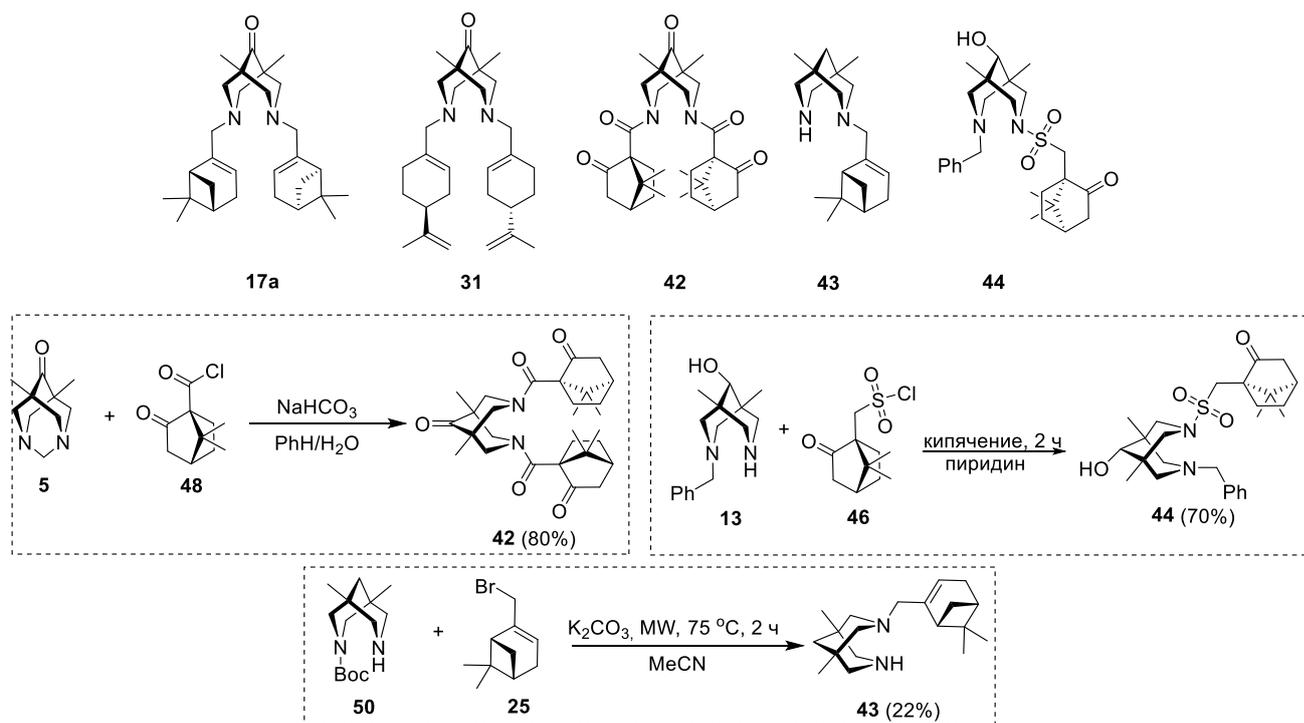


Схема 8

Полученные соединения были испытаны в качестве лигандов в реакции Ni-катализируемого присоединения диэтилцинка к двойной связи халкона. Оценка каталитической активности лигандов **17a**, **31**, **42–44** проводилась в оптимизированных условиях: Ni(acac)<sub>2</sub> (7 мол. % от количества халкона) и лиганда (24 мол. %), 2 экв. Et<sub>2</sub>Zn, MeCN, -6 °C (схема 9).

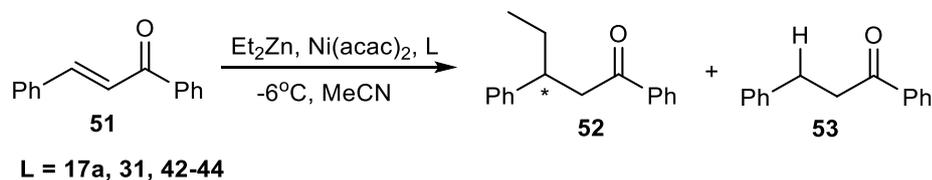
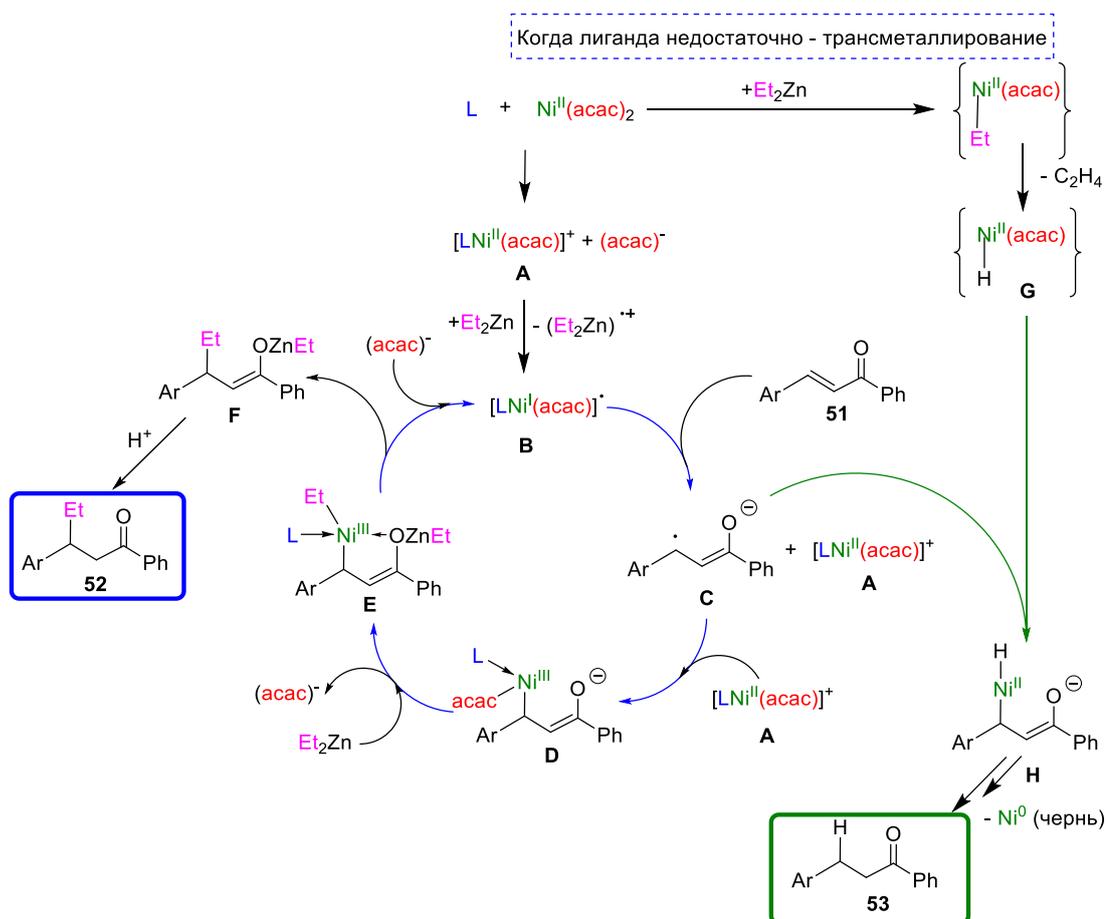


Схема 9

Показано, что наибольшее содержание продукта алкилирования **52** (>60%) наблюдается в течение 1 часа после начала реакции при использовании в качестве лигандов диаминов **31** и **17a**. Стоит отметить, что во всех случаях через 15 мин после начала реакции наблюдается образование побочного продукта **53**, являющегося продуктом формального гидрирования двойной связи халкона. Анализ соотношения **52:53** показывает, что через 60 мин после начала реакции оно наименьшее (39:61) для диамида **42** и наибольшее для диамина **17a** (67:33). Аналогичное соотношение сопоставимо для биспидинов **31** и **44** (~64:36) и **43** (~44:56) через 1 час после начала реакции. Во всех случаях использования в качестве лигандов соединений **17a**, **31**, **42–44** наблюдалось образование практически рацемического кетона **52** – энантиомерный избыток не превышал 5%.

На основании литературных данных и наших собственных результатов была предложена непротиворечивая схема протекания реакции, объясняющая образование обоих продуктов, **52** и **53** (схема 10).



Принципиальной новизной предложенного механизма является идея о возможности метатезиса лигандов у иона никеля при условии недостатка сильного комплексообразователя (низкая концентрация бис-аминов типа **17a** или невысокие лигандные свойства бис-амидов типа **42**). При этом образующийся этильный комплекс никеля может претерпевать элиминирование этилена с образованием гидридного комплекса, который далее приводит к продукту восстановления двойной связи **53**.

## 2.5. Присоединение диэтилмалоната к $\beta$ -нитростиролу в присутствии биспидиновых катализаторов (реакция Михаэля)

Целью данного раздела работы было исследование возможности и особенностей протекания реакции присоединения диэтилмалоната к  $\beta$ -нитростиролу в присутствии *N*-замещенных биспидинов, в том числе, содержащих хиральные монотерпеноидные фрагменты, в качестве органокатализаторов.

Для первоначального изучения каталитической активности органокатализаторов на основе биспидина в реакции присоединения диэтилмалоната к  $\beta$ -нитростиролу в рацемическом варианте были взяты симметричные *N,N'*-диалкил биспидины **17a** и **4b**, содержащие монотерпеновые и бензильные фрагменты соответственно. Каталитическую реакцию изучали в присутствии 0.2 ммоль (1 экв.)  $\beta$ -нитростирола **55**, 1 ммоль (5 экв.) диэтилмалоната **56** и 0.04 ммоль (20 мол. %) органокатализатора в 2 мл толуола в течение 4 часов при комнатной температуре. В случае, если реакция за это время не протекала, время увеличивали до 3 суток (схема 11).

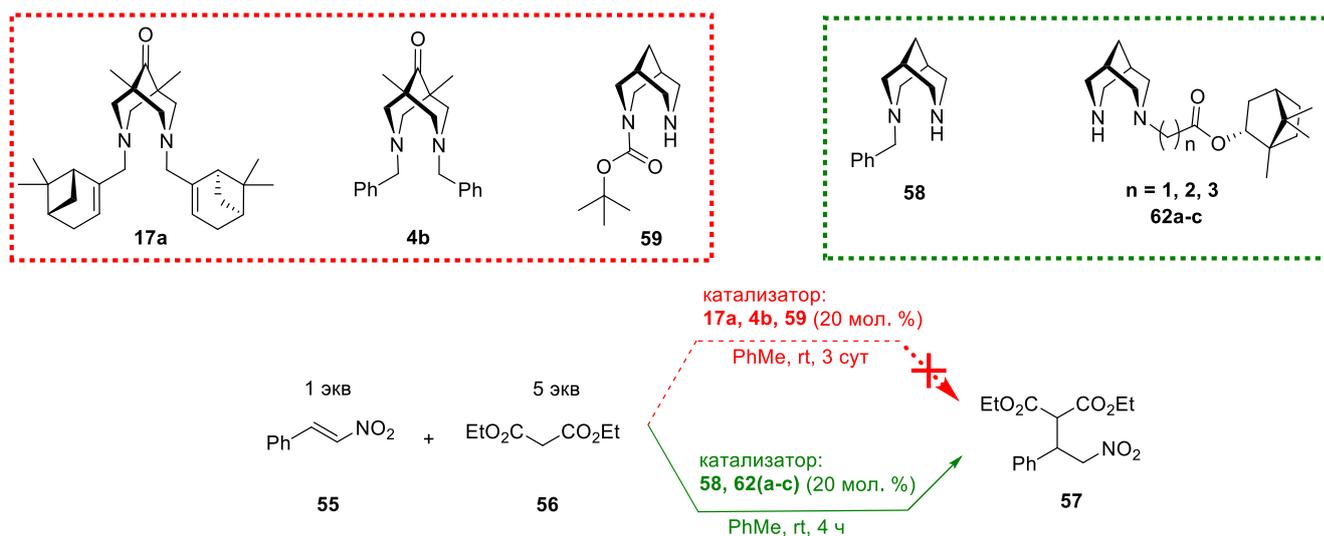


Схема 11

Было показано, что *N,N'*-диалкильные биспидины **17a** и **4b**, содержащие в своей структуре только третичные атомы азота, данную реакцию не катализируют. Изучение каталитической активности несимметричных *N*-бензилбиспидина **58** и *N*-Вос-биспидина **59** показало, что при использовании в качестве катализатора биспидина **58** в аналогичных условиях было установлено образование целевого продукта **57**, причем реакция протекает с полной конверсией нитростирола за 4 часа; в то же время *N*-Вос-биспидин **59** не продемонстрировал каталитической активности и образование продукта не наблюдалось.

Для изучения возможности использования хиральных монотерпен-содержащих биспидинов в качестве органокатализаторов были синтезированы моно-*N*-замещенные биспидины **62a-c**, содержащие фрагменты (-)-борнеола. Производные биспидина **62a-c** были получены путем алкилирования *N*-Вос-биспидина **59** галогенпроизводными (-)-борнеола **60a-c** с последующим удалением Вос-группы с выходами 88-95% (схема 12).

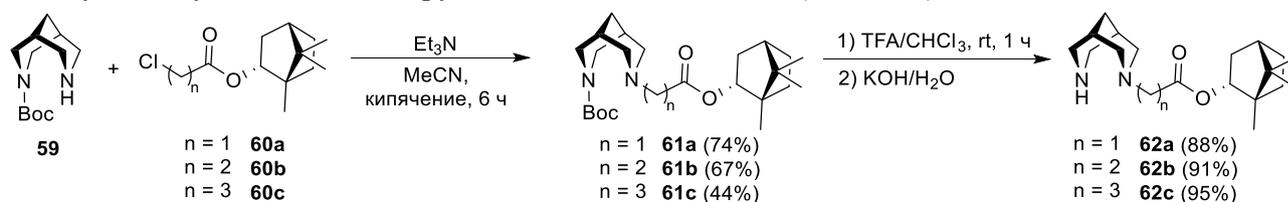


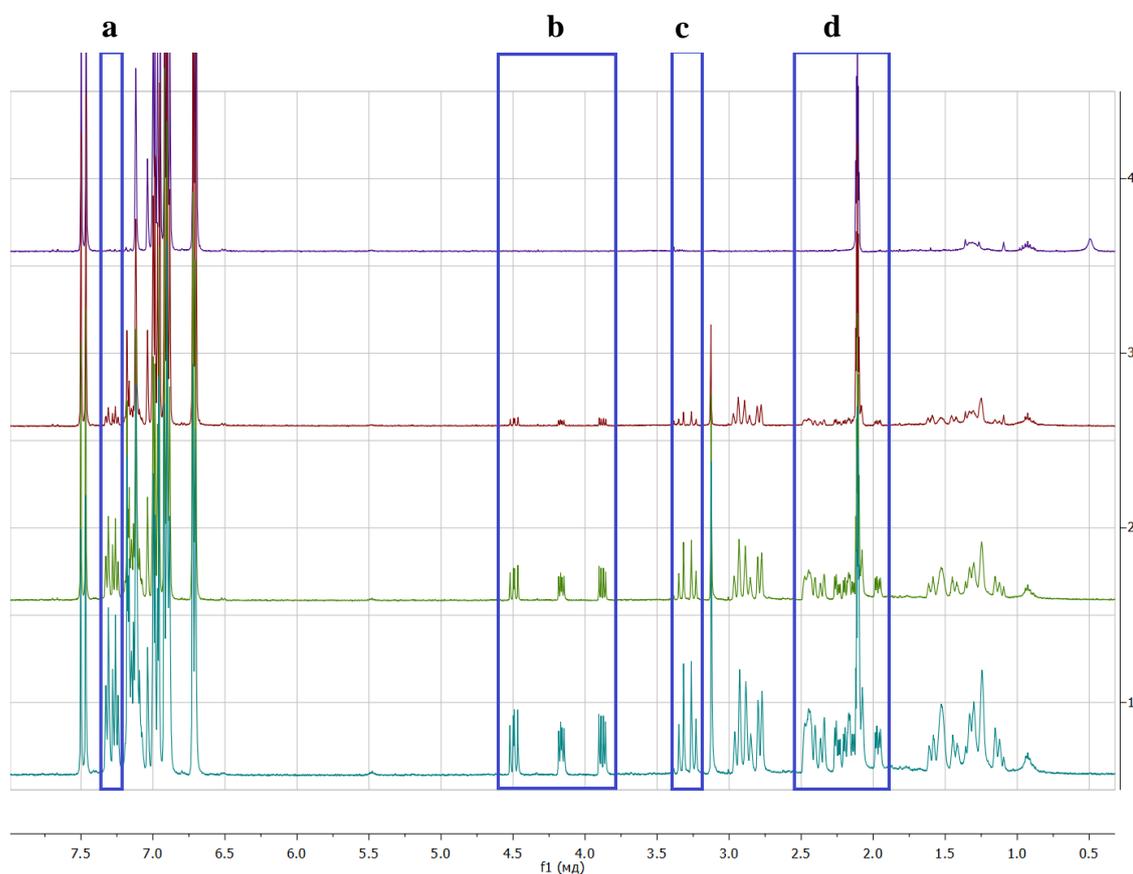
Схема 12

Было показано, что при использовании в качестве катализаторов хиральных биспидинов **62a-c** реакция протекает с полной конверсией β-нитростирола за 4 часа, как и в случае биспидина **58**, с образованием целевого продукта присоединения в рацемической форме (схема 11). Таким образом, в структуре катализатора необходимо иметь как минимум один незамещенный атом азота биспидинового каркаса, причем второй атом азота должен быть аминного (соединения **58** и **62a-c**), а не амидного типа (соединение **59**).

При проведении реакции в присутствии катализатора **58** в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeCN и EtOH наблюдалось выпадение осадка и осмоление реакционной смеси. Для установления возможных незапланированных процессов, протекающих в каталитической реакции, с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-титрования нами были изучены парные взаимодействия реагентов, продукта и катализатора: диэтилмалонат – *N*-бензилбиспидин, β-нитростирол – диэтилмалонат, продукт присоединения – *N*-бензилбиспидин и β-нитростирол – *N*-бензилбиспидин в дейтеротолуоле.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах бинарной смеси «биспидин – малонат» явных смещений сигналов компонентов или появления новых не наблюдалось, что говорит об отсутствии депротонирования диэтилмалоната. В спектрах смеси «нитростирол – малонат» наблюдалось слабopольное смещение сигналов протонов двойных связей  $\beta$ -нитростирола и его ароматической компоненты, что может свидетельствовать об участии в каталитической реакции супрамолекулярных комплексов. В спектрах смеси «биспидин – продукт» смещений сигналов по сравнению со спектрами индивидуальных соединений не наблюдалось.

При изучении взаимодействия между  $\beta$ -нитростиролом и биспидином **58** в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР был обнаружен набор новых сигналов (выделены прямоугольниками на рис. 10). Кроме того, в течение времени в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдалось полное исчезновение сигналов исходных  $\beta$ -нитростирола, биспидина **58** и продукта, образующегося в первые минуты взаимодействия, сопровождающееся появлением сложного набора сигналов и падением разрешения спектра. При этом светло-желтый раствор смеси приобретал темно-коричневую окраску и наблюдалось выпадение осадка. На основании полученных данных нами предложена структура нового продукта **63-1** (схема 13).



**Рисунок 7.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектры смесей нитростирол **55** – биспидин **58** в соотношениях 1:0, 1:0.2, 1:0.6, 1:1 в дейтеротолуоле (сверху-вниз): новые сигналы в ароматической области (**a**); новая АВМ-система (**b**); новая АВ-система (**c**); новые сигналы биспидинового каркаса (**d**).

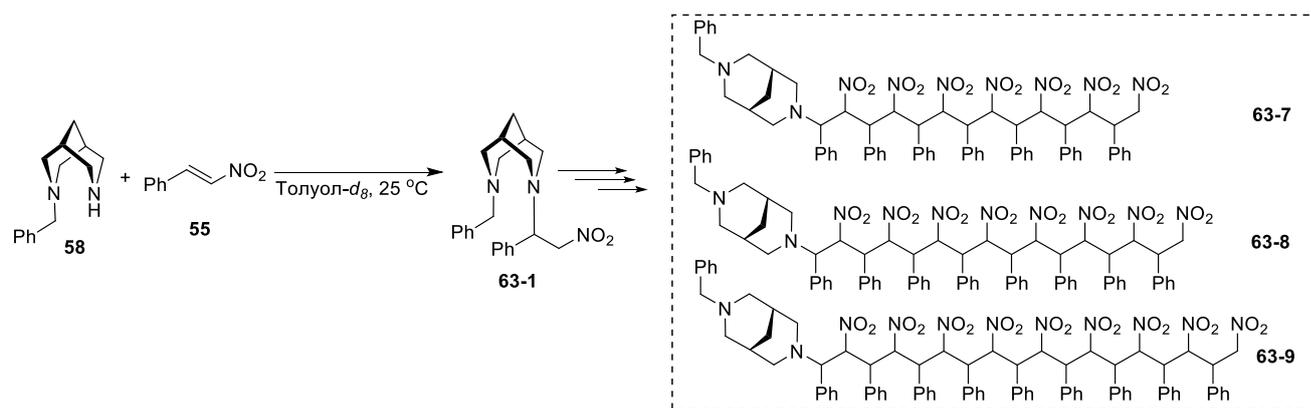
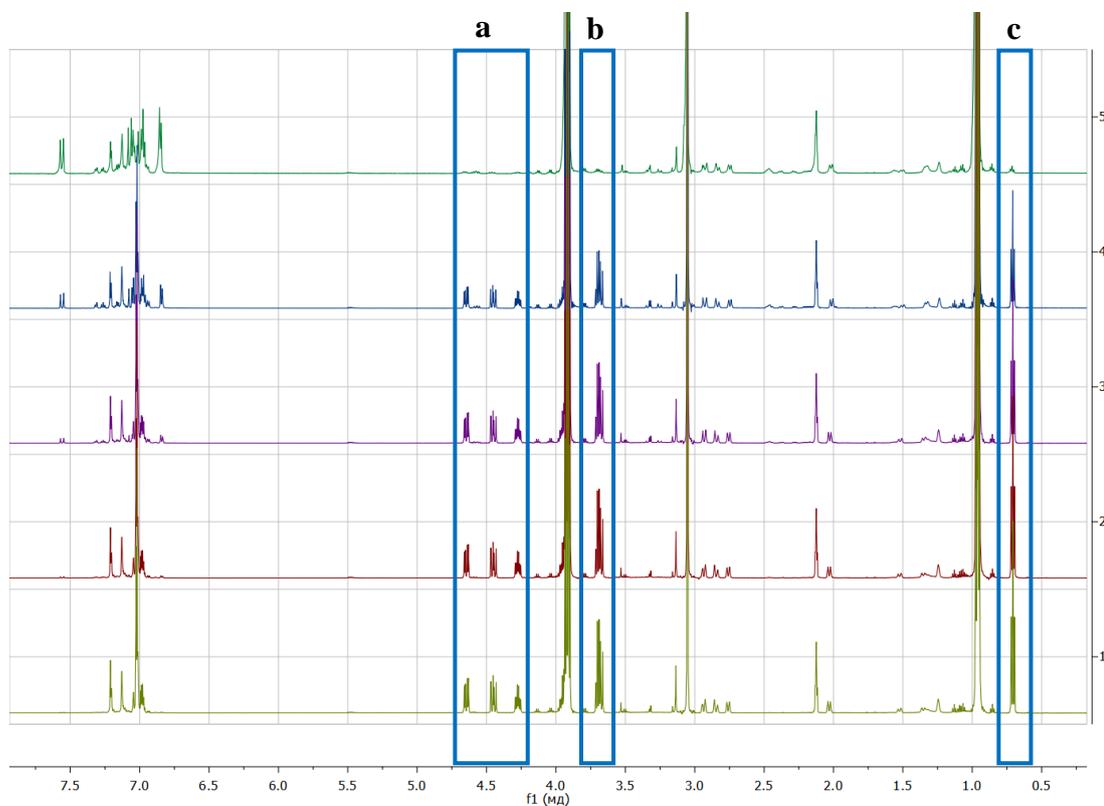


Схема 13

Анализ бинарной реакционной смеси с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения позволил установить наличие продуктов олигомеризации **63-7**, **63-8**, **63-9** с числом нитростирольных звеньев от 7 до 9 (схема 13).

Мониторинг каталитической реакции (см. схему 11) в присутствии биспидаина **58** с помощью ЯМР (рис. 8) и масс-спектрометрии высокого разрешения также показал образование аддукта **63-1** (ЯМР и масс-спектрометрия) и олигомеров с числом звеньев от 2 до 5 (масс-спектрометрия). Образование продуктов такого строения было зафиксировано нами впервые и ранее нигде не упоминалось. С помощью ЯМР-мониторинга (рис. 8) было установлено, что реакция протекает с полной конверсией  $\beta$ -нитростирола за 4 часа с образованием целевого продукта присоединения. Кроме того, в спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдалось появление сигналов, соответствующих аддукту **63-1**, и их исчезновение к концу реакции.



**Рисунок 8.** Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР каталитической реакции в дейтеротолуоле, зарегистрированные через 0, 60, 120, 180 и 240 мин (сверху-вниз); в прямоугольники выделены сигналы продукта **57**: (а) АВМ-система; (b, c) сигналы относящиеся к  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ -группе.

На основании полученных экспериментальных данных нами предложен механизм протекающей реакции, который в том числе объясняет сопутствующие процессы олигомеризации (схема 14).

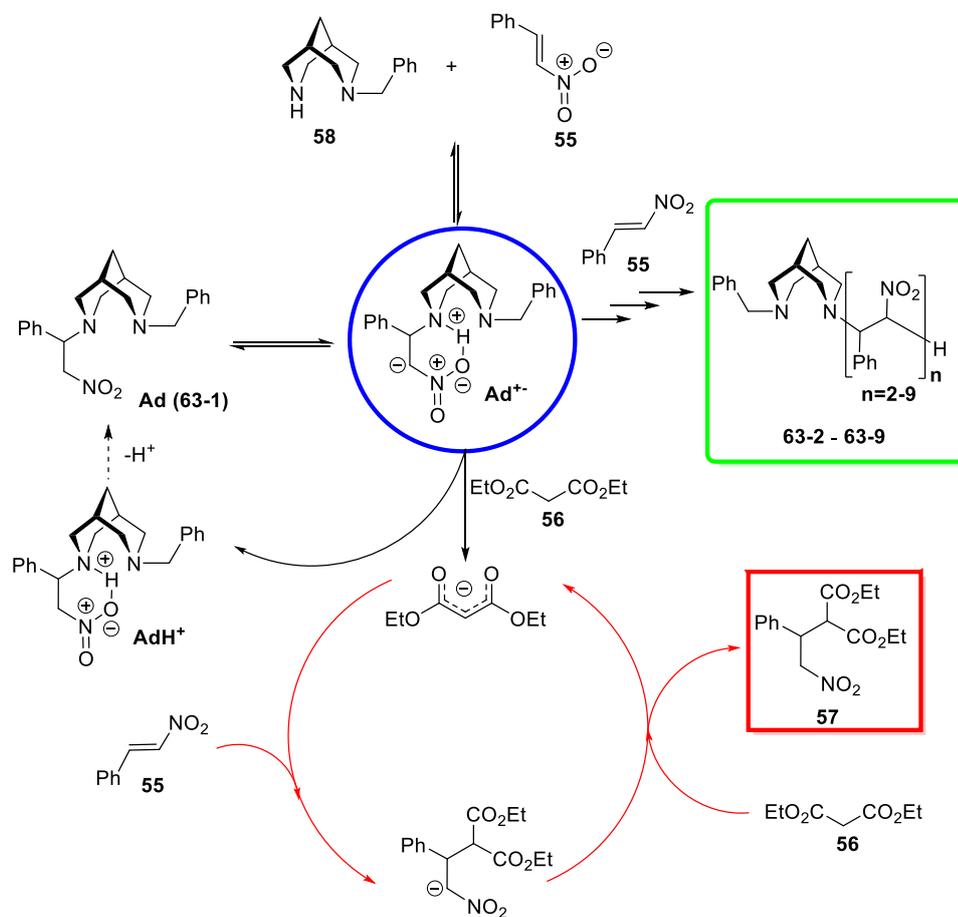


Схема 14

Первичным продуктом реакции присоединения биспидина к нитростиролу является соответствующий бетаин ( $\text{Ad}^+$ ), в котором карбанионный центр стабилизирован соседней нитрогруппой, а N-H протон зафиксирован между атомами азота биспидина и дополнительно стабилизируется водородной связью с атомом кислорода нитрогруппы. Перепротонирование с помощью  $\text{NH}^+$  (внутри- или межмолекулярное) приводит к образованию нейтрального аддукта ( $\text{Ad}$ ), который мы наблюдаем в спектрах ЯМР (аддукт **63-1**).

С другой стороны, можно предположить, что первичный бетаин ( $\text{Ad}^+$ ) не может быстро превратиться в нейтральный аддукт, так как  $\text{NH}^+$  фрагмент оказывается стабилизирован образованием водородных связей не только с соседним атомом азота (что хорошо задокументировано в химии биспидинов), но и атомом кислорода близко расположенной нитрогруппы. В этом случае бетаин ( $\text{Ad}^+$ ) может существовать достаточное время для того, чтобы его карбанионная часть  $\text{Ad}^+$  успела выступить сильным основанием для депротонирования диэтилмалоната **56**. Последний в виде карбаниона быстро присоединяется к нитростиролу **55** с образованием соответствующего аниона, который может протонироваться, давая конечный продукт реакции Михаэля **57**. При этом источником протона может быть как протонированный по азоту биспидин  $\text{AdH}^+$ , так и новая молекула малоната **56**. Вторым направлением запускается каталитический цикл.

В предложенном механизме биспидин является предшественником катализатора, а каталитическую активность проявляет уже более основной аддукт  $\text{Ad}^+$ . Этот же бетаин ответственен за протекание побочной реакции олигомеризации нитростирола **55**. Те же размышления могут быть применены и к таутомерной аци-форме бетаина.

Таким образом, в диссертационной работе экспериментальными и теоретическими методами исследования продемонстрированы возможности биспидина, как универсальной платформы для создания новых биологически и каталитически активных молекул.

Перспективы развития темы работы включают: в области медицинской химии – продолжение работ над созданием новых противовирусных агентов на основе дизайна замещенных биспидинов; в области катализа – создание новых эффективных катализаторов, в том числе, энантиоселективных, на базе глубокого понимания тонких особенностей механизмов каталитических реакций.

### ВЫВОДЫ

1. Синтезированы новые конъюгаты, объединяющие в своей структуре биспидины, биспидин-9-олы и биспидин-9-оны в качестве центрального каркаса и фрагменты азолов, пиридинов, ароматических групп, монотерпеноидов, связанных с биспидиновым каркасом алифатическим, карбонильным или сульфонильным мостиком; при этом получены как  $N,N'$ -симметрично замещенные соединения, так и  $N,N'$ -несимметрично замещенные.
2. С помощью ЯМР-спектроскопии, включая эксперименты с варьированием температуры, изучены конформации новых 3,7-диацилбиспидинов в растворах. На основе квантово-химических расчетов впервые предложен механизм инверсии амидной связи в биспидинах, включающий конформационный переход «кресло-кресло» - «кресло-ванна».
3. Проведено молекулярное моделирование и изучена ингибирующая активность в отношении основной вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 для симметричных и несимметричных производных биспидинов. Установлено, что 9 соединений проявляют активность в диапазоне концентраций 1-10 мкМ, а 2 образца - субмикромольную активность (<1 мкМ). При исследовании взаимосвязи "структура-активность" найдено, что максимальной активностью обладают молекулы, содержащие карбонильную группу в положении 9 биспидинового каркаса.
4. Конъюгаты, содержащие пиненовый и 3,7-диазабипцикло[3.3.1]нонаноновый фрагменты, впервые исследованы в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри. Установлено, что наилучшие выходы достигаются для систем, содержащих  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  и  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ; в случае  $\text{CuCl}_2$  катализа не происходит. В то же время на основании данных ЯМР-титрования установлено, что комплексы образуются только для  $\text{CuCl}_2$ . Для объяснения полученных данных сделано предположение о динамической природе и многообразии образующихся в растворе каталитически активных частиц.
5.  $C_2$ -Симметричные хиральные конъюгаты биспидина и монотерпенов аминного и амидного типа впервые использованы в качестве лигандов – компонентов каталитической системы реакции присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам. Преимущественное образование одного из энантиомеров продуктов объясняется разницей в энергии диастереомерных форм каталитически активных комплексов, образующихся в ходе реакции.

6. При использовании конъюгатов биспидина и монотерпеноидов в качестве лигандов в реакции Ni(II)-катализируемого присоединения Et<sub>2</sub>Zn к халконам впервые показано образование продуктов гидрирования двойной связи халкона. Предложена схема протекания реакции, объясняющая образование продуктов гидрирования C=C-связи формированием в реакционной среде гидридных комплексов никеля.
7. NH-содержащие биспидины впервые изучены как органокатализаторы присоединения диэтилмалоната к нитростиролу. На основании экспериментальных данных предложен механизм реакции, в котором биспидин играет роль не истинного катализатора, а инициатора процесса. Найдена новая реакция олигомеризации нитростирола.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**  
**Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ**

1. Krut'ko, D.P., Medved'ko, A.V., Lyssenko, K.A., Churakov, A.V., **Dalinger, A.I.**, Kalinin, M.A., Gudovannyu, A.O., Ponomarev, K.Yu., Suslov, E.V., Vatsadze, S.Z. Bispidine Platform as a Tool for Studying Amide Configuration Stability // *Molecules*. — 2022. — V. 27. — № 2. — P. 430. **IF = 4.927 (Web of Science)**.
2. Shcherbakov, D., Baev, D., Kalinin, M., **Dalinger, A.**, Chirkova, V., Belenkaya, S., Khvostov, A., Krut'ko, D., Medved'ko, A., Volosnikova, E., Sharlaeva, E., Shanshin, D., Tolstikova, T., Yarovaya, O., Maksyutov, R., Salakhutdinov, N., Vatsadze, S. Design and Evaluation of Bispidine-Based SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. — 2022. — V. 13. — № 1. — P. 140 – 147. **IF = 4.632 (Web of Science)**.
3. **Далингер А.И.**, Баев Д.С., Яровая О.И., Чиркова В.Ю., Шарлаева Е.А., Беленькая С.В., Щербakov Д.Н., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. Синтез несимметричных амидов *N*-бензилбиспидинола и изучение их ингибирующей активности по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2 // *Известия Академии наук. Серия химическая* — 2023. — Т. 1 — С. 239. **IF = 1.502 (РИНЦ)**. [**Dalinger A.I.**, Baev D.S., Yarovaya O.I., Chirkova V.Yu., Sharlaeva E.A., Belenkaya S.V., Shcherbakov D.N., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. Synthesis of non-symmetric *N*-benzylbispidinol amides and study of their inhibitory activity against the main protease of the SARS-CoV-2 virus // *Russian Chemical Bulletin* — 2023. — V. 72. — P. 239 – 247. **IF = 1.704 (Web of Science)**].
4. Можайцев Е.С., Пономарев К.Ю., Патрушева О.С., Медведько А.В., **Далингер А.И.**, Рогачев А.Д., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Суслов Е.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Вацадзе С.З. Конъюгаты биспидина и монотерпеноидов как лиганды металлокомплексных катализаторов реакции Анри // *Журнал органической химии* — 2020. — Т. 56 — № 11 — С. 1768 - 1783. **IF = 0.738 (РИНЦ)**. [Mozhaitsev E.S., Ponomarev K.Y., Patrusheva O.S., Medvedko A.V., **Dalinger A.I.**, Rogachev A.D., Komarova N.I., Korchagina D.V., Suslov E.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Vatsadze S.Z. Conjugates of Bispidine and Monoterpenoids as Ligands of Metal Complex Catalysts for the Henry Reaction // *Russian Journal of Organic Chemistry* — 2020. — V. 56. — P. 1969 – 1981. **IF = 0.862 (Web of Science)**].
5. Павлов А.А., **Далингер А.И.**, Суслов Е.В., Пономарев К.Ю., Можайцев Е.С., Вацадзе С.З. Исследование возможности комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов с солями меди(II) в растворе методом спектроскопии ПМР // *Известия Академии наук. Серия химическая* — 2023. — Т. 3 — С. 635. **IF = 1.502 (РИНЦ)**. [Pavlov A.A., **Dalinger A.I.**, Suslov E.V., Ponomarev K.Yu., Mozhaitsev E.S., Vatsadze S.Z. Investigation of the possibility of complex formation of bidentate bispidine ligands with copper(II) salts in solution by proton NMR spectroscopy // *Russian Chemical Bulletin* — 2023. — V. 72. — P. 635 – 640. **IF = 1.704 (Web of Science)**].
6. Suslov, E.V., Ponomarev, K.Y., Patrusheva, O.S., Kuranov, S.O., Okhina, A.A., Rogachev, A.D., Munkuev, A.A., Ottenbacher, R.V., **Dalinger A.I.**, Kalinin, M.A., Vatsadze, S.Z., Volcho, K.P., Salakhutdinov N.F. Novel Bispidine-Monoterpene Conjugates—Synthesis and Application as Ligands for the Catalytic Ethylation of Chalcones // *Molecules*. — 2021. — V. 26. — №. 24. — P. 7539. **IF = 4.927 (Web of Science)**.