

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Далингер Александр Игоревич

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

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
профессор
Вацадзе Сергей Зурабович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1.	ВВЕДЕНИЕ.....	3
2.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
2.1.	Биологическая активность биспидинов	8
2.1.1.	Взаимодействие с K^+ , Na^+ и Ca^{2+} -каналами.....	9
2.1.2.	Взаимодействие с 5-НТ ₃ -рецепторами.....	14
2.1.3.	Взаимодействие с АМРА-рецепторами	14
2.1.4.	Взаимодействие с P2X7-рецепторами.....	15
2.1.5.	Взаимодействие с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR).....	15
2.1.6.	Взаимодействие с опиоидными рецепторами	19
2.1.7.	Взаимодействие с орексиновыми рецепторами (OXR).....	20
2.1.8.	Антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты на основе биспидинов	21
2.1.9.	Антитромботическая активность и ингибирование сериновых протеаз	23
2.1.10.	Противопухолевые препараты и опухолевая диагностика	23
2.2.	Использование биспидинов в асимметрическом катализе.....	26
2.2.1.	Асимметрическая альдольная реакция	26
2.2.2.	Асимметрическая реакция Михаэля.....	33
2.2.3.	Асимметрическая реакция Анри	40
2.2.4.	Асимметрическое присоединение диалкилцинков к C=C и C=O связям.....	47
2.3.	Заключение.....	63
3.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	65
3.1.	Синтез и анализ данных противовирусной активности симметричных N,N' - и несимметричных N -замещенных биспидинов.....	65
3.1.1.	Синтез симметричных N,N' -замещенных биспидинов и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2	65
3.1.2.	Исследование поведения симметричных бис-амидов биспидина в растворе.....	77
3.1.3.	Синтез несимметричных амидов N -бензилбиспидинола и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2	84
3.2.	Исследование каталитической активности конъюгатов биспидина и монотерпенов	90
3.2.1.	Реакция Анри.....	90
3.2.2.	Исследование комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов с солями Cu(II) в растворе методом спектроскопии ПМР.....	102
3.2.3.	Присоединение диэтилцинка к альдегидам в присутствии биспидиновых лигандов	107
3.2.4.	Присоединение диэтилцинка к халконам в присутствии биспидиновых лигандов	117
3.2.5.	Присоединение диэтилмалоната к β -нитростиролу в присутствии биспидиновых катализаторов (реакция Михаэля)	126
4.	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	145
5.	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	167
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

1. ВВЕДЕНИЕ

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.¹

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 биспидинов². 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 энцефалита³, а с точки зрения использования для борьбы с коронавирусными инфекциями, в частности для разработки

¹ 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.

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

³ 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.

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 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 мышей⁴), 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.

⁴ 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.

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;
- б) 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, присоединения диэтилцинка к халконам и альдегидам, присоединения по Михаэлю. ЯМР-титрование лигандов бис-аминного типа солями $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 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: ^1H , ^{13}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-диазабицикло[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 β -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 РФФ (№ 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.

2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1. Биологическая активность биспидинов

Биспидин или 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (**1**) представляет собой диамин, бициклический каркас которого встречается в ряде природных хинолизидиновых алкалоидов, таких как спартеин, цитизин и анагирин, содержащихся в растениях семейства бобовых *Leguminosae (Fabaceae)* [1–8] (рис. 1).

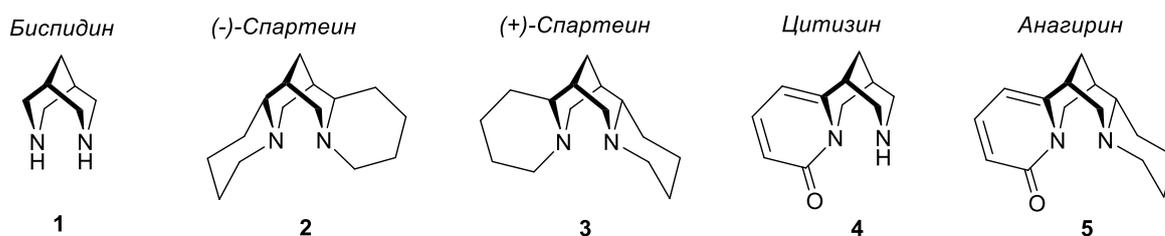


Рисунок 1. Структуры биспидина (**1**) и его природных аналогов: (-)-, (+)-спартеина (**2,3**), цитизина (**4**), анагирина (**5**).

Для биспидинового каркаса теоретически возможны три конформации: «кресло-кресло» (**a**), «кресло-ванна» (**b**) и «ванна-ванна» (**c**) (рис.2). Ряд конформационных исследований проведенных для биспидина, что наиболее устойчивым его конформером является конформация «кресло-кресло» (**a**), а введение различных заместителей может приводить к реализации конформаций как «кресло-кресло» (**a**), так и «кресло-ванна» (**b**) [9–14]. Хотя, большинство конформационных исследований исключает существование биспидинов в конформации «ванна-ванна» (**c**), в работе [15] показано существование для дипротонированного *N,N'*-бис(бензгидрил)биспидина конформаций «кресло-ванна» (**b**) и «ванна-ванна» (**c**) в смеси.

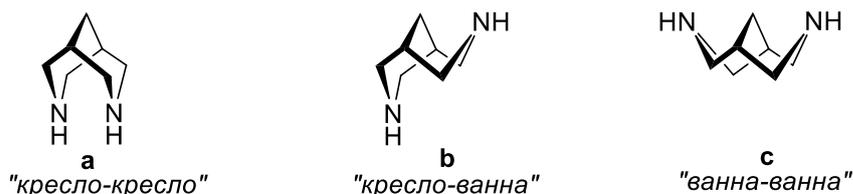


Рисунок 2. Конформации биспидина **1**: «кресло-кресло» (**a**), «кресло-ванна» (**b**) и «ванна-ванна» (**c**).

Природный алкалоид (-)-спартеин **2** (рис.1) впервые был выделен Стенхаузом из *ракутника венечного (spartium scorarium)* в 1851 году [2]. (-)-Спартеин обладает антиаритмическим действием и относится к антиаритмическим агентам класса Ia, являясь блокатором ионных Na^+/K^+ -каналов [16–18]. Для (-)-спартеина известны антибактериальная, противогрибковая, противосудорожная активности [19–21]. В работе [22] показано действие (-)-спартеина в качестве блокатора никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР). Кроме того, коммерчески доступный (-)-спартеин активно используется в качестве хирального лиганда в

асимметрическом катализе, например, в реакциях депротонирования [23,24]. Его энантиомер (+)-спартеин **3** (рис.1), хотя, и встречается в природе, но его низкие распространенность и синтетическая доступность препятствуют его широкому применению в синтезе [25]. Тем не менее, использование его упрощенных синтетических аналогов в качестве лигандов в асимметрическом синтезе позволяет получать продукты с абсолютной конфигурацией противоположной тем, что образуются в реакциях в присутствии (-)-спартеина [26].

Алкалоид цитизин **4** (рис.1) был выделен в 1862 году из семян *бобовника анагировидного* (*Cytisus laburnum*) [27]. Структура цитизина представляет собой бициклический биспидиновый каркас, конденсированный с 2-пиридином. Цитизин обладает обезболивающим, антигипертензивным, инотропным, спазмолитическим, антиоксидантным и антидепрессивным действием [28–30]. Цитизин – наиболее известное соединение, содержащее в своей структуре биспидиновый каркас, взаимодействующее с nAChR. Он является частичным агонистом с очень высокой аффинностью к $\alpha 4\beta 2$ -подтипу nAChR ($K_i = 0,12$ нМ), наиболее распространенному в центральной нервной системе (ЦНС) [31]. С 1960-х годов по настоящее время цитизин успешно применяется в качестве активного вещества в препаратах под торговыми названиями Табекс (Софарма, Болгария) и Десмоксан (Афлофарм, Польша) для лечения никотиновой зависимости у людей [32–34]. В 2006 году в продажу поступил препарат Чампикс (Пфайзер, США) – наиболее эффективный на данный момент препарат в борьбе с никотиновой зависимостью, в котором в качестве активного вещества выступает варениклин – синтетическое производное цитизина [35].

Анагинин **5** (рис.1) был впервые выделен Харди и Галлуа в 1885 году из семян *анагириса вонючего* (*Anagyris foetida*) [27]. В основе структуры анагирина лежит биспидиновый каркас, а сама структура в целом имеет общие структурные элементы как со спартеином, так и с цитизином. Впоследствии было установлено, что именно анагинин ответственен за тератогенное действие люпиновых алкалоидов при употреблении беременными коровами, вызывающих врожденные скелетные деформации у телят [36–38].

Хотя рассмотренные выше биспидин-содержащие алкалоиды были выделены во второй половине 19 века, их химия оставалась неразвитой вплоть до конца 1960-х годов. Обнаружение и описание широкого спектра биологической активности для таких алкалоидов привело к возобновлению интереса к изучению соединений, содержащих биспидиновый каркас.

2.1.1. Взаимодействие с K^+ , Na^+ и Ca^{2+} -каналами

В 1970-е годы Рюнитцом и сотрудниками было проведено фундаментальное исследование, посвященное исследованию производных биспидина в качестве активных компонентов лекарственных препаратов. В рамках этой работы были разработаны *N*-моно-замещенные и *N,N'*-дизамещенные производные биспидинов в качестве потенциальных

антиаритмических препаратов [17,39,40]. Некоторые простые *N,N'*-диалкилбиспидины (**6** и **7**, рис.3) продемонстрировали антиаритмическую эффективность, сравнимую с таковой для спартеина, при тестировании на предотвращение фибрилляции желудочков, индуцированной хлороформом, у взрослых самок мышей [17]. Биспидины **6** и **7** имели близкие значения ED₅₀ (192 мкмоль/кг и 191 мкмоль/кг соответственно) при внутрибрюшинном введении. Однако, значения LD₅₀ находились примерно в одном диапазоне (207 мкмоль/кг и 279 мкмоль/кг соответственно), что нежелательно с точки зрения безопасности применения.

Соединения ряда *N*-алкилбиспидинбензамидов продемонстрировали лучшее отношение эффективности к токсичности [39]. Например, для соединения **8** (рис. 3) значение ED₅₀ составило 49 мкмоль/кг (внутрибрюшинно) по сравнению с 535 мкмоль/кг (внутрибрюшинно), полученным для значения LD₅₀.

Серосодержащие аналоги биспидина также были получены и исследованы на предмет антиаритмических свойств [40]. Внутривенное введение раствора гидроперхлората 7-бензил-3-тиа-7-азабицикло[3.3.1]нонана **9** (рис.3) (3 или 6 мг/кг) подавляло индуцированную желудочковую тахикардию у пяти из шести собак.

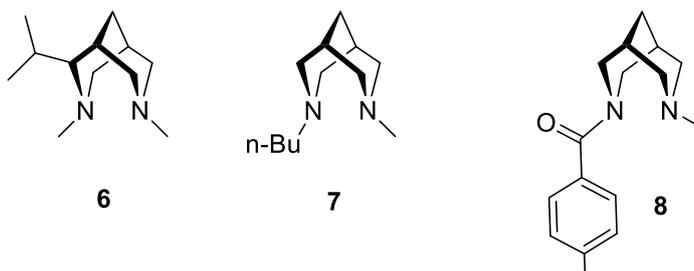


Рисунок 3. Производные биспидина **6-9**, проявляющие антиаритмическую активность.

На основе биспидинового каркаса рядом фармацевтических компаний были разработаны новые антиаритмические препараты. Дибензилбиспидин **10a** (рис. 4) был первой структурой предложенной компанией BASF с антиаритмическим значением ED₂₅ = 0.034 мг/кг при использовании теста изолированного предсердия морской свинки и продемонстрировал антиаритмический-инотропный терапевтический индекс 2.0 [41].

Галоген-содержащие производные дибензилбиспидина **10b**, **10c** и несимметричные *N*-бензил, *N'*-бензамидбиспидины **11a-c** (рис. 4) обладают антиаритмическими, противовоспалительными и антитромботическими свойствами [42,43]. Кроме того, они выступают в качестве блокаторов медленных Ca²⁺-каналов. Некоторые из них вызывают удлинение QT-интервала у морских свинок при ED₂₀ = 2,4-4,6 мг/кг при внутривенном введении [42,43].

Авторами [44] были разработаны *N*-алкильные и *N*-ацильные производные биспидинов, проявляющие свойства антиаритмических препаратов I и III класса, структурно похожие на *N*-

алкил, *N'*-бензамидбиспидины, предложенные в работе [39]. Среди полученных авторами соединений можно выделить соединения ((3-(4-хлорбензол)-7-изопропил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан) **12** (SAZ-VII-22) и (3-(4-(1*H*-имидазол-1-ил)бензоил]-7-изопропил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан) **13** (GLG-V-13) в качестве эффективных многоклассовых антиаритмических средств (рис. 4). SAZ-VII-22 (**12**) обладает антиаритмическими свойствами за счет вероятного ингибирующего действия на активность Na^+ , K^+ -АТФаз и Mg^{2+} -АТФазы миокарда и относится к антиаритмическим агентам III класса. GLG-V-13 (**13**) представляет собой антиаритмический препарат III класса с некоторыми свойствами препаратов Ib класса на моделях собак. Острую и субхроническую токсичность оценивали на мышах, а значение LD_{50} острой токсичности определяли для пероральной дозы (419 мг/кг для самцов мышей; 383 мг/кг для самок мышей) [45].

Лишь малая часть биспидинов, обладающих антиаритмической активностью, получила Международные непатентованные названия, например, Бисарамил (**14**) (рис. 4). Na^+ -каналы сердечных, скелетных мышц и мозга крысы, экспрессированные в ооцитах *Xenopus*, полностью блокировались бисарамилом (**14**). Значения EC_{50} для ингибирования Na^+ -каналов составляли 122 мкМ для сердца, 189 мкМ для скелетных мышц и 400 мкМ для мозга. Значения EC_{50} ингибирования ионных каналов сердца, скелетных мышц и мозга для сравнения также были получены для лидокаина (563 мкМ, 1083 мкМ и 935 мкМ соответственно). Бисарамил (**14**) показал более высокую селективность в отношении сердечных ионных каналов по сравнению с лидокаином, что позволяет предположить, что он может иметь меньшую токсичность для ЦНС, чем другие блокаторы Na^+ -каналов.

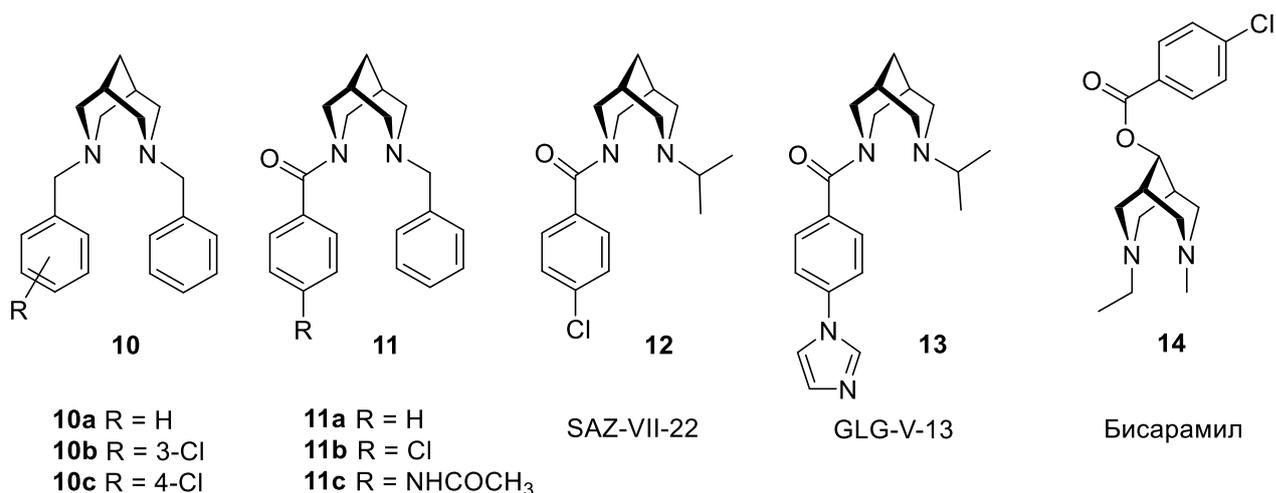


Рисунок 4. Производные биспидина **10-14**, проявляющие антиаритмическую активность.

Компанией Kali-Chemie (Solvay Pharmaceuticals) был разработан ряд антиаритмических и брадикардических средств на основе биспидинового каркаса. Некоторые из них также заявлялись как диуретики или стимуляторы моторики желудка [46–49]. Большинство полученных соединений представляли собой *N,N'*-дизамещенные биспидины с диалкильными или

циклоалкильными фрагментами в положении 9 (**15-19**) (рис. 5). Среди них бертозамил **18** и тедизамил **19** считались наиболее эффективными и перспективными. Интересно, что соединение **16** также оказывало сильное мочегонное действие у крыс (пероральное введение 10 мг/кг в виде моносалицилата).

Фармакологическую оценку брадикардических свойств бертозамила **18** (рис. 5) проводили на различных моделях. Было показано, что бертозамил **18** ингибирует исходящий транзитный калиевый ток в изолированных клетках сердечной мышцы крысы на 38% [48]. Кроме того, было высказано предположение, что бертозамил **18** оказывает влияние на сердечные реакции, опосредованные АТФ-чувствительными K^+ -каналами, при тестировании на изолированных сердцах собак. В более высоких дозах подавляет сердечные реакции, опосредованные Ca^{2+} -каналами L-типа [49].

Наиболее передовое соединение, тедизамил **19** (рис. 5), блокирующее множественные калиевые ионные каналы, является антиаритмическим средством III класса для потенциального лечения фибрилляции предсердий с отрицательными хронотропными свойствами [50–52].

Авторы работы [50] провели исследование среди пациентов с ишемической болезнью сердца. Было показано, что тедизамил **19** (рис. 5) хорошо переносится при дозе 0,3 мг/кг массы тела, снижает частоту сердечных сокращений и проявляет многообещающие гемодинамические и антиишемические эффекты. Стоит отметить, что тедизамил **19** оказался более эффективным в лечении, а также в профилактике фибрилляции предсердий у мужчин, чем у женщин [53].

Тем не менее, в 2008 году консультативная группа FDA по сердечно-сосудистым и почечным препаратам проголосовала против одобрения выхода на рынок тедизамила **19** (рис. 5) под торговым названием Pulzium из соображений безопасности, поскольку более высокие дозы тедизамила **19** были связаны с повышенным риском побочных эффектов, а также ввиду меньшей эффективности среди женщин.

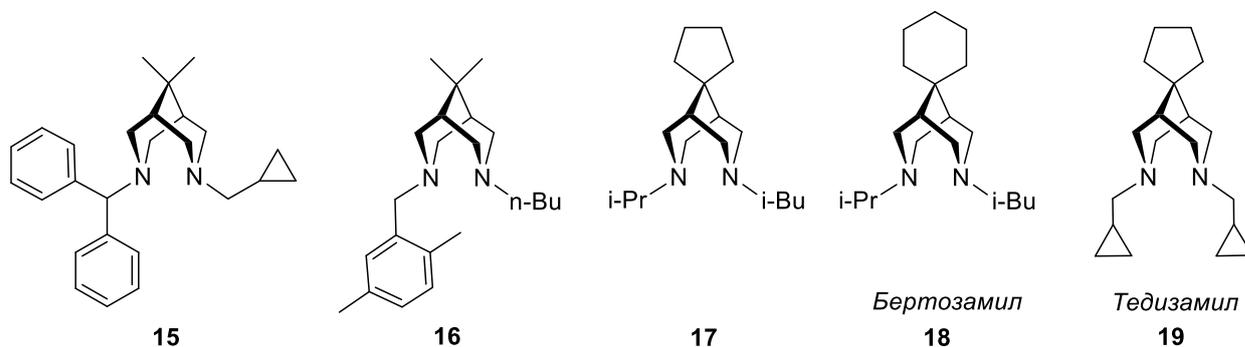


Рисунок 5. Структуры 3,7,9,9-тетраалкилбиспидинов **15-19**.

Фармацевтической компанией Astra Zeneca был разработан ряд производных биспидина и 9-оксабиспидина **20-23** (рис. 6) для лечения мерцательной аритмии с учетом наблюдений полученных для амбасалида **11a** и тедизамила **19** (рис. 4, 5) [54,55,64,65,56–63]. Как правило, для

антиаритмического эффекта необходим один основной атом азота, при этом соединения с большим числом основных атомов азота – более эффективные. Препараты на основе биспидина, разработанные компанией Astra Zeneca, замещены по двум атомам азота, но без дополнительных заместителей в каркасе. Производные **20a,b** (рис. 6) оказались метаболически нестабильны, за счет образования реакционноспособного метаболита с его последующей циклизацией из-за наличия непосредственно присоединенной гидроксипропильной группы к одному из атомов азота биспидина [59–61]. Стремясь повысить метаболическую стабильность и сохранить фармакодинамические свойства биспидинового каркаса, они исследовали различные азациклические системы, обнаружив производные 9-оксабиспидина **21-23** (рис. 6) как многообещающие [51-54]. В разработанном 9-оксабиспидиновом ряду наблюдается более широкий набор заместителей у обоих атомов азота (положения 3 и 7). Соединение **23** проявило сниженное N-дезалкилирование в процессе метаболизма и повышенную биодоступность. Оно показало превосходную эффективность в клинических испытаниях II фазы, но исследование было остановлено из-за повышенного риску межлекарственных взаимодействий. При изучении взаимосвязей структура-активность оксабиспидинов в отношении антиаритмических свойств было установлено, что один атом азота биспидина может быть замещен различными группами, тогда как другой атом азота биспидина должен иметь короткий углеродный линкер, за которым следуют в основном небольшие полярные группы, и фенильная группа предпочтительно CN-группой в пара-положении для снижения частоты пируэтной желудочковой тахикардии (TdP) [51-54].

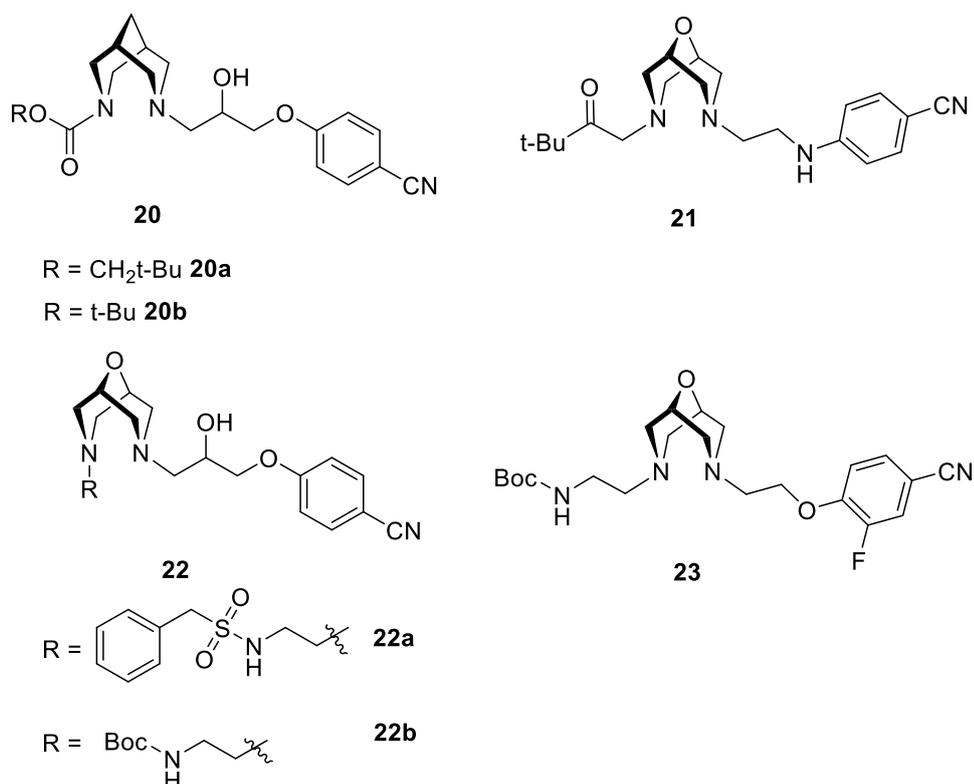


Рисунок 6. Биспидины 20a,b и 9-оксабиспидины 21-23.

2.1.2. Взаимодействие с 5-HT₃-рецепторами

Авторами работы [66] была разработана серия амидов **24-26** (рис. 7) на основе 3,7-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-амина в качестве потенциальных антагонистов 5-HT₃-рецепторов. Амидный линкер связывал биспидиновый каркас с различными ароматическими заместителями. Дизайн структур проводился с учетом важных фармакофорных фрагментов характерных для антагонистов 5-HT₃-рецепторов – основной амин, карбонилсодержащий фрагмент, ароматическая система, связанные между собой по схеме "N-(C=O)-Ar". Выбор биспидина в качестве несущего каркаса объясняется его структурной схожестью с азабициклическим тропановым каркасом, который в прошлом успешно использовался для разработки антагонистов 5HT₃-рецепторов, например, трописетрона и бемезетрона. Ряд антагонистов 5-HT₃-рецепторов, также известных как "сетроны", нашли применение, в частности, для профилактики и купирования приступов тошноты и рвоты, вызванных противораковой химиотерапией.

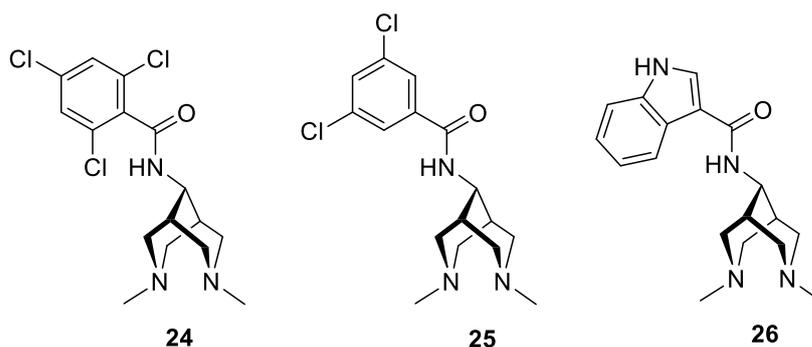


Рисунок 7. Потенциальные антагонисты 5-HT₃-рецепторов на основе биспидина 24-26.

Амидные производные 3,7-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-амина **24-26** (рис. 7) оценивались в радиолигандном анализе связывания с конкурирующим ингибитором [3H]GR65630 с использованием мембран *area postrema* бычьего мозга и в *in vivo* экспериментах на выявление рефлекса фон Безольда-Яриша с самками мышей. Соединение **25** приводило к ингибированию рефлекса на 67,95% при дозировке 25 мг/кг, что сравнимо с 71,11% при использовании метоклопрамида в той же дозировке. Соединение **25** характеризовалось значением $K_i = 0,8 \cdot 10^{-6}$ М в методе радиолигандного замещения, что лежит в диапазоне значений для известных 5-HT₃-лигандов, таких как бемезетрон ($K_i = 3,52 \cdot 10^{-7}$ М) и метоклопрамид ($K_i = 5,7 \cdot 10^{-5}$ М).

2.1.3. Взаимодействие с АМРА-рецепторами

На основе *N,N'*-замещенных биспидинов были разработаны аллостерические модуляторы АМРА-рецепторов для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни

Альцгеймера и Паркинсона [175-177]. Заместители в положениях 1, 5, 6 и/или 9 также допускались при взаимодействии с рецептором. Симметричные и несимметричные биспидины **27-29** представлены на рисунке 8.

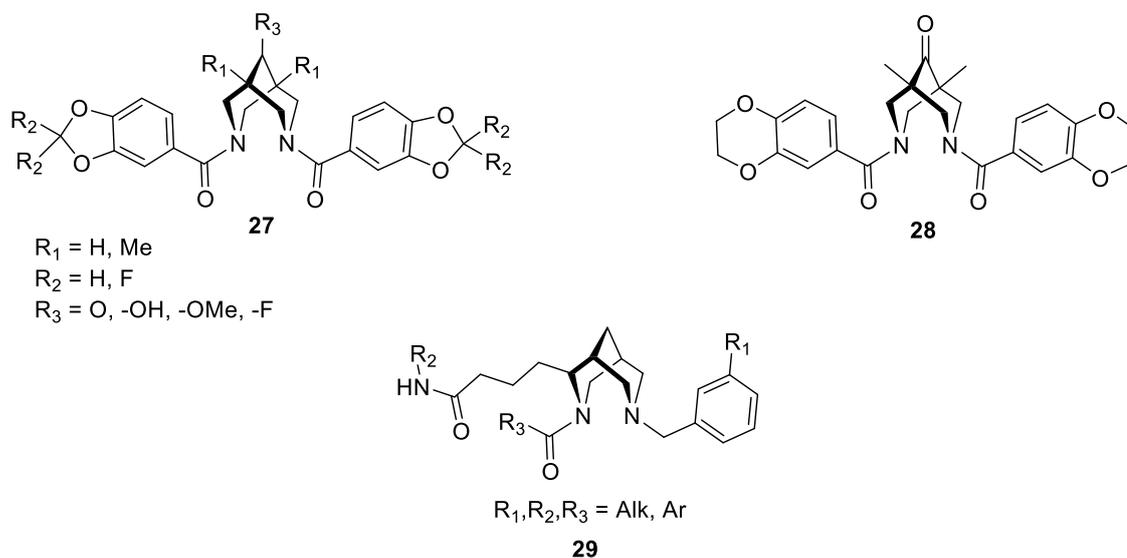


Рисунок 8. Аллостерические модуляторы AMPA-рецепторов на основе биспидина **27-29**.

2.1.4. Взаимодействие с P2X7-рецепторами

P2X7-рецепторы являются лиганд-зависимыми ионными каналами, которые вовлечены в воспалительные/иммунные процессы. Такие каналы присутствуют, например, в макрофагах, тучных клетках, лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках. Применение их антагонистов может оказаться эффективным при терапии воспалительных заболеваний. Компанией Astra Zeneca была предложена комбинация антагонистов P2X7-рецептора и кортикостероидов для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [67]. В числе разработанных P2X7-лигандов представлен N-монозамещенный 9-окса-биспидин **30** (рис. 9).

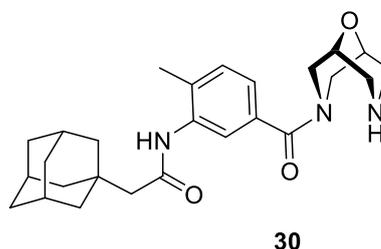


Рисунок 9. Лиганд P2X7-рецепторов на основе 9-оксабиспидина **30**.

2.1.5. Взаимодействие с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (nAChR)

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) – это пентамерные лиганд-зависимые катионные каналы из суперсемейства Cys-петлевых рецепторов, которые распространены в периферической нервной системе, центральной нервной системе (ЦНС) и в ненейронных

клетках. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХРы) участвуют в различных сложных когнитивных процессах, таких как обучение и запоминание, и, как следствие, во многих расстройствах ЦНС, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессия, шизофрения, синдром Туретта, эпилепсия, тревожность, болевой синдром, ожирение и никотиновая зависимость [68–76]. Кроме того, они играют роль в развитии воспалительных процессов, сепсиса, диабета, респираторных заболеваний, язвенного колита, кожных заболеваний, атеросклероза и онкологических заболеваний. Многие лиганды для нАХР были получены из природных соединений, включая известный табачный алкалоид – никотин, который послужил названием для обозначения этого семейства рецепторов, и цитизин – природный алкалоид, содержащий биспидиновый каркас. Большинство лигандов для нАХР на основе биспидинового каркаса – *N*-монозамещенные, в которых вторичный атом азота остается доступным для взаимодействия с мишенью [68–76].

Abbott Laboratories были предложены производные биспидина **31a,b** (рис. 10), в которых один атом азота соединен с пиридиновым фрагментом в качестве акцептора водородных связей [70,71]. В результате были получены соединения, проявившие очень высокую аффинность ($K_i = 0,02$ нМ), особенно к $\alpha 4\beta 2^*$ нАХР, и антиноцицептивный эффект в тесте "горячая пластина" на мышцах (0,62 (**31a**) и 1,9 (**31b**) мкмоль/кг).

Компанией NeuroSearch были получены и испытаны гетероарилбиспидины в качестве средств для лечения различных расстройств ЦНС, воспалительных процессов, болевого синдрома и синдрома отмены [72,73]. Некоторые производные биспидина, например **32** (рис. 10), помимо взаимодействия с нАХР, могут взаимодействовать и с другими биологическими мишенями, такими как моноаминовые нейромедиаторы. Например, *in vitro* ингибирование поглощения [3 H]5-НТ в кортикальных синапсосомах показало значение $IC_{50} = 22$ нМ. Соединение **33** (рис. 10) с хлорпиридазинильным заместителем проявило высокую аффинность к $\alpha 4\beta 2^*$ нАХР ($IC_{50} = 3$ нМ) в эксперименте радиолигандного связывания с [3 H]цитизином.

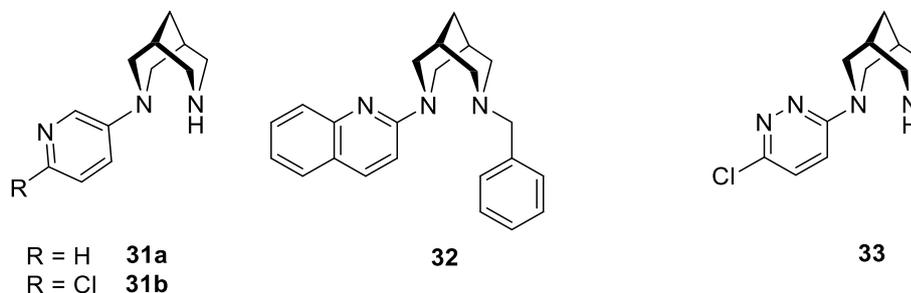


Рисунок 10. Лиганды никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) на основе биспидина **26-33**.

Компанией Targacept Inc. было разработано множество библиотек соединений на основе биспидинов [68][74,75]. В основе одной из библиотек лежат биспидин-карбонильные

гетероарены, часть из которых (**34a-f**) проявили высокую аффинность к $\alpha 4\beta 2^*$ нАХР. Другая библиотека соединений состояла преимущественно из производных 9-оксабиспидинов, содержащих пиридиновые фрагменты, которые обладали активностью в отношении как $\alpha 4\beta 2^*$, так и $\alpha 7^*$ субтипов нАХР. В этом ряду можно выделить соединение **35**, обладающее аффинностью к обоим субтипам рецепторов в наномолярном диапазоне. В качестве модуляторов нейронных нАХР была разработана серия пиридилбиспидинов **36a-f** с дополнительным аза(би)циклическим фрагментом. Их действие оценивали в анализе связывания с $\alpha 4\beta 2^*$ и $\alpha 7^*$ нАХР человека. Стоит отметить, что дополнительный аза(би)циклический заместитель хорошо подходил для $\alpha 4\beta 2^*$ и в меньшей степени для $\alpha 7^*$ нАХР.

Иващенко и др. использовали комбинаторный подход для синтеза производных биспидина, взаимодействующих с нАХР. Большая часть соединений в этой библиотеке – *N,N'*-дизамещенные биспидины, например, соединение **37**. Значения K_i и IC_{50} не приводятся [76].

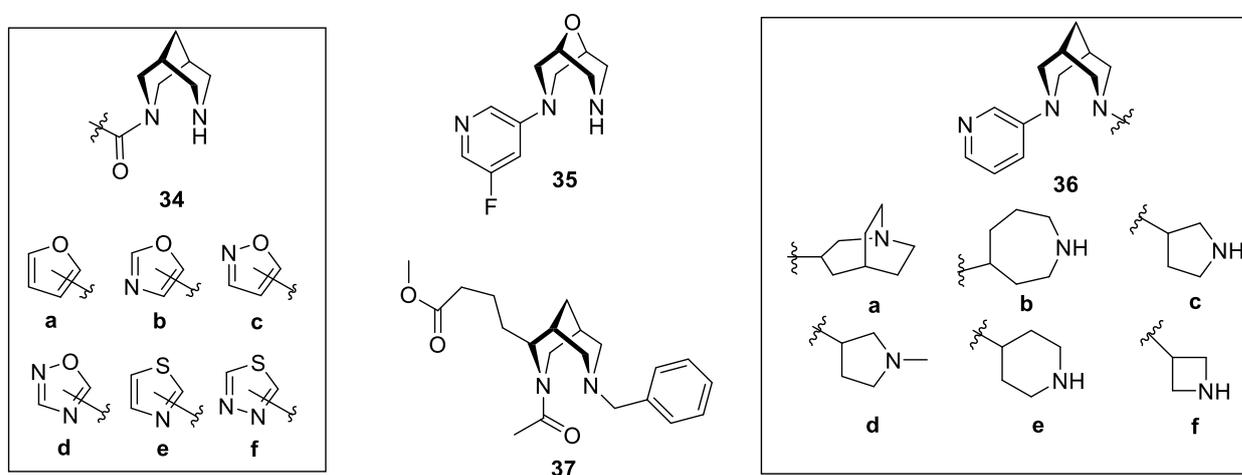


Рисунок 11. Биспидины **34-37** в качестве лигандов нАХР.

В работах [69,77–79] были получены и исследованы различные производные биспидина **38–45** (рис. 12) в качестве лигандов нАХР. Биспидиновый каркас сам по себе является важным фармакофорным фрагментом для взаимодействия с нАХР и был оценен для различных субтипов нАХР ($K_i = 600$ нМ для субтипа $\alpha 4\beta 2^*$ в мозге крысы и является слабым агонистом для субтипа $\alpha 7$ [69]). Полученные соединения **38-45** были проверены методами радиолигандного связывания на предмет их аффинности и локальной фиксации потенциала (patch-clamp) на ооцитах *Xenopus laevis* для определения активности [69]. *N*-Вос-биспидин **38** и *N*-бензил-биспидин **39** были протестированы на взаимодействие с нАХР и оказались активными, демонстрируя наномолярную аффинность к $\alpha 4\beta 2^*$ и различным другим субтипам нАХР. Авторами также было показано, что использование карбоксамидного линкера в качестве акцептора водородных связей предпочтительнее линкеров мочевинового и сульфамидного типа – соединения с карбоксамидным линкером проявляли высокую селективность к субтипу $\alpha 4\beta 2^*$, за исключением структур с небольшими алкильными заместителями. Так, например, амид **40** обладает высокой

аффинностью к субтипу $\alpha 4\beta 2^*$ nАХР, но низкой селективностью по отношению к субтипам $\alpha 3\beta 4^*$ и $\alpha 7$ [69]. В целом, соединения с наиболее сильными агонистическими свойствами были получены с карбоксамидным линкером, к которому присоединены небольшие алкильные группы, тогда как для арильных заместителей наблюдался переход к частичному явлению агонизма/антагонизма [69].

Введение спейсерных фрагментов таких как: метилен, этилен, этенилен, этинилен или фенилен в биспидиновый карбоксамидный темплат увеличивало аффинность к субтипу $\alpha 4\beta 2^*$ nАХР [77]. Гетероарильные заместители в присутствии акцепторов водородных связей в соединениях **41-43** (рис. 12) еще больше увеличивали аффинность к $\alpha 4\beta 2^*$ nАХР (значения K_i от 0,99 нМ до 1,2 нМ). Активные соединения, прошедшие оценку в электрофизиологических экспериментах, продемонстрировали частичный агонизм или антагонизм в отношении $\alpha 4\beta 2^*$ nАХР, значительно снизив или не оказав никакого влияния на ганглионарный подтип, за исключением соединения **41**. Кроме того, не наблюдалось активности в отношении $\alpha 7$ и мышечных подтипов. В приведенной серии особо можно выделить соединения **44** и **45** (рис. 12). Соединение **44** проявило активность *in vivo* в тесте «подвешивание за хвост» у мышей [77,78]. Входящий в его состав 2-(4-(метилсульфонил)фенил)этановый фрагмент, по-видимому, оказывает сильное влияние на субтиповую селективность и функциональную активность. Соединение **44** обладает наномолярной аффинностью к $\alpha 4\beta 2^*$ ($K_i = 22,9$ нМ), не проявляет заметной аффинности к $\alpha 7$, ганглионарному и мышечному субтипам и демонстрирует лишь очень слабую активацию на $\alpha 4\beta 2^*$ nАХР.

Используя гибридный подход к разработке лигандов nАХР с лучшими характеристиками активации/деактивации мишени для потенциальной терапии никотиновой зависимости или аффективных расстройств, авторами работ [78,79] было разработано соединение **45**. Соединение **45** представляет собой производное биспидина, объединяющее два активных лиганда nАХР с низкой субтиповой селективностью со свойствами акцептора водородных связей [79]. Оно обладает очень высокой аффинностью к $\alpha 4\beta 2^*$ ($K_i = 0,19$ нМ), частичным агонистическим эффектом по отношению к $\alpha 4^*$ и $\alpha 6^*$ -содержащим субтипам с более высокой степенью селективности по сравнению с цитизином и варениклином («Чампикс», Пфайзер). Биспидин **45** вызывал устойчивую активацию $\alpha 4$ -содержащих рецепторов, чувствительную к мекамиламину, и был эффективен в тесте «подвешивание за хвост» у мышей.

Среди испытанного ряда соединений на основе биспидинового каркаса производные **44** и **45** (рис. 12) могут рассматривать в качестве соединений-лидеров для разработки более эффективных препаратов для лечения никотиновой зависимости [78].

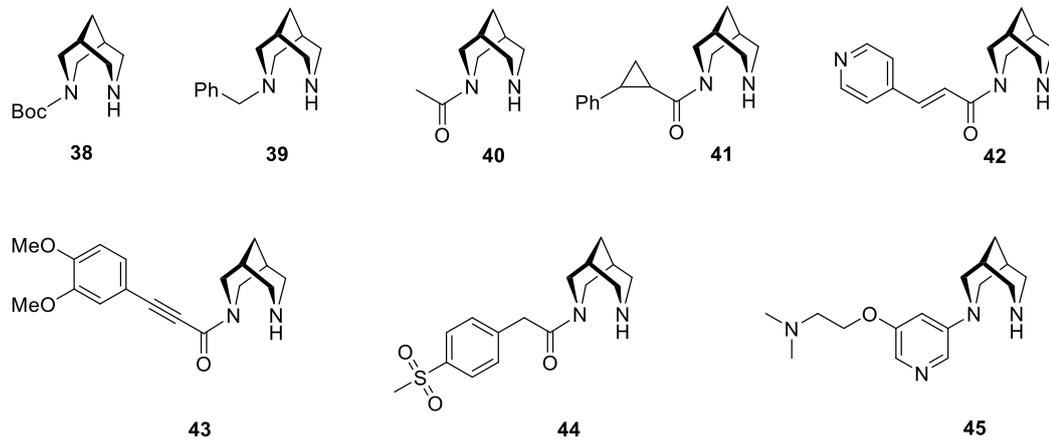


Рисунок 12. Производные биспидина **38-45** в качестве лигандов НАХР.

2.1.6. Взаимодействие с опиоидными рецепторами

В работе [80] авторами получены производные N,N'-диметилбиспидина **47a-c** в качестве аналогов анальгетически активных азабицикланов **46**. Стоит отметить, что соединение **46** в 6-8 раз эффективнее меперидина – первого синтетического опиоида, используемого в качестве обезболивающего препарата при родах. Новые соединения **47a-c** не проявляли анальгетической активности в тестах «защемления корня хвоста по Гаффнеру» и в тесте «болевые корчи», индуцированные фенилхиноном у мышей, а также не проявляли антидиарейной активности. Соединения вводились перорально в дозах 20-100 мг/кг натошак. В более высоких дозах, до 300 мг/кг, некоторые из них вызывали судороги. В качестве возможных причин потери активности авторами предполагается влияние заместителей на конформацию и основность, изучаемых соединений.

Опираясь на результаты исследований в работе [80], Фернадесом *и др.* были получены 3,7-диметил-9-[(N-замещенные)-4-хлорбензамидо]-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамиды с целью изучения влияния заместителей на конформацию и анальгетическую активность [81]. Было установлено, что для соединения **48** из этой серии предпочтительна неискаженная конформация «кресло-кресло» с заместителями при атомах азота в экваториальном положении. Полученное соединение **48** подавляло, вызываемые уксусной кислотой корчи у мышей в дозе 50 мг/кг (ингибирование 33%).

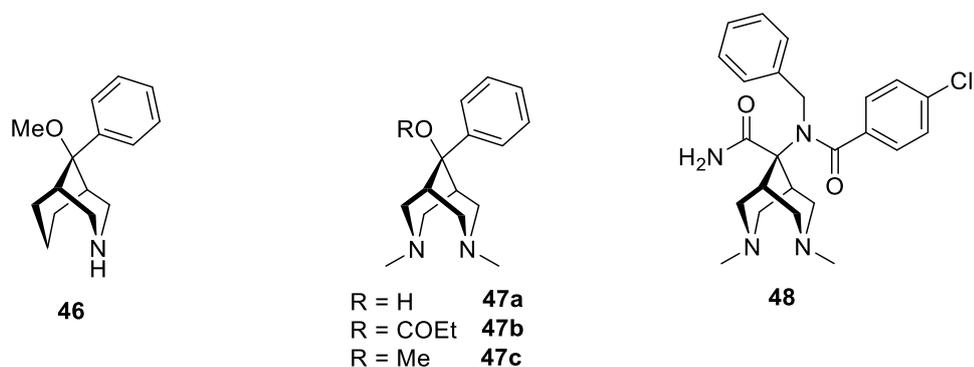


Рисунок 13. Структуры анальгетически активных соединений на основе азабициклана **46** и биспидина **47a-c, 48**.

Сложные диэфиры 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, замещенные по 2 и 4 положениям пиридиновыми фрагментами, **49-51** были заявлены как лиганды с высоким сродством и селективностью к κ -опиоидным рецепторам (рис. 14) [82]. Показано, что заместители при атоме азота в положении 3 влияют на субтипovou селективность по отношению к μ -, δ - и κ -рецепторам. Для взаимодействия с κ -рецепторами предпочтительны небольшие заместители, такие как H или CH_3 -группа. Представителем полученного ряда соединений является соединение **50**. Оно обладает высокой κ -аффинностью и селективностью, имеет антиноцицептивную активность, сопоставимую с морфином, и противовоспалительные свойства, при этом лишен таких побочных эффектов, как физическая зависимость, угнетение дыхания. Тем не менее, обладает диуретическим и седативным эффектом, а также вызывает рвоту. Замена пиридинового фрагмента в положении 2 на 3-фторфенильный (соединение **51**) приводила к значительному уменьшению аффинности, а также снижению антиноцицептивной активности [82].

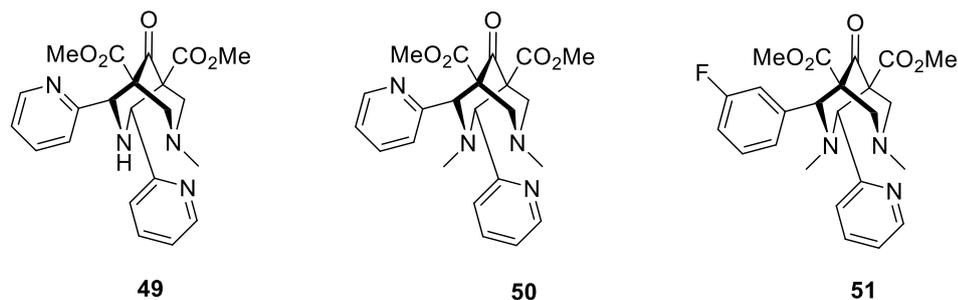


Рисунок 14. Биспидины **49-51** с аффинностью к κ -рецепторам.

2.1.7. Взаимодействие с орексиновыми рецепторами (OXR)

Антагонисты орексиновых рецепторов (OXR) могут быть потенциальными терапевтическими препаратами для лечения тревожности, наркотической зависимости, расстройств настроения и аппетита, а также различных когнитивных дисфункций.

Производные биспидина и 9-оксабиспидина в качестве антагонистов рецепторов орексина (OXR) были предложены фармацевтической компанией Actelion Pharmaceuticals [83]. В

частности, соединение **52** (рис. 15) имеет значение IC₅₀ 8 нМ в отношении рецепторов OX-1. Оно имеет большое сходство с суворексантом **53** (рис. 15) – первым антагонистом орексиновых рецепторов, одобренным FDA для лечения бессонницы.

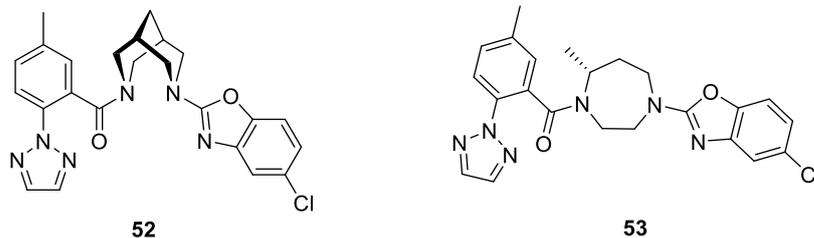


Рисунок 15. Антагонисты орексиновых рецепторов: биспидин **52**, суворексант **53**.

2.1.8. Антибактериальные, противогрибковые и противовирусные препараты на основе биспидинов

В работе [84] авторами синтезированы оксимы тетраарилбиспидинов и проведена оценка их антимикробной активности. Введение оксимного фрагмента в положение 9 биспидинового каркаса объясняется известной для оксимов противомикробной активностью. Скрининг полученных соединений на наличие активности против различных бактерий и грибов позволил выявить несколько соединений-лидеров. Стоит отметить, что первоначальные исследования зависимости между структурой и ее активностью показали, природа и положение заместителя в фенильном фрагменте влияют на активность и селективность соединений **54a-d** (рис. 16) в антимикробных тестах. Действительно, среди фторзамещенных соединений наиболее активными оказались 2- и 4-фторфенильные производные **54b** и **54c** соответственно.

С учетом результатов ранее проведенного исследования авторами работы [85] были получены 9-гидразонотетраарилбиспидины и 9-(арилиден)гидразонотетраарилбиспидины **55a-h** (рис. 16). Соединения **55a-h** были испытаны против *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Активность и селективность соединений зависели от заместителей. 4-Хлорофенильное производное **55e** обладало одинаковой со стрептомицином активностью в отношении *Bacillus subtilis*. 4-Диэтиламинофенильное производное **55g** обладает более высокой антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus*, а производные с фенильным **55a** или с 4-метоксифенильным фрагментами **55b** обладают более высокой эффективностью в отношении *E.coli*, по сравнению со стрептомицином.

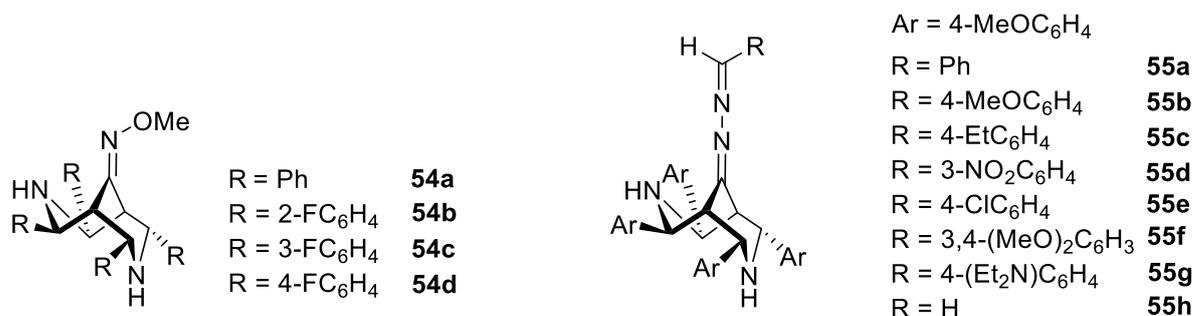


Рисунок 16. Оксимы **54a-d** и гидразоны **55a-h** биспидинов с антибактериальной и противогрибковой активностями.

В качестве препаратов против вируса японского энцефалита (ЯЭ) были разработаны симметрично замещенные производные биспидина **56-59** (рис. 17) [86]. Результаты, полученные с помощью РСА, показали наличие у соединения **56** – первого представителя данной серии – схожую форму с β -листом вторичной структуры белка вируса. В этой связи биспидиновый каркас авторами был конъюгирован с различными аминокислотными фрагментами – миметиками вторичной структуры белка. Предполагается, что такие соединения должны ингибировать белок-белковые взаимодействия, участвующие в репликации вируса, за счет жесткости биспидинового каркаса, обеспечивающего U-подобную конфигурацию для присоединенных аминокислотных фрагментов, и большой площади гидрофобной поверхности. В частности, соединение **59** в концентрации 5 мкМ вызывало 100-кратное снижение титра вируса японского энцефалита в клетках нейробластомы. Кроме того, соединение **59** позволило добиться 10-кратного снижения титров вирусов Западного Нила и Чандипура (*Chandipura vesiculovirus*). Таким образом, соединение **59** оказалось активным не только против вируса японского энцефалита, но и других РНК-вирусов, вызывающих энцефалит. По мнению авторов [86], конъюгированные с биспидином пептиды могут рассматриваться для создания нового класса эффективных противовирусных препаратов.

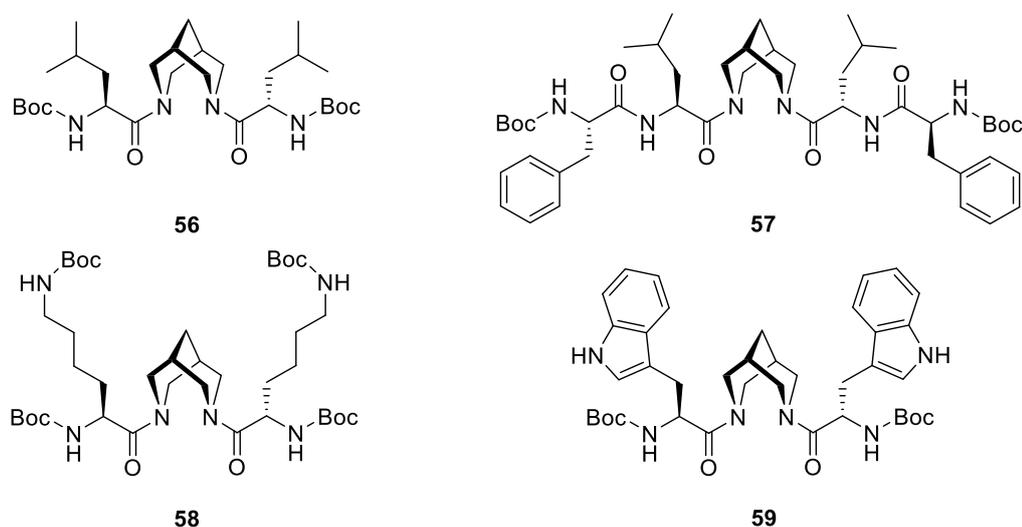


Рисунок 17. Конъюгаты биспидина и пептидов **56-59** с противовирусной активностью.

2.1.9. Антитромботическая активность и ингибирование сериновых протеаз

В работе [87] авторами была получена серия биспидинкарбоксамидов **60a-f** (рис. 18), обладающих антитромботической активностью. Эта серия соединений демонстрирует двойной механизм действия за счет ингибирования U46619- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. U46619 является агонистом рецептора тромбоксана A₂ и является синтетическим аналогом эндопероксида простагландина H₂ (PGH₂). Важными структурными элементами биспидинов **60a-f** являются замещенные и незамещенные бензильные группы связанные с биспидиновым каркасом напрямую через атом азота и через пироглутаминовый фрагмент. Наиболее активным в этой серии оказалось соединение **60a**. Оно продемонстрировало 40% эффективность в тесте на коллаген-эпинефрин-индуцированную легочную тромбоэмболию у мышей и 86% ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в тромбоцитах человека.

С целью повышения молекулярной сложности в структурно-ориентированном дизайне ингибиторов сериновых протеаз (серпинов) авторами работы был использован *sp*³-каркас биспидина [88]. Сериновые протеазы выполняют важную роль, в частности, в процессах коагуляции крови и воспаления. Были разработаны новые производные биспидина с молекулярной массой около 230-430 Да, имеющие до трех стереоцентров и четырех точек с возможностью дериватизации **61a-d** (рис. 18). Для обеспечения специфического взаимодействия с сериновыми протеазами каскада коагуляции были использованы галоген-арильные заместители. Авторами было проведено обширное докинг-исследование синтезированных соединений с выявлением предпочтительных режимов связывания с активными сайтами тромбина и трипсина. Для соединений **61a-d** была получена умеренная тромбин-ингибирующая активность со значениями IC₅₀ в миллимолярном диапазоне.

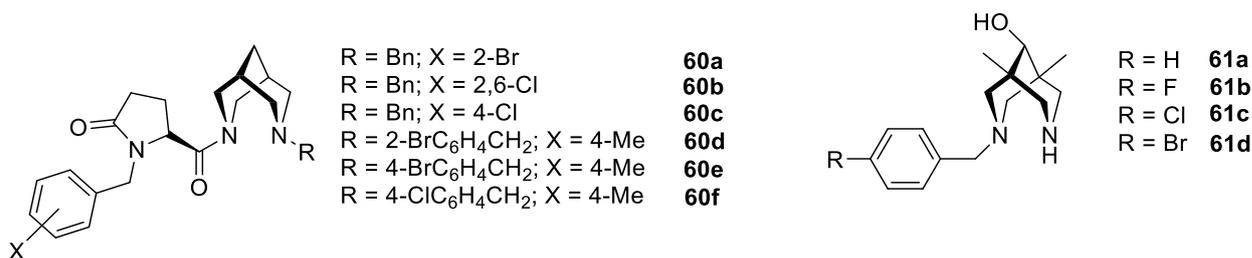


Рисунок 18. Биспидины с антитромботической активностью **60a-f** и ингибиторы сериновых протеаз на основе биспидина **61a-d**.

2.1.10. Противопухолевые препараты и опухолевая диагностика

Полизамещенные производные биспидина и биспидины, способные образовывать хелатные комплексы, находят применение в качестве потенциальных средств противораковой терапии и диагностики опухолей [89–92].

В работе [90] были получены комплексы биспидина **62-64** (рис. 19) – аналоги цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина, продемонстрировавшие цитотоксическую активность в микромолярном диапазоне в отношении различных линий раковых клеток (линия клеток K562 – хронический миелолейкоз; линия клеток A2780 – рак яичников). Стоит отметить, что при использовании биспидиновых аналогов цисплатина на клеточной линии A2780 CisR развивалась меньшая платинорезистентность по сравнению с случаями использования самого цисплатина [84].

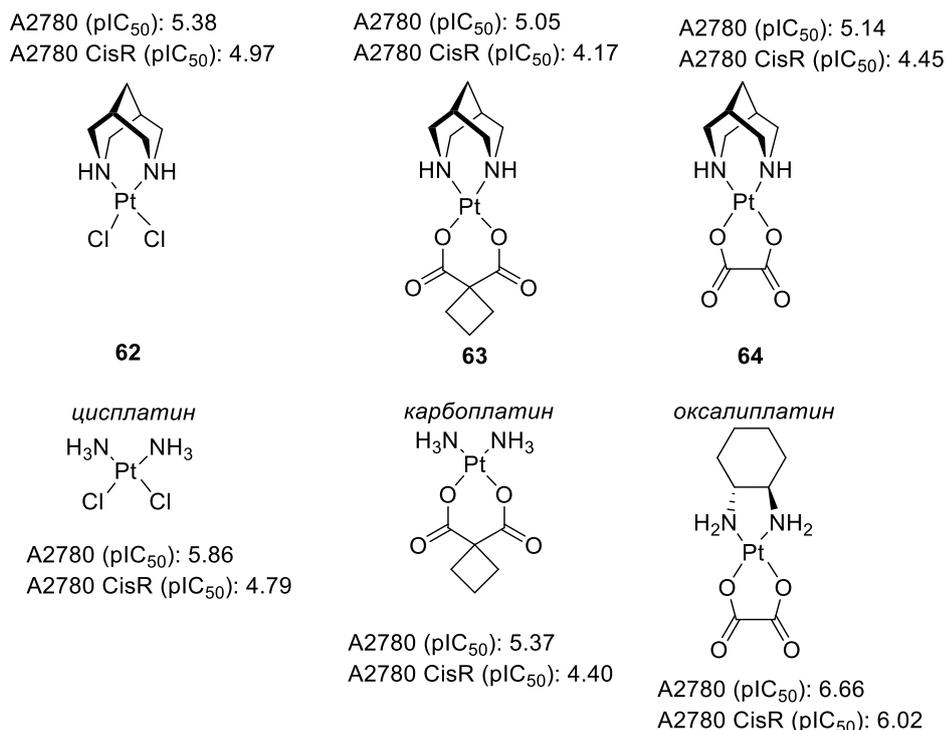


Рисунок 19. Сравнение цитотоксичности биспидиновых платиновых комплексов **62-64** и цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина в отношении линии раковых клеток A2780.

Благодаря хелатирующим свойствам биспидина на его основе были созданы лиганды для связывания радиоизотопов меди(II) с целью их использования в лечении (⁶⁷Cu) или диагностике (⁶⁴Cu). В частности, пионерскую работу в этой области выполнили П. Комба и соавторы [89,91,92]. Например, для образования комплекса с ⁶⁴Cu были получены гексадентатные лиганды **65** на основе биспидина. Такие лиганды имеют четыре пиридиновых заместителя в положениях 2, 3, 4 и 7, гидроксильную группу в положении 9, амидные фрагменты, которые могут быть использованы для введения биологически активных пептидов. Образование комплекса меди(II) происходит быстро и в мягких условиях. В тестах на стабильность при добавлении возможных конкурирующих биологически активных соединений, таких как глутатион, или при предварительном образовании в плазме крови крыс не наблюдалось ни перехелатирования, ни деметаллирования. Комплекс ⁶⁴Cu **66** – конъюгат бомбезина для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющий контролировать экспрессию GRP (gastrin-releasing peptide)

рецепторов *in vivo*. Было показано, что он накапливается в опухоли предстательной железы человека PC-3 у мышей-носителей. Такие рецепторы сверхэкспрессируются в опухолях простаты, молочной железы, поджелудочной железы и легких. В настоящее время в ядерной медицине реализуются многочисленные проекты с использованием хелатных комплексов на основе биспидина.

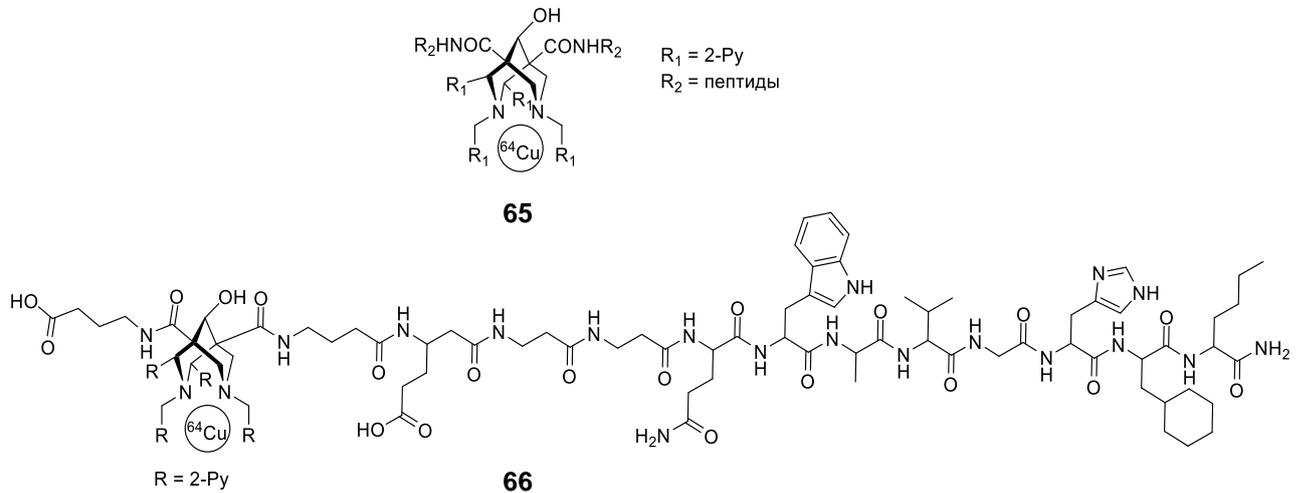


Рисунок 20. Общая структура комплексов ^{64}Cu с биспидиновыми лигандами с пептидными фрагментами **65** и комплекс ^{64}Cu **66** – конъюгат бомбезина для использования в ПЭТ-диагностике.

2.2. Использование биспидинов в асимметрическом катализе

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 [93,94], что одновременно с легкостью функционализации биспидинового цикла, позволяет их широко использовать как в металлокомплексном, так и в органокатализе.

В частности, биспидины нашли применение в качестве лигандов в металлокомплексных катализаторах реакций асимметрического депротонирования [95], окисления вторичных спиртов [96], радикального окисления алканов [97], циклопропанирования [98], энантиоселективного присоединения диалкилцинков по C=C и C=O связям [99], реакции Анри [100] и др. [101].

В органокатализе биспидины используются в качестве катализаторов в асимметрических альдольной реакции [102] и реакциях Михаэля [103] и Манниха [104,105].

В данной части обзора будут подробно рассмотрены аспекты применения биспидинов в асимметрических вариантах альдольной реакции, реакции Михаэля, реакции Анри и присоединения диалкилцинков к C=C и C=O связям.

2.2.1. Асимметрическая альдольная реакция

Возможность создания углерод-углеродной связи с полным стереохимическим контролем является важной задачей в современном органическом синтезе, поскольку она открывает доступ к широкому спектру оптически активных молекул, необходимых в полном синтезе природных и биологически активных соединений [106]. Альдольная реакция – один из важнейших методов образования углерод-углеродной связи в органическом синтезе и природе, заключающийся в конденсации двух карбонильных соединений с образованием β-гидроксикарбонильных соединений, содержащих до двух стереоцентров [107] (схема 1).

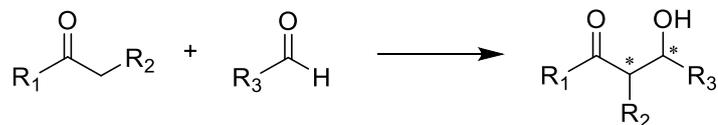


Схема 1. Общая схема альдольной реакции.

Самые ранние примеры проведения альдольной реакции в асимметрическом варианте для получения энантиоцистых β-гидроксикарбонильных соединений заключались в использовании пула доступных хиральных соединений. Введение таких молекул в альдольную реакцию с акцепторами приводило к диастереоселективному образованию оптически чистых соединений [108]. Однако, использование стехиометрических количеств хиральных компонентов делает такой метод неэффективным, что способствовало активной разработке каталитических вариантов проведения асимметрической альдольной реакции для получения хиральных β-гидроксикарбонильных соединений.

На сегодняшний день известно несколько вариантов проведения энантиоселективной альдольной реакции: с использованием предварительно полученных енолятов металлов и металлоидов [109,110]; с использованием металлокомплексных катализаторов [111]; с использованием органокатализаторов [112].

Органокатализ относится к типу катализа, в котором в качестве катализатора выступает органическая молекула, не содержащая атомов металлов [113]. Асимметрический вариант реакций возможен только в том случае, когда роль органокатализатора играет хиральная молекула. В качестве органокатализаторов зачастую используют хиральные природные соединения и вторичные амины. Хотя, органокатализаторы и требуют больших нагрузок в реакцию по сравнению с металлокомплексными катализаторами, они обладают рядом преимуществ: коммерческая доступность, удобство в обращении и хранении, не требуют абсолютных и инертных условий проведения реакций [114]. Более того, отсутствие в органокатализаторах металлов делает их относительно безвредными для окружающей среды [115].

Первые сообщения об использовании органокатализатора в альдольной реакции появились в 1970-е, когда две научные группы под руководством З. Хайоса, Д. Пэрриша [116] и Р. Вихерта [117] независимо осуществили синтез оптически чистого кетона Виланда-Мишера – важного интермедиата в синтезе стероидов – внутримолекулярной асимметрической альдольной реакцией с использованием (*S*)-пролина в качестве катализатора. Однако, открывающиеся возможности при использовании хиральных органических молекул в качестве органокатализаторов не были оценены в полной мере.

Большой интерес к органокаталитическому варианту альдольной реакции был вызван после основополагающих работ Беньямина Листа и Карлоса Барбаса в 2000 году [118,119], в которых было продемонстрировано, что (*S*)-пролин эффективно катализирует перекрестные межмолекулярные альдольные реакции в асимметрическом варианте.

На сегодняшний день известен широкий спектр бифункциональных органокатализаторов для проведения энантиоселективной альдольной реакции. Их можно разделить механистически на две большие группы:

- 1) катализатор активирует метиленовую компоненту за счет образования енамина и направляет подход карбонильной компоненты за счет образования водородных связей – енаминный механизм [118] (схема 2). Как правило, такие катализаторы содержат в своей структуре первичную или вторичную аминогруппу, ответственную за образования енамина, и фрагмент, способный к образованию водородных связей с карбонильной компонентой;

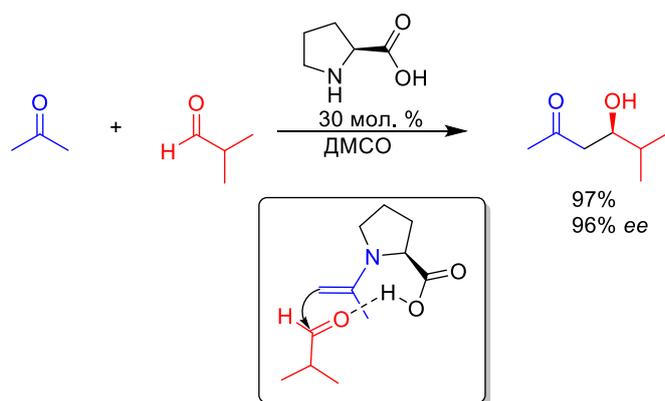


Схема 2. Катализ альдольной реакции через образование енаминного интермедиата.

- 2) катализатор депротонирует метиленовую компоненту с образованием енолята, одновременно активируя и направляя карбонильную компоненту за счет образования водородных связей – енолятный механизм [120] (схема 3). Такие катализаторы имеют в своей структуре третичный амин, ответственный за депротонирование, и фрагмент-донор водородных связей.

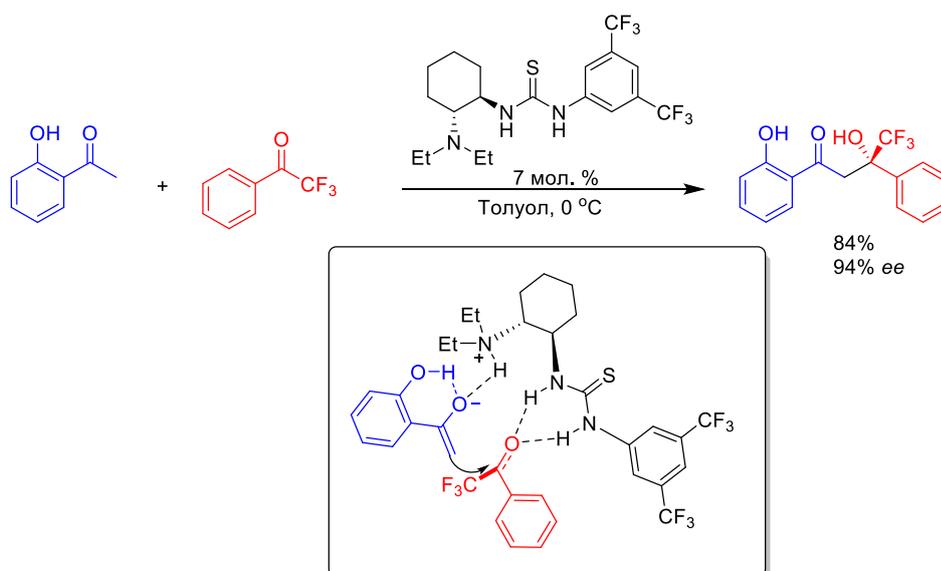
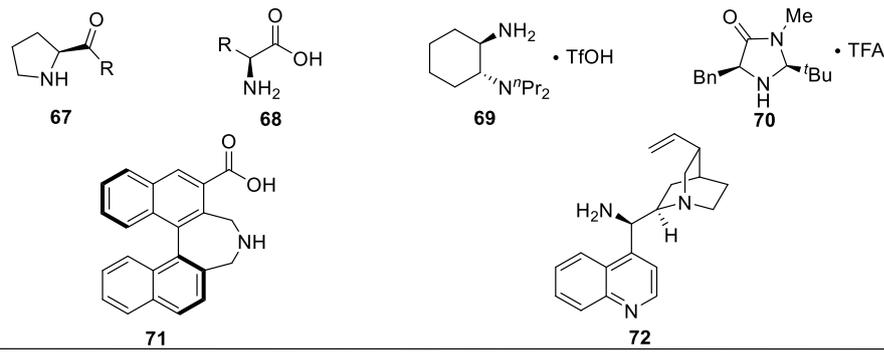


Схема 3. Катализ альдольной реакции через образование енолята.

К первой группе хиральных органокатализаторов относятся: пролин и его производные **67** [118,119,129,121–128]; ациклические природные аминокислоты и их производные **68** [102,130–133]; синтетические аминокислоты и их производные **71** [134–136]; производные 1,2-диаминоциклогексана **69** [137–140]; производные имидазолидинонов **70** [141]; производные хинина **72** [142]. В качестве органокатализаторов альдольной реакции могут использоваться и другие хиральные амины, способные к образованию енаминного интермедиата [106] (рис. 21).

Ко второй группе можно отнести органокатализаторы на основе хиральных производных тиомочевины **73** [120,143–148], скварамида **74** [149,150], хинина **75** [151,152], гуанидина **76** [153] и четвертичных солей аммония **77** [154,155] (рис. 21).

a)



b)

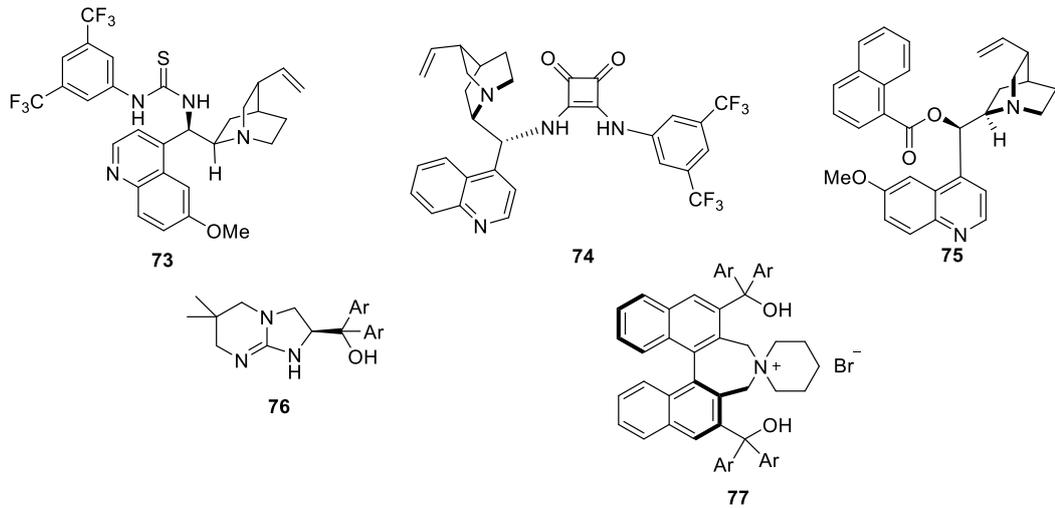


Рисунок 21. Примеры некоторых органокализаторов асимметрической альдольной реакции: енаминный механизм катализа (a); енолятный механизм катализа (b).

Применение производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (далее *биспидина*) в асимметрическом органокализе было впервые продемонстрировано на примере альдольной реакции. В 2008 году научной группой под руководством профессора Фенга была опубликована работа [102], посвященная исследованию асимметрической альдольной реакции в присутствии биспидинов **77a-f**, содержащих фрагменты хиральных α -аминокислот, в качестве органокализаторов на примере взаимодействия ацетона или 2-бутанона с различными активированными кетонами, такими как α -кетоэфиры, α,α -диалкоксикетоны, α -кетофосфонаты. В качестве катализаторов были использованы производные *L*-фенилаланина **77a**, *L*-фенилглицина **77b**, *L*-лейцина **77c**, *L*-пролина **77d**, *L*-валина **77e** и *L*-4-нитрофенилаланина **77f**, содержащие биспидиновый каркас.

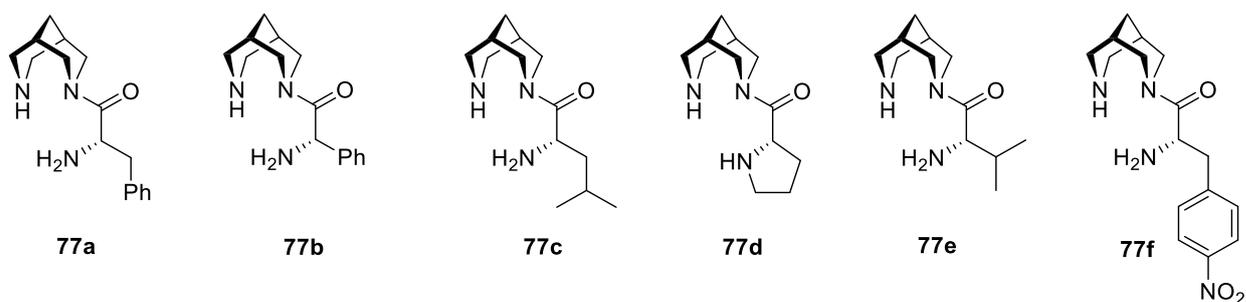


Рисунок 22. Хиральные аминокислотные органокатализаторы на основе биспидина **77a-f**, испытанные в качестве органокатализаторов альдольной реакции.

Для первоначальной оценки каталитической активности органокатализаторов **77a-f** и оптимизации условий авторами была выбрана реакция между ацетоном и диэтилбензоилфосфонатом. Реакцию проводили в течение 24 часов при 0 °С. Продукт образовывался с выходами 34 – 98% и значениями *ee* 27 – 78%, причем наибольшее значение энантиомерного избытка (*ee* 78%) продукта с выходом 80% было достигнуто при использовании в качестве катализатора биспидина **77a**, содержащего остаток *L*-фенилаланина – он и был выбран авторами для дальнейших исследований.

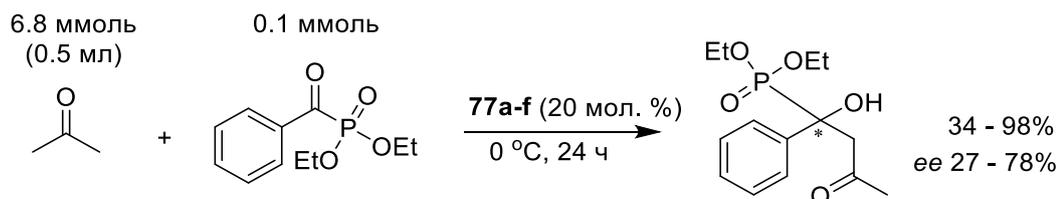


Схема 4. Реакция ацетона с диэтилбензоилфосфонатом в присутствии биспидинов **77a-f**.

Для повышения энантиоселективности авторами в качестве добавок были использованы различные кислоты: HCOOH, AcOH, PhCOOH, TsOH, CF₃COOH. Кислоты брались в соотношении 1:1 к количеству катализатора. Было показано, что использование в качестве добавок слабых кислот приводит к значительному увеличению выхода продукта и значений *ee*. Так, при добавлении HCOOH к катализатору **77a** авторам удалось повысить выход продукта с 80 до 95%, а значения *ee* с 78 до 96%. Использование в качестве добавок сильных кислот, таких как TsOH или CF₃COOH напротив приводит к значительному замедлению реакции и образованию продукта лишь в следовых количествах. Кроме того, авторам удалось снизить загрузку органокатализатора **77a** в сочетании с HCOOH до 5% практически без потерь в выходе продукта и энантиоселективности – продукт альдольной реакции с выходом 94% и *ee* 96% образуется за 48 часов (таблица 1).

Таблица 1. Влияние органокализаторов **77a-f** и кислотных добавок на выход и *ee* продукта взаимодействия ацетона и диэтилбензоилфосфоната.

Катализатор	Выход, %	<i>ee</i> , %
77a	80	78
77b	95	69
77c	60	67
77d	98	38
77e	н/д	н/д
77f	34	27
77a/HCOOH	95	96
77a/AcOH	92	88
77a/PhCOOH	74	88
77a/TsOH	следы	н/д
77a/CF₃COOH	следы	н/д
77a/HCOOH (5 мол.%, 48 ч)	94	96

Авторами работы были также изучены границы применимости каталитической системы в оптимизированных условиях.

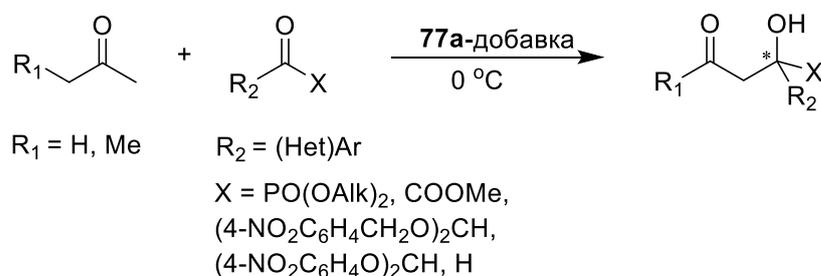


Схема 5. Взаимодействие кетонов с различными субстратами в присутствии биспидина **77a** и соответствующей кислотной добавки.

Было показано, что в реакции с различными α -кетифосфонатами (схема 5) оптически активные третичные α -гидроксифосфонаты образуются с выходами в диапазоне от 72 до 97% за 17 – 96 часов и значениями от 89 до 97%, причем природа фосфонатного и (гетеро)ароматического фрагментов кардинально не влияют на энантиоселективность реакции.

В качестве следующего субстрата авторами были изучены α -кетозэфиры (схема 5). В реакциях ацетона с ароматическими α -кетозэфирами в оптимизированных условиях соответствующие эфиры β -гидроксикарбоновых кислот образовывались с выходами в диапазоне от 52 до 96% с высокой энантиоселективностью (*ee* 91 – 94%), однако стоит отметить

увеличенное время протекания реакции при большей загрузке катализатора (30 мол.%) – от 3 до 6 суток. Гетероароматические α -кетозфиры также успешно вступают в альдольную реакцию с ацетоном – взаимодействие ацетона с метил 2-оксо-2-(тиофен-2-ил)ацетатом в присутствии каталитической системы **77a**/НСООН (30 мол.%) приводит к образованию соответствующего продукта с выходом 85% за 5 суток с высокой энантиоселективностью (*ee* 91%).

В работе также было изучено взаимодействие α,α -диалкоксикетонов с ацетоном в присутствии катализатора **77a** и различных кислотных добавок. Продукты альдольной реакции образовывались с выходами 35 – 92% и *ee* 82 – 98%. В реакциях с α,α -диалкоксикетонами показана возможность успешного использования 2,4-динитрофенола в качестве кислотной добавки. Относительно низкая скорость протекания таких реакций была компенсирована увеличенным временем их проведения (от 4 до 10 суток).

Изучение альдольной реакции между альдегидами и кетонами в присутствии биспидинового катализатора **77a** проводилось на примере взаимодействия 4-нитробензальдегида с ацетоном или циклогексаноном. Реакция протекает с хорошими выходами продукта и энантиоселективностью – 70% (*ee* 91%) в реакции с ацетоном и 97% (*ee* 96%, *dr* 4:1) в реакции с циклогексаноном. Стоит отметить, что в реакции взаимодействия циклогексанона с 4-нитробензальдегидом в качестве кислотной добавки вместо НСООН использовался 3,3',5,5'-тетрабромбифенол (схема 6).

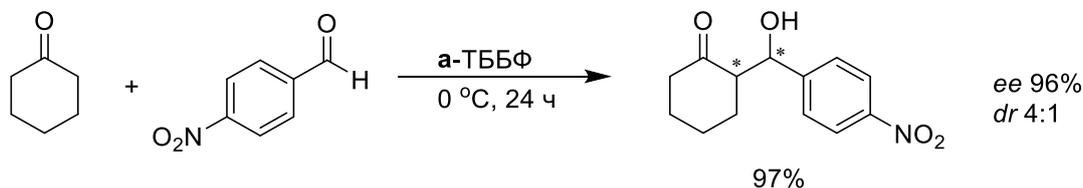


Схема 6. Взаимодействие циклогексанона с 4-нитробензальдегидом в присутствии биспидина **77a** и 3,3',5,5'-тетрабромбифенола (ТББФ).

Также авторами были получены продукты реакции 2-бутанона с рядом α -кетозфосфонатов, α -кетозфигов, α,α -диалкоксикетонов и альдегидов в присутствии катализатора **77a** и НСООН в качестве добавки. Продукты реакции образовывались с выходами от 35 до 65% с высокими значениями энантиоселективности (*ee* 90 – 96%) за 3 – 6 суток.

На основании проведенных квантово-химических расчетов авторами работы предложено наиболее энергетически выгодное переходное состояние на примере альдольной реакции между α -кетозфиром и ацетоном в присутствии каталитической системы **77a**/НСООН (рис. 22). Предложенное переходное состояние также объясняет важность протонированной формы катализатора с точки зрения энантиоселективности.

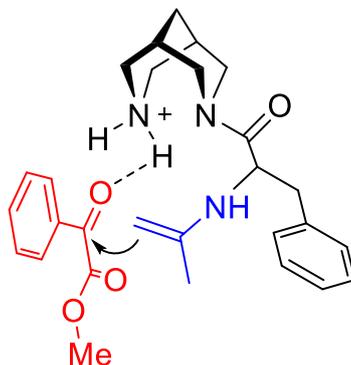


Рисунок 22. Наиболее энергетически выгодное переходное состояние на примере альдольной реакции между α -кетозфиром и ацетоном в присутствии каталитической системы **77a**/НСООН.

2.2.2. Асимметрическая реакция Михаэля

Сопряженное присоединение по Михаэлю является удобным и широко используемым методом создания углерод-углеродных связей в органическом синтезе [156,157].

В последние годы активно ведется разработка подходов к проведению реакции Михаэля в каталитическом асимметрическом варианте [158–162], поскольку это позволяет получать с высокой селективностью оптически чистые реагенты для синтеза широкого спектра биологически активных и природных соединений [163,164]. Большой интерес представляет осуществление энантиоселективного присоединения различных нуклеофилов к нитро-алкенам, или реакция нитро-Михаэля, так как образующиеся в этом случае продукты, являются удобными прекурсорами в синтезе современных лекарственных препаратов – производных γ -аминомасляной кислоты: баклофен [165], фенибут [166], толибут [167], прегабалин [168]; и производных на основе пираретама: фенилпираретам [169], ролипрам [170,171]. В качестве катализаторов в асимметрическом варианте реакции Михаэля используются как хиральные металлокомплексы, так и хиральные органокализаторы. В литературе приводятся примеры присоединения карбонильных соединений к нитро-алкенам в присутствии комплексов палладия [172], скандия [173], меди [174], алюминия [175], никеля [176,177], магния [178], иридия [179], рутения [180], лантана [181] и гетерометаллических комплексов лития и алюминия [182]. Среди хиральных органокализаторов в реакции Михаэля наиболее часто используются производные пролина [183,184], мочевины [185], тиомочевины [186], скварамида [187] и хинина [188].

Впервые возможность проведения асимметрического варианта сопряженного присоединения по Михаэлю с использованием органокализаторов была продемонстрирована независимо в работах Б. Листа [189] и К. Барбаса [190] в 2001 году. В работе Б. Листа [189] было исследовано присоединение ряда алифатических кетонов, в том числе циклических, к нитроалкенам, катализируемое *L*-пролином. Несмотря на хорошие выходы (85-97%) и в

некоторых случаях высокую диастереоселективность ($dr > 20:1$), соответствующие продукты образовывались с низкой энантиоселективностью (ee 7-23%) (схема 7).

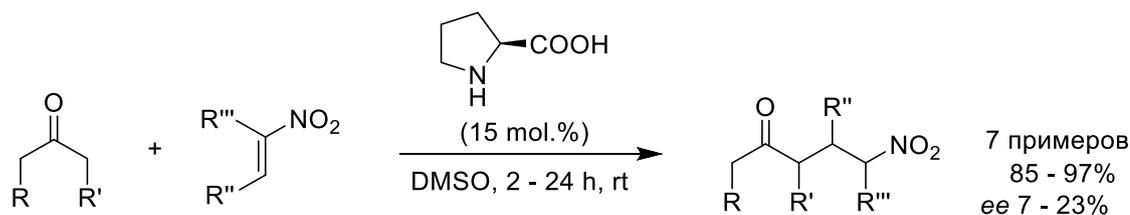


Схема 7. Присоединение кетонов к нитроалкенам, катализируемое *L*-пролином.

Наилучшие результаты с точки зрения энантиоселективности были достигнуты в реакции присоединения циклогексанона к β -нитростиролу в присутствии 15 мол.% *L*-пролина – продукт образовывался с выходом 94% (ee 23%, $dr > 20:1$) (схема 8).

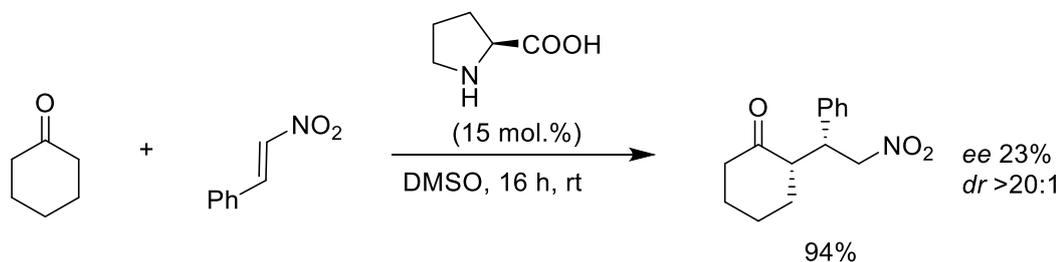


Схема 8. Присоединение циклогексанона к β -нитростиролу в присутствии *L*-пролина.

Как и в случае альдольной реакции, катализ *L*-пролином осуществляется через образование енаминного интермедиата при взаимодействии с кетоном и водородных связей с нитроалкеном (рис. 23).

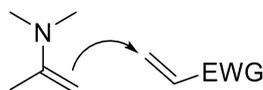


Рисунок 23. Схема протекания каталитической реакции Михаэля через образование енаминного интермедиата.

В работе К. Барбаса [190] реакция Михаэля исследовалась на примере присоединения ацетона к нитроалкенам и алкилиденмалонатам. Как и в работе Б. Листа [189] в качестве органокатализатора был использован *L*-пролин. При взаимодействии ацетона с алкилиденмалонатами, соответствующие продукты образовывались с выходами 65 и 69%, а при взаимодействии с нитроалкенами – с выходом 80%. Тем не менее, в обоих случаях продукты образовывались в виде рацематов (схема 9).

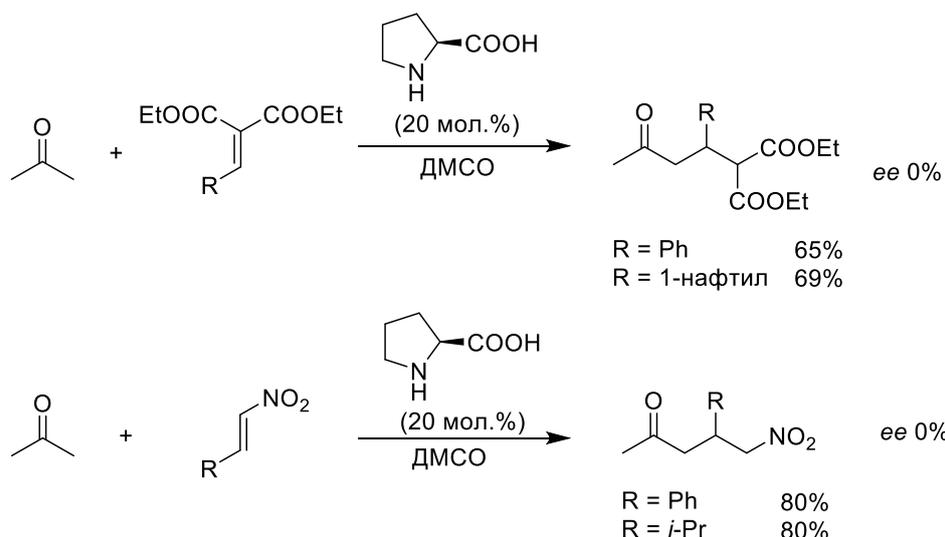


Схема 9. Присоединение ацетона к нитроалкенам и алкилиденмалонатам, катализируемое *L*-пролином.

Поскольку механизм протекания асимметрической реакции Михаэля с использованием хиральных аминов в качестве органокатализаторов аналогичен таковому для асимметрической альдольной реакции – через образование енаминного интермедиата – авторами работы [103] было изучено каталитическое присоединение кетонов к нитро-алкенам в присутствии хиральных биспидинов **78a-g**, содержащих аминокислотные фрагменты, которые ранее показали высокую эффективность в качестве органокатализаторов в асимметрической альдольной реакции.

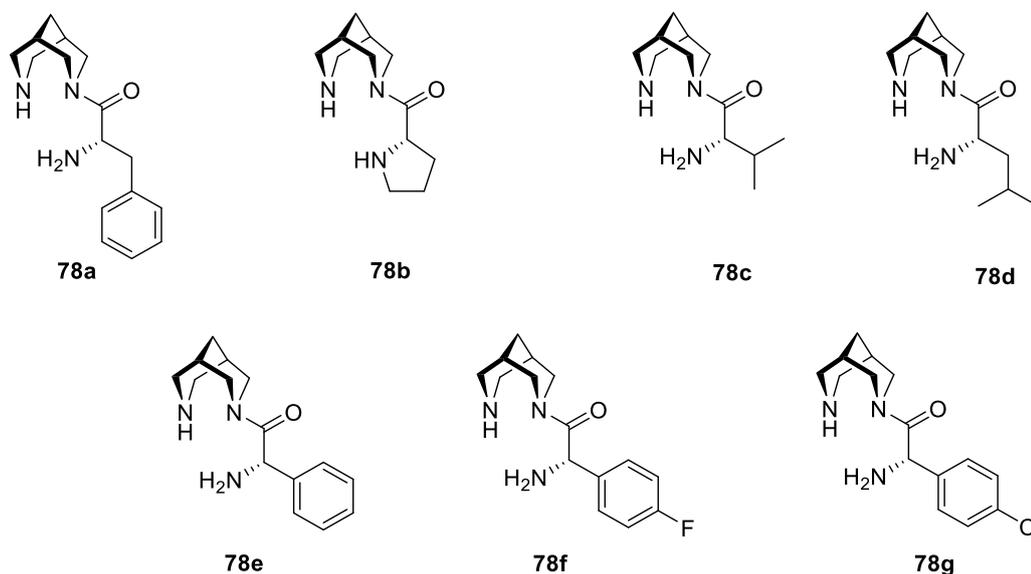


Рисунок 24. Хиральные биспидины **78a-g**, исследованные в каталитическом присоединении кетонов к нитро-алкенам.

Эффективность хиральных аминокислотных биспидиновых катализаторов **78a-g** авторы изучали в реакциях присоединения циклогексанона и ацетона к нитро-алкенам различной природы. В качестве катализаторов исследовались конъюгаты биспидина и ряда аминокислот: *L*-фенилаланина (**78a**), *L*-пролина (**78b**), *L*-валина (**78c**), *L*-лейцина (**78d**), *L*-фенилглицина (**78e**), *L*-

4-фторофенилглицина (**78f**), *L*-4-хлорофенилглицина (**78g**). Первичная оценка каталитической активности биспидиновых катализаторов **78a-g** и оптимизация условий проводились на примере реакции присоединения циклогексанона к β -нитростиролу (схема 10).

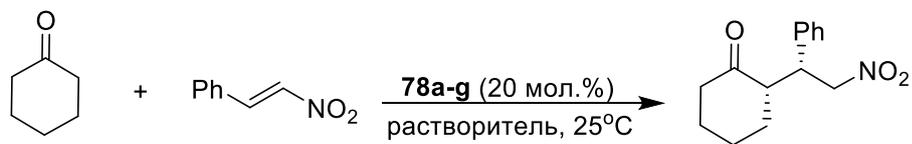


Схема 10. Каталитическое присоединение циклогексанона к β -нитростиролу в присутствии хиральных биспидинов **78a-g**.

При оптимизации варьировались: катализатор и его количество, отсутствие или наличие кислотных добавок, природа растворителя. Наилучшие каталитические свойства были установлены для катализатора **78f**, содержащего фрагмент *L*-4-фторофенилглицина, взятого в количестве 20 мол. %, в присутствии эквивалентного количества 3,3',5,5'-тетрабромбифенола (ТББФ) в качестве кислотной добавки – продукт реакции образовывался с выходом 92% с высокой энантио- и диастереоселективностью (*ee* 98%, *dr* 90/10) за 2 часа в воде. Также было установлено, что уменьшение количества добавляемого катализатора до 10 мол.% не приводит к снижению энантио- и диастереоселективности образования продукта.

В оптимизированных условиях (10 мол. % катализатора **78f**, 10 мол. % ТББФ, растворитель – вода) было изучено присоединение циклогексанона к ряду (гетеро)ароматических нитро-алкенов (схема 11).

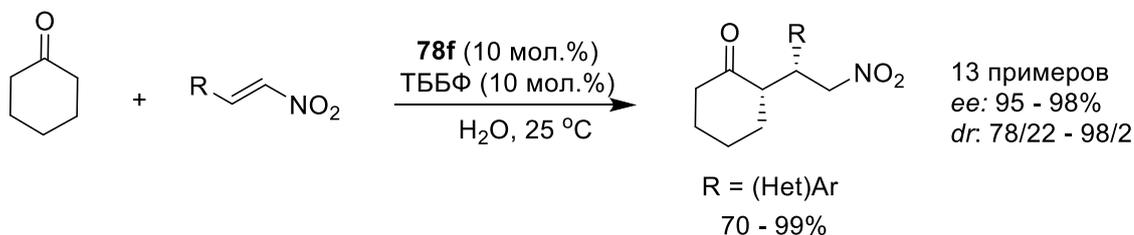


Схема 11. Каталитическое присоединение циклогексанона к (гетеро)ароматическим нитро-алкенам в присутствии биспидина **78f**.

Присоединение циклогексанона к ароматическим нитроалкенам происходило с высокими энантио- и диастереоселективностью (*ee* до 98%, *dr* до 98/2). В случае присоединения циклогексанона к гетероциклическим нитроалкенам наблюдалось небольшое снижение в диастереоселективности образования продукта, однако выходы и энантиоселективность реакции оставались на уровне реакций с ароматическими нитроалкенами.

В аналогичных условиях были проведены реакции между ацетоном и (гетеро)ароматическими и алифатическими нитроалкенами в присутствии катализатора **78f** (схема 12).

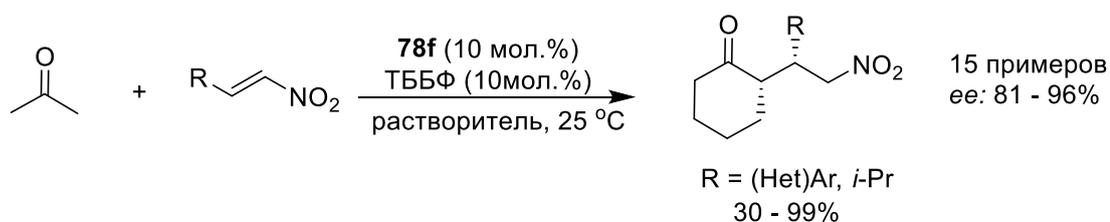


Схема 12. Каталитическое взаимодействие ацетона с (гетеро)ароматическими и алифатическими нитроалкенами в присутствии биспидина **78f**.

Первоначально реакцию между ацетоном и β -нитростиролом проводили в воде – в этом случае продукт присоединения образовывался с выходом 82% и значением *ee* 94%. Однако, в этом случае реакция протекала за 60 часов, поэтому для снижения времени реакции до 24 часов последующие эксперименты проводили в ацетоне. Было показано, что положение заместителей в ароматическом фрагменте нитроалкена, а также его электронные свойства практически не влияют на выходы продукта и энантиоселективность реакции. Продукты присоединения образовывались с выходами от 80 до 99% и значениями *ee* в диапазоне от 90 до 96%. Стоит отметить, что присоединение ацетона к нитроалкenu с изопропильным фрагментом сопровождалось относительно низким выходом продукта (30%), однако без значительных потерь в энантиоселективности (*ee* 81%) (схема 12).

На основе квантово-химических расчетов авторами работы было предложено переходное состояние:

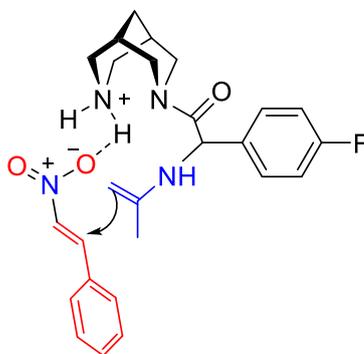


Рисунок 23. Переходное состояние присоединения ацетона к β -нитростиролу, катализируемого биспидином **78f**.

Дальнейшее развитие работы по применению конъюгатов биспидина и аминокислот в качестве органокатализаторов в реакции Михаэля заключалось в расширении круга субстратов. Так, в работе [191] представлены результаты исследования каталитической активности биспидиновых органокатализаторов **78a,e**, содержащих фрагменты *L*-фенилаланина и *L*-фенилглицина (рис. 24), в реакциях асимметрического присоединения алифатических и ароматических кетонов к алкилиденмалонатам и нитроалкенам соответственно.

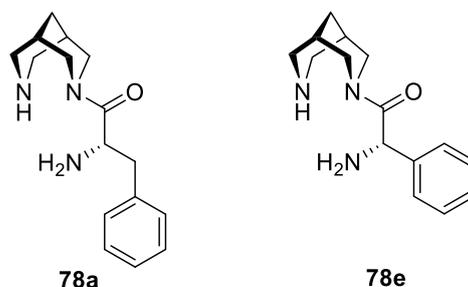


Рисунок 24. Органокатализаторы **78a** и **78e**, содержащих фрагменты *L*-фенилаланина и *L*-фенилглицина.

Как в случае реакций между кетонами и нитроалкенами, так и в случае реакций между кетонами и алкилиденмалонатам, катализируемых аминокислотными производными биспидинов, происходит синергетическая активация обоих компонентов (рис. 25).

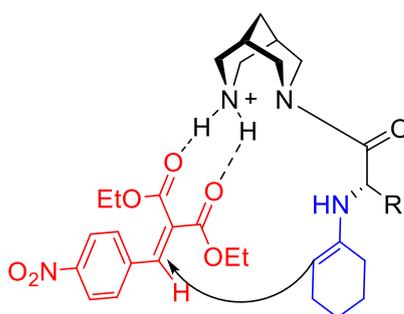


Рисунок 25. Активация компонентов реакции биспидином **78** на примере взаимодействия циклогексанона с диэтил 2-(4-нитробензилиден)малонатом.

В качестве модельной реакции для первоначальной оценки каталитических свойств биспидиновых катализаторов **78a,e** и оптимизации условий авторами была выбрана реакция циклогексанона с диэтил 2-(4-нитробензилиден)малонатом (схема 13).

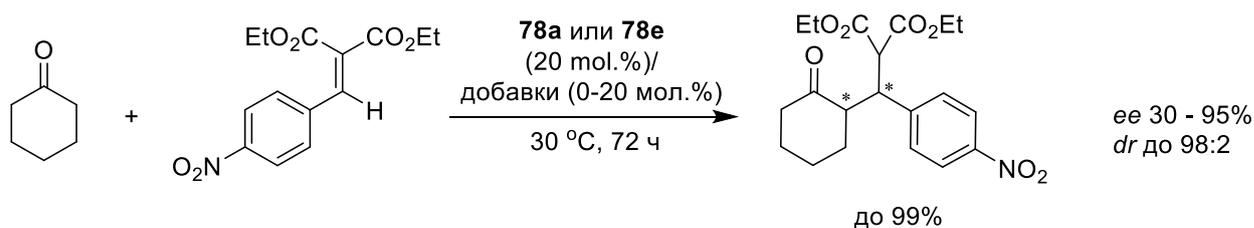
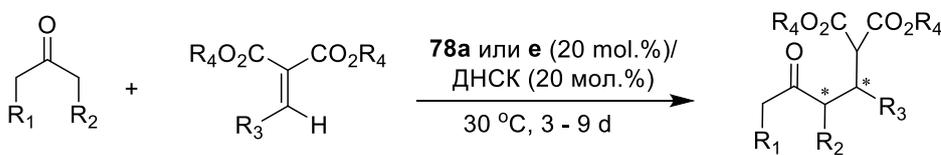


Схема 13. Каталитическое присоединение циклогексанона к диэтил 2-(4-нитробензилиден)малонату в присутствии биспидинов **78a,e**.

Без растворителя и кислотных добавок реакция наилучшим образом протекала в присутствии катализатора **78e**, содержащего фрагмент *L*-фенилглицина – продукт присоединения образовывался с выходом 55% и удовлетворительной стереоселективностью (*ee* 64%, *dr* 84:16) (схема 13). В ходе подбора оптимального растворителя и кислотных добавок было установлено, что лучшие значения выходов и стереоселективности реакции достигается при использовании в качестве растворителя воды, а в качестве кислотной добавки – 3,5-динитросалициловую кислоту (ДНСК) в эквимольном отношении к катализатору. В

оптимизированных условиях продукт образуется с количественным выходом (99%) и высокими значениями энантио- и диастереоселективности (*ee* 95%, *dr* 98:2) (схема 13). Стоит отметить, что такие высокие результаты достигаются несмотря на то, что реакционная смесь представляет собой двухфазную систему.

В оптимизированных условиях было проведено присоединение циклогексанона к ряду ароматических алкилиденмалонатов в присутствии катализатора **78e** – производного *L*-фенилглицина, и 3,5-динитросалициловой кислоты (ДНСК) (схема 14). Соответствующие продукты образовывались с высокими выходами (до 99%), высокой диастерео- и энантиоселективностью (*dr* до 99:1, *ee* до 97%). Было показано, что электронные и стерические свойства ароматических фрагментов практически не влияют на диастерео- и энантиоселективность образования продукта, однако сильно – на выход реакции. Алкилиденмалонаты с электроноакцепторными группами давали большие выходы, чем таковые с электронодонорными. Кроме того, реакционная способность и стереоселективность достигались с алкилиденмалонатами со стерически незатрудненными заместителями в малонатном фрагменте – алкилиденмалонаты с изопропильным заместителем в малонатном фрагменте не вступали в реакцию присоединения. Также описан случай присоединения в аналогичных условиях циклогексанона к алифатическому алкилиденмалонату, содержащему изобутильный фрагмент – продукт был получен с выходом 82% и высокой диастереоселективностью (*dr* 95:5), но низкой энантиоселективностью (*ee* 30%). В присутствии биспидинового катализатора **a**, содержащего фрагмент *L*-фенилаланина, и 3,5-динитросалициловой кислоты (ДНСК) были проведены реакции присоединения других кетонов: циклопентанона, ацетона и 3-пентанона. Реакции проводили без добавления растворителя. Выходы соответствующих продуктов присоединения варьировались в диапазоне от 14 до 92% с удовлетворительной стереоселективностью (*ee* 75 – 87%) (схема 14).



$R_1, R_2 = -(CH_2)_3-$	$R_3 = Ar$	$R_4 = Me, Et, i-Pr$	0 - 99%, <i>dr</i> 95:5 - 99:1, <i>ee</i> 30 - 97% (b)
$R_1, R_2 = H$	$R_3 = 3/4-NO_2Ph$	$R_4 = Me, Et, i-Pr, Bn$	33 - 92%, <i>ee</i> 84 - 87% (a)
$R_1, R_2 = -(CH_2)_2-$	$R_3 = 4-NO_2Ph$	$R_4 = Me$	51%, <i>dr</i> 2:1, <i>ee</i> 75% (a)
$R_1, R_2 = Me$	$R_3 = 4-NO_2Ph$	$R_4 = Et$	14%, <i>dr</i> 9:1, <i>ee</i> 81% (a)

Схема 14. Каталитическое присоединение циклических и алифатических кетонов к ароматическим алкилиденмалонатам в присутствии биспидинов **78a,e**.

Границы применимости исследуемого катализатора **78e** на основе *L*-фенилглицина авторами была исследована в реакциях присоединения ароматических и гетероароматических кетонов к ряду ароматических и гетероароматических нитроалкенов (схема 15).

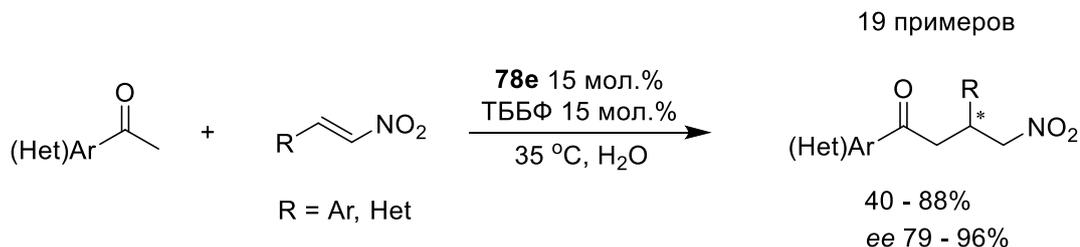


Схема 15. Каталитическое взаимодействие (гетеро)ароматических кетонов и нитроалкенов в присутствии биспидина **78e** и ТББФ в качестве кислотной добавки.

Присоединение ароматических кетонов к ароматическим нитроалкенам приводило к образованию продуктов с выходами 42 – 88% и высокой энантиоселективностью (*ee* 87 – 96%) (схема 15). Показано, что электронные свойства заместителей при ароматических фрагментах в кетонах и нитроалкенах практически не влияют на энантиоселективность и выход реакции. Тем не менее, положение заместителей заметно влияет – реакции с орто-замещенными нитроалкенами и кетонами протекают с относительно низкими выходами (42 – 52%). Реакции с гетероароматическими кетонами и нитроалкенами тоже протекают с невысокими выходами (40 – 58%), но без значительного снижения энантиоселективности (*ee* 79 – 93%).

2.2.3. Асимметрическая реакция Анри

Реакция Анри, или реакция нитроальдольной конденсации, является одной из фундаментальных реакций в органической химии. Она заключается в присоединении нитроалканов, содержащих атом водорода в α -положении, к карбонильным соединениям с формированием новой С–С связи [192]. Реакция Анри позволяет получать β -нитроспирты, в том числе хиральные, – ключевые промежуточные соединения в синтезе ряда веществ, имеющих большую практическую значимость. Например, её используют при получении различных лекарственных препаратов, включая пропранолол [193], пиндолол [194], некоторые антибиотики [195], циклопептидные алкалоиды [196] и др. Поскольку при проведении реакции Анри возможны различные побочные и вторичные процессы, в частности, альдольная конденсация, реакции Канницаро, Тищенко, Нефа, дегидратация целевого β -нитроспирта, а также эимеризация образующегося в ходе реакции асимметрического центра, разработка новых катализаторов для её селективного осуществления представляет значительный интерес.

Следует отметить, что для протекания реакции Анри необходимо присутствие основания, депротонирующего нитро-компоненту, а для осуществления её асимметрического варианта – правильным образом подобранные хиральные катализаторы. Принятым в современной

литературе механизмом асимметрической реакции Анри, катализируемой комплексами меди, является предложенная Эвансом схема, основанная на проведенных в его лаборатории исследованиях [197] (рис. 26).

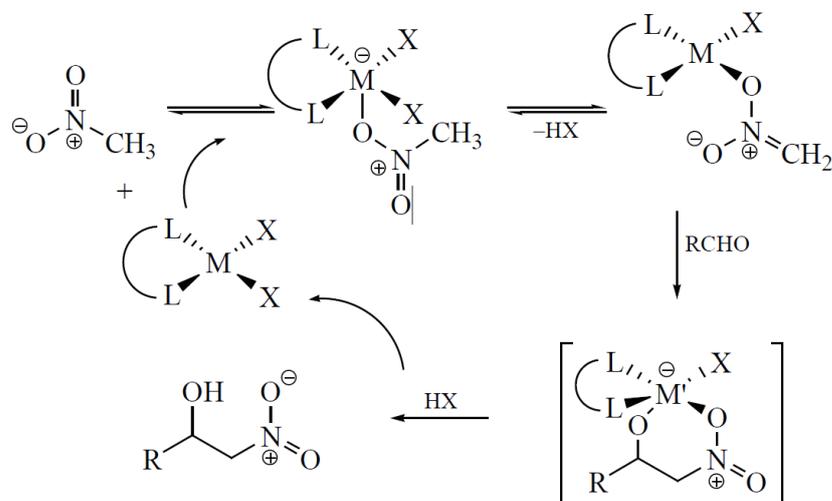


Рисунок 26. Принятый в современной литературе механизм асимметрической реакции Анри, катализируемой комплексами меди

Существенными особенностями предложенной схемы являются: 1) наличие основания, депротонирующего нитро-компоненту, в качестве основания может выступать противоион используемой соли меди или молекула лиганда; 2) возможность образования пентакоординированного комплекса меди, в котором два положения занимают атомы азота хирального лиганда, одно занято противоионом и два – участниками реакции – нитронатом и альдегидом; 3) возможность дискриминации подхода альдегидной компоненты с одной или другой стороны нитронатно-противоионного нейтрального комплекса.

Наличие хиральных заместителей в биспидиновых лигандах делает принципиально возможным протекание реакции Анри в энантиоселективном режиме [198,199].

В 2015 году в работе [198] впервые продемонстрирована возможность использования хиральных биспидиновых лигандов в комплексах меди (II), катализирующих реакцию Анри и позволяющих проводить ее в энантиоселективном варианте. В качестве лигандов авторами работы были успешно получены и исследованы конденсированные с пирролидиновым кольцом хиральные биспидины **79a** и **79b** (рис. 27):

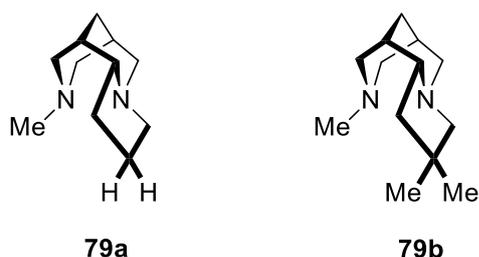


Рисунок 27. Хиральные биспидиновые лиганды **79a,b**.

В качестве катализаторов авторами были получены комплексы состава: [(биспидин)CuCl₂]. Оптимизация условий реакции и первоначальная оценка каталитических свойств катализатора была проведена на примере реакции между нитрометаном и бензальдегидом (схема 16). В качестве вспомогательного основания использовался триэтиламин. Наилучшие выходы (99%) и энантиоселективность (*ee* 98%, *R*-изомер) образования соответствующего β-нитроспирта достигаются при проведении реакции в присутствии 2 мол.% катализатора [(**79b**)CuCl₂] при -20 °С в течение 42 часов.

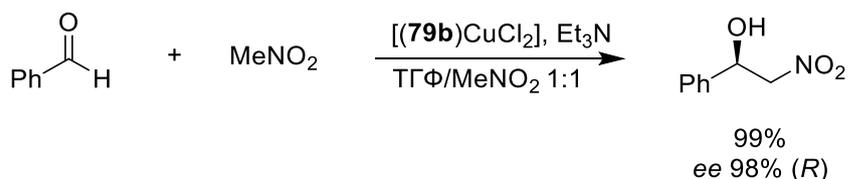


Схема 16. Взаимодействие нитрометана с бензальдегидом, катализируемое комплексом [(**79b**)CuCl₂].

В оптимизированных условиях были изучены границы применимости полученного катализатора в реакциях взаимодействия нитрометана с альдегидами различной природы (схема 17).

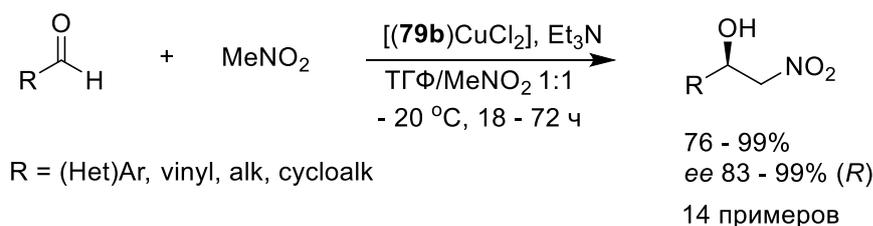


Схема 17. Взаимодействие нитрометана с альдегидами различной природы, катализируемое комплексом [(**79b**)CuCl₂].

Наилучшая энантиоселективность (*ee* 96 – 99%) нитро-альдольной реакции достигалась при взаимодействии нитрометана с ароматическими альдегидами, не содержащими заместители при ароматическом кольце или имеющие электронодонорные группы, с гетероциклическими альдегидами, альдегидами с винильными заместителями и алифатическими альдегидами. Если в качестве субстрата брался ароматический альдегид, содержащий электроноакцепторную нитрогруппу, то соответствующие β-нитроспирты образовывались с посредственной энантиоселективностью (*ee* 83-85%). Тем не менее, при увеличении количества добавляемого катализатора до 10 мол.% авторам удалось повысить стереоселективность образования продукта (*ee* 92 - 94%) (схема 17).

Кроме того, авторами было проведено прямое сравнение каталитических свойств полученных комплексов меди (II) с хиральными лигандами **78a** и **78b** в реакциях нитрометана с бензальдегидом, 3-метоксибензальдегидом, 4-нитробензальдегидом и гидрокоричным альдегидом (схема 18).

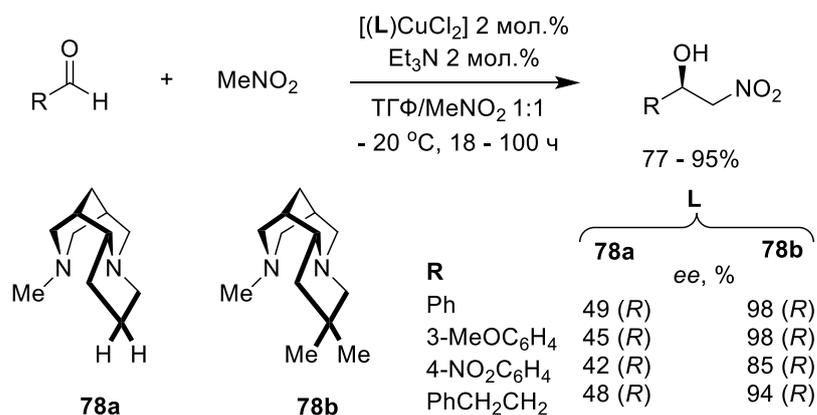


Схема 18. Сравнение каталитических свойств комплексов меди (II) с хиральными лигандами **78a** и **78b** в реакциях нитрометана с различными альдегидами.

Было установлено, что во всех выбранных реакциях, продукт образуется с наилучшей стереоселективностью при использовании хиральных комплексов меди (II) с лигандом **78b** в качестве катализаторов (*ee* 85 – 94%). При катализе комплексами меди с лигандом **78a** стереоселективность образования продукта снижается почти в половину (*ee* 42 – 49%). Таким образом, незамещенный *эндо*-пирролидиновый фрагмент в биспидиновом лиганде **78a** проигрывает в способности к стереоконтролю реакции по сравнению с лигандом **78b**, где такой же фрагмент несет две метильные группы.

Авторами работы также изучены каталитические свойства катализатора $[(\mathbf{78b})\text{CuCl}_2]$ в энантио- и диастереоселективных реакциях. Были проведены реакции с комбинациями бензальдегида или 2-метоксибензальдегида с нитроэтаном или нитропропаном – соответствующие β -нитроспирты образовывались с выходами 51 – 99%, высокими соотношениями *анти*-/*син*- изомеров (*dr* 76:24 – 86:14) и высокой энантиоселективностью (*ee* 96 – 99%) для обоих диастереоизомеров (схема 19). Авторы отмечают, что если в реакцию вводить циклогексанкарбальдегид, то наблюдается необычное обращение диастереоселективности – преимущественно образуются *син*-формы продуктов: *анти*-/*син*- 27:73 – 31:69.

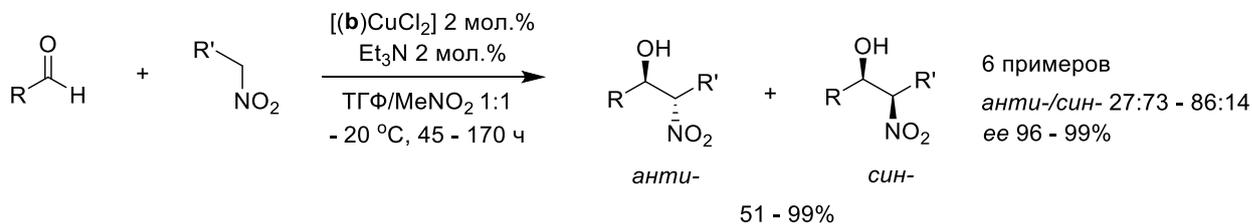


Схема 19. Исследование каталитических свойств катализатора $[(\mathbf{78b})\text{CuCl}_2]$ в энантио- и диастереоселективных реакциях.

На основании общепризнанной механистической модели медь-катализируемой реакции Анри [197], авторами предложено переходное состояние, объясняющее стереохимический результат реакций, катализируемых комплексами Cu(II) с лигандами **78a,b**.

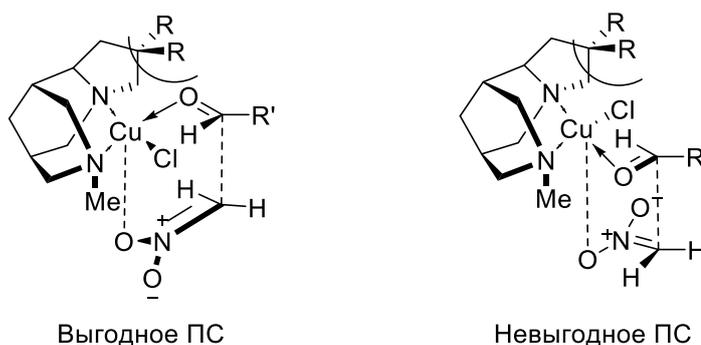


Рисунок 28. Предложенные переходные состояния взаимодействия нитрометана с альдегидами, катализируемого комплексами [(78a)CuCl₂] и [(78b)CuCl₂].

Авторами работы [100] была синтезирована библиотека симметричных и несимметричных хиральных биспидинов **79** – **81a-c** (рис. 29) для изучения возможности их использования в качестве лигандов в металлокомплексных катализаторах асимметрической реакции Анри и влияния их строения на каталитические свойства.

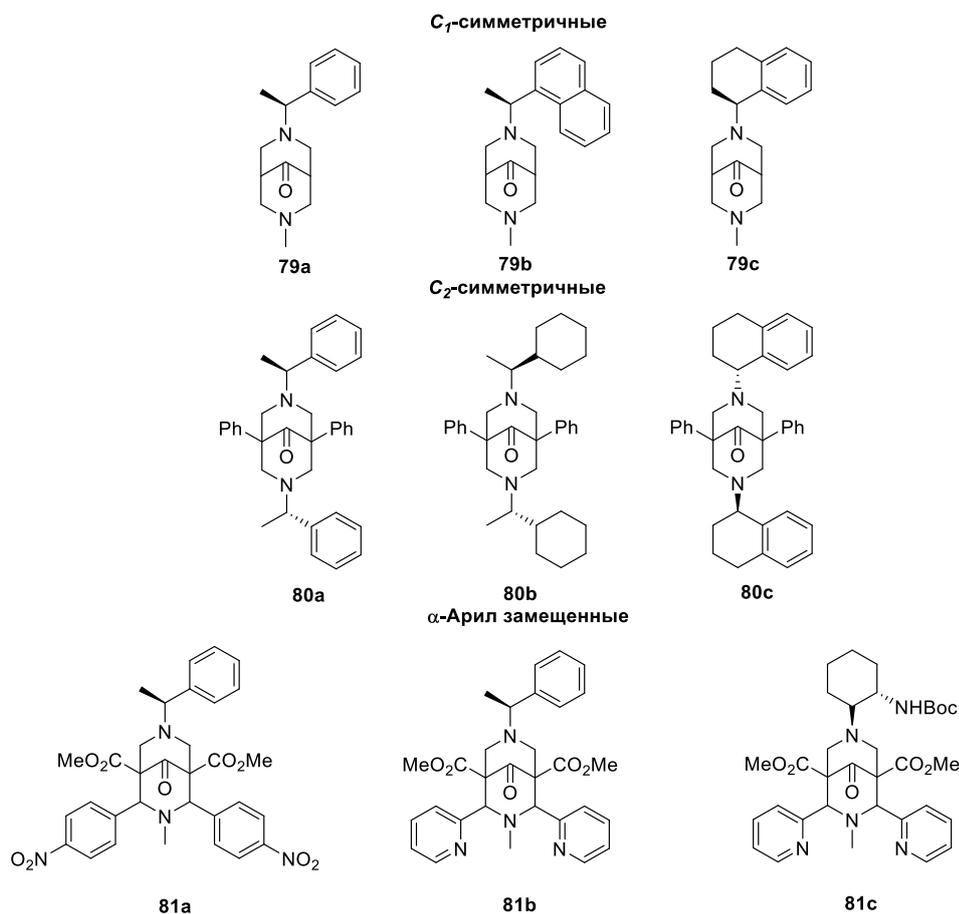


Рисунок 29. Хиральные лиганды **79** – **81a-c** на основе симметричных и несимметричных биспидинов.

Оптимизация условий и первоначальная оценка каталитической активности проводилась на примере реакции взаимодействия нитрометана с бензальдегидом с использованием *C*₁-симметричного лиганда **79a** (схема 20). При оптимизации в качестве катализаторов были

получены комплексы лиганда **79a** с солями Cu (II) и Zn (II): Cu(OAc)₂, CuCl₂, ZnCl₂, Zn(OAc)₂. Реакцию проводили в течение 24 часов с варьированием растворителя, количества лиганда и солей металлов.

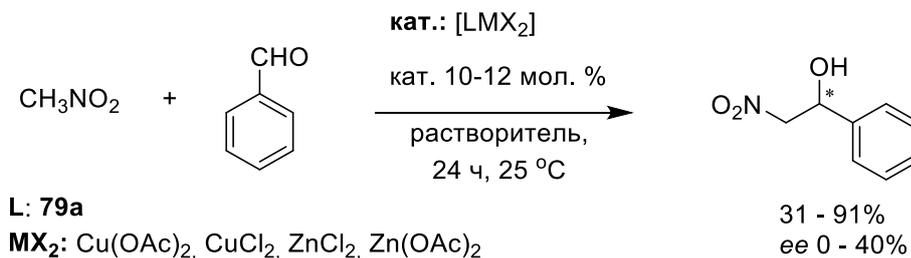


Схема 20. Взаимодействие нитрометана с бензальдегидом, катализируемое комплексами Cu(II) и Zn(II) с хиральным лигандом **79a**.

Было установлено, что наилучшие выходы продукта (90%) и энантиоселективность (*ee* 40%) его образования достигается в присутствии избытка лиганда **79a** (12 мол.%) и Cu(OAc)₂ (10 мол.%) в качестве источника меди при проведении реакции в этаноле. При этом снижение температуры проведения реакции до 0 °C не приводит к повышению селективности реакции, а только к снижению выхода продукта до 83%. При использовании более полярных растворителей таких, как ДМСО или вода происходит полная потеря в стереоселективности, что, вероятно, связано с диссоциацией хиральной комплекса. Протекание реакции в хлороформе, ТГФ, а также в самом нитрометане сопровождается хорошими выходами 71 – 89%, но более низкой селективностью по сравнению с этанолом (*ee* 10 – 28%). Использование в качестве источника меди CuCl₂ приводит к более низкому выходу продукта (65%) и селективности (*ee* 38%), что связано с плохой растворимостью соли в этаноле. В случае комплексов лиганда **79a** с ZnCl₂ и Zn(OAc)₂ также наблюдалось снижение выхода продукта (59 и 78% соответственно) и энантиоселективность (*ee* 20 и 34% соответственно) (схема 20). Стоит отметить, что реакция не требует инертной атмосферы и сухих растворителей.

В оптимизированных условиях была проверена каталитическая активность всех полученных хиральных биспидиновых лигандов (схема 21). Относительно хорошая стереоселективность (*ee* 36 - 52%) достигалась при использовании *C*₁-симметричных лигандов **79a-с**, при этом лучшее – в случае лиганда **79b** (*ee* 52%, выход 71%). *C*₂-симметричные лиганды **80a-с** обеспечивали хорошие выходы продукта 59 – 66%, но практически полное отсутствие селективности (*ee* 0 – 2%). Использование стереозатрудненного лиганда **81a**, как и пентадентатного лиганда **81с**, сопровождалось крайне низким выходом продукта (5%) и полным отсутствием стереоселективности. *C*₁-симметричный тетрадентатный лиганд **81b** напротив обеспечивал высокий выход (92%), но также относительно низкую селективность (*ee* 14%). Полученные результаты могут объясняться полной координацией атома металла в случае пентадентатного лиганда **81с** и, соответственно, неспособностью комплекса взаимодействовать

с реагентами. В случае же тетрадентатного лиганда **81b** у атома меди остается одно свободное место для активации альдегида и катализа нитроальдольной реакции.

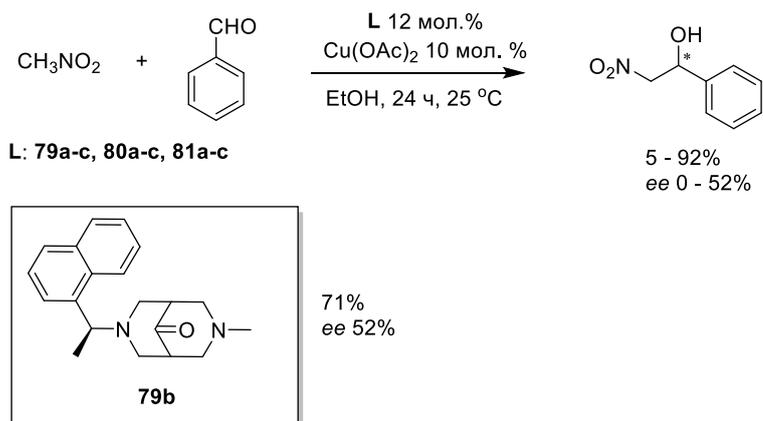


Схема 21. Оценка каталитической активности комплексов $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ с хиральными лигандами **79-81(a-c)** в реакции присоединения нитрометана к бензальдегиду в оптимизированных условиях.

Для оценки границ применимости полученных лигандов для металлокомплексных катализаторов реакции Анри авторами были проведены реакции между нитрометаном и ароматическими и алифатическими альдегидами в присутствии лигандов **79b** и **81b**, показавшие наилучшие первичные результаты (схема 22).

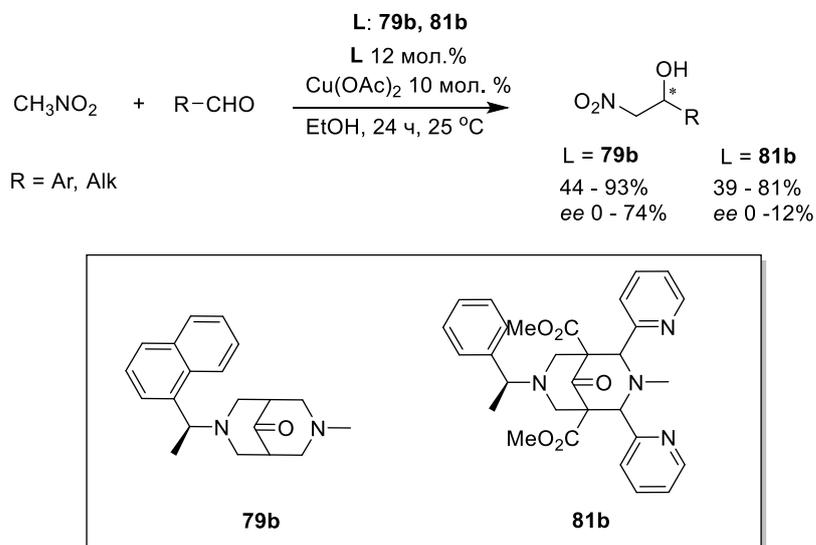


Схема 22. Взаимодействие нитрометана с ароматическими и алифатическими альдегидами в присутствии комплексов $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ с лигандами **79b** и **81b**.

Для обоих лигандов **79b** и **81b** выходы варьировались от удовлетворительных 39 – 44% до высоких 81 – 93%. Наилучшая энантиоселективность достигалась в реакциях с ароматическими альдегидами: для лиганда **1b** ee 10 – 74%, а для **3b** ee 0 – 12%. В реакциях с алифатическими альдегидами энантиоселективность отсутствовала (схема 22).

2.2.4. Асимметрическое присоединение диалкилцинков к C=C и C=O связям

Асимметрическое присоединение диэтилцинка к двойным связям и карбонильной группе в присутствии хиральных биспидинов, впервые было описано в 2000 году в работе [99] В качестве лигандов, способствующих энантиоселективному протеканию реакции присоединения, авторами предложены и синтезированы три- и тетрадентатные лиганды **82-83(a,b)** на основе жесткого бициклического каркаса биспидина, содержащие при атомах азота один или два хиральных гидроксильных фрагмента соответственно (рис. 30).

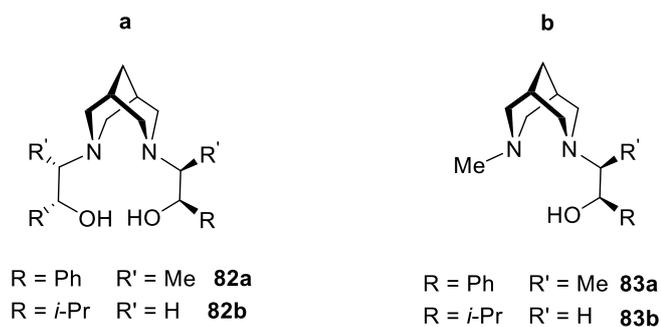


Рисунок 30. Биспидиновые три- и тетрадентатные лиганды **82-83(a,b)** с хиральными гидроксильными фрагментами.

В качестве модельных каталитических реакций авторами были выбраны реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам и Ni-катализируемое присоединение диэтилцинка к халкону, поскольку они хорошо себя зарекомендовали ранее для изучения эффективности использования хиральных аминоспиртов в качестве лигандов для обеспечения стереоселективности [200–206].

Полученные тетра- и тридентатные биспидинсодержащие аминоспирты **82-83(a,b)** (рис. 30) были изучены на возможность их использования в качестве хиральных лигандов в металл-катализируемом асимметрическом синтезе, а также было изучено влияние гетеробициклической системы на такие реакции.

Реакции присоединения диэтилцинка к различным альдегидам проводились в толуоле при 0 °С в атмосфере аргона в течение 24 часов в присутствии от 3 до 5 мольных % хирального лиганда (схема 22). Как отмечают авторы работы, выбор толуола в качестве растворителя обусловлен тем, что в нем реакция присоединения протекает только в присутствии подходящего лиганда [207]. Результаты проведенных экспериментов приведены в таблице 2.

Авторами было показано, что присоединение диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии тетрадентатного лиганда **82a** протекает с хорошими выходами реакции (72%) и энантиоселективностью (*ee* 85%). Тем не менее, использование аналогичного тридентатного лиганда **83a** приводит не только к повышению выхода реакции (96%), но и к существенному повышению энантиомерного избытка (*ee* 98%). Сравнимо высокие результаты были получены и с тридентатным лигандом **83b** (выход 97%, *ee* 96%). Полученные данные демонстрируют влияние

строения биспидинового каркаса на стереоселективность протекания реакции, в частности наличие второго *N*-алкильного играет важную роль. Аналогичные тенденции наблюдаются и в реакциях присоединения к двум алифатическим альдегидам. В присутствии тридентатного лиганда **83a** выходы реакций достигают 94-95% с *ee* 83 и 85%, в то время как с тетрадентатным лигандом **82a** реакции протекают с гораздо меньшими выходами (56-63%) и сравнительно низкой энантиоселективностью (*ee* 52-68%). Тридентатный лиганд **83b** так же оказался более эффективным, чем тетрадентный лиганд – выходы реакции 91-92%, а *ee* 77-79% (таблица 2).

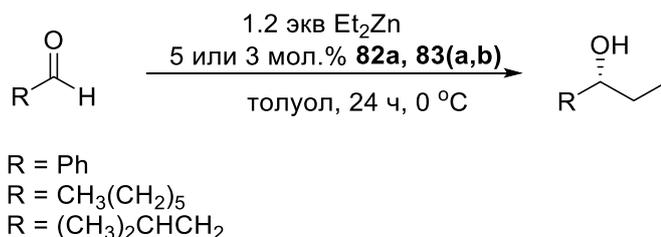


Схема 22. Присоединение диэтилцинка к ароматическим и алифатическим альдегидам в присутствии лигандов **82-83(a,b)**.

Таблица 1. Выходы и значения *ee* продуктов реакции присоединения диэтилцинка к ароматическим и алифатическим альдегидам в присутствии хиральных лигандов **82a, 83a,b**

№	Альдегид (R)	Лиганд	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	Ph	82a	72	85
2	Ph	83a	96	98
3	CH ₃ (CH ₂) ₅	82a	63	68
4	CH ₃ (CH ₂) ₅	83a	95	85
5	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	82a	56	52
6	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	83a	94	83
7	Ph	83b (3 мол.%)	97	96
8	CH ₃ (CH ₂) ₅	83b	92	77
9	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	83b	91	79

Авторами было установлено, что во всех исследованных случаях в качестве продукта преимущественно образуется *R*-энантиомер вторичного спирта. Это демонстрирует схожесть стереохимического хода реакции для всех испытанных биспидиновых лигандов. Для объяснения результатов авторы обращаются с аналогией к уже установленной модели энантиоселективного каталитического присоединения диалкилцинков к альдегидам в присутствии аминоспиртов (рис. 31) [200–202].

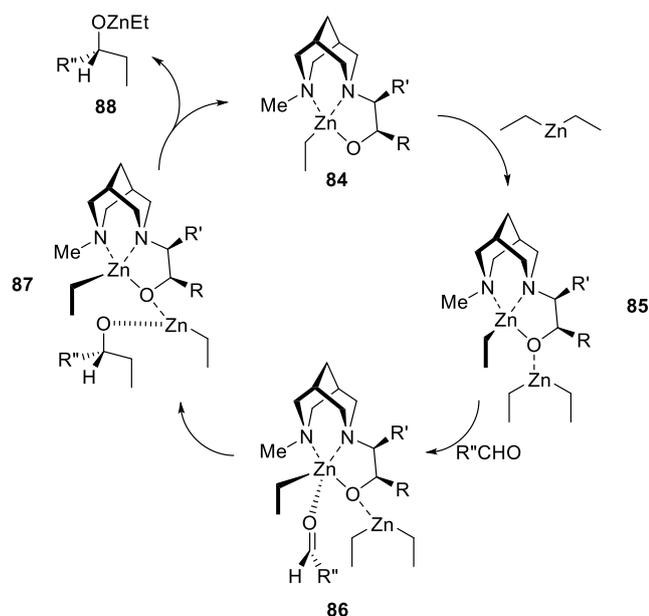


Рисунок 31. Предполагаемый механизм энантиоселективного каталитического присоединения диэтилцинка к альдегидам в присутствии биспидинов **83a,b**.

Согласно приведенной модели (рис. 31) диэтилцинк и соответствующий лиганд образуют комплекс **84**, который затем служит темплатом для координации второй молекулы диэтилцинка противоположно остаткам R и R' (**85**). Молекула альдегида затем также координируется в *анти*-положение к заместителям аминоспиртовой группы с направленным в сторону от объемного комплекса стерически более сложным заместителем R'' (**86**). Таким образом, через шестичленное переходное состояние происходит перенос этильной группы к *Re*-плоскости C=O группы. Исходя из этой модели можно заключить, что при использовании тетрадентатного лиганда **82a** только один из двух аминоспиртовых фрагментов участвует в комплексообразовании. Это согласуется с наблюдениями, представленными в работе [201] для C_2 -симметричных бипиридилных лигандов, в которых так же только один аминоспиртовой фрагмент способствует стереоселективному протеканию реакции. Более низкие показатели энантиоселективности реакций (*ee*) в присутствии тетрадентатного лиганда **82a** по сравнению с тридентатным лигандом **83a** может так же объясняться образованием лигандом **82a** дополнительных комплексов, в которых стереоселективность ниже.

Тенденция сохраняется и в реакциях Ni-катализируемого сопряженного присоединения диэтилцинка к халкону (схема 23). Результаты проведенных реакций представлены в таблице 3:

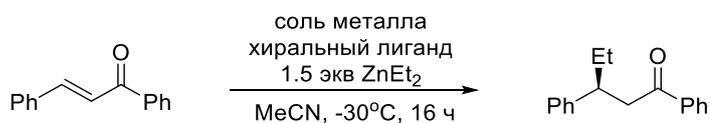


Схема 23. Сопряженное присоединение диэтилцинка к халкону в присутствии хиральных лигандов **82-83(a,b)** и солей Ni(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II).

Таблица 2. Выходы и значения *ee* продуктов сопряженного присоединения диэтилцинка к халкону в присутствии хиральных лигандов **82-83(a,b)** и Ni(acac)₂.

№	Лиганд (моль, %)	Ni(acac) ₂ (моль, %)	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	12 (16)	7	69	53
2	12 (20)	1	24	50
3	12 (20) + 2,2'-бипиридил (1)	1	76	70
4	12 (16)	7	33	45(при -50 °C)
5	11 (16)	7	92	79
6	11 (20) + 2,2'-бипиридил (1)	1	86	85
7	9 (13)	7	96	0
8	10 (13)	7	95	0

Авторами показано, что, как и в случае присоединения диэтилцинка к альдегидам, наилучшие результаты по стереоселективности демонстрируют тридентатные лиганды **83a,b** (*ee* 45-85%). Причем лиганд **83a** превосходит лиганд **83b**, как по выходу реакций, так и по их стереоселективности. Использование тетрадентатных лигандов **82a,b** приводит только к рацемическому продукту, что, как предполагают авторы работы, является признаком отсутствия образования Ni-комплекса, который способствовал бы стереоиндукции. Авторами работы также показано, что одновременное уменьшение количества вводимой в реакцию соли Ni (II), увеличение количества используемого лиганда и добавление 2,2'-бипиридила в качестве со-лиганда приводит к повышению энантиоселективности реакции (таблица 3, строка 3). При этом понижение температуры (от -30 до -50°C) в реакции не приводит к увеличению *ee* (таблица 3, строки 1 и 4). Наилучшие результаты были получены при использовании лиганда **83a** (20 мол. %), Ni(acac)₂ (1 мол. %) с добавлением 2,2'-бипиридила (1 мол. %) (таблица 3, строка 6). В этом случае хиральный кетон образуется с выходом 86% и *ee* 85%. Авторами работы также была изучена возможность энантиоселективного проведения реакции в присутствии солей Co(II), Cu(II) и Zn(II), однако они оказались менее эффективными (выходы от 0 до 39%, а *ee* от 0 до 6%) по сравнению с Ni(acac)₂. Поиск подходящего растворителя для реакции показал, что наиболее оптимальным является ацетонитрил (наибольшие выходы реакции и *ee*).

Авторы отмечают, что в каталитической реакции присоединения диэтилцинка к халкону в присутствии Ni-комплексов биспирина образуется преимущественно *S*-энантиомер. Такую стереоселективность авторы объясняют, ссылаясь по аналогии на механизм, предложенный в работе [204] (рис. 32).

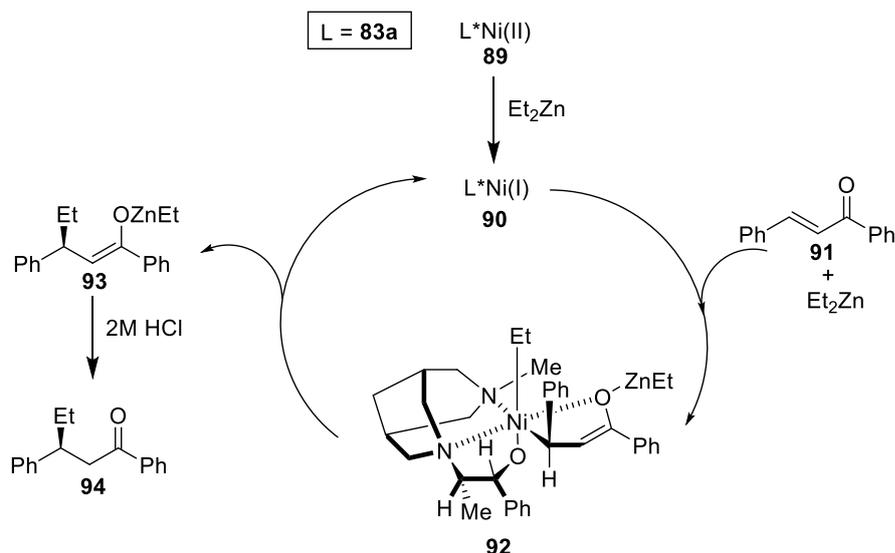


Рисунок 32. Предполагаемый механизм Ni-катализируемого присоединения диэтилцинка к халкону в присутствии хирального лиганда **83a**.

Авторы предполагают, что диэтилцинк, реагируя с Ni-комплексом **89** (рис.32) образует каталитически активный комплекс Ni(I) **90**, который затем вступает в реакцию переноса электрона на халкон и трансметаллирования диэтилцинком, превращаясь в енолятный комплекс Ni(III) **92**. Восстановительное элиминирование в конце приводит к образованию енолята продукта **93** и регенерации Ni(I) интермедиата. Стереоселективность, наблюдаемая при использовании лиганда **83a**, предположительно связана с образованием комплекса **92** в качестве интермедиата в каталитическом цикле. В нем минимизированы стерические взаимодействия между заместителями стереонаправляющего аминспиртового фрагмента и β-фенильной группой енолята. Участие комплекса **92** в асимметрическом превращении также объясняет образование рацемического продукта при использовании тетрадентатных C₂-симметричных лигандов **82a,b**, поскольку в таком случае комплексы подобные **92** не могут образовываться, поскольку координация второго аминспиртового фрагмента к никелю (вместо енолята) будет более предпочтительна (рис. 32).

Продолжением исследований в направлении разработки новых лигандов для каталитического стереоселективного образования C-C-связи является работа, посвященная использованию нового класса хиральных бициклических фосфорамидитных лигандов в реакциях Cu-катализируемого присоединения диалкилцинков к енонам различной природы [208]; кроме того, в работе показана возможность проведения энантиоселективного Rh-катализируемого гидрирования α,β-ненасыщенных сложных эфиров. Авторами предложен набор хиральных лигандов **95-97**, содержащих в себе центральный [3.3.1] или [3.3.0] азабициклический каркас и один или два стереонаправляющих бинафтольных фрагмента (рис. 33).

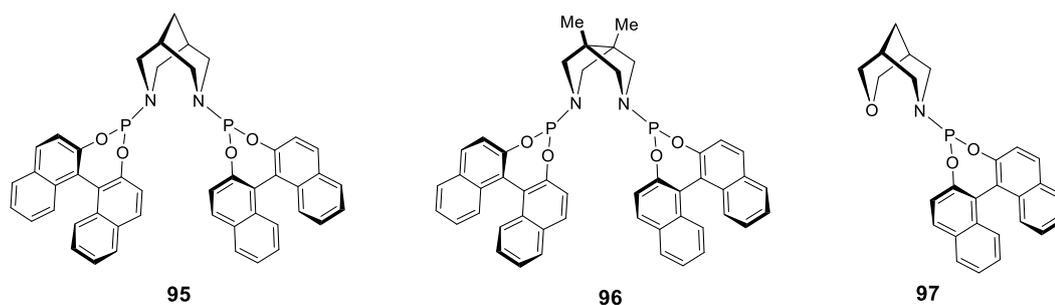


Рисунок 33. Хиральные фосфорамидитные лиганды **95-97** на основе [3.3.1] или [3.3.0] азабициклических каркасов с бинафтольными фрагментами.

Полученные хиральные лиганды **95-97** сначала были испытаны в реакциях Cu-катализируемого сопряженного присоединения диметил- и диэтилцинков к циклогексенону и циклогептенону (схема 24). Указанные реакции проводились в смеси толуол/дихлорметан (6/1) в интервале температур $-30 - 0$ °C в течение 3 часов в присутствии 3.3 мол. % соответствующего лиганда (**95-97**) и 3 мол. % $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ в качестве источника меди (II). Соотношение энантиомеров продуктов присоединения определялось с помощью хиральной газовой хроматографии.

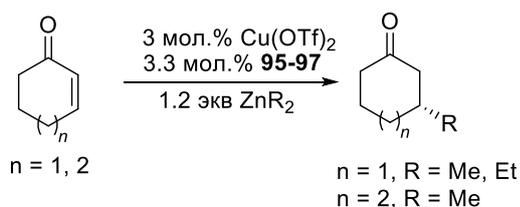


Схема 24. Cu-катализируемое сопряженное присоединение диметил- и диэтилцинков к циклогексенону и циклогептенону в присутствии лигандов **95-97**.

Авторами было показано, что в реакции присоединения диэтилцинка к циклогексенону, несимметричный лиганд **97** на основе окса-производного биспидина обеспечивает наилучшие показатели энантиоселективности (выход 94%, *ee* 80%), превосходя C_2 -симметричные бисфосфорамидитные лиганды **95** и **96** (*ee* 56 и 46% соответственно). Однако, в реакциях присоединения диметилцинка к циклогексенону и циклогептенону C_2 -симметричный лиганд **95** оказывается лучше несимметричного лиганда **97** (*ee* 82 против 48% соответственно) (таблица 4). Во всех случаях преимущественно образуется *R*-энантиомер.

Таблица 3. Выходы и значения *ee* продуктов Cu-катализируемого присоединения диметил- и диэтилцинков к циклогексанону и циклогептенону в присутствии лигандов **95-97**.

№	Лиганд	Субстрат	R	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	95	циклогексанон	Et	96	56
2	96	циклогексанон	Et	93	46
3	97	циклогексанон	Et	94	80
4	95	циклогексанон	Me	91	82
5	97	циклогексанон	Me	67	48
6	95	циклогептенон	Me	89	82

Изучение присоединения диалкилцинков к ациклическим енонам проводилось на примере халкона (схема 25).

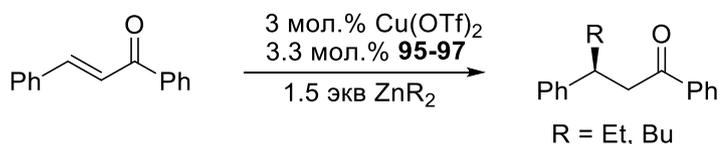


Схема 25. Cu-катализируемое присоединение диэтил- и дибутилцинков к халкону в присутствии хиральных лигандов **95-97**.

Реакции проводились в смеси толуол/дихлорметан (4/1) в интервале температур -30 – -15 °С в течение 3 часов в присутствии 3.3 мол. % соответствующих лигандов **95-97** и 3 мол. % Cu(OTf)₂ в качестве источника меди (II). Соотношение энантиомеров продуктов присоединения определялось с помощью хиральной ВЭЖХ.

В случае присоединения диэтилцинка к халкону наилучшие показатели энантиоселективности обеспечивает C₂-симметричный лиганд **95** с биспидиновым каркасом (*ee* 78%). Тем не менее, его несимметричный окса-аналог **97** демонстрирует схожий результат (*ee* 74%). Наилучшую энантиоселективность присоединения дибутилцинка обеспечивает лиганд **97** (*ee* 82% для лиганда **97** против *ee* 60% для лигандов **95** и **96**) (таблица 5). Во всех случаях в продуктах преобладает *S*-энантиомер.

Таблица 4. Выходы и значения *ee* продуктов реакций присоединения диэтил- и дибутилцинков к халкону в присутствии хиральных лигандов **95-97**.

№	Лиганд	R	T, °C	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	95	Et	-15	98	78
2	96	Et	-15	98	58
3	97	Et	-15	97	74
4	95	Bu	-30	99	60
5	96	Bu	-30	97	60
6	97	Bu	-30	97	82

Авторы заключают, что, исходя из полученных результатов, невозможно выявить четкие закономерности при использовании каждого из трех (**95-97**) лигандов. Более того, предполагается, что под конкретный набор реагентов и субстратов реакции присоединения необходима тонкая подстройка структуры лиганда, включая как выбор подходящего бициклического каркаса, так и наличие одного или двух стереонаправляющих бинафтольных фрагмента.

Авторами подчеркивается, что во всех реакциях в присутствии бициклических лигандов **95-97**, как с циклическими, так и с ациклическими енонами, диалкилцинковый реагент атакует β -атом углерода C=C связи исключительно с *Re*-стороны (по отношению к β -атому углерода), что принципиально отличает их от фосфорамидитных лигандов разработанных в работе [209], где сторона атаки может меняться. Такое свойство может объясняться первоначальной преорганизацией реагентов и лиганда в переходном состоянии за счет стерического влияния бициклического каркаса лиганда, в то время как должная стереоселективность обеспечивается тонкой настройкой структуры.

Возможность использования полученных хиральных бициклических фосфорамидитов **95-97** в качестве эффективных лигандов в других асимметрических реакциях была успешно продемонстрирована на примере Rh-катализируемого энантиоселективного гидрирования α,β -ненасыщенных сложных эфиров. В качестве субстратов гидрирования авторами были взяты диметилитаконат и метилацетамидоакрилат (схема 26).

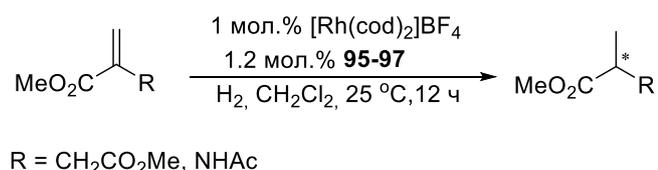


Схема 26. Rh-катализируемое гидрирование диметилитаконата и метилацетамидоакрилата в присутствии хиральных фосфорамидитных лигандов **95-97**.

Из результатов, приведенных в таблице 6, видно, что при восстановлении диметилитаконата наилучшие результаты были получены в присутствии C_2 -симметричного лиганда **96** (*ee* 90%) (таблица 6, строки 2, 4). Восстановление метилацетамидакрилата в присутствии лиганда **96** так же сопровождается высокой энантиоселективностью (*ee* до 86%) (таблица 6, строки 5, 6). Стоит отметить, что энантиоселективность в этом случае зависит от давления водорода.

Таблица 5. Конверсия реакции и значения *ee* продуктов Rh-катализируемого гидрирования диметилитаконата и метилацетамидакрилата в присутствии хиральных лигандов **95-97**.

№	Лиганд	R	$p(H_2)$, бар	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
1	95	CH ₂ CO ₂ Me	1,3	>99	54
2	96	CH ₂ CO ₂ Me	1,3	>99	90
3	97	CH ₂ CO ₂ Me	1,3	5	78
4	96	CH ₂ CO ₂ Me	20	>99	90
5	96	NHAc	1,3	98	80
6	96	NHAc	20	97	86

Идея тонкой подстройки структуры лиганда для обеспечения высокой стереоселективности реакции сопряженного Cu-катализируемого присоединения алкилцинков к енонам была позже реализована в работах [210,211]. В работах [210,211] авторами предложен быстрый и эффективный подход к оптимизации структуры лигандов, основанный на принципах комбинаторного синтеза. Данный метод заключается в синтезе широкой библиотеки лигандов, закрепленных на полимерной подложке, с последующей проверкой их эффективности в каталитической реакции. В основу библиотеки легло три структурных типа каркаса: биспидиновый каркас, несущий фосфорамидитный фрагмент и заместитель, влияющий на каталитические свойства, при втором атоме азота (**98**); гетеро-биспидиновый (X = O, S, C) (**99-101**) и пиперидиновый каркасы (**102**), несущие только фосфорамидитный фрагмент (рис. 34).

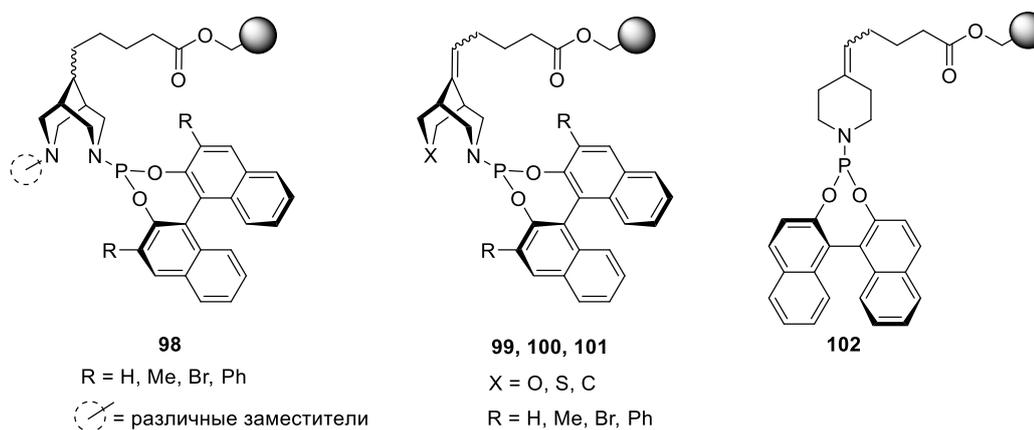


Рисунок 34. Типы структур хиральных лигандов (**98-102**), закрепленных на полимерной подложке, полученные методами комбинаторного синтеза для использования в реакциях сопряженного Cu-катализируемого присоединения алкилцинков к енонам.

В качестве варьируемых заместителей при втором атоме азота для биспидиновой системы **98** был использован широкий ряд различных по природе фрагментов (алифатические и ароматические ацильные, мочевиные и тиомочевиные фрагменты, сульфонамиды, перметилированные амины, фосфоросодержащие группы).

Изменение структуры фосфорамидитного фрагмента осуществлялось введением различных заместителей (H, Me, Br, Ph) в *орто*-положение бинафтильных групп.

Закрепление лиганда на твердой полимерной подложке осуществлялось путем функционализации 9-го положения бициклического каркаса, расположенном в противоположной стороне молекулы по отношению к каталитически активному центру металлокомплекса, что позволяет свести к минимуму влияние на стереоселективность протекания каталитической реакции. В качестве полимерной матрицы использовался гидроксиметилполистирол.

В качестве модельной реакции авторами была выбрана реакция сопряженного Cu-катализируемого присоединения диэтилцинка к циклогексенону (схема 27):

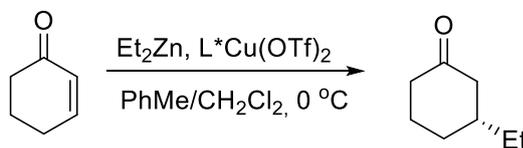


Схема 27. Модельная реакция Cu-катализируемого присоединения диэтилцинка к циклогексенону для оценки эффективности ряда лигандов **98-102**.

Скрининг синтезированных на твердой подложке лигандов на предмет выявления кандидатов, проявляющих наибольшую каталитическую активность и обеспечивающих наивысшую стереоселективность присоединения, проводился в два этапа. На первом этапе проверялись лиганды на основе диаминоного биспидинового каркаса **98** с немодифицированным бинафтольным фосфорамидитным фрагментом и варьированием исключительно фрагментов при

втором атоме азота для определения подходящих заместителей. Таким образом, в первом этапе испытаний было выбрано 4 лиганда **98a-d**, обеспечивающих *ee* каталитической реакции в диапазоне от 38 до 56% (рис. 35):

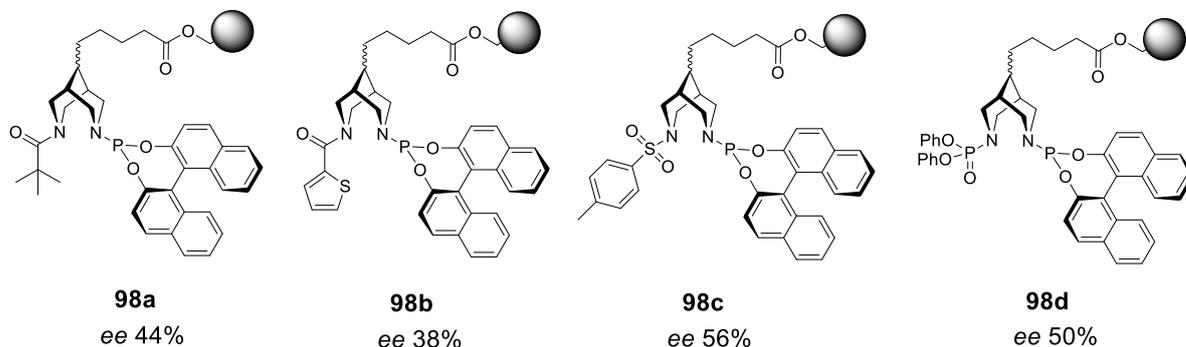


Рисунок 35. Структуры лигандов **98a-d**, обеспечивающих наилучшую стереоселективность присоединения диэтилцинка к циклогексенону в первом этапе отбора.

На втором этапе испытаний была проведена оптимизация структуры лигандов **98a-d**, показавших наилучшие результаты в первом этапе (рис. 35), путем введения различных заместителей в бинафтольный фрагмент; также на этом этапе были изучены каталитические свойства лигандов на основе гетероатомных биспидиновых каркасов **99-101** и пиперидина **102**. По итогам второго этапа испытаний авторами было показано, что введение метильной группы в *орто*-положение бинафтольного фрагмента пивалоиламида **98a** приводит к улучшению каталитических характеристик лиганда (увеличение *ee* с 44% до 67% - наилучший показатель среди лигандов изучаемых в работе). Введение вместо метильной группы брома или фенила приводит к снижению стереоселективности. Аналогичная тенденция наблюдается при введении метила в *орто*-положение бинафтольного фрагмента тиофеноиламида **98b** (увеличение *ee* с 38% до 54%); введение брома или фенильной группы так же приводит к снижению стереоселективности. Для толуол-сульфонамида **98c** и дифенилфосфориламида **98d** – обратная тенденция: введение метильных групп в бинафтольные фрагменты, наоборот, приводит к ощутимому снижению значений *ee*. Ни один из лигандов на основе гетероатомных биспидиновых аналогов **99-101** и пиперидинового цикла **102** в ходе испытаний не продемонстрировал показатели *ee* выше, чем у наиболее эффективных лигандов на основе классического биспидинового каркаса **98**.

Полученные в ходе испытаний результаты показывают, что оба заместителя при биспидиновом каркасе оказывают кооперативный эффект. При этом, как отмечают авторы, эти эффекты не являются аддитивными в каждой из комбинаций, описанных в работе, биспидиновых систем. Другими словами, положительный эффект заместителя, полученный путем варьирования структуры лиганда при одном атоме, но сохранении второго заместителя неизменным, далеко не всегда остается таковым при изменении структуры второго заместителя.

Путем оптимизации структуры лиганда с помощью комбинаторного подхода были получены следующие наиболее эффективные лиганды (рис. 36):

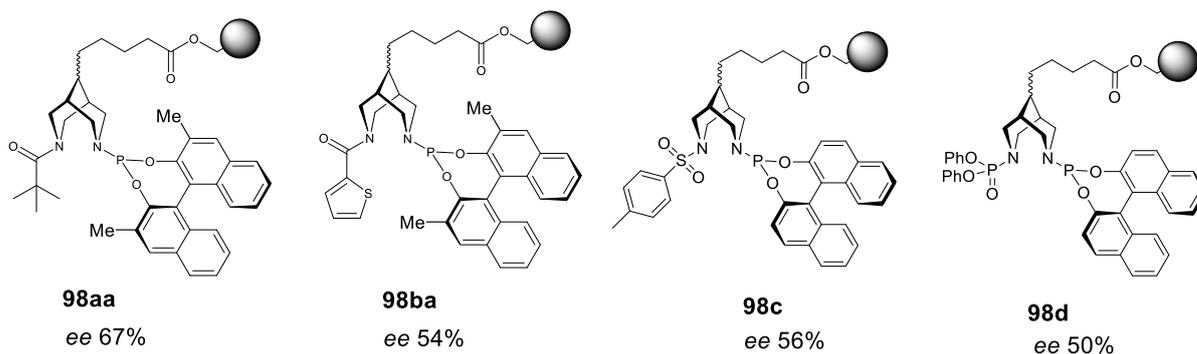


Рисунок 36. Наиболее эффективные хиральные лиганды **98aa**, **98ba**, **98c**, **98d** в реакции Cu-катализируемого присоединения диэтилцинка к циклогексенону, полученные методом комбинаторного синтеза.

Авторы работы подчеркивают, что, если следовать «позиционному скринингу» [212–218] лигандов, при котором оптимизация структуры проводится независимо и последовательно с выявлением лучшего кандидата (а не нескольких сразу, как в данной работе) – наиболее каталитически эффективный лиганд **98aa** не был бы обнаружен. Таким образом, комбинаторный подход является эффективным инструментом в разработке катализаторов, а «позиционный скрининг» должен использоваться с особым вниманием.

Ключевым требованием к твердофазному способу (solid-phase development) оптимизации структуры катализаторов – результаты, полученные с использованием иммобилизованных катализаторов, должны быть близки, а в идеальном случае – совпадать с результатами, полученными с их растворимыми формами.

Для верификации твердофазного подхода к получению эффективных катализаторов, авторами были синтезированы растворимые аналоги закрепленных на полимерной подложке эффективных лигандов **98aa**, **98ba**, **98c**, **98d** и испытаны в реакции стереоселективного сопряженного Cu-катализируемого присоединения диэтилцинка к циклогексенону. Показано, что во всех случаях, результаты, полученные при гомогенном катализе очень близки к значениям *ee* полученным при гетерогенном катализе, а также сохраняются тенденции влияния структуры лиганда на значения *ee*.

Таким образом, авторами разработан метод, позволяющий быстро и эффективно оптимизировать структуру лиганда под конкретную каталитическую реакцию, а также впервые проведена реакция энантиоселективного Cu-катализируемого сопряженного присоединения в присутствии лигандов на полимерной подложке.

Позже, в 2003 году, была опубликована работа [219], в которой было продемонстрировано применение биспидиновых лигандов (рис. 37), содержащих фрагменты хиральных

аминоспиртов, как в растворимой форме **99a,b**, так и в виде иммобилизованных на полимерной матрице **100a,b** в асимметрической реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. В качестве полимерной матрицы, как и в работах [210,211], был использован хлорметилполистирол (смола Меррифилда). Необходимые аминоспиртовые фрагменты вводились с помощью соответствующих хиральных эпоксидов с их последующим раскрытием.

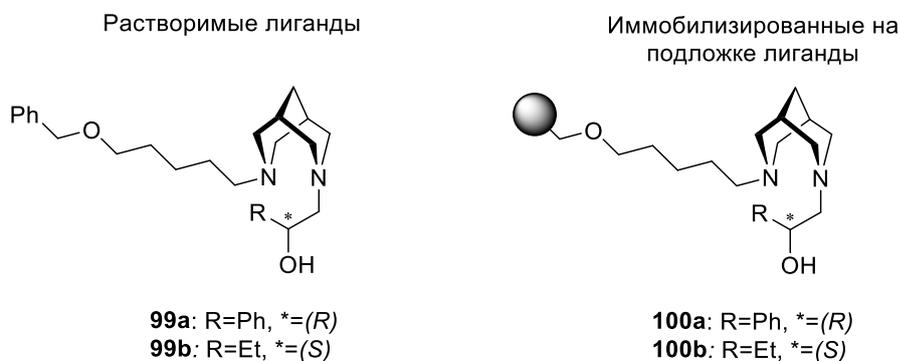


Рисунок 37. Растворимые и иммобилизованные на полимерной подложке хиральные лиганды **99a,b** и **100a,b**.

Каталитическая активность лигандов **99a,b** и **100a,b** была исследована в реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду. Реакции проводились в толуоле при 0 °С в присутствии 10 мол. % лигандов **99a,b** и **100a,b** и двух эквивалентов диэтилцинка (схема 28).

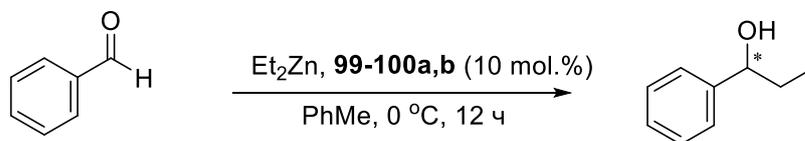


Схема 28. Реакция присоединения диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии хиральных лигандов **99a,b** и **100a,b**.

Наилучшие показатели энантиоселективности были достигнуты при проведении реакции в присутствии растворимого лиганда **99a** (*ee* 96%, с образованием *R*-изомера). В то же время с растворимым лигандом **99b** наблюдалось сильное снижение *ee* – до 35% (таблица 7). Такая разница в значениях *ee* подчеркивает необходимость наличия объемных групп при стереоцентре лиганда для обеспечения высокой энантиоселективности протекания реакции. Использование иммобилизованных на полимерной матрице аналогов **100a,b** приводит к резкому снижению энантиоселективности реакции (таблица 7, строки 3 и 4). Тем не менее, для всех лигандов **99-100a,b** реакция протекает с высокими выходами, что демонстрирует высокую активность обоих типов лигандов (растворимых/иммобилизованных), что говорит о способности лигандов к хелатированию даже в иммобилизованном виде. Авторы также подчеркивают, что в проведенных экспериментах конфигурация, образующегося вторичного спирта, совпадает с конфигурацией аминоспиртового лиганда – это согласуется с моделью, предложенной в работах

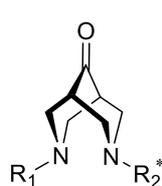
[200,201]: (*R*)-аминоспирты приводят к (*R*)-продукту. Такая закономерность была подтверждена и для иммобилизованных лигандов.

Таблица 6. Выходы, значения *ee* и конфигурация продуктов, образующихся в реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии лигандов **99-100a,b**.

№	Лиганд	Выход, %	<i>ee</i> , %
1	99a	94	96 (<i>R</i>)
2	99b	93	35 (<i>S</i>)
3	100a	95	25 (<i>R</i>)
4	100b	95	5 (<i>S</i>)

Основным преимуществом иммобилизованных лигандов являются легкость их удаления из продуктов реакции и возможность повторного использования без потери каталитической активности [220].

В 2006 году была опубликована работа [221], в которой были изучены новые диаминовые **101a-d** и аминок-амидные **101e-m** лиганды (рис. 38) на основе биспидин-9-онов для каталитического присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам. Авторами была синтезирована библиотека из 13 новых биспидиновых лигандов **101a-m** (рис. 38) путем одностадийных синтезов из коммерчески доступных реагентов. Некоторые из синтезированных лигандов были иммобилизованы на полимерной матрице для изучения гетерогенного катализа. Также, в целях изучения влияния основности лигандов на их каталитическую активность к одному из двух атомов азота были закреплены амидные (**101g, 101j, 101m**), карбаматные (**101e, 101h, 101k**) или сульфонамидные (**101f, 101i, 101l**) фрагменты.



101a R ₁ =H	R ₂ =(<i>R</i>)-фенилэтил	101h R ₁ =Boc	R ₂ =(<i>S</i>)-1-нафтилэтил
101b R ₁ =H	R ₂ =(<i>S</i>)-циклогексилэтил	101i R ₁ =Ts	R ₂ =(<i>S</i>)-1-нафтилэтил
101c R ₁ =Me	R ₂ =(<i>R</i>)-фенилэтил	101j R ₁ =PhCH ₂ CO	R ₂ =(<i>S</i>)-1-нафтилэтил
101d R ₁ =Me	R ₂ =(<i>S</i>)-1-нафтилэтил	101k R ₁ =Boc	R ₂ =(<i>S</i>)-циклогексилэтил
101e R ₁ =Boc	R ₂ =(<i>R</i>)-фенилэтил	101l R ₁ =Ts	R ₂ =(<i>S</i>)-циклогексилэтил
101f R ₁ =Ts	R ₂ =(<i>R</i>)-фенилэтил	101m R ₁ =PhCH ₂ CO	R ₂ =(<i>S</i>)-циклогексилэтил
101g R ₁ =PhCH ₂ CO	R ₂ =(<i>R</i>)-фенилэтил		

Рисунок 38. Диамины **101a-d** и аминок-амиды **101e-m** на основе биспидин-9-она в качестве лигандов для каталитического присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам.

Важно отметить, что на примере соединения **101e** авторами была показана исключительная инертность карбонильной группы в 9-м положении биспидинового лиганда в присутствии избытка диэтилцинка. Это позволяет исключить стадию восстановления кето-группы биспидина, сократив тем самым синтетическую цепочку получения лигандов; кроме того, сохраняется возможность иммобилизации лиганда через 9-е положение биспидинового каркаса.

Каталитическая активность лигандов **101a-m** оценивалась в реакциях присоединения диэтилцинка к бензальдегиду и 2-нафтальдегиду (схема 29). Реакции проводились в безводном толуоле в атмосфере аргона в присутствии двух эквивалентов диэтилцинка и 10 мольных% лиганда в течение 24 часов при 0 °С.

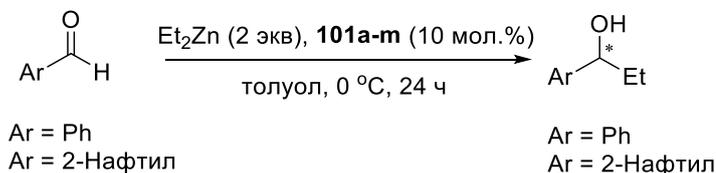


Схема 29. Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду и 2-нафтальдегиду в присутствии хиральных лигандов **101a-m**.

Было показано, что диаминные лиганды **101a-d** практически не проявляют активности (выходы 4–16%, *ee* 0%), в то время как аминокамидные лиганды **101e-m** катализируют реакции с выходами продукта от 80% до количественных со значениями *ee* до 63% (для лиганда **101j**). Такая разница в каталитических свойствах предположительно связана со слишком высокой основностью диаминных лигандов **101a-d** и их сильной координацией с атомом цинка, что снижает его способность к активации карбонильной группы. Кроме того, отмечается, что более высокие значения *ee* достигаются с лигандами **101e-j**, содержащими хиральные фенильные и 1-нафтильные заместители, предположительно за счет наличия π -стэкинга с ароматическими альдегидами.

Для изучения каталитических свойств иммобилизованных лигандов 9-кетобиспидины **101a** и **101b** были закреплены на по-разному функционализированных сшитых полистиролах с образованием ряда иммобилизованных лигандов **102-104a,b** (рис. 39).

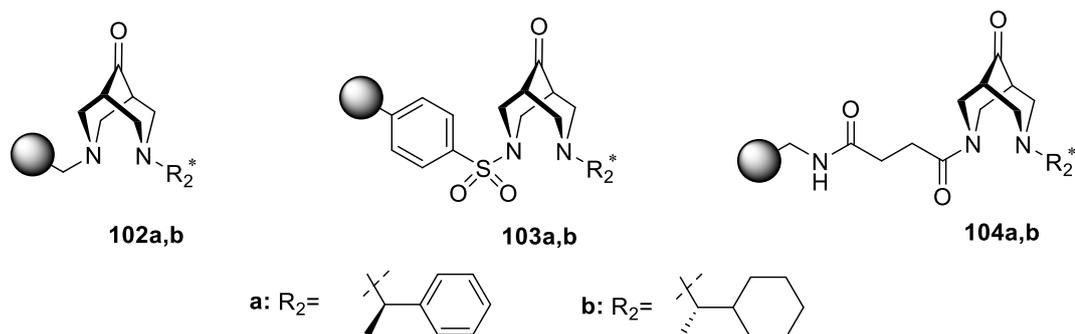


Рисунок 39. Ряд иммобилизованных лигандов **102-104a,b** на различных функционализированных полистиролах для изучения каталитической активности в реакциях присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам.

Активность полученных лигандов была изучена так же на примере реакции каталитического присоединения диэтилцинка к бензальдегиду и 1-нафтальдегиду в упомянутых выше условиях (схема 30). Выходы реакций варьировались в пределах 80 – 89%, а значения *ee* оказались немного сниженными (26 – 54%) по сравнению с растворимыми аналогами **101a,b**, за

исключением лигандов **102a,b** – для них результаты оказались неудовлетворительными: выходы 0 – 5%, а продукт образуется в виде рацемата.

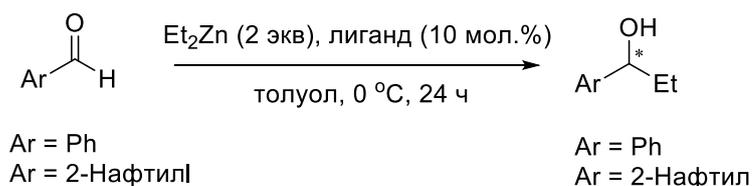


Схема 30. Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду и 1-нафталальдегиду в присутствии иммобилизованных лигандов **102-104a,b**.

В дополнение, полученные растворимые лиганды **101a-m** были испытаны в реакции 1,4-присоединения диэтилцинка к халкону в присутствии Ni(acac)₂ (схема 31).

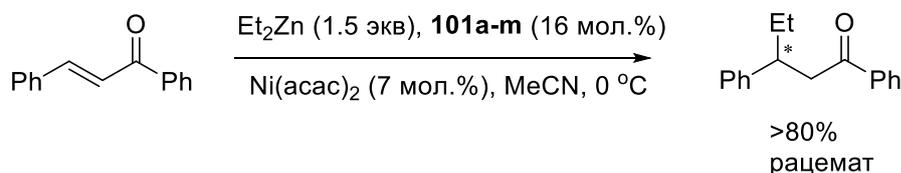


Схема 31. Ni-катализируемое присоединение диэтилцинка к халкону в присутствии лигандов **101a-m**.

В присутствии всех испытанных лигандов (**101a-m**) продукт присоединения образовывался с хорошими выходами (>80%), однако стереоселективность отсутствовала.

В работе [222], опубликованной в 2012 году, был синтезирован ряд новых хиральных тридентатных лигандов **105a,b**, **106a-d**, **107a,b**, содержащих биспидиновый каркас, из соответствующих N-алкил биспидинов и хиральных амино- или гидроксикислот (рис. 40).

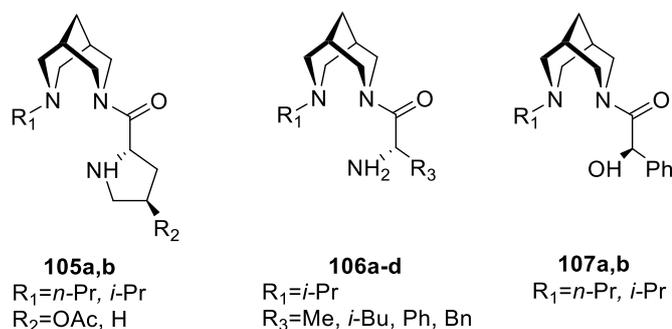


Рисунок 40. Хиральные тридентатные лиганды **105a,b**, **106a-d**, **107a,b**.

Эффективность лигандов **105a,b**, **106a-d**, **107a,b** была оценена в реакции стереоселективного присоединения диэтилцинка к бензальдегиду (схема 32). Было показано, что лиганды **107a,b**, имеющие свободные гидроксильные группы, превосходят по своей активности лиганды с аминогруппами (**105a,b** и **106a-d**) – ee 81-87% против 50-67% соответственно.

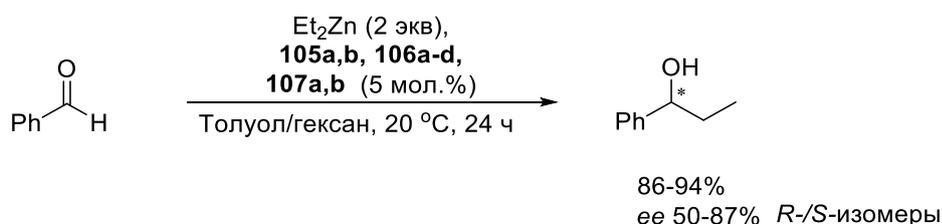


Схема 32. Присоединение диэтилцинка к бензальдегиду в присутствии лигандов **105a,b, 106a-d, 107a,b**.

Наиболее эффективным лигандом оказался лиганд **107b** с изопропильным заместителем при втором атоме азота (выход реакции присоединения 94%, *ee* 87%).

Лиганд **107b** затем был использован в реакциях присоединения диэтилцинка к альдегидам различной природы, в том числе алифатическим (схема 33).

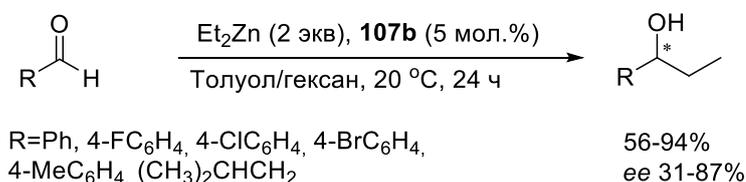


Схема 33. Присоединение диэтилцинка к альдегидам различной природы в присутствии хирального лиганда **107b**.

Выходы варьировались в пределах 56 – 94%, а значения *ee* в пределах 31 – 87%. Авторы отмечают, что, как на выход реакции, так и на её стереоселективность электронные свойства заместителей (Me, Br, Cl, F) в фенильном фрагменте не влияют. В случае присоединения к алифатическому субстрату, в данном случае изовалерьяновому альдегиду, выходы реакции и значения *ee* резко падают (56%, *ee* 31%). Однако, присоединение диэтилцинка к алифатическим альдегидам часто сопровождается снижением выходов реакции и стереоселективности [223].

2.3. Заключение

Таким образом, широкий спектр биологической активности позволяет отнести биспидины к привилегированным структурам в медицинской химии. Для биспидинов были выявлены свойства блокаторов ионных каналов, агонистов/антагонистов различных групп рецепторов, антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, антитромботических препаратов, ингибиторов сериновых протеаз, противоопухолевых средств и лигандов для радиофармацевтики. Причем, стоит отметить, что противовирусные свойства биспидинов на данный момент все еще малоизучены, хотя, разразившаяся в 2020 году пандемия COVID-19 подчеркивает важность противовирусных препаратов и сделала еще более актуальным их разработку.

Большие возможности функционализации биспидинового каркаса позволяют влиять на его жесткость и вводить необходимые пространственные затруднения для подхода реагентов.

Варьируя, таким образом, заместители в биспидиновом каркасе, можно получать лиганды металлокомплексных катализаторов с заданными свойствами или органокатализаторы для требуемых каталитических процессов. Особенно это актуально для разработки катализаторов хорошо изученных фундаментальных реакций органической химии, например, образования C-C связей, в результате которых потенциально могут образовываться оптически активные соединения.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ⁵

3.1. Синтез и анализ данных противовирусной активности симметричных N,N' - и несимметричных N -замещенных биспидинов

3.1.1. Синтез симметричных N,N' -замещенных биспидинов и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2⁶

Борьба с вирусными заболеваниями составляют одну из ключевых задач, решаемых биологами, химиками, медиками в области борьбы с инфекционными заболеваниями. Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, вспыхнула в китайском городе Ухань в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. Для борьбы с вирусными заболеваниями человека существует несколько направлений. Первое – это профилактика заболевания, которая включает в себя предотвращение распространения вируса или предварительную вакцинацию (успешно применяется в случае некоторых вирусных инфекций, например оспы). 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 [224]. Применение противовирусных препаратов на ранней стадии развития заболевания позволяет существенно снизить вирусную нагрузку на организм и развитие осложнений, вызванных инфекционным заболеванием. 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. Стоит отметить, что фармацевтическая компания Pfizer представила свой пероральный препарат Нирматрелвир (PF-07321332) в качестве ингибитора протеазы 3CL, который в данный момент проходит клинические испытания [225].

Каждый из этапов жизненного цикла вируса может служить потенциальной мишенью для лекарственной терапии [226]. Папаин-подобная (PLpro) и 3-химотрипсин-подобная (3CLpro) протеазы, то есть, ферменты, гидролизующие амидную связь в полипептидной цепи в строго

⁵ В данном разделе независимая нумерация рисунков, схем и соединений.

⁶ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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 Med. Chem. Lett.* — 2022. — V. 13. — № 1. — P. 140 – 147 (Личный вклад составляет не менее половины).

определенном месте, – основные протеазы, необходимые для вирусной репликации; их функция заключается в расщеплении двух вирусных полипротеинов (1A и 1AB) на функциональные компоненты. Благодаря небольшому размеру, наряду с высокой гомологией с аналогичными белками коронавируса, вызывающих атипичные пневмонии SARS и MERS, основная вирусная протеаза SARS-CoV-2 является наиболее изученной мишенью для потенциальных противовирусных препаратов. Основная протеаза расщепляет полипротеин 1AB по 11 специфическим сайтам. Последовательность распознавания сайта в большинстве случаев состоит из участка цепи (Leu-Gln)-(Ser-Ala-Gly), в котором происходит расщепление связи между глутамином и серином. Среди ферментов человека не известны протеазы с такой же специфичностью расщепления, что может свидетельствовать о вероятной малой токсичности потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2. Таким образом, поиск соединений, ингибирующих работу основной протеазы, является одним из основных направлений в области разработки противовирусных препаратов против SARS-CoV-2 [227].

В настоящее время опубликован ряд работ, посвященных поиску эффективных ингибиторов основной протеазы, среди которых особого внимания заслуживает класс соединений, относящихся к пептидомиметикам [228]. Наибольшее количество работ по изучению возможных ингибиторов посвящено молекулам, способным ковалентно связывать SH-группу каталитического аминокислотного остатка Cys145 протеазы [228–235]. Механизмы такого ковалентного связывания в большинстве случаев представлены сопряженным присоединением по Михаэлю к сопряженной C=C связи или нуклеофильным присоединением к карбонильной C=O группе. Кроме того, рассматривается возможность нековалентного ингибирования каталитической функции вирусных протеаз малыми молекулами [236–238]. В этом случае блокируется активный сайт фермента, что препятствует его взаимодействию с субстратом [239]. Значительное число публикаций посвящено исключительно молекулярному моделированию известных соединений природного и синтетического происхождения против основных протеаз с целью поиска эффективных агентов, например [240–244].

Как уже отмечалось ранее в литературном обзоре, каркас 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина) относится к так называемым "привилегированным структурам" в медицинской химии [27], что объясняется широким и разнообразным спектром биологической активности. Ключевыми особенностями биспидинов, позволяющими их производным столь широко применяться в медицинской химии и фармакологии, являются: (1) возможность селективной и независимой функционализации по обоим атомам азота [245] ; (2) контролируемое конформационное поведение бициклического ядра [94] ; (3) выраженные хелатирующие свойства [93].

Противовирусная активность биспидинов изучалась только в отношении вирусов японского энцефалита и лихорадки Западного Нила на примере симметричных производных, действующих в качестве ингибиторов [86]. Тем не менее, 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.

Таким образом, учитывая имеющиеся литературные данные и наработки в лаборатории на первом этапе работы было предложено провести подробное изучение ингибирования основной вирусной протеазы (3CLpro) производными 1,5-диметилбиспидин-9-она и 1,5-диметилбиспидина [246]. Исследование включало создание фармакофорной модели активного сайта фермента, дизайн и синтез потенциальных ингибиторов, разработку тест-системы, тестирование биологической активности, компьютерное моделирование полученных результатов и изучение взаимосвязи между структурой описанных веществ и проявляемой биологической активностью. Безусловно, все поставленные задачи не могли бы быть решены без привлечения специалистов в области медицинской химии, биохимии, компьютерного моделирования – этот фрагмент диссертационной работы проводился совместно с учеными НИОХ СО РАН, Алтайского государственного университета и ГНЦ ВБ «Вектор» в рамках проекта РФФИ «Вирусы».

Первоначально была создана фармакофорная модель потенциальных ингибиторов основной протеазы SARS-CoV-2 на основе анализа базы данных Protein Data Bank (PDB) (рис. 1, [246]). Для расчетов были использованы PCA-модели основной протеазы SARS-CoV-2, сокристаллизованной с ковалентными [228,229,249,250,230–235,247,248] и нековалентными ингибиторами [236–238,251,252].

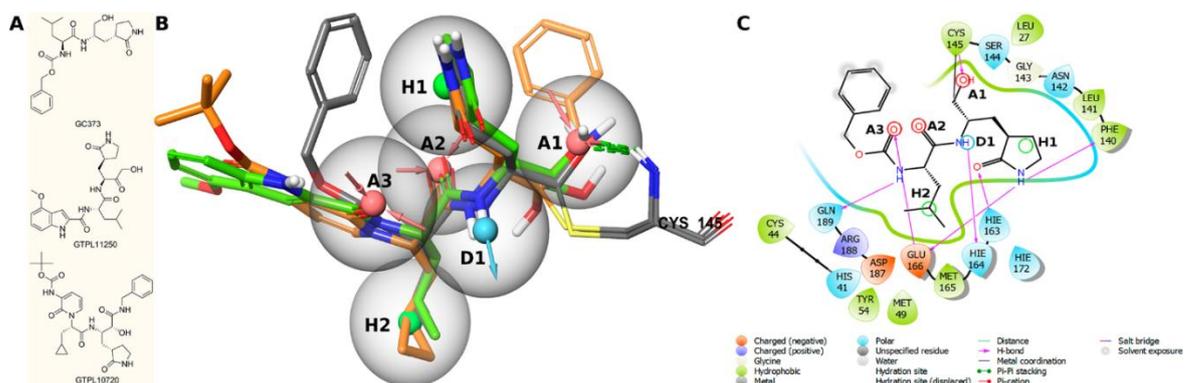


Рисунок 1. (А) Примеры ингибиторов основной вирусной протеазы SARS-CoV-2: GC373 [230] (6WTK); GTP11250 [231] (6XHM); и GTP110720 [233] (6Y2G). Фармакофорная модель ковалентного взаимодействия с Cys145: (В) GC373 – серая структура; GTP11250 – зеленая структура; и GTP110720 – оранжевая структура. Акцепторы отмечены красными стрелками, доноры – голубыми, гидрофобные центры – зелеными сферами. (С) Двумерная модель с использованием GC373 в качестве примера.

Анализ опубликованных в литературе структур ковалентных ингибиторов основных протеаз [228–235] показал высокую степень сходства в их строении. Все ингибиторы имеют в своей активированную карбонильную группу, взаимодействующую с SH-группой каталитического аминокислотного остатка (каталитического сайта) Cys145. При образовании связи C-S атом кислорода карбонильной группы превращается в гидроксильную, образующую дополнительную водородную связь с Cys145. Получаемый фармакофор состоит из шести фармакофорных центров: трех акцепторов электронной плотности (A1, A2, A3), одного донора электронной плотности (D1) и двух гидрофобных центров (H1, H2) (рис. 1). Предположительно, основным компонентом структуры, которая отвечает за взаимодействие ковалентного ингибитора с активным сайтом фермента, должен являться набор акцепторов электронной плотности, среди которых A1 – центр связывания SH (Cys145), а остальные обеспечивают позиционирование молекулы в сайте связывания за счет образования водородных связей. Дополнительную стабилизацию обеспечивают два гидрофобных центра и донор электронной плотности.

С привлечением полученной модели был проведен анализ потенциально активных соединений среди ряда *N,N'*-дизамещенных биспидинов **1** – **4** (рис. 2). Были исследованы незамещенный биспидинон (**1**), несколько биспидин-9-онов с различными амидными заместителями у атомов азота (**2a-i**), амиды, в которых отсутствует кето-группа в положении 9 (**3a,b**), и ряд аминов на основе биспидин-9-она (**4a-e**) (рис. 2).

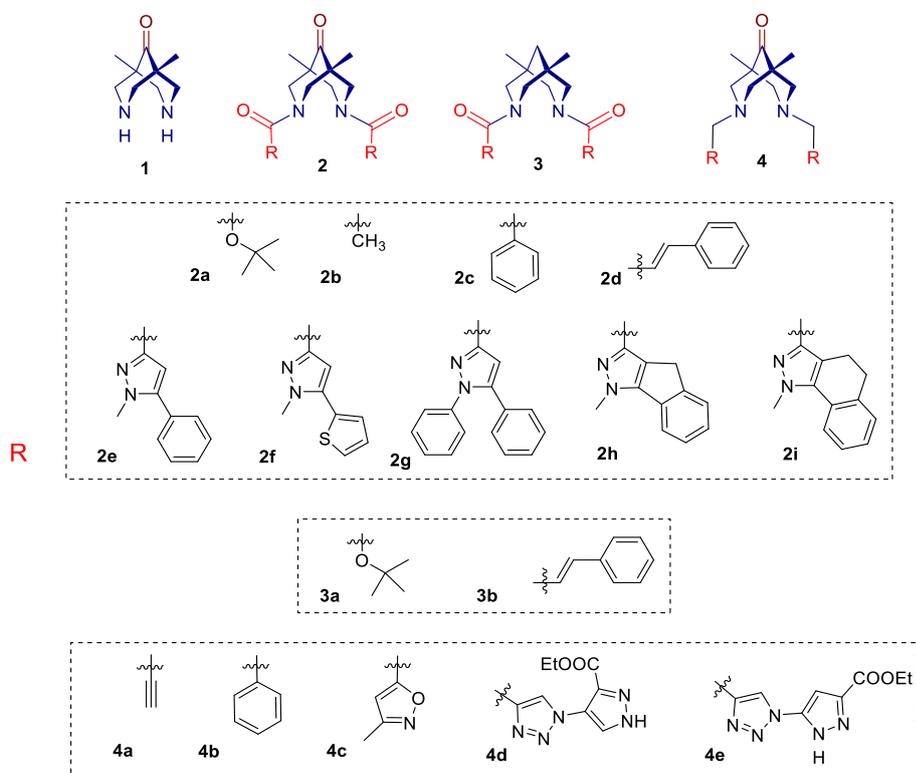


Рисунок 2. Структуры биспидинона **1**, симметричных амидов биспидин-9-она **2a-i**, биспидина **3a,b** и аминов биспидин-9-она **4a-e**.

Выбор карбонилсодержащих соединений был обусловлен идеей исследовать электрофильную природу этой группы, способную к взаимодействию с SH-группой Cys145 активного сайта фермента. Выбор типа структуры - амин или амид - и заместителей при атомах азота был осложнен отсутствием данных по изучению биспидинов в качестве ингибиторов основной вирусной протеазы. По этой причине при выборе заместителей были использованы литературные данные по ингибированию сериновых протеаз [88,253] и учтены результаты полученной нами фармакофорной модели (рис. 3). Для изучения связи "структура-активность" для ряда соединений с одинаковым каркасом, а также для сравнения влияния структуры биспидина на активность была предпринята попытка варьировать заместители при атомах азота биспидина в достаточно широком диапазоне. Симметрично N,N' -дизамещенные биспидины были выбраны в соответствии с литературными данными о противовирусной активности подобных симметричных производных [86].

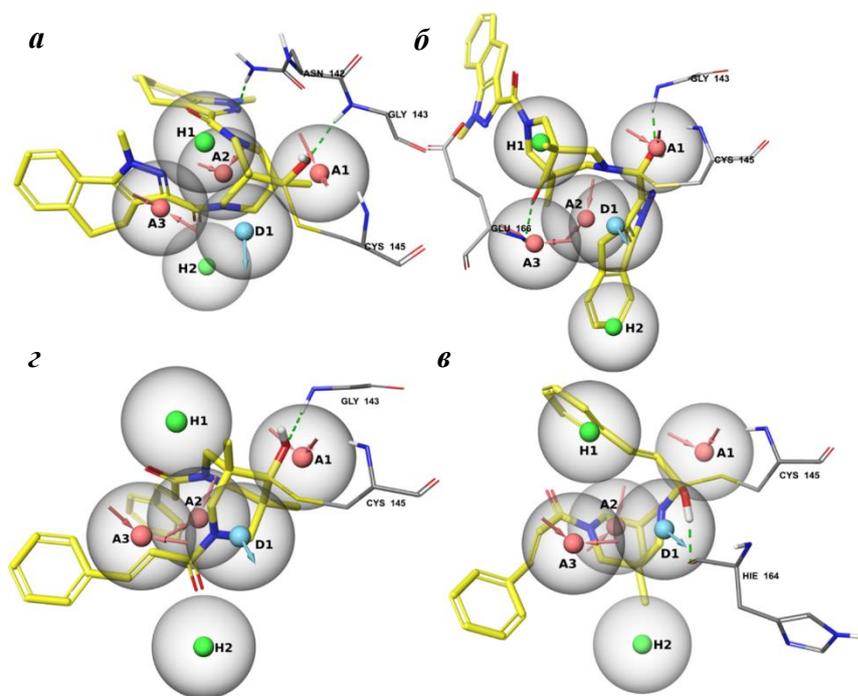


Рисунок 3. Трехмерные суперпозиции фармакофорной модели ковалентного связывания и конформаций новых биспидиновых производных, полученные в результате ковалентного докинга: (а) – **2h**, (б) – **2i**, (в) – **2d**, (г) – **3b**.

Синтез соединений **1** [254,255], **2b** [254], **4a,d,e** [256] проводился согласно ранее опубликованным методикам.

Соединения **2a**, **2d** были получены в результате раскрытия аминального метиленового мостика 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она (**5**), полученного согласно методике [254], под действием двух эквивалентов Wos_2O или циннамоил хлорида соответственно в двухфазной системе бензол-вода в присутствии NaHCO_3 при комнатной температуре. Соединения **2a** и **2d** были выделены с выходами 80 и 85% соответственно. Соединения **3a** и **3b** были получены

аналогично из 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана (**6**), синтезированного согласно методике [254].
Продукты **3a** и **3b** были выделены с выходами 87 и 58% соответственно (схема 1).

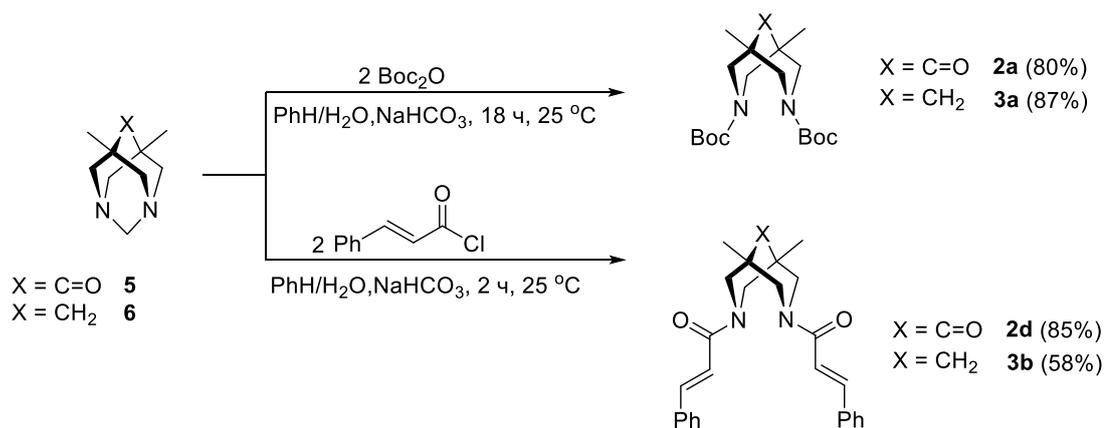


Схема 1. Синтез соединений **2a,d** и **3a,b**.

Для синтеза бис-амидов **2e-i** были последовательно получены сложные эфиры *N*-замещенных пиразол-3-карбоновых кислот **7a-e**, сами кислоты **8a-e** и их хлорангидриды **9a-e** (схема 2).

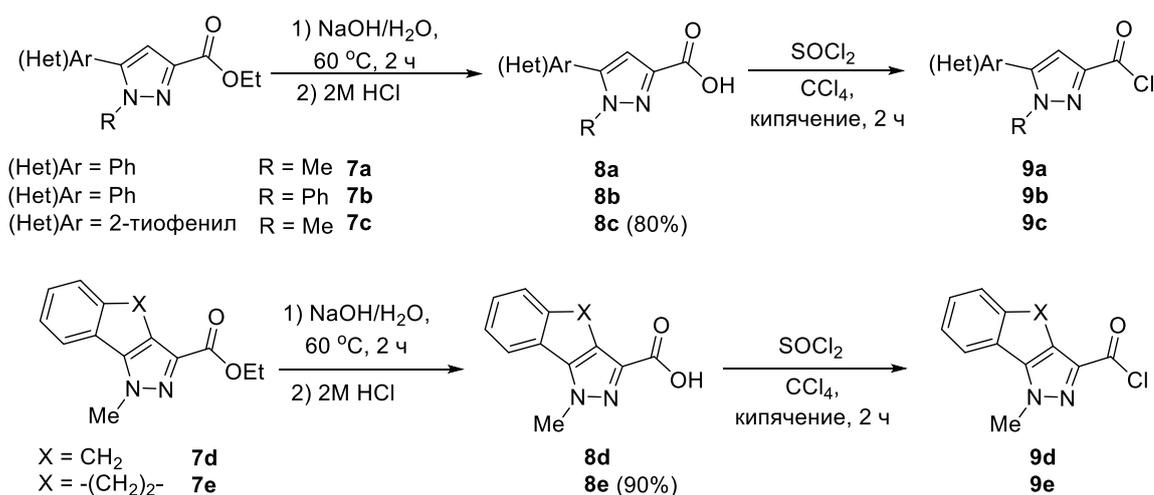


Схема 2. Синтез хлорангидридов *N*-замещенных пиразол-3-карбоновых кислот **9a-e**.

Пиразол-3-карбоновые кислоты **8a,b,d** и сложные эфиры **7a,b,d,e** были получены согласно описанным методикам [257–259]. *N*-Метилзамещенная пиразол-3-карбоновая кислота с дигидробензоиндазольным фрагментом **8e** была получена щелочным гидролизом ее сложного эфира **7e** в присутствии 1,5 эквивалентов NaOH в воде при перемешивании в течение 2 часов и температуре 60 °C с последующим подкислением 2M HCl до получения сильнокислой среды (pH ~1). Кислота **8e** была выделена с выходом 90%.

Для синтеза 1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **8c** были получены этиловые эфиры 1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-3- (7c) и 1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоновых (**11**) кислот конденсацией diketона **10**, полученного согласно [260], с метилгидразином в этаноле при комнатной температуре в течение 12 часов и последующим хроматографическим разделением. Изомеры **7c** и **11** были выделены из смеси с

выходами 82 и 13% соответственно (схема 3). Сложный эфир **7c** затем был подвергнут щелочному гидролизу аналогично эфиру **7e**, в результате чего требуемая кислота **8c** была выделена с выходом 80% (схема 2).

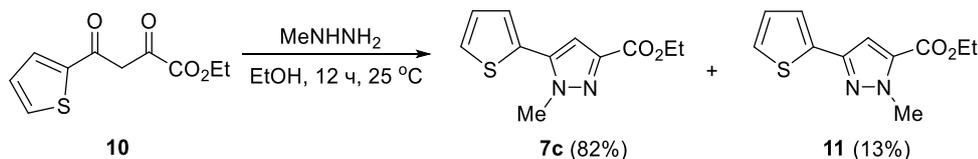


Схема 3. Синтез сложных эфиров **7c** и **11** конденсацией дикетона **10** с метилгидразином.

Хлорангидриды **9a-e** были получены кипячением пиразолкарбоновых кислот **8a-e** в присутствии 3 эквивалентов тионилхлорида в CCl_4 в течение 2 часов и использовались в синтезе без дополнительной очистки и характеристики.

Бис-амид **2c** был получен действием коммерчески доступного бензоилхлорида на 1,5-диметилбиспидин-9-он (**1**) в присутствии эквимолярных количеств триэтиламина в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 4 часов. Симметричные бис-амиды **2e-i** были получены аналогично действием соответствующих хлорангидридов **9a-e** в течение 2-24 часов. Продукты **2c**, **2e-i** были выделены с выходами 61 – 91% (схема 4).

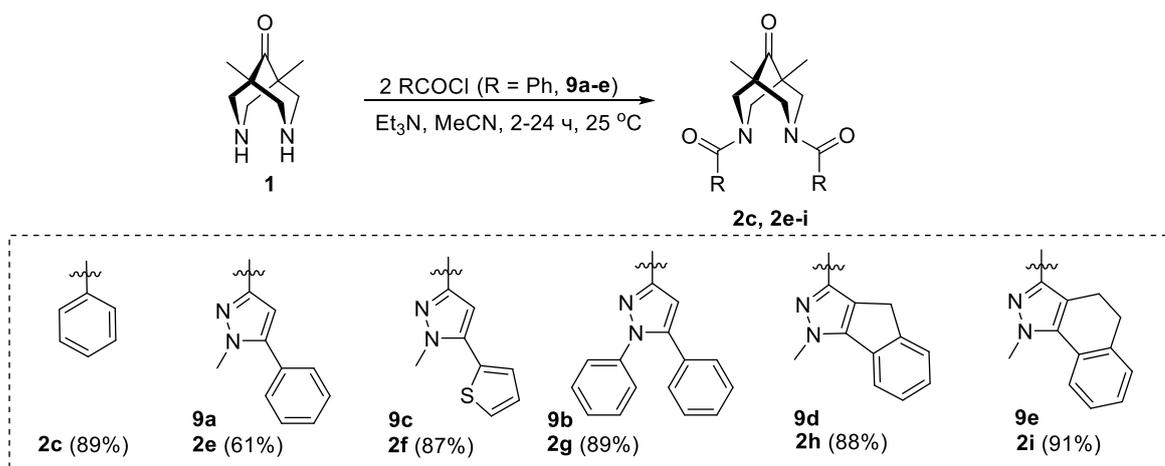


Схема 4. Синтез симметричных бис-амидов на основе биспидин-9-она **2c**, **2e-i**.

Бис-амины **4b** и **4c** были получены алкилированием биспидин-9-она **1** соответствующим галогенпроизводными. Соединение **4b** было получено кипячением биспидинона **1** с 2 эквивалентами бензилбромида в присутствии безводного K_2CO_3 в сухом ДМФА в течение 10 часов. Продукт **4b** был выделен с выходом 75%. Соединение **4c** получали кипячением биспидинона **1** с двумя эквивалентами 5-(хлорометил)-3-метилизоксазола и триэтиламина в сухом ацетонитриле в течение 3 часов. Продукт **4c** был выделен с выходом 81% (схема 5).

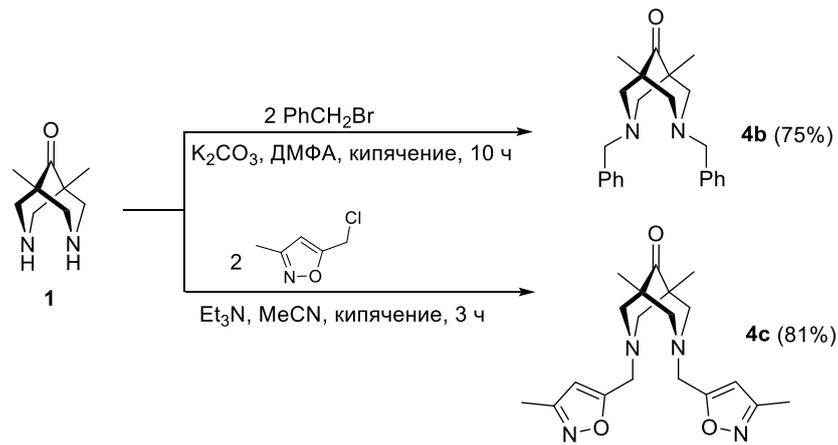


Схема 5. Синтез бис-аминов **4b** и **4c**.

Для оценки ингибирующей активности синтезированных соединений (**1** – **4**) в отношении основной протеазы был использован ее рекомбинантный аналог, полученный в системе *E. coli* (см. сопроводительную информацию в работе [246]). 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-2⁷.

С применением разработанной нашими коллегами системы были исследованы синтезированные соединения **1** – **4**. 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 дисульфирам и эбселен. Активность этих веществ коррелирует с ранее опубликованными в литературе данными [228,261]. Кроме того, на основании ранее опубликованных теоретических расчетов [262], в качестве препарата сравнения был использован ибупрофен. Это соединение не проявляло активности против основной протеазы, что соответствует литературным данным.

⁷ 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 ₅₀ (3CLpro), мкМ	IC ₅₀ (HEK293T), мкМ	Соединение	IC ₅₀ (3CLpro), мкМ	IC ₅₀ (HEK293T), мкМ
Дисульфирам	6,1 ± 0,6*	-	2g	1.4 ± 0.2	>700
Эбселен	1,7 ± 0,4*	-	2h	13.0 ± 2.1	>800
Ибупрофен	>500	-	2i	0.75 ± 0.2	>800
1	2,6 ± 0,39	>1000	3a	17.9 ± 3.1	302 ± 16
2a	5.9 ± 2.2	>1000	3b	46.6 ± 3.1	253 ± 11
2b	18.5 ± 3.1	>1000	4a	8.8 ± 2	>1000
2c	3.3 ± 0.5	692 ± 25	4b	0.9 ± 0.2	359 ± 18
2d	4.8 ± 0.6	>1000	4c	5.2 ± 1.1	>700
2e	1.45 ± 0.2	>900	4d	16.3 ± 3.1	>700
2f	4.99 ± 0.8	456 ± 14	4e	13.6 ± 1.4	-

*Согласно литературным данным [263], IC₅₀ дисульфирама составляет 9,35 ± 0,18 мкМ, а IC₅₀ эбселена – 0,67 ± 0,09 мкМ по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2. IC₅₀ – 50%-ная ингибирующая концентрация как M ± SD, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение.

Результаты биологических испытаний показали, что производные биспидина **1 – 4** являются эффективными ингибиторами основной протеазы SARS-CoV-2. 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** без кето-группы в положении 9. Среди симметричных амидов на основе биспидин-9-она наибольшую активность в субмикромолярном диапазоне проявило соединение **2i** (IC₅₀ (3CLpro) = 0.75 ± 0.2 мкМ) – бис-амид, содержащий два дигидробензоиндазольных фрагмента. Высокая ингибирующая активность, сопоставимая с образцами сравнения (дисульфирам, эбселен), была обнаружена у всех симметричных бис-амидов биспидин-9-она, кроме соединений **2b** и **2h**. Симметричные бис-амины **4a-e** на основе биспидин-9-она также можно рассматривать в качестве перспективного класса ингибиторов протеаз. Так, субмикромолярную активность проявило дибензильное производное **4b**, а бис-пропаргил **4a** и соединение **4c**, содержащее два изоксазольных фрагмента, ингибировали протеазу в нижнем микромолярном диапазоне. Кроме того, были изучены цитотоксические

свойства соединений (**1-4**) на клеточной линии НЕК293Т – все исследуемые соединения оказались нетоксичными для указанной клеточной линии.

С целью выяснить, какой структурный элемент молекулы *N,N'*-дизамещенного биспидина может отвечать за связывание с определенными участками активного сайта фермента, был проведен молекулярный докинг и анализ взаимосвязи "структура-активность". Было установлено, что все соединения, имеющие в своей структуре карбонильные группы (**1, 2a-i, 4a-e**), способны связываться с Cys145.

Анализ соответствия структур новых биспидиновых производных с разработанной фармакофорной моделью показал, что существует заметная корреляция между биологической активностью соединений и наличием в их структуре трех акцепторов электронной плотности, которые могут быть расположены в пространстве активного сайта основной протеазы аналогично сокристаллизованным ковалентным ингибиторам из PCA-моделей основной протеазы (GC373 [230] (6WTK); GTPL11250 [231] (6XHM); и GTPL10720 [233] (6Y2G)).

Для всех сокристаллизованных ингибиторов и наиболее активных производных биспидина обязательным является наличие в структуре акцептора A1, которому в случае производных биспидина-9-он соответствует ОН-группа, образующаяся в результате нуклеофильного присоединения Cys145 к C=O в положении 9. Особенно наглядно это проявляется при сравнении пар соединений, имеющих сходные заместители и существенно отличающихся по биологической активности (**2a/3a** и **2d/3b**). Это важнейший вывод, который позволяет объяснить экспериментальные результаты и может лежать в основе разработки/оптимизации следующих поколений биспидиновых ингибиторов.

Основным структурным отличием в группе производных биспидина-9-она **2** и биспидина **3** является отсутствие у последнего карбонильной группы в положении 9, что делает невозможным образование ковалентных связей между производными **3** с Cys145. Так, например, исследование показало, что **2d** (-4.91 ккал/моль) образует ковалентную связь по карбонильной группе биспидинового каркаса (рис. 4). В структуре соединения **2d** имеются акцепторы электронной плотности A1 и A2, а также гидрофобный центр H1 (одна из метильных групп биспидинового каркаса в положениях 1 или 5). Интересно, что расчетный параметр для соединения **3b** (-5.39 ккал/моль) свидетельствует о, казалось бы, лучшем расположении амидной карбонильной группы бокового фрагмента по отношению к аминокислотному остатку Cys145 по сравнению с карбонильной группой в 9-м положении **2d**. Однако образующаяся в результате нуклеофильного присоединения гидроксильная группа смещается в сторону от важного акцептора A1, перемещая протон ближе к донору D1. Сопоставление свободных энергий ковалентных комплексов показывает более низкую энергию для комплекса соединения **2d** (-25.33 ккал/моль) по сравнению с энергией комплекса производного **3b** (-18.62 ккал/моль). Еще более

существенное различие наблюдается для компоненты энергии ковалентной связи: 1.01 ккал/моль для комплекса с производным **2d** и 10.68 ккал/моль для комплекса с производным **3b**. Таким образом, можно утверждать, что карбонильная группа в положении 9 биспидина – ключевой фрагмент для образования ковалентной связи с остатком цистеина 145 среди соединений данного класса.

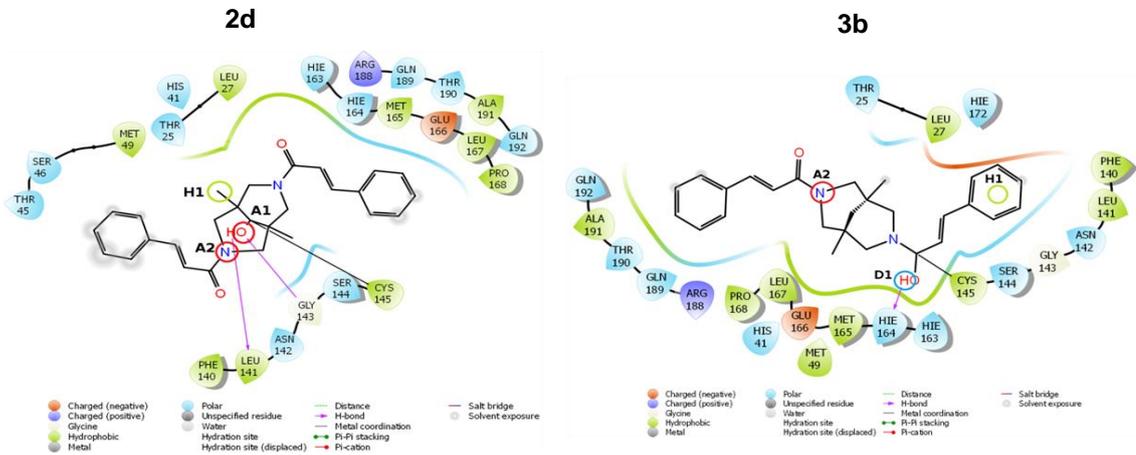


Рисунок 4. Двумерная картина связывания молекул **2d** и **3b** с сайтом основной протеазы SARS-CoV-2.

Известно, что в химии бис-амидов биспидина в некоторых растворителях можно наблюдать при комнатной температуре как *анти*-, так и *син*-стереоизомеры с помощью ЯМР-спектроскопии [264–266]. Анализ конформаций боковых заместителей в ряду бис-амидов **2** и **3**, полученные методом молекулярного докинга, показывает, что большинство молекул взаимодействуют с активным сайтом фермента в *анти*-конформации [246].

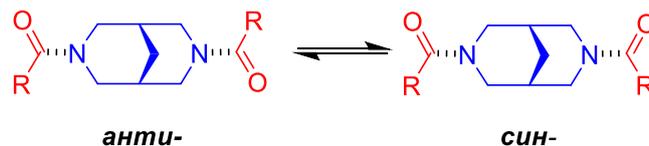


Схема 6. *Анти*- и *син*-конформации бис-амидов биспидина.

Производное биспидинона **2i** (наиболее активное соединение среди амидов биспиперидин-9-она, рис. 4) обладает всеми тремя акцепторами электронной плотности (A1-A3) и дополнительным гидрофобным центром H1. Его гомолог **2h** в рассматриваемой конформации не способен предоставить акцептор электронной плотности A2, но имеет в своей структуре два гидрофобных центра (H1, H2). Кроме того, один из его боковых заместителей значительно выходит за пределы активного сайта фермента и подвергается воздействию молекул растворителя (рис. 5). По-видимому, такая специфическая конформация молекулы **2h** существенно затрудняет образование ковалентной связи. Конформации соединений **2i** (-5.93 ккал/моль) и **2h** (-5.43 ккал/моль) действительно сильно отличаются по величине свободной энергии ковалентных комплексов этих соединений с основной протеазой SARS-CoV-2. Значение

Таким образом, измерение ингибирования ферментативной активности 3CLpro *in vitro* – это первый шаг в поиске ингибиторов, способных в будущем стать противовирусным препаратом. Однако такой подход не лишен недостатков. Использование рекомбинантного белка 3CLpro *in vitro* не позволяет учесть множество биохимических процессов, протекающих в клетке или даже в организме, которые могут влиять на тестируемое соединение-ингибитор. Из наиболее очевидных – исследование *in vitro* не учитывает токсичность соединения, способность проникать через клеточную стенку и возможные превращения под действием ферментной системы организма. Дальнейшая работа будет посвящена изучению биспидиновых производных с использованием инфекционного вируса. Кроме того, выявленные нами соединения могут оказаться несовместимыми с исследованиями *in vivo*; ограничения, связанные с биоактивностью, фармакокинетикой и потенциальной токсичностью *in vivo*, также станут предметом наших дальнейших исследований.

3.1.2. Исследование поведения симметричных бис-амидов биспидина в растворе⁸

Как было сказано ранее, по результатам молекулярного докинга наиболее выгодной конформацией бис-амидов **2** и **3** для связывания с активным сайтом основной протеазы является *анти*-конформация. В реальности же в полярном растворителе бис-амиды могут принимать также и *син*-конформацию. Это означает, что при оценке ингибирующей активности стоит учитывать, что концентрация активной формы ингибитора может оказать меньше общей концентрации бис-амида (схема 6).

Характерным и общеизвестным свойством амидной группы является ее планарность, возникающая в результате сопряжения N-CO. В некоторых условиях амидная группа может претерпевать инверсию своей конфигурации, которая в других – может быть стабильной [267,268] (схема 7).

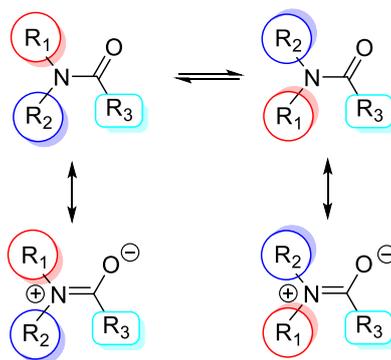


Схема 7. Общая схема инверсии амидной связи.

⁸ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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 (Личный вклад составляет не менее половины).

Типичные значения энергии барьеров вращения вокруг амидных связей составляют от 19.05 ккал/моль ($R_1 = R_2 = R_3 = \text{Me}$, в воде [269]) до 14.3 ккал/моль ($R_1 = R_2 = \text{Me}$, $R_3 = \text{ферроценил (Fc)}$, в CD_2Cl_2 [270]), причем они в значительной степени зависят от всех трех заместителей (R) (схема 7) и природы растворителя [271–273].

При наличии в одной молекуле двух амидных фрагментов они могут влиять друг на друга при условии их близкого пространственного расположения [267]. Биспидиновый каркас в этом отношении представляется весьма удобной моделью для изучения, поскольку N,N' -бис-амиды могут существовать в виде как *анти*-, так и *син*-изомеров [94] (схема 6).

"*Син*-/*анти*-" дихотомия в химии биспидинов хорошо изучена. Например, в работе [264] авторами была измерена ΔG активации *син*/*анти* взаимопревращения 3,7-диацетилбиспидина, которая равнялась 18.2 ккал/моль в ДМФА. Ими также была установлена зависимость соотношения *син*/*анти* от полярности растворителя (использовались такие растворители, как CCl_4 , CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}/\text{CD}_3\text{OD}$, CD_3OD , $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$, D_2O). В работе *анти*/*син* взаимопереход назван "хирально-ахиральным переключателем", поскольку в том случае, если $R_1 = R_2$ (схема 7), *анти*-форма обладает C_2 -симметрией и, следовательно, должна быть хиральной, а *син*-форма имеет плоскость симметрии и, следовательно, является ахиральной [265].

Константа равновесия для взаимопревращения *анти*/*син* сильно зависит от природы растворителя: в более полярных растворителях преобладает *син*-форма, поскольку она обладает большим дипольным моментом по сравнению с *анти*-формой [264,265,274]. Стоит отметить, что присутствие в растворе иона металла может сильно повлиять на соотношение *син*-/*анти*-форм в сторону преобладания *син*-формы за счет хелатирования металла двумя атомами кислорода, которые в *син*-форме находятся в непосредственной близости [264].

В то же время *анти*-форма должна быть более стабильна в менее полярных растворителях и, предположительно, в кристалле, поскольку кристаллизация молекул с меньшим дипольным моментом более предпочтительна. Поиск в *Кембриджской базе структурных данных (CSD)* показал, что из всех найденных структур бис-амидов на основе биспидинового каркаса (19 структур) только 3 структуры находятся в *син*-конформации в кристалле, причем они представляют собой макроциклические молекулы с двумя биспидиновыми фрагментами [265,275,276].

В рамках настоящей работы нами с целью определения преимущественных конформаций новых биспидинов в растворе было проведено ЯМР-исследование поведения бис-амидов **2b,c,e,f,h,i** (рис.2, 7) и дополнительно описана кристаллическая структура соединения **2f** (рис. 8). Также был проведен квантово-химический расчет энергетики инверсии амидной связи в бис-

амиде **2b**, объясняющий возможный механизм протекания этого процесса (подробно см. работу [277]).

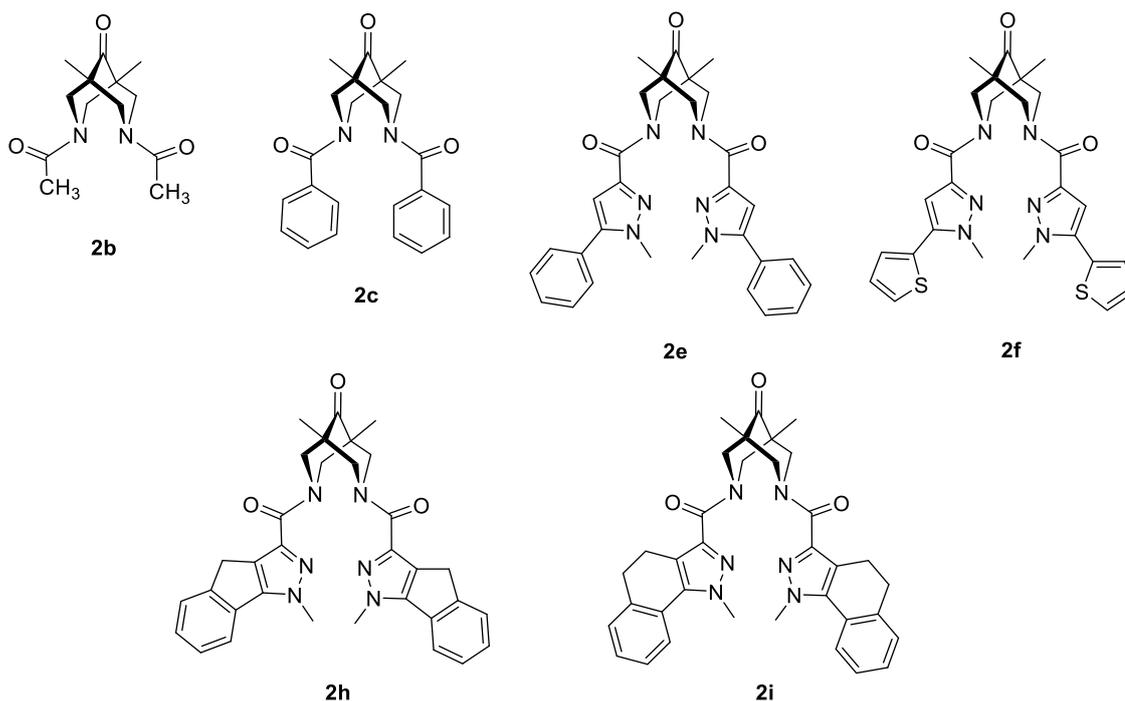


Рисунок 7. Структуры бис-амидов **2b,c,e,f,h,i**.

Данные РСА для полученного нами кристалла соединения **2f** показали, что молекула **2f** принимает необычную для кристаллического состояния бис-амидов биспидинов *син*-конфигурацию. В структуре **2f** биспидиновый каркас принимает конформацию «кресло-кресло» с расстоянием между атомами азота N...N, равным 2.869 Å (рис. 8). Оба амидных фрагмента (CH₂)₂N-C(=O)-C планарны в пределах 0.03 Å. Основные геометрические параметры бициклического каркаса близки к значениям, приведенным для ряда производных биспидина в работе [278] и цитируемых там ссылках. Гетероциклические фрагменты в **2f** близки к ортогональному расположению, а значит наблюдаемая конформация может быть дополнительно стабилизирована С-Н...π-взаимодействием или S...π-взаимодействием.

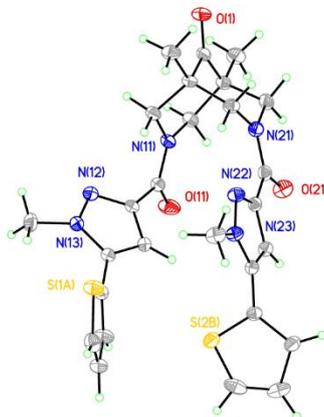


Рисунок 8. Молекулярная структура бис-амида **2f** (согласно данным РСА). Неводородные атомы показаны в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%.

Предварительно нами было сделано предположение, что *син*-конформация соединения **2f** в кристалле обусловлена слабыми внутримолекулярными аттрактивными взаимодействиями между двумя боковыми гетероциклическими фрагментами. Если это так, то можно было бы ожидать высокого содержания *син*-формы в растворах гетероциклических молекул с электрообогащенными ароматическими фрагментами (соединения **2e,f,h,i**).

ЯМР-исследования проводились в двух растворителях – CDCl_3 и DMCO-d_6 , отличающихся полярностью. Это позволило установить основные особенности конформационного взаимоперехода между *анти*- и *син*-формами и сформулировать некоторые выводы. Далее в работе соотношение *син/анти*, полученное из спектров ЯМР, будет использовано для оценки влияния заместителя при амидном фрагменте на конформационное поведение молекулы (см. сопроводительную информацию в работе [277]). Полученные данные вместе с некоторыми литературными сведениями приведены в таблице 2.

Таблица 2. Соотношения *син*:-*анти*-форм для бис-амидов **2b,c,e,f,h,i** в CDCl_3 и DMCO-d_6 .

Соединение	CDCl_3	DMCO-d_6	Данные о конформации из РСА и энергия барьеров вращения в растворе
2b	0:100	17:83	РСА: <i>анти</i> [279]
2c	0:100	0:100	-
2e	25:75 [246]	54:46	-
2f	25:75	50:50	РСА: <i>син</i> , ЯМР: $\Delta G = 16.3 \pm 0,2$ ккал/моль
2h	59:41	70:30	-
2i	56:44	71:29	-

На рис. 9 и 10 приведены спектры ^1H -ЯМР **2b** в CDCl_3 (рис. 9) и DMCO-d_6 (рис. 10) как типичные примеры влияния полярности растворителя на соотношение *син/анти*-форм в бис-амидах. Эти спектры показывают, что если в CDCl_3 соединение **2b** проявляет наличие только *анти*-формы (сигналы метильных групп в положениях 1 и 5 бицикла эквивалентны; остальные сигналы подтверждают C_2 -симметрию), то раствор в DMCO-d_6 содержит как *син*-, так и *анти*-формы (соотношение *син:анти* = 17:83), что видно по наличию двух сигналов, отвечающим метильным группам в положениях 1 и 5, характерных для молекулы, обладающей плоскостью симметрии, проходящей через атомы 1, 9 и 5.

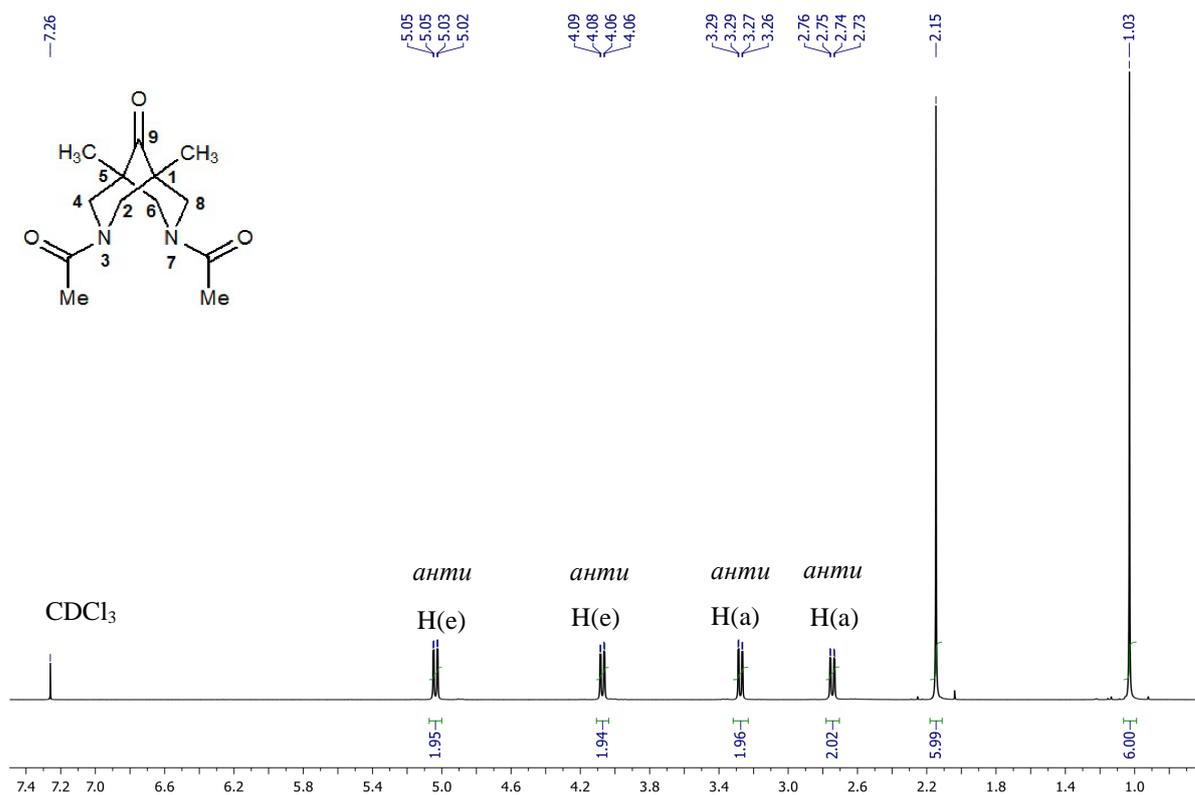


Рисунок 9. Спектр ^1H ЯМР соединения **2b** в CDCl_3 . Только *анти*-форма.

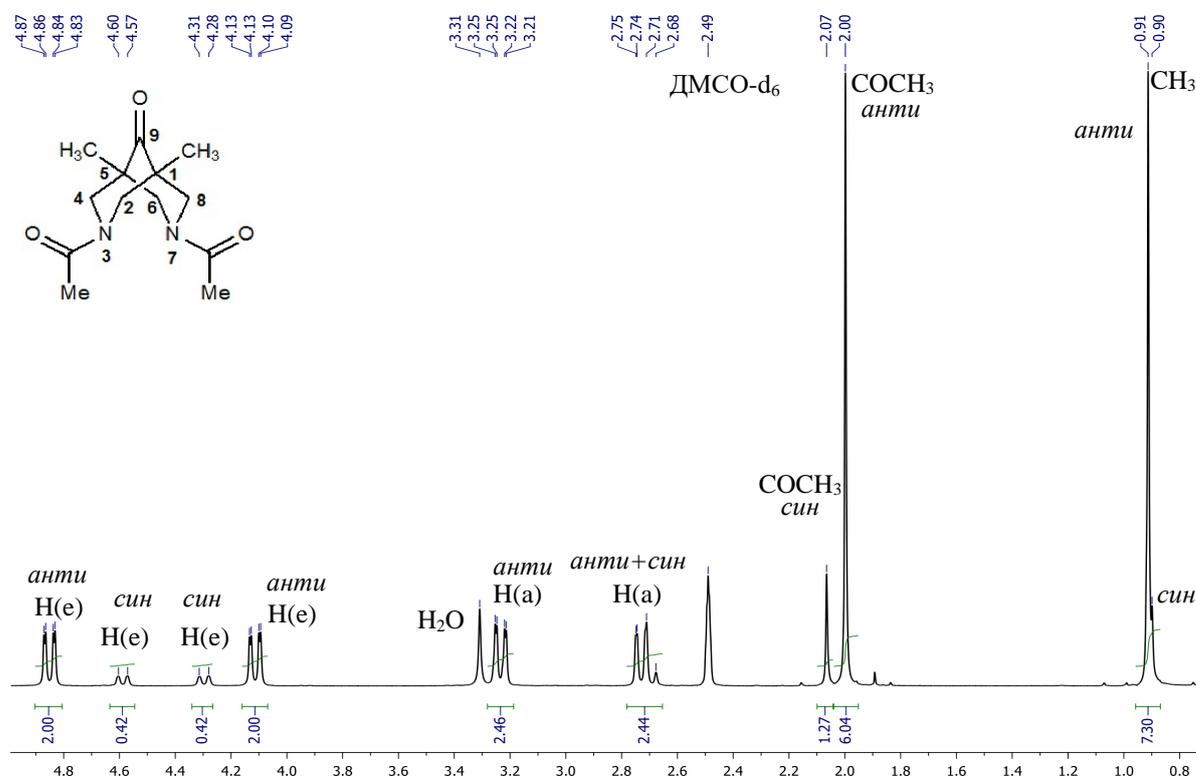


Рисунок 10. Спектр ^1H ЯМР соединения **2b** в DMSO-d_6 . Соотношение *син*:*анти* = 17:83.

Также с помощью экспериментов ЯМР с варьированием температуры регистрации спектров была определена энергия барьера вращения амидной связи для соединения **2f**. Барьер

вращения амидной связи при взаимопревращении между *син/анти*-формами определялся путем измерения температур коалесценции для выбранных сигналов (рис. 11) в спектрах ЯМР ^1H [277], согласно уравнению:

$$k_{\text{коал}} = \frac{kT_{\text{коал}}}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT_{\text{коал}}}} = \pi \frac{\delta\nu}{\sqrt{2}}$$

($\delta\nu$ - разность (в Гц) между двумя сигналами в пределе медленного обмена).

$T_{\text{коал}}(\text{NCH}_3) = 341 \text{ K}$ ($68 \text{ }^\circ\text{C}$); $\delta\nu = 107.4 \text{ Гц}$ (298 K ($25 \text{ }^\circ\text{C}$)); $\Delta G^\ddagger = 68.3 \pm 0.9 \text{ кДж/моль}$ ($16.3 \pm 0.2 \text{ ккал/моль}$).

$T_{\text{коал}}(\text{H}^4) = 347 \text{ K}$ ($74 \text{ }^\circ\text{C}$); $\delta\nu = 165.3 \text{ Гц}$ (298 K ($25 \text{ }^\circ\text{C}$)); $\Delta G^\ddagger = \text{кДж/моль}$ ($16.3 \pm 0.2 \text{ ккал/моль}$).

Барьер вращения амидной связи для соединения **2f** составил: $68.3 \pm 0.9 \text{ кДж/моль}$ ($16.3 \pm 0.2 \text{ ккал/моль}$).

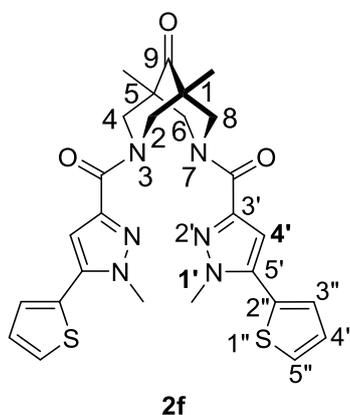


Рисунок 11. Структура соединения **2f**. Жирным шрифтом на рисунке отмечены номера атомов выбранных сигналов в ^1H ЯМР спектре для определения температур коалесценции.

Данные ЯМР-исследования бис-амидов (табл. 2) показывают, что для бензоильного производного **2c** характерно наличие только *анти*-формы вне зависимости от выбранного растворителя, что может объясняться стерическим отталкиванием фенильных заместителей в *син*-форме. В то же время объемные пиразолсодержащие молекулы **2e**, **f**, **h**, **i** преимущественно существуют в *син*-форме в обоих растворителях, что в свою очередь можно объяснить наличием возможных внутримолекулярных π - π -взаимодействий между пространственно близкими ароматическими фрагментами в этой форме, которые ее стабилизируют (рис. 8). Наибольшее содержание *син*-формы для двух гомологов **2h** и **2i**, содержащие относительно плоские и жесткие трициклические ароматические фрагменты, дополнительно подтверждает это объяснение.

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**⁹. В первую очередь была оптимизирована геометрия **2b** с использованием строгих критериев оптимизации и эмпирических дисперсионных поправок Гримма на полную энергию с затуханием Беке-Джонсона (D3). Минимум энергии наблюдался для конформации «кресло-кресло» бициклического каркаса с *анти*-расположением амидных C=O-групп, в то время как энергия для *син*-формы была выше на 4.7 ккал. Вместе с тем для *син*-конформации **2b** характерно наличие более высокого дипольного момента (5.3 Д против 1.7 Д для *анти*-формы, разница 3.6 Д). Следовательно, можно предположить, что увеличение полярности растворителя приведет к уменьшению разности энергий для *син*- и *анти*-конформаций. Действительно, компьютерное моделирование **2b** с *син*- и *анти*-положениями амидных C=O-групп с использованием в качестве среды растворителей с высокой диэлектрической проницаемостью приводит к разнице энергий конформаций всего в 1.3 ккал/моль.

Из сравнения молекулярной геометрии *син*- и *анти*-форм для **2b** следует, что N...N контакт в обеих формах практически совпадает и составляет 2.836 и 2.824 Å. Природа и энергия N...N-взаимодействия в **2b** оценивались с помощью топологического анализа функции распределения электронной плотности $\rho(r)$ в рамках квантовой теории Бейдера "атомы в молекулах" (QTAIM) [280]. Используя формализм подхода «атомы в молекулах», можно выделить связывающие межатомные взаимодействия из всех остальных контактов. Когда распределение $\rho(r)$ в молекуле или кристалле известно, ответить на вопрос о наличии или отсутствии связывающего взаимодействия можно, найдя критическую точку связи (3,-1) и предсказав с высокой точностью энергию слабых межмолекулярных взаимодействий ($E_{\text{конт}}$) на основе функции плотности потенциальной энергии $v(r)$ – корреляции (CEML), предложенной в работах [281,282].

Согласно результатам проведенного поиска критической точки $\rho(r)$, КТ (3,-1) в молекуле **2b** была найдена не только для всех ожидаемых связей, но и для слабых N...N взаимодействий (3.7 ккал/моль). Следует отметить, что для контактов C...C и O...O критические точки (3,-1) найдены не были.

С использованием *син*- и *анти*-конформаций в качестве исходных геометрий, было определено переходное состояние для барьера вращения амидной связи (рис. 12). Как видно из рис. 12, прямая инверсия амидной связи слишком энергозатратна (26.1 ккал/моль) и, вероятно, невозможна (рис. 12а). В то же время, если предположить, что переход из *анти*-формы в *син*-осуществляется не в конформации «кресло-кресло», а в конформации «кресло-ванна» биспидинового каркаса, то энергия барьера вращения снижается до 17.5 ккал/моль (рис. 12в).

⁹ Работы проводились в соавторстве с д.х.н., проф. К.А. Лысенко (МГУ)

Разумеется, следует учесть, что разница в энергии конформаций «кресло-кресло» и «кресло-ванна» составляет 4.7 ккал/моль, а энергетический барьер такого перехода составляет 6.8 ккал/моль (рис. 12б).

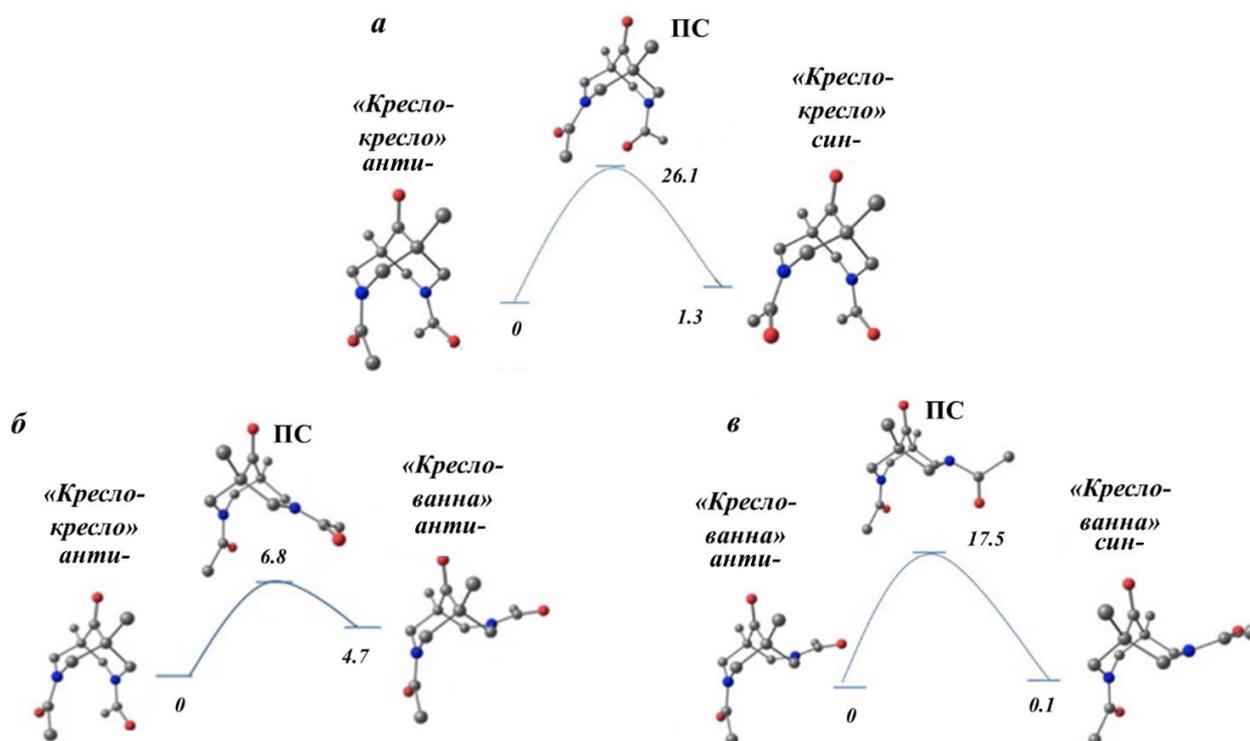


Рисунок 12. Расчётные пути *анти/син*-изомеризации на примере соединения **2b**: (а) прямая инверсия амидной связи в конформации «кресло-кресло»; (б) конформационный переход «кресло-кресло»-«кресло-ванна»; (в) инверсия амидной связи в конформации «кресло-ванна».

Таким образом, можно сделать вывод, что механизм превращения *анти*-формы в *син*-включает конформационный переход бициклического каркаса «кресло-кресло»-«кресло-ванна» и последующее вращение вокруг амидной связи.

3.1.3. Синтез несимметричных амидов *N*-бензилбиспидинола и анализ их ингибирующей активности в отношении основной вирусной протеазы SARS-CoV-2¹⁰

В предыдущем разделе обсуждения результатов показано, что симметрично *N,N'*-дизамещенные производные 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, содержащие карбонильную группу в 9-м положении бициклического каркаса, проявляют высокую ингибирующую активность по отношению к основной вирусной протеазе 3CLpro коронавируса SARS-CoV-2. Полученные

¹⁰ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Далингер, А.И., Баев, Д.С., Яровая, О.И., Чиркова, В.Ю., Шарлаева, Е.А., Беленькая, С.В., Щербаков, 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. (Личный вклад составляет не менее половины).

экспериментальные данные, тем не менее, не позволяют однозначно ответить на вопрос, насколько важным является наличие карбонильной группы, а также какую роль играет наличие двух симметричных заместителей при обоих атомах азота. Поэтому представлялось важным и перспективным ответить на вопрос, будет ли играть роль наличие гидроксильной группы и несимметричного замещения при атомах азота в проявляемой активности против основной вирусной протеазы.

На основании известных данных по биологической активности *N*-бензилбиспидин-9-олов [88], а также высокой ингибирующей активности симметричных *N,N'*-бисамидов биспидина **2a-i** [246], целью данного раздела диссертационной работы являлся синтез несимметричных амидов *N*-бензилбиспидин-9-олов с варьированием амидного фрагмента и изучение биологической активности полученных соединений.

В дизайне полученных соединений **12a-j** (рис. 13) были использованы следующие принципы: (1) замена карбонильной группы в 9-м положении бицикла на гидроксильную с целью избежать ковалентного связывания с ферментом; (2) наличие во всех соединениях одинакового *N*-бензильного заместителя, так как *N,N'*-дибензильный биспидин **4b** (рис. 2) был одним из лучших в симметричной серии (таблица 1) [246]; (3) варьирование при втором атоме азота заместителя при амидном фрагменте. Необходимо отметить, что при выборе этого заместителя учитывались как полученные ранее экспериментальные результаты, так и новые данные компьютерного моделирования.

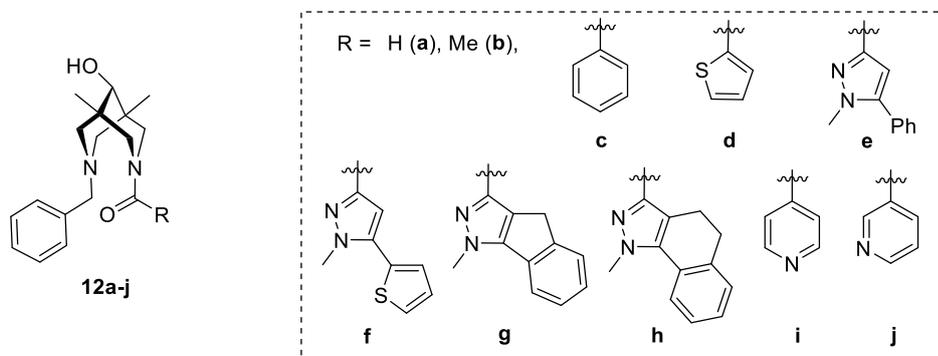


Рисунок 13. Полученные несимметричные амиды *N*-бензилбиспидинола **12a-j** для исследования их ингибирующей активности по отношению к основной вирусной протеазе SARS-CoV-2.

Формильное производное **12a** с выходом 64% было получено бензилированием 5,7-диметил-1,3-диазаадамантан-6-она **5** с последующим щелочным раскрытием диазаадамантанового цикла в присутствии 5 эквивалентов KOH, сопровождающегося восстановлением кето-группы, согласно работе [283] (схема 8).

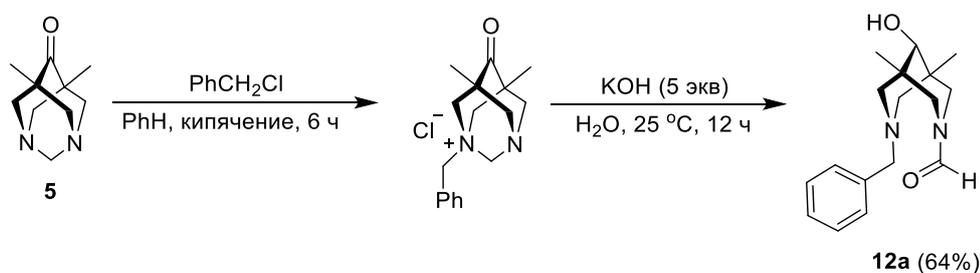


Схема 8. Синтез формильного производного **12a**.

Амиды **12b-h** были получены ацилированием *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола (**13**), полученного согласно [283], эквимолярными количествами хлорангидридов соответствующих карбоновых кислот (**14a-c**, **9a**, **c-e**) в ацетонитриле при комнатной температуре в присутствии триэтиламина в качестве основания с выходами от 58 до 86% (схема 9).

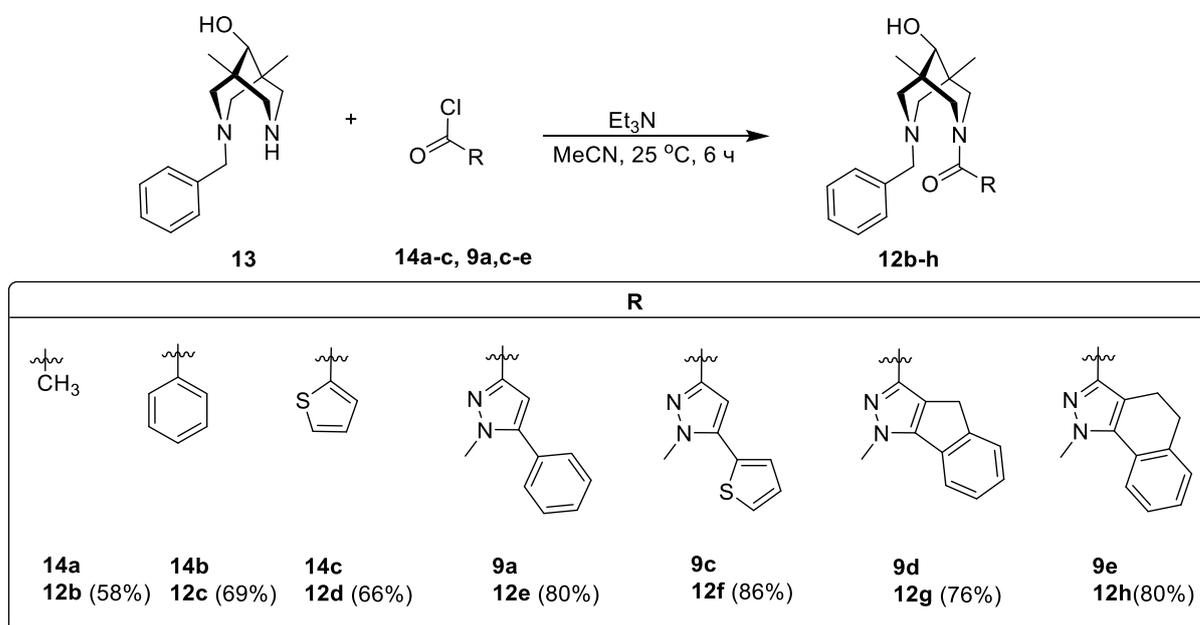


Схема 9. Синтез соединений **12b-h**.

Амиды **12i** и **12j** были получены с выходами соответственно 50 и 54% ацилированием *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола (**13**) хлорангидридами изоникотиновой кислоты **14d** и никотиновой кислоты **14e**, полученными согласно методикам [284,285], в виде их гидрохлоридов в присутствии двух эквивалентов триэтиламина в ацетонитриле при комнатной температуре (схема 10).

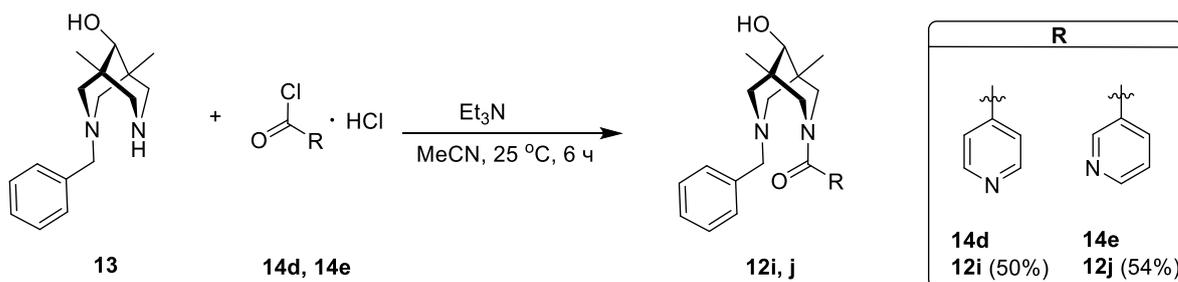


Схема 10. Синтез соединений **12i,j**.

Все полученные целевые соединения были полностью охарактеризованы с использованием современных методов анализа: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Стоит отметить, что за счет наличия в структурах соединений **12a-j** амидного фрагмента, в котором вращение вокруг связи N-C(O) при комнатной температуре затруднено, в данных молекулах отсутствуют какие-либо элементы симметрии, а водородные атомы становятся магнитно неэквивалентными, в результате чего происходит удвоение некоторых сигналов в ^1H ЯМР спектрах. Например, в ^1H ЯМР спектре соединения **12e** наблюдаются: два синглета, соответствующих метильным группам в положениях 1 и 5 биспидинового каркаса; метиленовые диастереотопные протоны бензильного фрагмента на спектре проявляются в виде АВ-системы; кроме того, расщеплены все сигналы каркасных CH_2 -групп в положениях 2, 4, 6 и 8 (рис. 14).

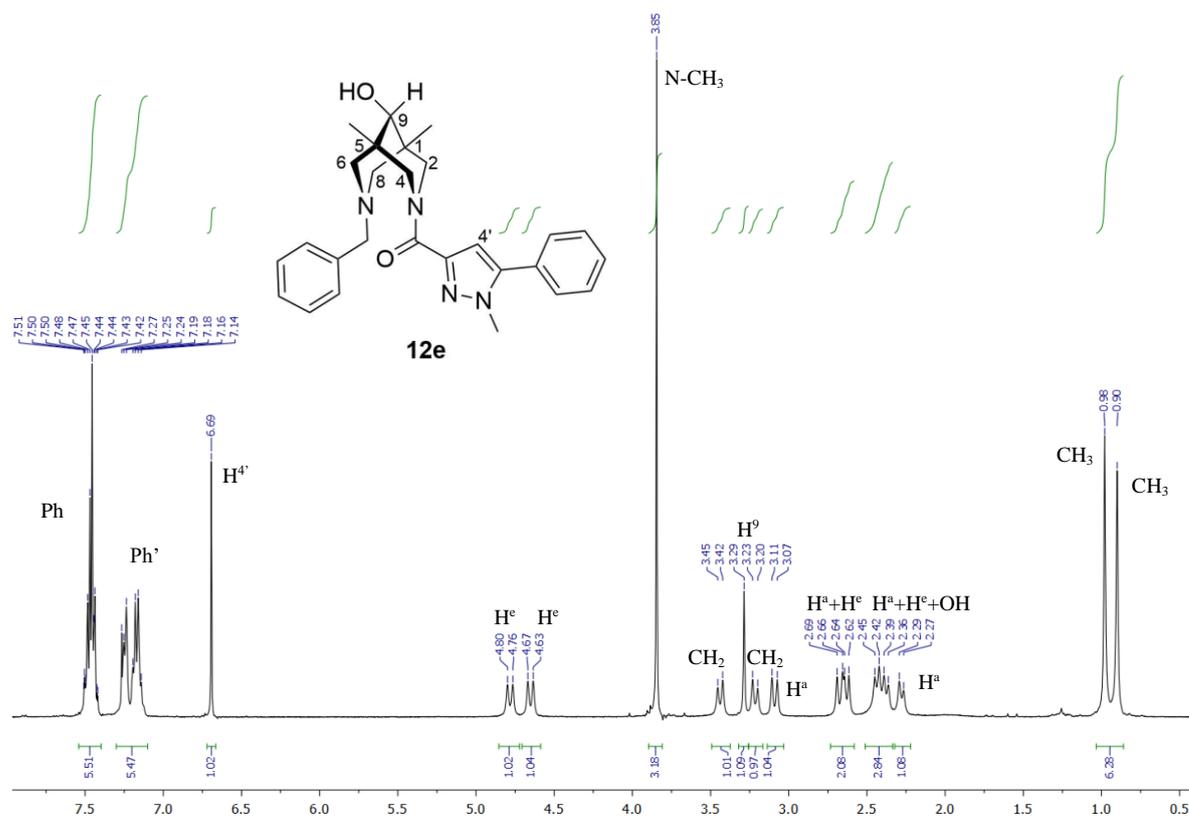


Рисунок 14. ^1H ЯМР спектр соединения **12e**.

В настоящее время обнаружено большое количество химических соединений, которые способны ингибировать активность основной протеазы SARS-CoV-2 в процессе нековалентных взаимодействий с аминокислотами активного сайта фермента [236–238, 286, 287]. Поиск нековалентных ингибиторов, синтезированных на биспидиновой платформе, существенно расширяет знания о возможном противовирусном действии таких соединений. Учитывая замену карбонильной группы в 9-м положении бицикла на гидроксильную с целью не допустить ковалентного связывания с ферментом, наши усилия были направлены на моделирование возможного нековалентного взаимодействия новых производных **12** с активным сайтом

основной протеазы SARS-CoV-2. Во внимание принималась как оценочная энергия взаимодействия в комплексе лиганд-рецептор, так и формирование нековалентных связей между атомами биспидинов **12** и каталитическим аминокислотным остатком Cys145, а также участвующим в каталитическом процессе аминокислотным остатком His41.

В результате выполнения оценочной функции молекулярного докинга были получены значения минимальной энергии связывания (E), представленные на рис. 15.

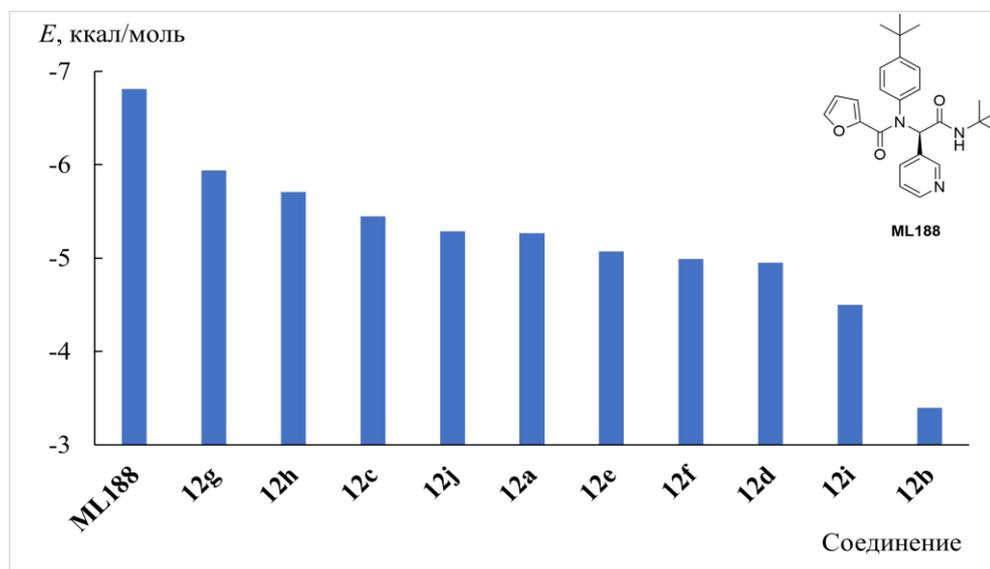


Рисунок 15. Результаты оценочной функции докинга в сравнении с сокристаллизованным ингибитором ML188 (E – истинной энергией не является и рассматривается как оценочное значение).

В целом, соединения **12a–j** демонстрируют более высокую оценочную энергию связывания (более низкую аффинность) с активным центром основной протеазы SARS-CoV-2 по сравнению с ингибитором ML188. По данным авторов рентгеноструктурной модели нековалентного взаимодействия ингибитора ML188 и основной протеазы SARS-CoV-2 ингибирующая активность связана со стабилизацией гибких петлевых структур активного сайта основной протеазы на участке цепи 141–145 и формированием нековалентных взаимодействий с аминокислотными остатками Cys145 и His41, осуществляющими каталитическую функцию фермента [238]. Разветвленная молекулярная структура ингибитора ML188 успешно занимает "карманы" активного сайта основной протеазы путем формирования ряда нековалентных взаимодействий с аминокислотами на участке цепи 141 – 145 за счет акцепторных атомов кислорода фуранового цикла и амидной группы, а также за счет π -системы пиридинового цикла ML188. Каталитический аминокислотный остаток Cys145 путем нековалентного взаимодействия атома серы цистеина связывается с π -системой фуранового цикла ингибитора. Стэкинг-взаимодействие между фенильным циклом ингибитора и имидазольным циклом His41 обеспечивает дополнительную стабилизацию расположения ингибитора в активном сайте,

препятствуя выполнению каталитической функции фермента. Дополнительная стабилизация конформации ML188 в активном сайте основной протеазы обеспечивается за счет взаимодействий с Met49, His163, Glu166.

С целью проверки предсказанной биологической активности синтезированные в настоящей работе соединения **12a-j** были исследованы на способность ингибировать основную вирусную протеазу 3CL_{pro} с использованием разработанной нами ранее модели [246]. Суть метода заключалась в измерении уровня флуоресценции пептидного субстрата, включающего чувствительную область 3CL_{pro}. Активность 3CL_{pro} определяли, используя флуорогенный субстрат DabcyIKTSAVLQ↓SGFRKME(Edans)NH₂. Пептидный субстрат содержал два флуоресцентных красителя, подобранных таким образом, чтобы реализовать эффект фёрстеровского резонансного переноса энергии (FRET). Гидролиз субстрата приводит к исчезновению условий возникновения FRET, вследствие чего увеличивается интенсивность флуоресценции. Добавление потенциальных ингибиторов в систему фермент-субстрат позволяет провести оценку ингибирования по изменению скорости возрастания флуоресценции. За величину IC₅₀ принимают такую концентрацию тестируемого вещества, которая снижает уровень флуоресценции на 50% от максимального значения, наблюдаемого без добавления ингибитора. В качестве препаратов сравнения нами были использованы известные ингибиторы протеазы – ML188 и дисульфирам [261], имеющие значения полуингибирующей концентрации IC₅₀ соответственно 1,56±0,55 и 6,25±1,97 мкМ.

Все тестируемые соединения (**12a-j**), кроме соединения **12g**, содержащего 1,4-дигидроиндено[1,2-*c*]пиразольный фрагмент, активность не показали. Для агента **12g** полученная эффективная концентрация IC₅₀ составила 100±5.7 мкМ. Для сравнения отметим, что симметрично *N,N'*-дизамещенный 1,5-диметилбиспидин-9-он, содержащий два 1,4-дигидроиндено[1,2-*c*]пиразольных фрагмента **2h** (рис. 2), который согласно компьютерному докингу ковалентно связывается с аминокислотным остатком Cys145 основной протеазы 3CL_{pro}, имеет величину IC₅₀ равную 13.0±2.1 мкМ (таблица 1, [246]). Примечательно, что умеренную активность в отношении основной протеазы проявил именно агент **12g**, расчетная энергия связывания которого была наиболее высокая среди всех описанных производных биспидина.

С целью оценки влияния несимметричного строения амидов в сочетании с наличием карбонильной группы в положении 9 биспидинового каркаса на ингибирующую активность в отношении основной протеазы вируса SARS-CoV-2 был получен амид **15**. Соединение **15** является кето-аналогом гидрокси-производного **12g**, проявившего наибольшую активность в ряду несимметричных амидов **12a-j**.

Несимметричный амид **15** был синтезирован ацилированием *N*-бензилбиспидин-9-она **16**, полученного согласно методике [283], хлорангидридом **9d** в присутствии эквимолярного

количества триэтиламина в ацетонитриле при комнатной температуре. Продукт после хроматографической очистки был получен с выходом 64% (схема 11).

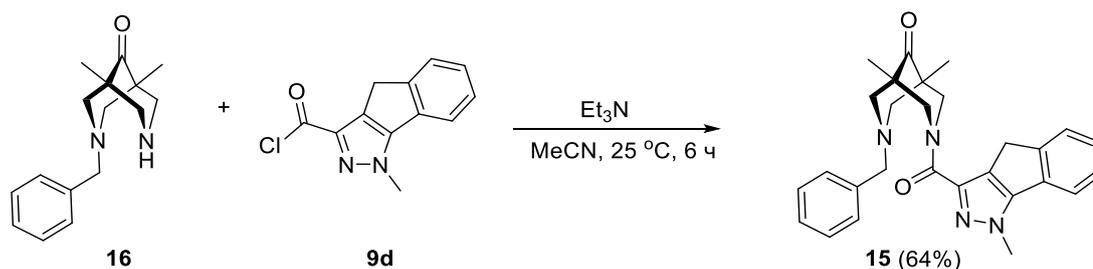


Схема 11. Синтез несимметричного амида **15** на основе *N*-бензилбиспипидин-9-она.

Проведенные биологические испытания для соединения **15** показали отсутствие ингибирующей активности ($IC_{50} > 400$ мкМ) в отношении основной вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2.

Таким образом, в данном разделе работы описан синтез ряда несимметричных амидов *N*-бензилбиспипидин-9-ола, проведено молекулярное моделирование и изучена их ингибирующая активность в отношении основной вирусной протеазы 3CLpro SARS-CoV-2. Показано, что *N*-бензил, *N'*-ацилбиспипидин-9-олы не проявляют выраженной ингибирующей активности, в отличие от симметричных *N,N'*-дизамещенных биспипидинов (**2**, **4**, рис.2, таблица 1, [246]). Тем не менее, установлено, что соединение **12g** может оказаться перспективным для последующего модифицирования с целью выхода на соединения, которые будут проявлять высокую ингибирующую активность.

3.2. Исследование каталитической активности конъюгатов биспипидина и монотерпенов

Как показано в обзоре литературы, биспипидины 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 биспипидинов и их производных в качестве катализаторов этих реакций.

3.2.1. Реакция Анри¹¹

Реакция Анри, или реакция нитроальдольной конденсации, является одной из фундаментальных реакций в органической химии. Она заключается в присоединении нитроалканов, содержащих атом водорода в α -положении, к карбонильным соединениям с

¹¹ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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 биспипидина и монотерпеноидов как лиганды металлокомплексных катализаторов реакции Анри // *Журнал органической химии* — 2020. — Т. 56. — № 11. — С. 1768-1783 (Личный вклад составляет не менее половины).

формированием новой С-С связи [192]. Реакция Анри позволяет получать β-нитроспирты, в том числе, хиральные, которые являются ключевыми промежуточными соединениями в синтезе ряда практически значимых веществ, например, лекарственных препаратов – адреноблокаторов «Пропранолола» [193] и «Пиндолола» [194], антибиотиков [195] и циклопептидных алкалоидов [288]. Поскольку при проведении реакции Анри возможны различные побочные и вторичные процессы, в частности, альдольная конденсация, реакции Канницаро, Тищенко, Нефа, дегидратация целевого β-нитроспирта, а также эпимеризация образующегося в ходе реакции асимметрического центра, разработка новых катализаторов для её селективного осуществления представляет существенный интерес.

Как отмечалось ранее в литературном обзоре, для протекания реакции Анри необходимо присутствие основания, депротонирующего нитро-компоненту, а для осуществления её асимметрического варианта – правильным образом подобранные хиральные катализаторы. На схеме 12 представлен принятый в литературе механизм асимметрической реакции Анри, катализируемой медными катализаторами [197]. Главными его особенностями являются: (1) наличие основания, депротонирующего нитро-компоненту – это либо противоанион соли меди, либо молекула самого лиганда; (2) возможность образования пентакоординированного комплекса меди, в котором два положения занимают атомы азота хирального лиганда, одно – противоанионом, и два – нитронатом и альдегидом; возможность дискриминации подхода альдегидной компоненты с одной или с другой стороны нитронатно-противоанионного нейтрального комплекса.

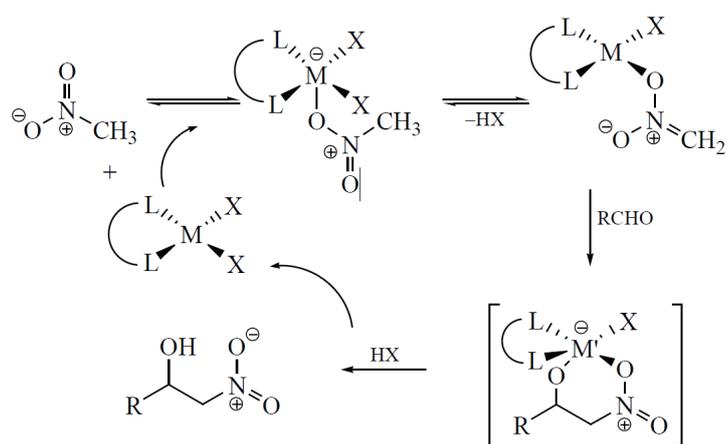


Схема 12. Механизм металл-катализируемой реакции Анри.

Необходимо отметить, что жесткость биспидинового остова определяет объем координационного пространства, обеспечивающего прочность комплексообразования и его селективность, в первую очередь, по отношению к относительно небольшим катионам типа Cu(II), Ni(II), Pd(II), Zn(II) [289]. Введение различных заместителей, как непосредственно в биспидиновый фрагмент, так и по атомам азота, влияет как на жесткость 3,7-

диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса и пространственные затруднения для подхода реагентов, так и на электронные свойства биспидиновых комплексов. В ряде современных публикаций было продемонстрировано успешное использование производных хиральных биспидинов в качестве лигандов металлокомплексов, катализирующих асимметрическую реакцию Анри [100,198] (подробности см. в литературном обзоре). Наличие хиральных заместителей в биспидиновых лигандах делает принципиально возможным протекание реакции Анри в энантиоселективном режиме [100,198].

Следует также отметить, что в большинстве имеющихся публикаций применение хлорида и ацетата меди(II) почти всегда имеет одинаковый эффект; хотя в большинстве случаев для хлорида меди необходимо использование сокатализатора, например, триэтиламина, либо избытка основного лиганда.

Как правило, для получения известных в литературе как катализаторы хиральных биспидинов используют природные аминокислоты или их производные [290]. Альтернативным перспективным источником хиральности могут быть монотерпены и их кислородсодержащие производные – монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений [291–297]. 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 прикрепления к основному каркасу.

Таким образом, целью данного раздела работы [298] стало изучение возможности использования биспидин-монотерпеновых конъюгатов в качестве органокатализаторов и лигандов металлокомплексов при катализе реакции Анри.

На первом этапе был синтезирован ряд замещенных биспидинов и биспидинонов, содержащих монотерпеновые фрагменты. Отдельный интерес для проведения реакции Анри представляло введение хиральных заместителей в биспидиновый каркас, что могло бы привести к наведению энантиоселективности реакции вследствие различия пространственных затруднений для подхода реагентов к каталитическому центру металлокомплекса с разных сторон молекулы лиганда (имеется в виду плоскость $N^3-C^9-N^7$).

В качестве хиральных лигандов был получен набор симметричных и несимметричных биспидинов, содержащих монотерпеновые фрагменты (рис. 16)

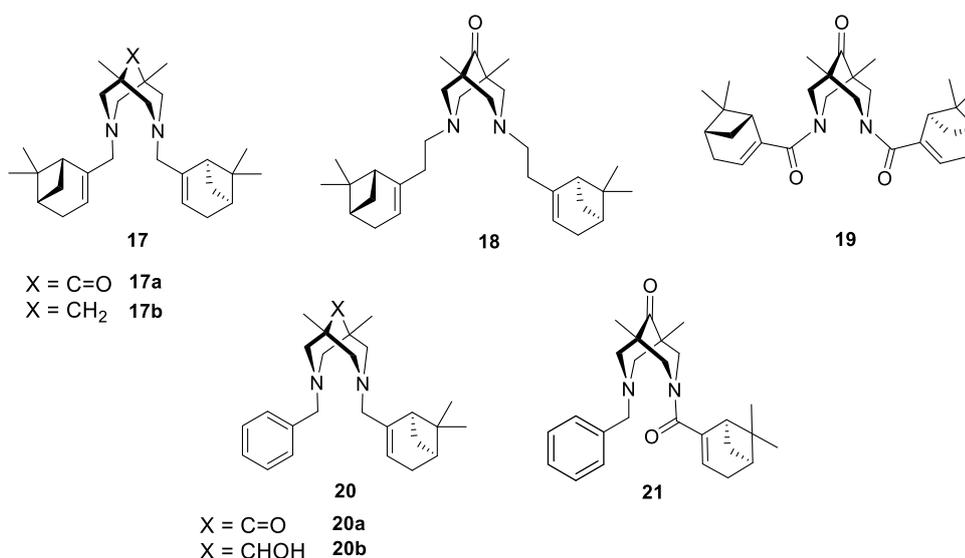


Рисунок 16. Синтезированные хиральные биспидины **17-21**, содержащие монотерпеновые фрагменты.

Для получения соединений **17a-19**, содержащих 1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-оновый каркасный фрагмент, был осуществлен синтез биспидинона **1** согласно методике, описанной в работах [254,255].

Поскольку наличие кетогруппы в 9-м положении 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанового каркаса влияет на жесткость бициклической структуры и её конформационную подвижность, что может оказывать непосредственное влияние на размер координационной ячейки и устойчивость биспидинового комплекса, был получен биспидин **24** согласно методике [299]. Для этого кетогруппа 5,7-диметил-1,3-дизаадамантан-6-она (**5**), полученного согласно методике [254], была удалена в результате реакции Кижнера-Вольфа [300] с образованием диазаадамантана **22**, который затем ацилировали уксусным ангидридом с последующим гидролизом соляной кислотой образующегося амида **23** (схема 13). Биспидин **24** был получен с выходом 50% по последней стадии.

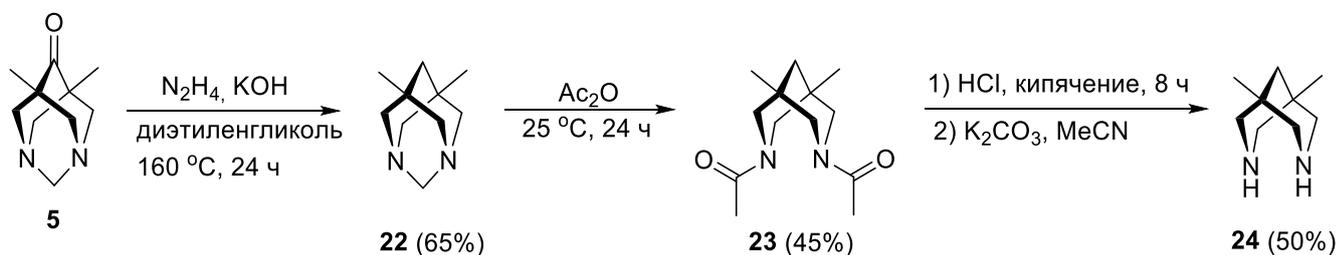


Схема 13. Синтез 1,5-диметилбиспидина **24**.

Для синтеза несимметричных лигандов были получены N-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ол **13** и N-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-он **16** согласно методике [283].

Поскольку пиненовый фрагмент представляет собой объемный хиральный заместитель, потенциально способный вызывать стерические затруднения для подхода реагентов

нитроальдольной конденсации к каталитическому центру металлокомплекса, в качестве исходных монотерпеноидов нами были выбраны пинановые монотерпеноиды: (-)-миртенол и (-)-нопол.

Для введения монотерпеновых заместителей в полученные бициклические каркасы были синтезированы бромиды **25** и **26** (схема 14) согласно методикам, представленным в [301–303]. Бромпроизводное **25** было получено взаимодействием (-)-миртенала с трибромидом фосфора при охлаждении, в то время как для синтеза производного (-)-нопола **26** использовалась система NBS/PPh₃. Так же, окислением (-)-миртенала хлоритом натрия, была получена соответствующая кислота **27**, кипячение которой с тионилхлоридом по методике [304] привело к образованию хлорангидрида **28** (схема 14).

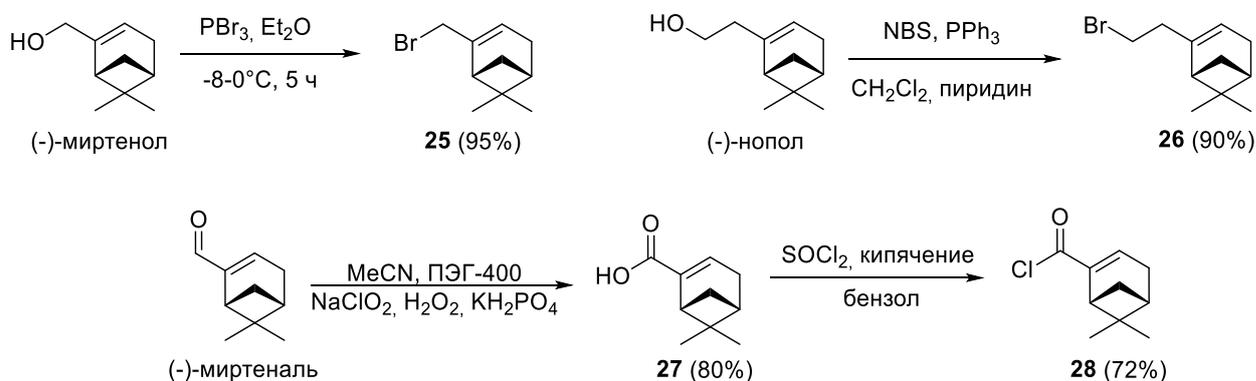


Схема 14. Синтез бромидов **25** и **26** и хлорангидрида **28**.

Взаимодействием биспидинов **1**, **13**, **16**, **24** и полученных монотерпеновых бромпроизводных **25** и **26** были получены моно- и димонотерпензамещенные биспидиноны **17a** (получен согласно методике [304]), **18**, **20a**, биспидин **17b**, а также биспидинол **20b**. Для этого исходные биспидины алкилировали избытком бромпроизводных соответствующих монотерпеноидов в условиях нагрева микроволновым излучением (Схема 15). Соединения **17a,b**, **18**, **20a,b** были получены с выходами 73-95% после хроматографической очистки.

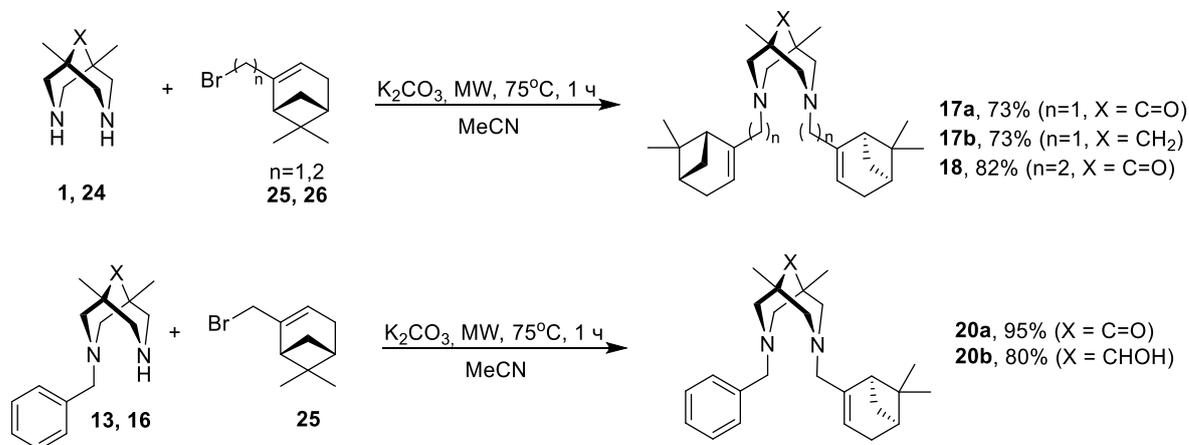


Схема 15. Синтез симметричных и несимметричных монотерпензамещенных биспидинов **17a,b**, **18**, **20a,b**.

Для изучения влияния природы линкера, соединяющего биспидиновый и монотерпеновый фрагменты, а также основности атомов азота на выход реакции Анри, нами был также синтезирован диамид **19** и амид **21**. Соединение **19** получали ацилированием диазаадамантана **5** хлорангидридом миртеновой кислоты **28** в двухфазной системе толуол/вода согласно методике [304] (схема 16). Аналогичным образом был осуществлен синтез амида **21**, однако в качестве исходного соединения использовался N-монобензилзамещенный биспидион **16**. Амиды **19** и **21** были получены с близкими выходами, которые составили 86 и 90%, соответственно.

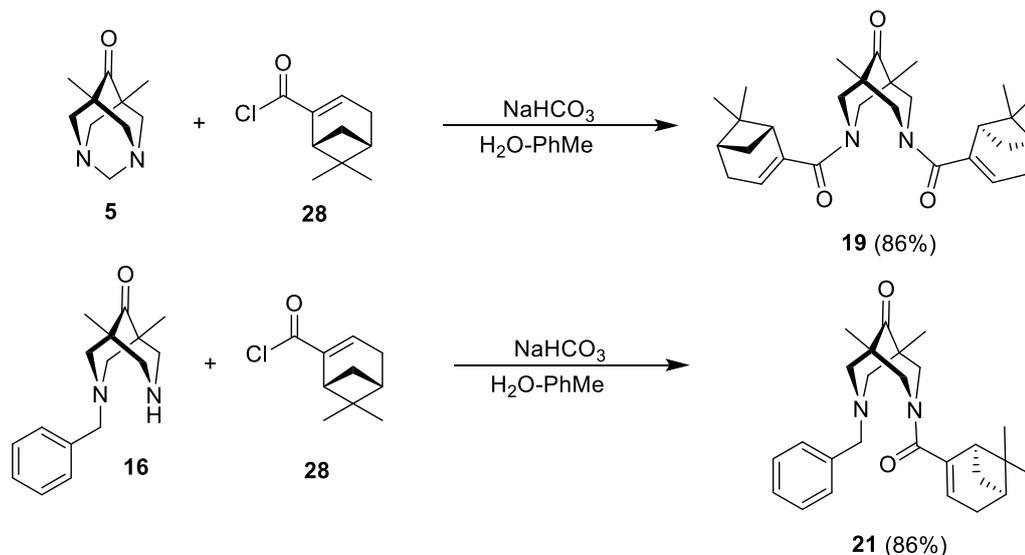


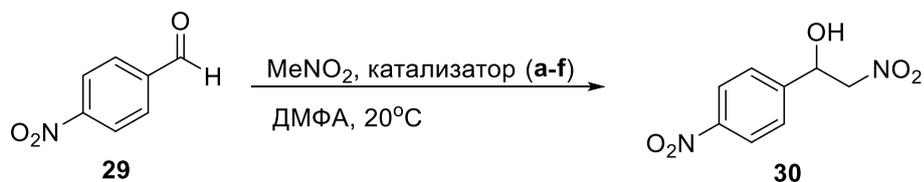
Схема 16. Синтез амидов **19** и **21**.

Проведенное нами исследование конформационного поведения в растворе для соединения **19** [277] с помощью методов ЯМР показало, что бис-амид **19** проявляет более сложное динамическое поведение по сравнению с другими бис-амидами (**2b,c,e,f,h,i**). В пределе медленного обмена симметрия (*R,R*)-формы (*анти*-изомера) должна быть C_2 , если заместители свободно вращаются. В пределе быстрого обмена молекулярная симметрия также C_2 , но только за счет двух хиральных заместителей. Тем не менее, их влияние на биспидиновый каркас незначительно, поэтому при высоких температурах его симметрию можно рассматривать как псевдо- C_{2v} . Удвоение сигналов $\text{H}^{2,6(\text{eq})}$ в спектрах ^1H ЯМР комнатной температуре, по-видимому, связано с затрудненным вращением объемных заместителей с сопряженными двойными связями $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ вокруг связи $\text{N}(\text{CO})-\text{C}_2'$ (симметрия C_1). Таким образом, в данном случае наблюдаются два процесса: вращение амидной связи ($\Delta G^\ddagger = 15.0 \pm 0.3$ ккал/моль) и вращение вокруг связи $\text{N}(\text{CO})-\text{C}_2'$ ($\Delta G^\ddagger = 15.6 \pm 0.3$ ккал/моль).

Синтезированные монотерпензамещенные биспидины **17-21** были испытаны в качестве лигандов металлокомплексов, катализирующих реакцию Анри. Первоначально, в качестве исходных были выбраны условия, подобранные в работе [100], а именно: использование ацетата меди(II) при получении металлокомплексов; применение 1.2:1 мольного соотношения

биспидинового лиганда к неорганической соли; проведение реакции с соотношением субстрат: катализатор 1:0.1; применение в качестве растворителя ДМФА. Получение комплекса осуществляли отдельно перемешиванием соответствующих количеств лиганда и соли металла в этаноле в течение 30 мин с последующим упариванием реакционной смеси.

На первом этапе были проведены кинетические эксперименты с использованием биспидинов **17a** и **19** (схема 17, Рисунок 17). Для сравнения, в качестве контрольных экспериментов, реакция Анри проводилась в условиях: органокатализа самими лигандами; в присутствии лишь одного $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ без добавления лигандов; а также без добавления каких-либо катализаторов. Определение содержания продукта реакции **30** осуществляли методом ВЭЖХ с детектированием на длине волны 270 нм с учетом коэффициентов экстинкции соединений **29** и **30**. Пробы отбирались через 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 5 ч и 20 ч, реакция останавливалась избытком 1% раствора уксусной кислоты в гексане. Необходимо отметить, что в хроматограммах отсутствовали сигналы возможных побочных продуктов реакции Анри.



Катализатор: **a** - **17a**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **b** - **19**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$,
c - $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **d**- **17a**, **e** - **19**, **f** - отсутствует

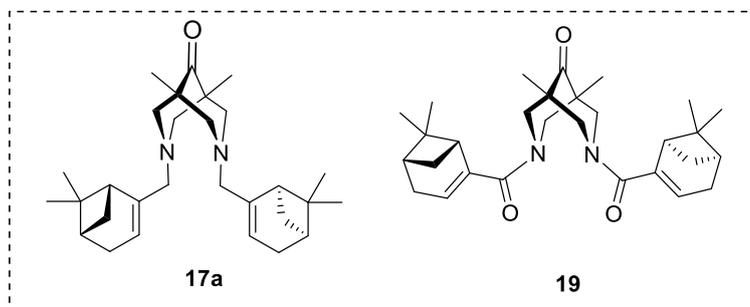


Схема 17. Проведение реакции Анри между нитрометаном и 4-нитробензальдегидом в присутствии комплексов: **17a**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **19**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; в присутствии только $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; в присутствии только лиганда **17a** или **19**; без использования какого-либо катализатора.

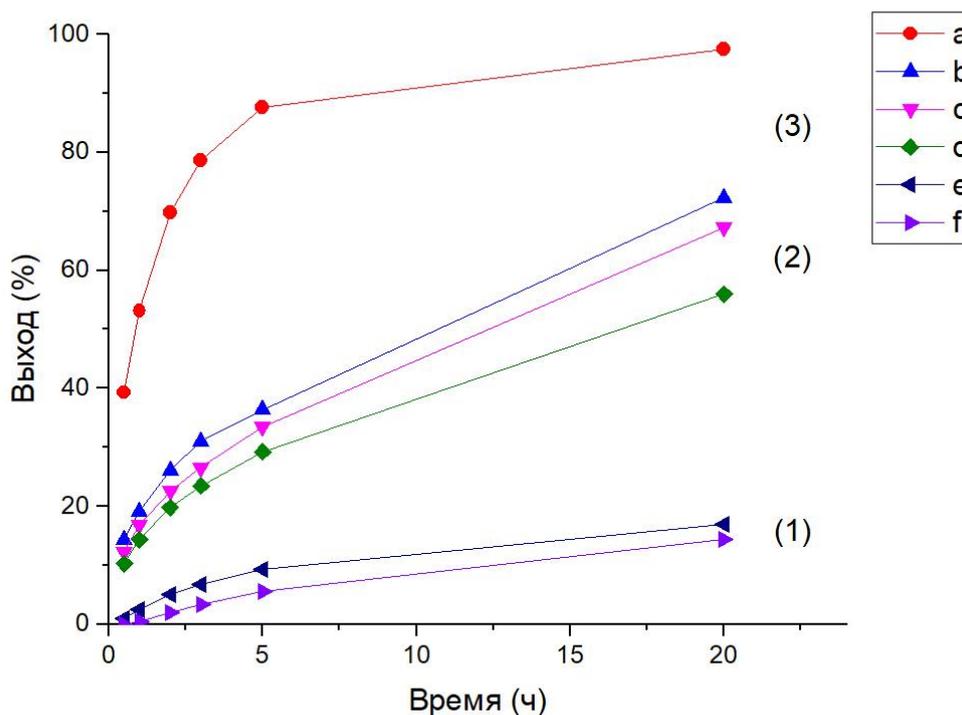


Рисунок 17. Кинетические кривые реакции Анри в условиях катализа свободными биспидиновыми лигандами и их металлокомплексами. В качестве катализаторов использовались: (a) – комплекс **17a**-Cu(OAc)₂; (b) – комплекс **19**-Cu(OAc)₂; (c) – Cu(OAc)₂; (d) – лиганд **17a**; (e) – лиганд **19**; (f) – без использования каких-либо катализаторов. Области каталитической активности: (1) – низкой, (2) – средней, (3) – высокой.

На приведенном графике (рис. 17) представлены три области каталитической активности: низкой (1), средней (2) и высокой (3). (1) – полученные данные свидетельствуют о том, что реакция протекает в опробованных условиях с одинаковой скоростью как без использования какого-либо катализатора (рис. 17, линия f), так и в присутствии амида **19** (рис. 17, линия e), что свидетельствует о том, что сам по себе амид **19** вряд ли может выступать в качестве эффективного органокатализатора; (2) – в области средней каталитической активности отчетливо видно, что как бис-амин **17a** (рис. 17, линия d), так и Cu(OAc)₂ (рис. 17, линия c) действуют практически одинаково. В то же время, в случае присутствия в реакционной смеси Cu(OAc)₂ и бис-амида **19** (рис. 17, линия b) скорость реакции возрастает по сравнению с экспериментом в присутствии только бис-амида **19** (рис. 17, линия e). При сравнении скоростей реакции в условиях органокатализа биспидинонами **17a** (рис. 17, линия d) и **19** (рис. 17, линия e), можно сделать вывод, что амин **17a** значительно ускоряет реакцию, по сравнению с амидом **19**, что, очевидно, связано с основностью третичных аминогрупп биспидинона **17a**. (3) – Наибольшая конверсия через 20 часов достигалась при использовании систем, содержащих соль металла, при этом

комплекс $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ с лигандом **17a** был значительно более активен (рис. 17, линия **a**), чем с лигандом **19** (рис. 17, линия **b**), приводя к выходу 97% через 20 часов.

Поскольку значительная конверсия исходного альдегида **29** достигается уже через 12 часов, большинство последующих реакций проводились именно в течение этого времени. Для исследования влияния условий проведения реакции Анри на ее выход варьировались используемые растворители (ДМФА, EtOH, ТГФ, MeCN, CHCl_3 , толуол), соли металлов ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuCl_2 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, ZnCl_2), температура (20°C , 4°C и -20°C), соотношение металл-лиганд (1:1.2, 1:1, 1:0.5).

Первоначально нами были опробованы различные неорганические соли для получения металлокомплексов с лигандами **17a** и **17b** в качестве катализаторов реакции Анри. Реакцию проводили в ДМФА (схема 18).

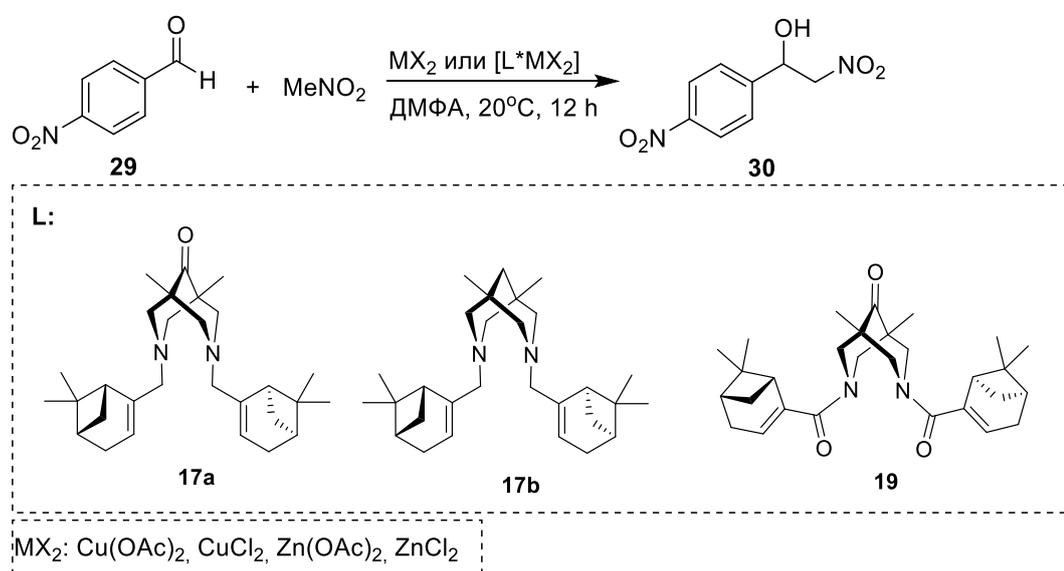


Схема 18. Исследования влияния солей $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ на выход реакции Анри.

Было показано, что замена атома меди на атом цинка в случае их ацетатов приводит к небольшому уменьшению скорости образования продукта **30** (уменьшение выходов соединения **30** с 99% до 87% для лиганда **17a**, для лиганда **17b** выходы в обоих случаях были практически количественными). Также следует отметить, что ацетат цинка без органических лигандов эффективно катализировал образование продукта **30** с выходом 73%, а в присутствии бис-амидного лиганда **19** – с выходом 93%. В случае хлоридов $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Zn}(\text{II})$ наблюдалась обратная тенденция: комплексы биспидинов **17a** и **17b** с хлоридом $\text{Zn}(\text{II})$ приводили к образованию β -нитроспирта **30** с выходами 27% и 69% соответственно, в то время как при использовании аналогичных комплексов хлорида $\text{Cu}(\text{II})$ образование продукта **30** с выходом 1% наблюдалось только при применении лиганда **17a**. Следует отметить, что сами по себе хлориды меди и цинка вообще не катализировали исследуемую реакцию. Объяснение высокой каталитической активности ацетатов металлов следует из анализа схемы 12, согласно которой более основной

противоанион может сам выступать основанием для депротонирования нитро-компоненты и запуска реакции. При этом в присутствии лигандов бис-аминного типа **17a,b** $ZnCl_2$ начинал проявлять каталитическую активность, а вот $CuCl_2$ не проявлял её ни при каких обстоятельствах. Эти наблюдения (таблица 3) идут вразрез с опубликованными данными по каталитической активности комплексов спартеина и родственных третичных диаминов с хлоридом меди [198,305], показывают сложность исследуемой реакции и явно требуют дальнейших исследований. В дальнейших экспериментах в качестве источника иона металла использовался $Cu(OAc)_2$.

Таблица 3. Выходы продукта **30** реакции Анри в присутствии солей $Cu(II)$, $Zn(II)$ и лигандов **17a,b,19**.

Лиганд/соль	$Cu(OAc)_2$	$Zn(OAc)_2$	$CuCl_2$	$ZnCl_2$
17a	99%	87%	1%	27%
17b	~100%	~100%	0%	69%
19	~80%	93%	- ¹	0%
Без лиганда	58%	73%	0%	0%

¹ Реакция не проводилась

Проведенные эксперименты в различных растворителях свидетельствуют о неочевидном влиянии полярности растворителей. Так, в ряду $MeCN$, $EtOH$, ДМФА с увеличением полярности растворителя наблюдается увеличение выходов реакции с 43% до ~100% и 99% для комплекса **17a**- $Cu(OAc)_2$ и с 87% до 97% и ~100% для комплекса **17b**- $Cu(OAc)_2$, соответственно. С другой стороны, в случае менее полярного толуола выходы продукта **30** составили 16% и 69% для комплексов **17a**- $Cu(OAc)_2$ и **17b**- $Cu(OAc)_2$, что незначительно выше, чем при использовании хлороформа (выходы 13% и 61%, соответственно). Необходимо отметить, что все полученные металлокомплексы были малорастворимы в толуоле, в случае бис-аминного **17a** и бис-амида **19** также наблюдалось неполное растворение соответствующих комплексов в хлороформе, а также комплекса лиганда **17a** в ацетонитриле. Таким образом, в этих случаях происходило образование гетерогенной каталитической системы, что должно было повлиять на скорость реакции и соответствующие выходы. В частности, этим могут быть обусловлены незначительные выходы каталитической реакции при её проведении в толуоле. Аналогичные эффекты наблюдаются и в случае проведения реакции в ацетонитриле, использование которого приводит к меньшим выходам (43% и 87% для комплексов лигандов **17a** и **17b**), чем использование менее полярного ТГФ (выходы 83% и ~100% соответственно) (таблица 4). Вероятно, взаимодействие растворителя с катализатором, в первую очередь растворяющая способность, оказывает большее влияние на ход реакции, чем его полярность. В последующих экспериментах в качестве растворителя

использовался ДМФА, поскольку для него были получены наибольшие значения выходов продукта и ни в одном случае не наблюдалось гетерогенизации системы.

Таблица 4. Влияние растворителя на выход продукта **30** в реакции Анри в присутствии лигандов **17a,b** и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Растворитель/лиганд	17a	17b
MeCN	43%	87%
EtOH	100%	97%
ДМФА	99%	100%
Толуол	16%	69%
CHCl_3	13%	61%
ТГФ	83%	100%

Понижение температуры проведения реакции в случае комплекса **17a**- $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ с 20°C до -20°C ожидаемо приводило к снижению скорости реакции и выходы продуктов падали с 99% до 56%, а изменение соотношения металл-лиганд при проведении реакции при комнатной температуре незначительно влияет на выходы реакции (>90% во всех случаях), что, вероятно, связано с тем, что за 12 часов происходит полное превращение исходного альдегида. С другой стороны, изменение этого соотношения при -20°C с 1:0.5 до 1:1 не приводит к изменению выхода продукта (48% в обоих случаях), однако использование 20% избытка лиганда способствует повышению выхода на 8%, что может быть связано как с основностью лиганда **17a** и участием несвязанного биспидинона в роли органокатализатора/первичного основания, так и с более полным превращением неорганического компонента в каталитически более активный комплекс.

При сравнении выходов продукта **30** в реакции, катализируемой комплексами $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ с лигандами **17a**, **17b** и **19**, можно сделать вывод, что переход к амиду **19** снижает скорость реакции по сравнению с биспидином **17b** и биспидиноном **17a** во всех испытанных условиях, что подтверждает данные, полученные при изучении кинетики реакции (рис. 17). Однако при использовании комплекса $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ с амидом **19**, наблюдается значительное увеличение скорости (выход 93%), по сравнению с использованием $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (выход 80%), в то же время при использовании в качестве лиганда амина **17a**, как было показано ранее, обнаружена обратная закономерность (выходы 87% и 99%, соответственно). Из данных полученных для реакций, катализируемых комплексами лигандов **17a,b**, отличающихся лишь наличием или отсутствием кето-группы в мостиковом положении бициклического каркаса, можно заметить, что в случае более конформационно подвижного биспидина **17b** вне зависимости от условий проведения реакции через 12 часов наблюдаются более высокие выходы нитроспирта **30**.

Необходимо отметить, что в ряду биспидинов **17a,b** и **19**, общие закономерности влияния условий проведения реакции сохраняются для каждого лиганда. Таким образом, для определения влияния структуры лиганда на его способность катализировать реакцию Анри в составе металлокомплекса не обязательно осуществлять перебор условий для каждого лиганда. В связи с этим, для проведения реакции с комплексами биспидинона **18**, монобензилзамещенных биспидинов – амина **20a** и амида **21**, а также биспидинола **20b** нами были использованы условия, приводящие не к полной, но значительной конверсии 4-нитробензальдегида для всех испытанных ранее лигандов. В случае соединений **18**, **20a,b**, **21** реакция проводилась в ДМФА. Для получения комплекса использовался $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, лиганд – в 20% избытке по отношению к металлу, превращение осуществлялось в течение 12 часов при комнатной температуре. 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 (таблица 5).

Таблица 5. Выходы продукта **30** при проведении реакции Анри в оптимизированных условиях в присутствии лигандов **17-21** и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Лиганд	17a	17b	18	19	20a	20b	21
Выход продукта 30 , %	99	100	100	80	96	100	50

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. Однако в некоторых экспериментах, в случае лигандов **17a,b**, **19**, наблюдался незначительный избыток *S*-изомера (*ee* = 2-4%). Среди несимметричных лигандов стоит отметить соединение **21**, при использовании которого был достигнут энантиомерный избыток продукта **30** *ee* = 7% (*R*) при 20°C. Одной из возможных причин наблюдающейся низкой асимметрической индукции является протекание параллельных процессов, связанных с катализом несвязанным с лигандом ионом металла, некаталитическим процессом и органокатализом избытком лиганда.

Действительно, сравнение масс-спектральных данных растворов исследуемых солей металлов в ДМФА и аналогичных растворов тех же солей в присутствии 20% избытка лиганда (**17a** и **19**) показали, что в последнем случае наблюдаются только пики, соответствующие лигандам. Это может быть объяснено тем, что при наличии избытка лиганда идет полное комплексообразование, а образующийся комплекс оказывается нелетучим (в виде иона) в

условиях масс-спектрального эксперимента. Остается неясным отсутствие пиков солей металлов в случае бис-амидного лиганда **19**, для которого характерны каталитические реакции, связанные с наличием свободной соли в растворе.

Таким образом, в данной части работы описан синтез ряда конъюгатов, содержащих пиненовый и 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановый фрагменты, которые были впервые испытаны в качестве компонентов систем, катализирующих реакцию Анри. Выявлено влияние различных условий на скорость протекания реакции и выходы продуктов, в частности, показано, что повышение полярности растворителя неоднозначно влияет на скорость образования β -нитроспирта, а снижение температуры проведения реакции приводит к меньшей конверсии исходного альдегида. Наилучшие выходы были достигнуты для $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ с использованием 20% избытка лиганда по отношению к металлу в случае проведения реакции при комнатной температуре в ДФМА в течение 12 часов.

3.2.2. Исследование комплексообразования бидентатных биспидиновых лигандов с солями $\text{Cu}(\text{II})$ в растворе методом спектроскопии ПМР¹²

Как обсуждалось ранее, при проведении реакции Анри между 4-нитробензальдегидом и нитрометаном в ДМФА в присутствии монотерпензамещенных биспидиновых лигандов **17a,b** в присутствии ацетатов и хлоридов $\text{Cu}(\text{II})$ и $\text{Zn}(\text{II})$ влияние солей металлов на скорость протекания реакции оказалось неочевидным, а полученные результаты противоречили известным в литературе данным.

Суммируя данные литературы, в которой обычно каталитически активные комплексы не выделяют и не характеризуют, а используют сразу после получения, и данные наших исследований, можно сделать вывод, что предлагаемые механизмы не могут однозначно ответить на вопрос, в каких условиях и какие именно комбинации «лиганд/металл/противоион» будут работать в реакции Анри, при этом давая отличные от нуля результаты по энантиоселективности. Такая неопределенность связана с несколькими причинами: (1) различная устойчивость комплексов в выбранных условиях; (2) возможность существования полядерных частиц в растворе [255]; (3) возможность/невозможность катализа как отдельно взятыми лигандами, так и отдельно взятыми солями металлов; (4) возможность/невозможность катализа устойчивыми комплексами.

¹² При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: Павлов, А.А., Далингер, А.И., Сулов, 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 (Личный вклад составляет не менее половины).

Иными словами, ключевым моментом в анализе каталитической активности комплексов биспидинов с солями металлов является их стабильность в растворе.

В данной части диссертации мы попытались с помощью метода спектроскопии ^1H ЯМР изучить возможность образования биспидиновых комплексов с солями меди(II) в дейтерированном ДМФА.

Спектроскопия ЯМР является эффективным методом изучения комплексообразования в растворе. Образование координационных связей приводит к смещению сигналов ядер лиганда по шкале химического сдвига. Несмотря на то, что спектроскопия ЯМР применяется главным образом к диамагнитным комплексам, в случае парамагнитных такой подход также может быть эффективен. При комплексообразовании диамагнитный лиганд начинает испытывать влияние неспаренных электронов парамагнитного иона металла. Это влияние, как правило, может приводить к значительному изменению таких характеристик в спектре ЯМР, как химический сдвиг и времена релаксации. Ион меди (II) имеет слабую магнитную анизотропию, поэтому взаимодействия лиганда с ним проявляются в основном в ускорении релаксации [306,307]. В спектрах ЯМР этот эффект находит отражение в первую очередь в виде уширения сигналов. Таким образом, на качественном уровне уширение сигналов лиганда свидетельствует об образовании межмолекулярных связей в растворе с парамагнитным ионом меди (II).

В качестве объектов исследования мы использовали три N,N' -симметричных биспидиновых лиганда (рис. 18), различающихся заместителями при атомах азота – C_2 -симметричное производное **17a**, содержащее два остатка (-)-миртеналя (синтез и использование в катализе описаны в предыдущем разделе [298]); ахиральная молекула **4b** (синтез и биологическая активность описаны в настоящей работе ранее [246]); и C_2 -симметричный диамин **31**, имеющий два фрагмента от (*S*)-периллового спирта (применение в катализе см. далее [308]);

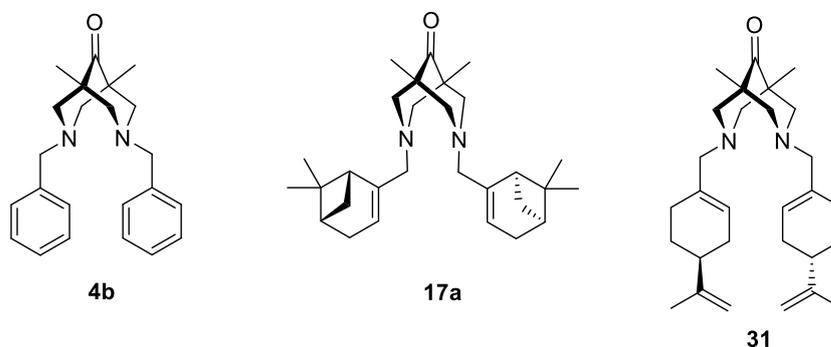


Рисунок 18. Структуры изучаемых лигандов **17a**, **4b**, **31**.

Для синтеза бис-амина **31** было получено бромопроизводное **33** взаимодействием (*S*)-периллового спирта **32** с трибромидом фосфора при охлаждении с выходом 80% согласно методике [303] (схема 19).

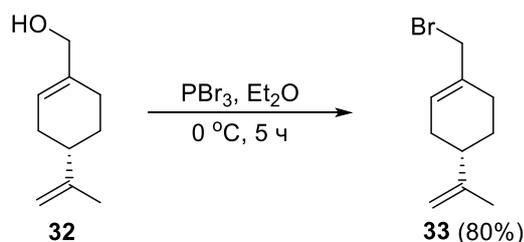


Схема 19. Синтез бромпроизводного **33** из (*S*)-периллового спирта **32**.

Соединение **31** было синтезировано с выходом 71% после очистки алкилированием 1,5-диметилбиспидинона **1** избытком бромпроизводного **33** (2.5 экв.) в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 при нагревании в условиях микроволнового излучения (схема 20).

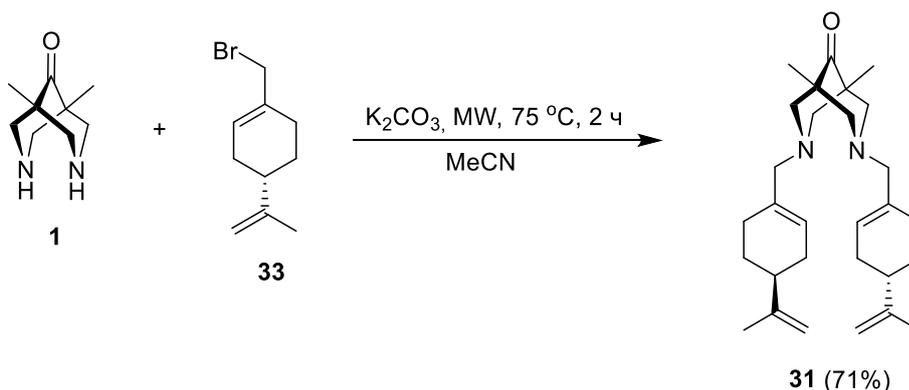


Схема 20. Синтез бис-амина **31**.

В качестве солей металлов были выбраны ацетат и хлорид меди(II), которые были использованы при изучении реакции Анри, катализируемой металлокомплексами биспидина [298] (см. пред. раздел).

Известные кристаллические структуры хлоридных и ацетатных медных комплексов с биспидинами и природным их аналогом, алкалоидом спартеином [255,309–313] (рис. 19) показывают общее в строении изучаемых комплексов. А именно – металл координирован двумя атомами азота биспидинового лиганда и обоими противоионами с образованием координационной геометрии типа искаженного тетраэдра с координационным узлом Cu-N-N-X-X, где X=X=Cl или AcO.

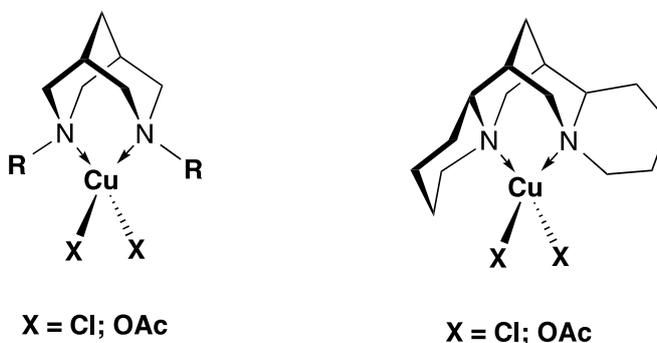


Рисунок 19. Общий вид строения хлоридных и ацетатных комплексов меди с лигандами биспидинового типа.

Следует отметить, что условия получения комплексов в данной работе не полностью соответствуют условиям образования каталитически активных частиц, использованных в предыдущем разделе обсуждения, а именно – мы отдельно не проводили взаимодействие лиганда и соли металла в этаноле с последующим удалением растворителя. В принципе, это может повлиять на реакционную способность обеих солей меди в отношении биспидиновых лигандов. Действительно, для образования комплекса с ацетатом исходный биядерный дигидрат тетраацетата димеди со структурой «китайского фонарика» должен претерпеть превращение в моноядерную частицу, которая уже может образовать комплекс с биспидином. Та же проблема присутствует и в случае полимерного хлорида меди. Но в случае последнего растворение обычно сопровождается мономеризацией с образованием сольватированных частиц, в то время как растворение ацетата может приводить и к сохранению биядерного кластера в растворе.

Немаловажную роль в каталитическом процессе может играть и вода, выделяющаяся в раствор из используемых неосушенных гидратов, см., например, [314].

Тем не менее, мы считаем, что применение в качестве реакционной среды дейтерированного ДМФА адекватно моделирует условия каталитической реакции. И, если соответствующий комплекс образуется и обладает достаточной устойчивостью, то мы можем этот факт наблюдать экспериментально: при образовании устойчивого комплекса сигналы ядер лиганда, которые располагаются близко к парамагнитному центру, будут менять свое положение и форму. В противном же случае – если сигналы лиганда не меняются при добавлении парамагнитного иона – можно говорить о том, что устойчивость комплекса в данных условиях мала, и в растворе присутствуют отдельно лиганд и отдельно сольватированная соль металла.

Спектры ^1H ЯМР в ДМФА- d_7 регистрировались при постепенном добавлении раствора соли меди от 0 до 120 % мол по отношению к концентрации лиганда (**4b**, **17a**, **31**), находящегося в ампуле ЯМР. Все три лиганда вели себя аналогично — при смешивании с ацетатом меди сигналы лиганда оставались неизменными, что говорит об отсутствии комплексообразования (рис. 20 на примере спектра ^1H ЯМР лиганда **4b**). При этом нарастал характерный парамагнитный сигнал самого ацетата меди(II) при 12.71 м.д. Иным образом вели себя лиганды при смешивании с хлоридом меди(II). При увеличении концентрации соли меди сигналы лиганда уменьшались, но при этом появлялись и росли другие сигналы парамагнитной природы (рис. 21). Это хорошо заметно для сигналов свободного лиганда при 5.66 и 4.87 м.д., а также для ряда сигналов в диапазоне 1.0 – 2.5 м.д. Таким образом, можно заключить, что доля свободного лиганда уменьшается, а связанного с парамагнитным ионом меди — увеличивается, то есть происходит комплексообразование. Поскольку в ходе титрования не происходило плавного перехода от диамагнитного состояния в парамагнитное – соотношение сигналов образовавшегося

парамагнитного комплекса достаточно проблематично. Регистрируемые спектры ЯМР не позволили однозначно идентифицировать структуру комплекса (рис. 21).

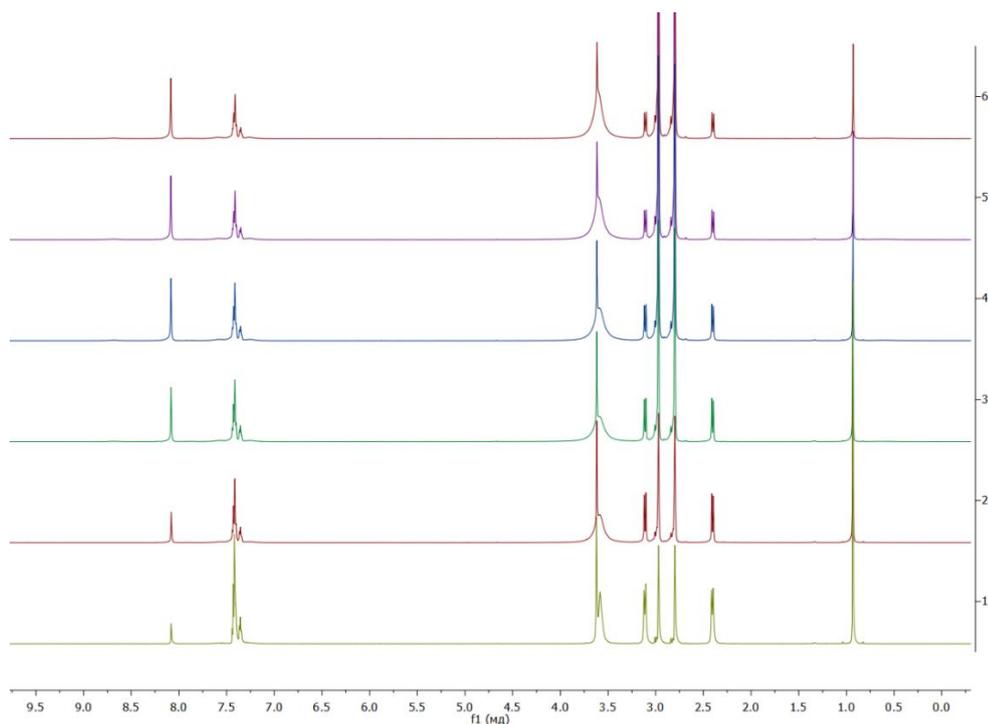


Рисунок 20. Спектры ¹H ЯМР смеси лиганда **4b** и ацетата меди в растворе ДМФА-d₇, зарегистрированные для различных концентраций соли меди: 0, 5, 20, 50, 100, 120 % мол. (снизу вверх).

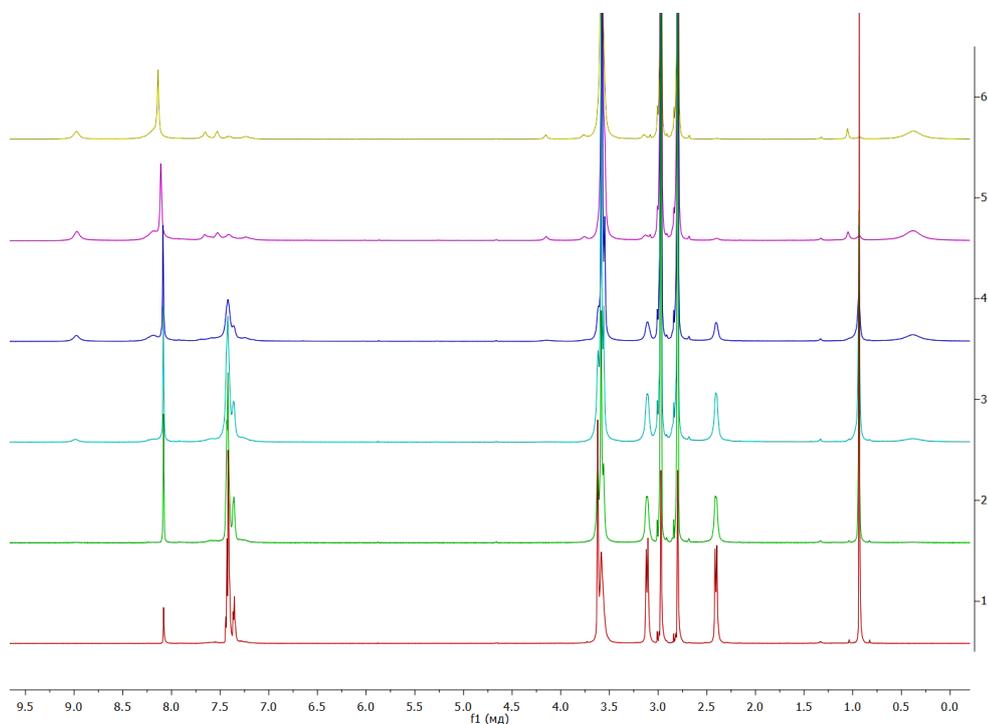


Рисунок 21. Спектры ¹H ЯМР смеси лиганда **4b** и хлорида меди в растворе ДМФА-d₇, зарегистрированные для различных концентраций соли меди: 0, 5, 20, 50, 100, 120 % мол. (снизу вверх).

Для проведения реакции в энантиоселективном режиме необходимо подобрать хиральный лиганд, способный координироваться с атомом цинка. В литературе было показано, что, как правило, хиральные органические соединения, являющиеся лигандами в цинковых комплексах, могут не только контролировать стереохимию присоединения, но и способны активировать диэтилцинк, делая алкильные группы, присоединенные к атому цинка, более нуклеофильными [317].

В настоящее время известно большое количество хиральных соединений, исследованных в качестве лигандов в стереоселективном присоединения диалкилцинков к альдегидам. Чаще всего, такие лиганды имеют в своей структуре не менее двух гетероатомов, способных эффективно донировать электронную плотность металлическому центру; например, хорошо известно использование в качестве лигандов аминспиртов [207], аминотиолов [318], диолов [319] и диаминов [320].

Как указывалось ранее, биспидины (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны) и их *N,N*-дизамещенные находят применение в катализе многих реакций. Производные биспидина известны как эффективные лиганды для переходных и непереходных металлов [321], а широкие возможности их модификации позволяют подстроить структуру биспидиновых лигандов для получения металлокомплексов с заданными свойствами, которые смогут служить катализаторами конкретных реакций [101].

В частности, хиральные биспидины были использованы в качестве лигандов в реакциях присоединения диалкилцинков к бензальдегидам. Так, применение лигандов на основе *N,N'*-дизамещенных биспидинов приводится в работах [99,221] (подробнее см. лит. обзор).

Очевидно, что наличие асимметрических центров, приводящее к хиральности лигандов, является необходимым условием их способности катализировать стереоселективные процессы. Монотерпены и их производные являются удобными источниками асимметрических центров для введения элементов хиральности в целевые соединения.

В ряде работ описан синтез монотерпенсодержащих лигандов и их исследование в качестве катализаторов присоединения диалкилцинка к альдегидам (рис. 22). В литературе приводятся примеры использования производных борнана **34** [322], *n*-ментана **35** и пинана **36** [323] в качестве катализаторов реакции присоединения диэтилцинка к бензальдегиду с *ee*: 99% (выход 98%), 21% (выход 93%) и 38% (выход 93%), соответственно. В качестве катализаторов также был описан ряд пинановых аминспиртов. Например, производные **37,38** катализировали присоединение диэтилцинка с *ee* 61% к бензальдегиду (выход 85%) [324] и 72% к 3-метоксибензальдегиду (выход 83%) [292], соответственно. Способность катализировать присоединение диэтилцинка была продемонстрирована и для производных карена, например,

соединение **39** приводило к 97%-ному энантиомерному избытку в реакции присоединения диэтилцинка к 4-метилбензальдегиду с выходом 93% [325].

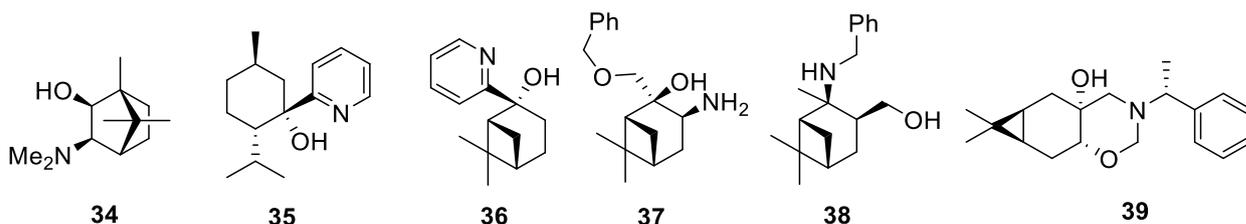


Рисунок 22. Примеры монотерпеновых производных, катализирующих стереоселективное присоединение диэтилцинка к различным ароматическим альдегидам.

На основании литературных данных мы предположили, что сочетание биспидиновых и монотерпеновых фрагментов в одной молекуле может способствовать созданию новых хиральных лигандов для каталитического присоединения диалкилцинков к альдегидам.

В данном разделе приводится синтез монотерпен-биспидиновых конъюгатов и исследование возможности их использования в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка к ряду бензальдегидов.

В качестве хиральных лигандов были синтезированы биспидины и биспидин-9-оны, содержащие (-)-пиненовые **17a,b**, **19** и (-)-лимоненовые фрагменты **40** (рис. 23). Выбор (-)-пиненовых производных связан с их высокими стерическими требованиями, а производные (-)-лимонена, напротив, из-за его относительной конформационной подвижности.

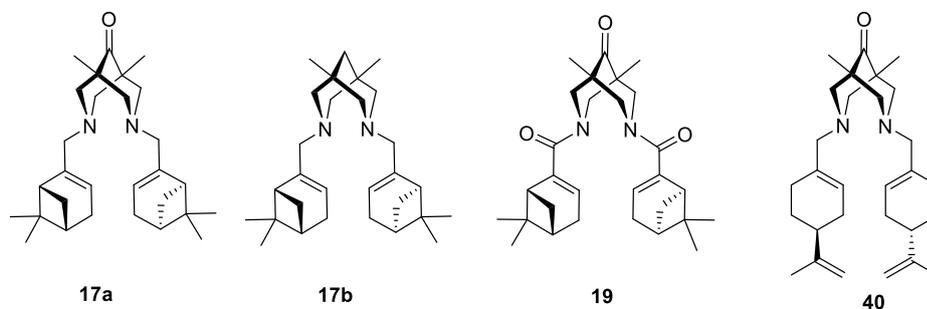


Рисунок 23. Исследуемые хиральные биспидиновые лиганды **17a,b**, **19**, **40**, содержащие (-)-пиненовые и (-)-лимоненовые фрагменты.

Синтез биспидинов **17a,b** и **19** был описан ранее в предыдущем разделе. Производное (-)-лимонена **40** было синтезировано с выходом 71% алкилированием 1,5-диметилбиспидин-9-она **1** избытком бромпроизводного **33** (2.5 экв.) в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 при нагревании в условиях микроволнового излучения (схема 22).

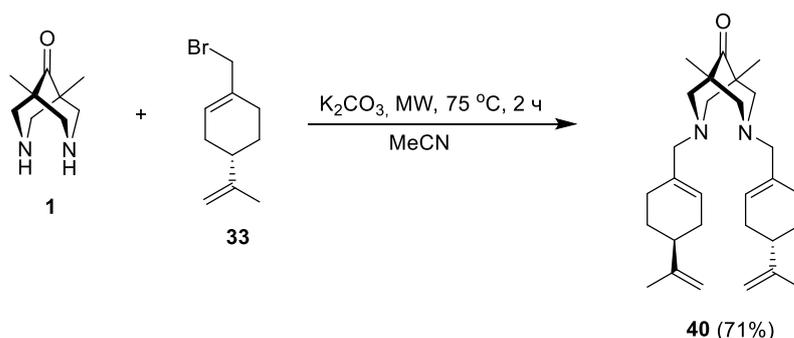


Схема 22. Синтез биспидина **40**.

Полученные производные биспидина **17a,b**, **19**, **40** были испытаны в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка к ряду ароматических альдегидов (схема 23). Выбор этой реакции в качестве модельной основывался на литературных данных об успешном использовании монотерпеновых производных **34-39** в энантиоселективном катализе [292,322–324] и применении хиральных биспидинов в катализе реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам [99,221].

В качестве тестового катализатора был испытан диамин **17a** в реакции присоединения диэтилцинка к ряду ароматических бензальдегидов (таблица 6). Реакции проводили в присутствии 1 экв. альдегида, 2 экв. диэтилцинка и 0.1 экв. биспидинового лиганда при -15°C в течение 36 часов в толуоле (схема 23). Энантиомерный избыток образующихся продуктов определялся методом хиральной ВЭЖХ с УФ-детектором. Времена удерживания отдельных энантиомеров были определены на основании опубликованных данных [326,327].

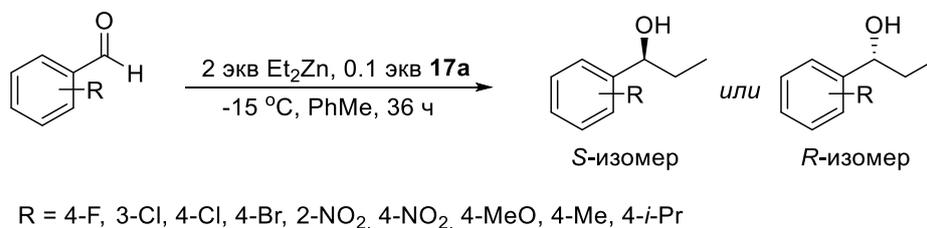


Схема 23. Присоединение диэтилцинка к ароматическим альдегидам в присутствии лиганда **17a**.

Таблица 6. Субстраты, значения конверсии и значения энантиомерных избытков (*ee*) для реакций присоединения диэтилцинка с использованием биспидина **17a** в качестве лиганда.

Альдегид	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
PhCHO	8	4
4-FC ₆ H ₄ CHO	12	14
3-ClC ₆ H ₄ CHO	51	8
4-ClC ₆ H ₄ CHO	7	7
4-BrC ₆ H ₄ CHO	38	7
2-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	72	11
4-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	100	- ¹
4-MeOC ₆ H ₄ CHO	0	- ²
4-MeC ₆ H ₄ CHO	10	6
4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄ CHO	14	2

¹ Значения *ee* не определены, поскольку образование продукта не установлено.

² Значения *ee* не определены, ввиду нулевой конверсии альдегида.

Согласно полученным результатам (таблица 6), в присутствии различных альдегидов протекание реакций существенно различалось как по скорости, так и по стереоселективности. Поскольку нас больше интересовало изучение влияния структуры лигандов на ход реакций, чем исследование границ применимости реакции, на первом этапе мы определили наиболее подходящие субстраты для дальнейших исследований.

Из таблицы 6 видно, что наилучшая конверсия наблюдалась для бензальдегидов с акцепторными заместителями. Стоит отметить, что хотя конверсия в реакции с 4-нитробензальдегидом была полной, ожидаемого продукта не наблюдалось – предположительно это результат побочных реакций. В качестве субстрата для дальнейших исследований был выбран 4-фторбензальдегид, так как присоединение к нему диэтилцинка сопровождается наилучшим энантиомерным избытком.

Нами также было изучено влияние растворителей (бензол, ТГФ, CH₂Cl₂, толуол) на ход реакции в присутствии биспидина **17a** (таблица 7). Гексан не был использован из-за плохой растворимости лиганда в этом растворителе.

Таблица 7. Влияние растворителя на конверсию и энантиомерный избыток присоединения диэтилцинка к 4-фторбензальдегиду в присутствии лиганда **17a**.

Растворитель	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
Бензол	17	12
Толуол	12	14
ТГФ	6	0
CH ₂ Cl ₂	15	3

Интересно, что использование ТГФ приводило к значительному снижению стереоселективности и конверсии одновременно. В случае дихлорметана также наблюдалось снижение стереоселективности. Реакции в бензоле и толуоле демонстрировали сходные стереоселективность и выход.

В связи с плохой конверсией бензальдегидов, для более точного анализа энантиомерного избытка продолжительность реакции была увеличена до 7 дней. Затем биспидин **17a** был протестирован с рядом бензальдегидов, показавших наибольшую стереоселективность (таблица 8). Поскольку наилучшие значения *ee* были обнаружены в случае бензальдегида с фторсодержащим заместителем, набор субстратов был расширен в основном за счет галогенсодержащих бензальдегидов.

Стоит отметить, что в некоторых случаях смеси образующихся энантиомерных спиртов не разделялись методом хиральной ВЭЖХ на используемой колонке. Для измерения значений *ee* в случае 2-F-, 3,5-ди-F-, 2-CF₃-, 4-CF₃-бензальдегидов была использована хиральная ГХ-МС. Достоверность полученных результатов была подтверждена на примере 4-фторбензальдегида, в случае которого были установлены одинаковые значения *ee* при использовании как хиральной ВЭЖХ, так и хиральной ГХ-МС.

Таблица 8. Значения конверсии и энантиомерного избытка для реакций присоединения диэтилцинка к ряду галогензамещенных бензальдегидов в присутствии лиганда **17a**.

Альдегид	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
4-FC ₆ H ₄ CHO	63	14/14 ¹
4-FC ₆ H ₄ CHO ³	21	13
2-FC ₆ H ₄ CHO	80	4 ¹
3-ClC ₆ H ₄ CHO	92	11
4-ClC ₆ H ₄ CHO	92	12
4-BrC ₆ H ₄ CHO	84	10
3,5-F ₂ C ₆ H ₃ CHO	100	5 ¹
2-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	85	12 ¹
4-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	100	19 ¹
3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃ CHO	100	9
4-MeOC ₆ H ₄ CHO	0	- ²

¹ Установлено с помощью ГХ-МС.

² Значения *ee* не установлены, ввиду нулевой конверсии исходного альдегида.

Было установлено, что наилучшая стереоселективность достигается в случае использования 4-трифторметилбензальдегида с значением *ee*, равным 19%. Интересно, что использование 1.1 экв. лиганда **17a** приводило к значительному снижению конверсии 4-фторбензальдегида с 63 до 21%.

Следующим этапом нашего исследования стало изучение остальных биспидинов, содержащих фрагменты (-)- α -пинена **17b**, **19** и (-)-лимонена **40** в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка с использованием в качестве карбонильных субстратов 4-фтор- или 4-трифторметилбензальдегидов (таблица 9).

Таблица 9. Значения конверсии и энантиомерных избытков реакций присоединения диэтилцинка к фторсодержащим бензальдегидам в присутствии биспидинов **17a,b**, **19**, **40**.

Лиганд	Альдегид	Конверсия, %	<i>ee</i> , %
17a	4-FC ₆ H ₄ CHO	63	14 (<i>R</i>)
	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	100	19 (<i>R</i>)
17b	4-FC ₆ H ₄ CHO	93	7 (<i>R</i>)
	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	99	9 (<i>R</i>)
40	4-FC ₆ H ₄ CHO	71	0
19	4-FC ₆ H ₄ CHO	59	3 (<i>S</i>)

Из полученных данных можно заключить, что скорость присоединения этильной группы к 4-трифторметилбензальдегиду была существенно выше, при этом энантиоселективность также была примерно в 1.3 раза выше по сравнению с 4-фторбензальдегидом.

Используемые лиганды можно разделить на две группы: (I) C_2 -симметричные бис-амины **17a,b**, **40**; (II) C_2 -симметричный (в антиформе относительно взаимного расположения карбониллов [277]) бис-амид **19**.

Стоит отметить, что в случае аминов **17a,b** соответствующие вторичные спирты образовывались преимущественно в виде *R*-изомера, а в случае бис-амида **40** – в виде *S*-изомера. Кроме того, в случае бис-амида **40** не наблюдалось значительного снижения конверсии альдегида по сравнению с бис-аминными лигандами **17a,b**.

При сравнении биспидинона **17a** и биспидина **17b** можно заключить, что наличие карбонильной группы в положении 9 в биспидиновом каркасе приводит к снижению скорости реакции для 4-фторбензальдегида с 93% до 63% с одновременным увеличением стереоселективности с *ee* 7% и 9% для **17b** до 14% и 19% для **17a**. Замена (-)-пиненового фрагмента в **17b** на (-)-лимоненовый в соединении **40** привела к полной потере стереоселективности. Предположительно, это можно объяснить меньшими стерическими требованиями лимоненового остатка по сравнению с более громоздкими пиненовыми фрагментами.

Отсутствие донорных атомов азота в бис-амиде **19**, на первый взгляд, не позволяет проводить какие-либо каталитические реакции, однако, в действительности он проявляет умеренную активность, но с низкой стереоселективностью. Возможность бис-амидных лигандов выступать в составе каталитически активных частиц можно объяснить вероятным образованием комплексов цинка с участием обоих атомов кислорода карбонильных групп при их расположении в *син*-форме [277] (схема 26).

В целом предложенные в литературе механизмы реакции включают образование интермедиата, в котором *N,N'*-лиганд выступает в роли бидентатного лиганда для молекулы диэтилцинка, с последующим расположением карбонильного фрагмента вдоль одной из связей Zn-C таким образом, что карбонильный атом кислорода оказывается над атомом металла. Это является предпосылкой для последующего внедрения карбонильной группы в связь Zn-C, что можно описать и по-другому – присоединения связи Zn-C к карбонилу (этанацинкирование двойной связи C=O). Стереоселективность таких процессов обычно достигается предварительной координацией атома кислорода альдегида по атому цинка в комплексе таким образом, чтобы образовался стерически менее затрудненный интермедиат и, соответственно, было достигнуто более энергетически выгодное переходное состояние.

Описанный механизм вполне может быть реализован в случае бидентатных хиральных бис-аминов **17a,b**, однако для объяснения и предсказания стереоселективности реакции необходимо учитывать следующие постулаты и предположения:

1. Диэтилцинк координируется двумя атомами азота таким образом, что образуется комплекс с искаженным тетраэдрическим координационным узлом $N_2Zn(Et)_2$.
2. Расположение $N-CH_2$ -монотерпеновой группы при атомах азота таково, что один из атомов водорода обязательно должен находиться в биссектральной плоскости $(CH_2)_{\text{бисп}}-N-(CH_2)_{\text{бисп}}$ (иными словами – *анти*-перипланарно по отношению к неподеленной паре азота, что является правилом для биспидинов; исключение см., например, в [328]).
3. При соблюдении п. 2, бис-амины и их комплексы в растворе должны обладать C_2 -симметрией; это утверждение основано на том, что при C_s -симметрии оба объемных заместителя будут испытывать стерические затруднения (схема 24).

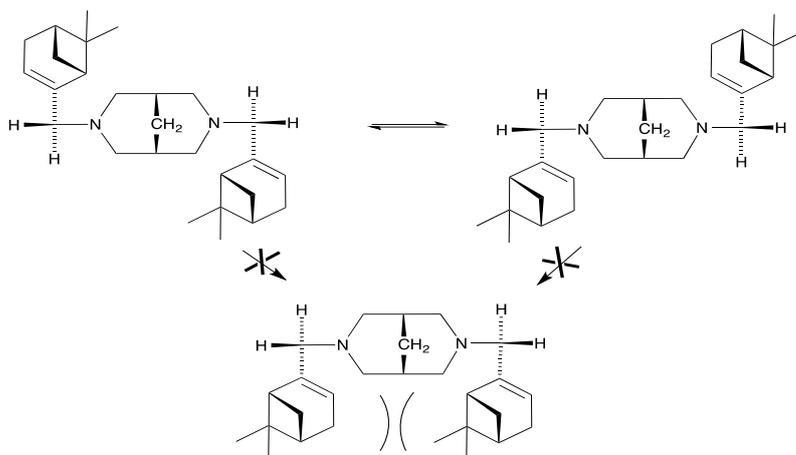


Схема 24. Предполагаемые наиболее устойчивые конформации 3,7-диалкилбиспидина **17b** в растворе (часть метильных групп и атомов водорода не изображены для наглядности).

4. Для обеих диастереомерных форм комплексов, представленных на схеме 24, существует только одна геометрически менее затрудненная возможность подхода альдегидного фрагмента к связи $Zn-CH_2$. Так, структура на схеме 25(б) (соответствующая изомеру лиганда на схеме 25(а)) способствует образованию *R*-продукта, а структура на схеме 25(в) (соответствующая изомеру лиганда на схеме 25(г)) указывает на возможность образования *S*-продукта.

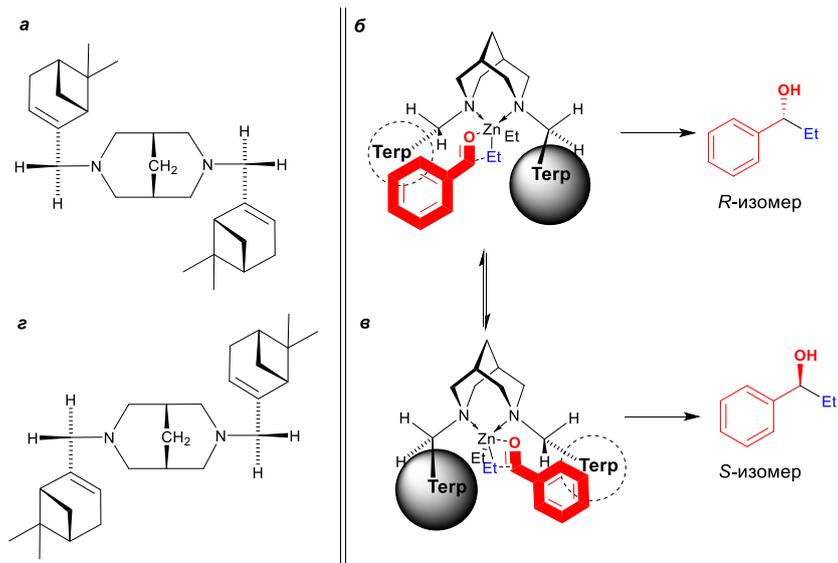


Схема 25. Предполагаемое объяснение стереохимии продукта для двух диастереомерных Zn-комплексов (часть метильных групп и атомов водорода не изображены для наглядности): (а, з) – конформации лигандов **17b**; (б, в) – пути, приводящие к обоим энантиомерным продуктам.

5. Таким образом, если существует возможность энергетической дискриминации (например, за счет различного вклада стерических взаимодействий объемных терпеновых групп) обеих хиральных C_2 -конформаций комплексов Zn, то возникает причина для появления R/S стереоселективности.

Внимательное изучение стереохимических результатов каталитических реакций с участием **17a** и **17b** (таблица 9) показывает, что предпочтительным путем образования аддукта является путь, указанный на схеме 25 (б).

Для бис-амида **19** применим известный общий механизм реакции с заменой бидентатного N,N' -фрагмент на бидентатный O,O' -фрагмент (схема 26). В то же время при образовании комплексов нет явной стерической дискриминации, что приводит практически к отсутствию стереоселективности.

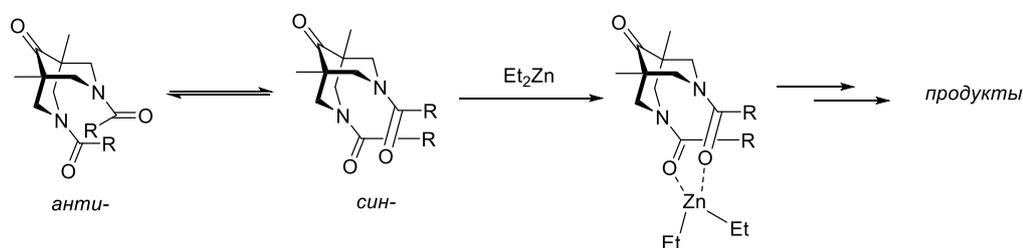


Схема 26. Возможная причина каталитической активности бис-амида **19**.

Таким образом, нами были получены и впервые использованы C_2 -симметричные конъюгаты биспидина и монотерпенов аминного и амидного типа в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка к ароматическим альдегидам. Предложены механизмические

гипотезы, объясняющие стереохимические результаты исследованных реакций. На основе выдвинутой гипотезы сделано предположение, что возникающие в C_2 -симметричном комплексе с лигандами бис-аминного типа (**17a,b**) стерические затруднения, связанные объёмностью фрагментов пинена, приводят к определенной дискриминации путей координации альдегидной группы с последующим этаноцинированием связи $C=O$, что обуславливает предпочтительное образование *R*-изомеров.

3.2.4. Присоединение диэтилцинка к халконам в присутствии биспидиновых лигандов¹³

Возможность использования биспидинов в качестве лигандов в стереоселективных каталитических реакциях в литературе показана также на примерах Ni-катализируемого присоединения диэтилцинка к халконам и Cu-катализируемого присоединения к циклическим енонам в присутствии хиральных *N*-алкил- и *N*- β -гидроксиалкил-замещенных биспидиновых лигандов [99,101,210,211] (см. подробнее лит.обзор).

Стоит особо отметить, что присоединение диэтилцинка к енонам требует не только подходящего лиганда, но и наличия соли Ni(II) или Cu (II).

В качестве лигандов для реакций асимметрического присоединения диэтилцинка к халконам также может быть успешно использован ряд природных соединений, в том числе монотерпеноидов [205][329]. Так, например, (-)-3-экто-(диметиламино)изоборнеол (DAIB) применялся в качестве лиганда в Ni-катализируемом присоединении диэтилцинка к халкону, что приводило к образованию соответствующего кетона с высокими выходами и энантиоселективностью (выходы до 90%, *ee* до 85%) (схема 27).

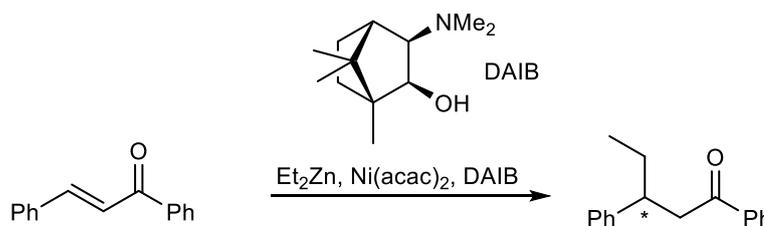


Схема 27. Использование (-)-3-экто-(диметиламино)изоборнеола (DAIB) в качестве хирального лиганда в Ni-катализируемом присоединении диэтилцинка к халкону.

Изучение влияния структуры новых хиральных лигандов на ход присоединения диэтилцинка к халконам в тестовых реакциях зачастую является необходимой отправной точкой

¹³ При подготовке данного раздела диссертации использованы следующие публикации, выполненные автором лично или в соавторстве, в которых, согласно «Положению о присуждении ученых степеней в МГУ им. М.В. Ломоносова», отражены основные результаты, положения и выводы исследования: 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. (Личный вклад составляет не менее половины).

для разработки и оптимизации каталитических систем при подходе к более сложным и практически значимым субстратам.

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 [308].

В качестве исследуемых хиральных биспидиновых лигандов нами были получены симметричные бис-амины, содержащие фрагменты (-)-пинена и (-)-лимонена, **17a** и **31**; бис-амид **42**, содержащий фрагменты (+)-камфоры; несимметричный амин **43** и сульфонамидное производное **44** (рис. 24).

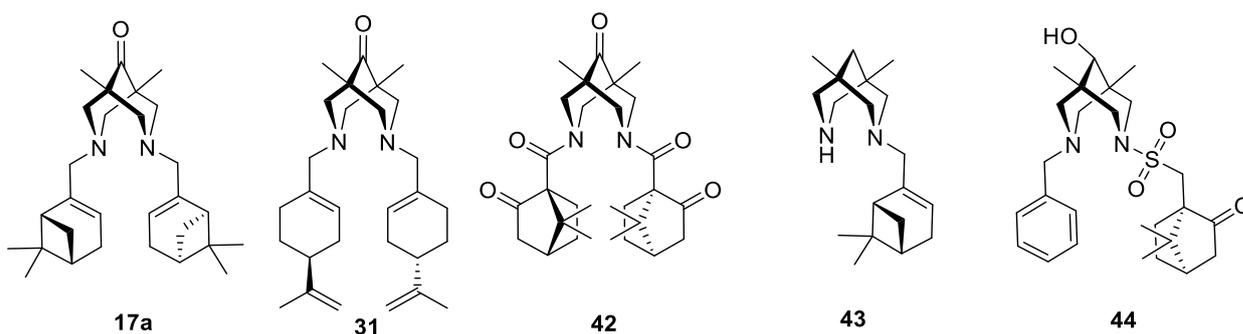


Рисунок 24. Синтезированные хиральные конъюгаты биспидина и монотерпенов **17a**, **31**, **42-44**.

Синтез соединений **17a** и **31** был описан выше. Для синтеза соединения **42** из камфоры под действием H_2SO_4 и Ac_2O была получена камфорсульфовая кислота **45** в соответствии с методикой [330], которая затем была переведена в сульфонилхлорид **46** кипячением с тионилхлоридом. Сульфонилхлорид **46** затем был окислен в кетопиновую кислоту **47** перманганатом калия, из которой кипячением с тионилхлоридом был получен хлорангидрид **48** согласно методике [331] (схема 28).

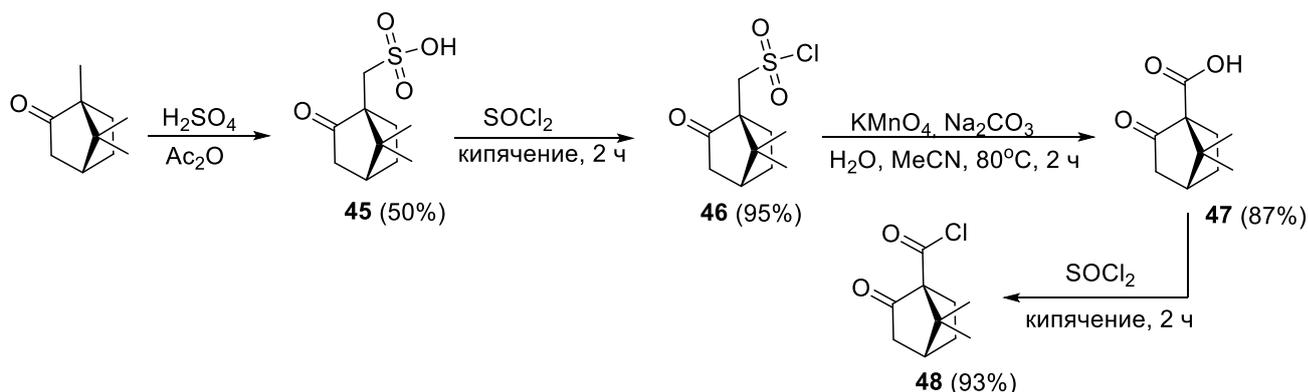


Схема 28. Синтез хлорангидрида **48** из (+)-камфоры.

Бис-амид **42** был получен ацилированием диазаадамantanона **1** хлорангидридом кетопиновой кислоты **48** в присутствии бикарбоната натрия в двухфазной системе бензол-вода с выходом 80% (схема 29).

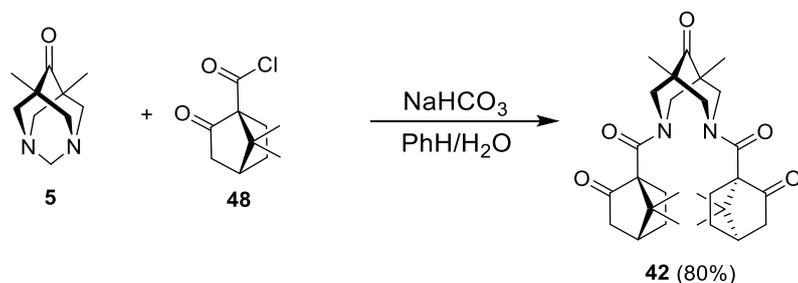


Схема 29. Синтез бис-амида **42**.

Для синтеза соединения **43** из 1,5-диметилдиазаадамантиана **22** был получен N-Бос-биспидин **50**. Диазаадамантан **22** последовательно алкилировали бензилхлоридом, обрабатывали KOH в двухфазной системе хлороформ-вода, затем вводили защитную Бос-группу действием Boc_2O и на последней стадии проводили реакцию гидрогенолиза на Pd/C для удаления бензильного фрагмента (схема 30).

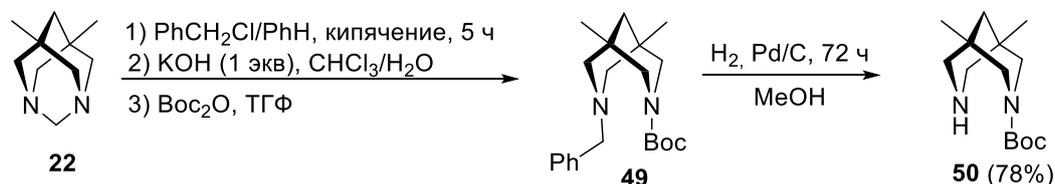


Схема 30. Синтез N-Бос-биспидина **50**.

Соединение **43** было получено алкилированием N-Бос-биспидина **50** бромпроизводным **25** в присутствии K_2CO_3 при нагревании в условиях микроволнового облучения. При взаимодействии биспидина **50** с бромпроизводным **25** наблюдалось образование сложной смеси продуктов, включая N- и N,N'-замещенные биспидины. Целевое соединение **43** было выделено с выходом 22%, в то время как остальные продукты образовывали сложную неразделимую смесь (схема 31).

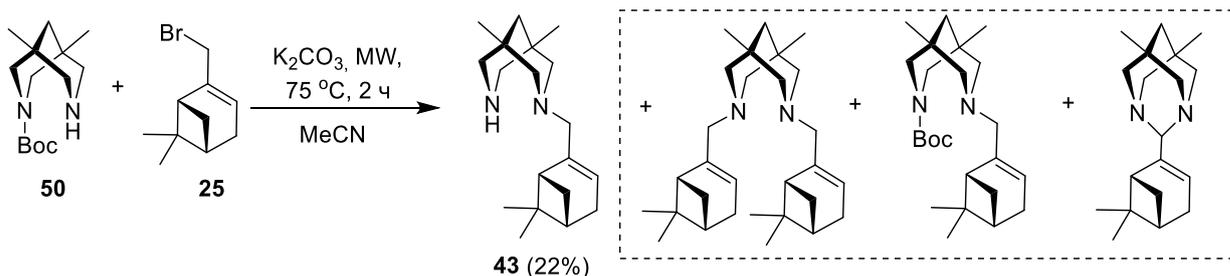


Схема 31. Синтез соединения **43**.

Соединение **44** было получено из N-бензилбиспидинола **13** кипячением с сульфонилхлоридом **46** в присутствии пиридина с выходом 70% (схема 32).

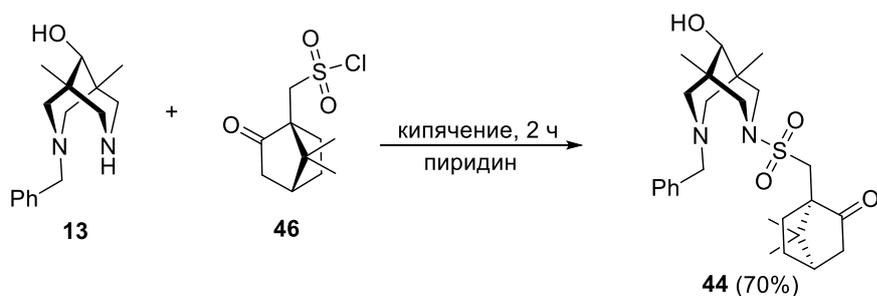


Схема 32. Синтез соединения **44**.

Полученные соединения были испытаны в качестве лигандов в реакции нуклеофильного присоединения диэтилцинка к двойной связи халкона (схема 33). Данная реакция была выбрана в качестве тестовой, поскольку взаимодействие α,β -ненасыщенных енонов с цинкорганическими соединениями позволяет легко синтезировать хиральные β -замещенные карбонильные соединения с разнообразной биологической активностью [332–334]. В качестве катализаторов в таких превращениях могут использоваться как соли меди, так и никеля [99,205,221,329]. В качестве второго компонента каталитической системы мы выбрали $\text{Ni}(\text{acac})_2$ как более дешевый и доступный реагент по сравнению с $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, также используемым в подобных реакциях. Следует отметить, что в реакциях такого типа [99,205,221,329] соли Cu и Ni обычно приводят к сходным результатам.

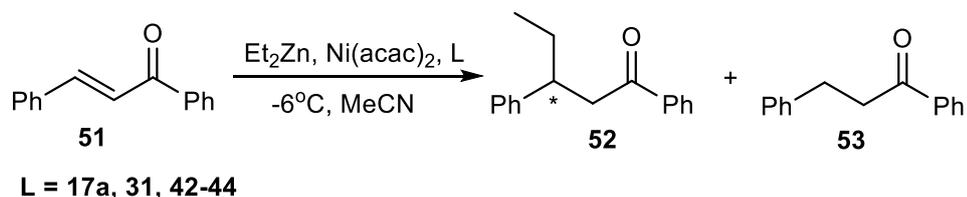


Схема 33. Реакции Et_2Zn с халконом **51** в присутствии лигандов, содержащих фрагменты монотерпеноидов; **L** (лиганд) = **17a, 31, 42-44**.

Исходя из имеющихся опубликованных данных [99,205,221,329], могут быть использованы различные условия реакции. Так, на стадии оптимизации мы пытались варьировать растворители (табл. 10), температуру (табл. 11), количество лиганда и время реакции. В качестве растворителей использовались гексан, диэтиловый эфир, дихлорметан, ацетонитрил; температура реакции изменялась от -20 до 22 °C; количество лиганда - от 8 до 24 моль%; время реакции - от 1 до 16 часов. Количество катализатора $\text{Ni}(\text{acac})_2$ составляло 7 моль % [205,329], мольное соотношение халкон:диэтилцинк - 1:2.

Используя в качестве лиганда дизамещенный (*S*)-периллиловым спиртом 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **31**, мы установили, что оптимальным растворителем является MeCN , поскольку выход продукта присоединения **52** был самым высоким и достигал 63% после перемешивания реакционной смеси при -6 °C в течение 4 ч. Выход кетона **52**, а также конверсию исходного халкона **51** определяли после их выделения из реакционных смесей методом

колоночной хроматографии. Следует отметить, что реакция халкона с диэтилцинком не протекала в Et₂O (таблица 10). Конверсия исходного халкона **51** при -6°C в ацетонитриле составила >98%, понижение температуры реакции до -20°C приводило к уменьшению конверсии до 77% (таблица 11).

Таблица 10. Влияние растворителя на выход кетона **53** в присутствии биспидинона **31** при -6°C за 4 ч.

Растворитель	Выход 52 , %	Конверсия 51 , %
Гексан	20	56
Эфир	0	0
Дихлорметан	43	84
Ацетонитрил	63	>98

Таблица 11. Влияние температуры на конверсию халкона **51** в присутствии лиганда **31** при проведении реакции в ацетонитриле в течение 4 ч.

Температура, °C	Конверсия 51 , %
-20	77
-6	>98
4	100
22	100

Следует отметить, что помимо ожидаемого продукта **52** (схема 33, табл. 12) в реакционной смеси в сопоставимых количествах образуется также продукт восстановления – кетон **53**.

Таблица 12. Оптимизация количества используемого лиганда на примере биспидинона **31** (-6°C, 4 ч, MeCN).

31 , мол. %	52:53 (ГХ/МС)
8	50:50
16	50:50
24	73:27

Образование кетона **53** как побочного продукта реакций наблюдалось в работе [204], в которой C₂-симметричные 2,2'-бипиридины использовались в качестве лигандов в реакции присоединения диэтилцинка по Михаэлю к халкону **51** в присутствии Ni(acac)₂. Кетон **53** был обнаружен авторами работы согласно данным ¹H ЯМР в следовых количествах. Они же предложили возможный механизм Ni-катализируемых превращений, аналогичный рассмотренному в работе [99].

На основании литературных данных и наших собственных результатов была предложена непротиворечивая схема протекания реакции, объясняющая образование обоих продуктов (**52** и **53**) (схема 34). Основной каталитический цикл начинается с образования реакционноспособных частиц [LNi^{II}acac]⁺ (**A**), когда количество лиганда (L) достаточно для комплексообразования со

всеми Ni-содержащими исходными (комплексобразование $[L_2Ni]^{2+}$ менее возможно из-за наличия в лиганде объемных групп). Добавление Et_2Zn приводит к восстановлению **A** с образованием радикальной частицы $[LNi^I(acac)]$ (**B**), которая восстанавливает исходный халкон до радикал-аниона **C**. Интермедиат **A** присоединяется к этому радикал-аниону с образованием продукта **D**, содержащего Ni^{III} . Последний реагирует с Et_2Zn с образованием Zn-енолята **E**, который подвергается восстановительному элиминированию с образованием каталитически активного **B**. Образовавшийся таким образом енолят **F** после обработки дает продукт **52**.

В случае, когда количество лиганда равно или незначительно превышает количество Ni-комплекса, образование необходимого каталитического комплекса **A** происходит не полностью из-за сравнительно меньшей устойчивости биспиридиновых Ni-комплексов по сравнению с соответствующими Co- или Cu-комплексами [335]. Это приводит к присутствию в реакционной смеси свободных Ni-частиц. При добавлении Et_2Zn может произойти реакция трансметаллирования, что, в свою очередь, сделает возможным β -элиминирование этилена из комплекса, содержащего связь Ni-Et. Образующиеся при этом Ni-H частицы **G** конкурируют с основными каталитическими путями (**C** - **E**) и присоединяются к двойной связи C=C халкона (интермедиат **H**) с последующим восстановительным элиминированием частиц $Ni(0)$. И только в том случае, когда мы имеем большой избыток лиганда (24 мол.% лиганда к 7 мол.% $Ni(acac)_2$), $[LNiacac]^+$ образуется полностью, и побочная реакция не конкурирует с основной.

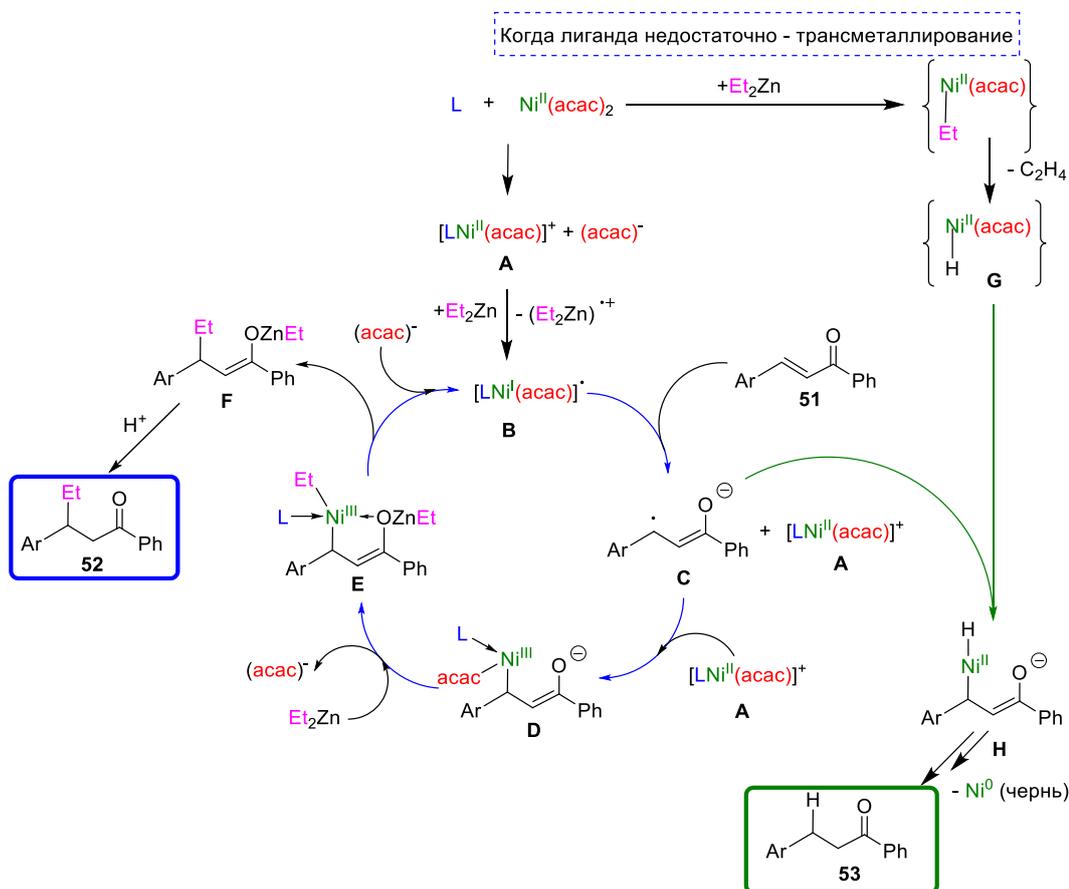


Схема 34. Предполагаемый механизм образования целевого кетона **52** и побочного **53**.

Все последующие эксперименты с использованием монотерпеноидзамещенных лигандов проводились по следующей методике: растворы $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (7 мол. % от количества халкона) и лиганда (24 мол. %) предварительно смешивали в необходимом количестве ацетонитрила и перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. Затем полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор халкона в сухом ацетонитриле, полученную смесь охлаждали до -6 °С и добавляли 2 эквивалента 1М раствора Et_2Zn в гексане под аргоном, полученную смесь перемешивали в течение необходимого времени при -6 °С. Состав реакционных смесей анализировали методом с ГХ-МС, а также методом ВЭЖХ на колонке с хиральным сорбентом.

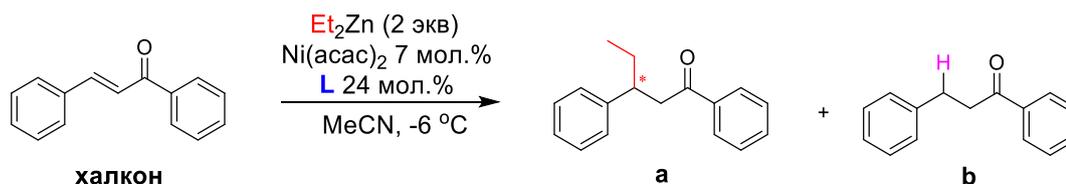


Схема 35. Присоединение диэтилцинка к халкону в присутствии лигандов **17a**, **31**, **42-44**.

На рис. 25 приведено содержание в реакционных смесях: халкона, целевого продукта **a** (**52**) и побочного продукта **b** (**53**) (схема 35) через 15, 30 и 60 мин после начала реакции. Представленные данные показывают, что каталитическая система, содержащая лиганд **17a**, обладает наибольшей активностью через 15 минут. Через 30 минут после начала реакции наименьшее содержание халкона наблюдается для лигандов **31** и **17a**, а через 1 час - для лигандов **42**, **31** и **17a**. Наибольшее содержание продукта алкилирования **a** (**52**) (>60%) было обнаружено при использовании в качестве лигандов диаминов **31** и **17a**. Во всех случаях через 15 мин после начала реакции наблюдается образование побочного продукта **b** (**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. Было установлено, что выдерживание соединения **52** в условиях реакции в течение 60 мин с использованием диамина **17a** в качестве лиганда не привело к образованию продукта восстановления **53**. Во всех случаях использования в качестве лигандов соединений **17a**, **31**, **42-44** наблюдалось образование практически рацемического кетона **52** – энантиомерный избыток не превышал 5%. Следует отметить, что исключение $\text{Ni}(\text{acac})_2$ из каталитической системы приводило к резкому снижению скорости реакции. Так, при использовании лиганда **31** и диэтилцинка без добавления $\text{Ni}(\text{acac})_2$ содержание продукта **52** через 6 часов составило 9%.

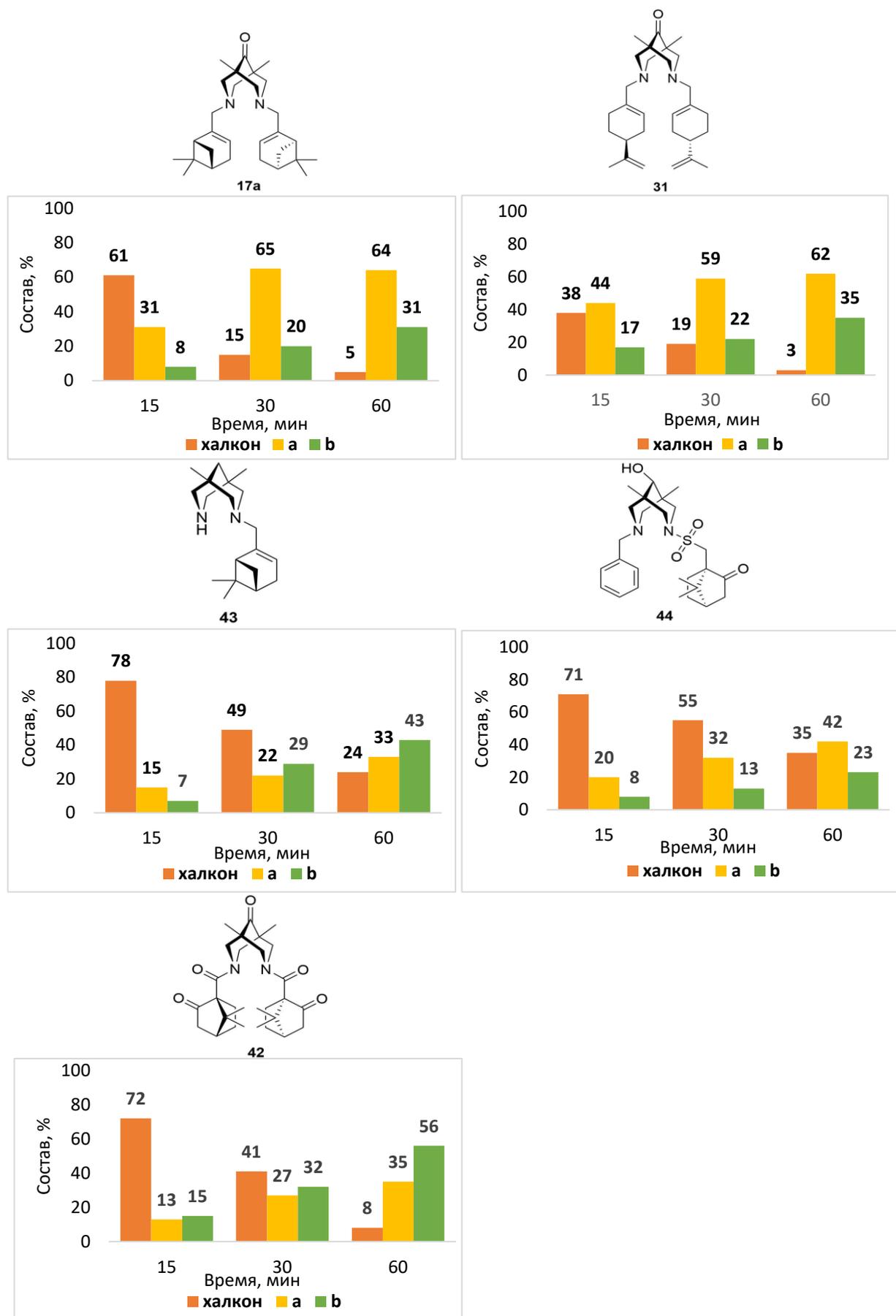


Рисунок 25. Содержание в реакционных смесях халкона, целевого продукта **а** и побочного продукта **б** через 15, 30 и 60 мин после начала реакции.

В качестве субстрата для каталитического сопряженного присоединения диэтилцинка также использовался фторированный халкон **54** (схема 36, рис. 26).

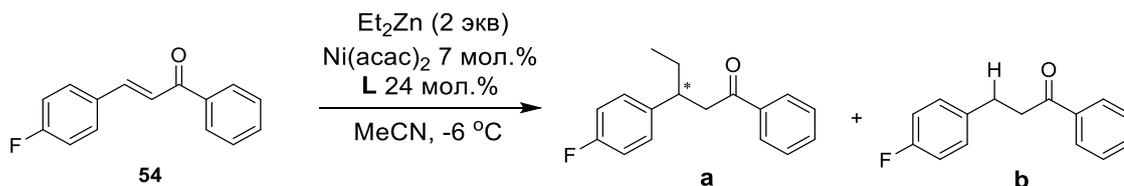


Схема 36. Присоединение диэтилцинка к фторированному халкону **54** в присутствии лигандов **17a** и **42**.

Данные, приведенные на рисунке 26, показывают, что лиганд **17a** наиболее активен в этих превращениях: полная конверсия халкона **54** наблюдалась уже через 30 мин, тогда как для биспидина **42** она составляла менее 50% к этому времени. Сравнительный анализ данных для халконов **51** и **54** показал, что в случае фторированного субстрата оба лиганда приводят к меньшему содержанию продукта гидрирования. Как и в случае соединения халкона **51**, целевой продукт присоединения образовывался практически полностью в виде рацемической смеси.

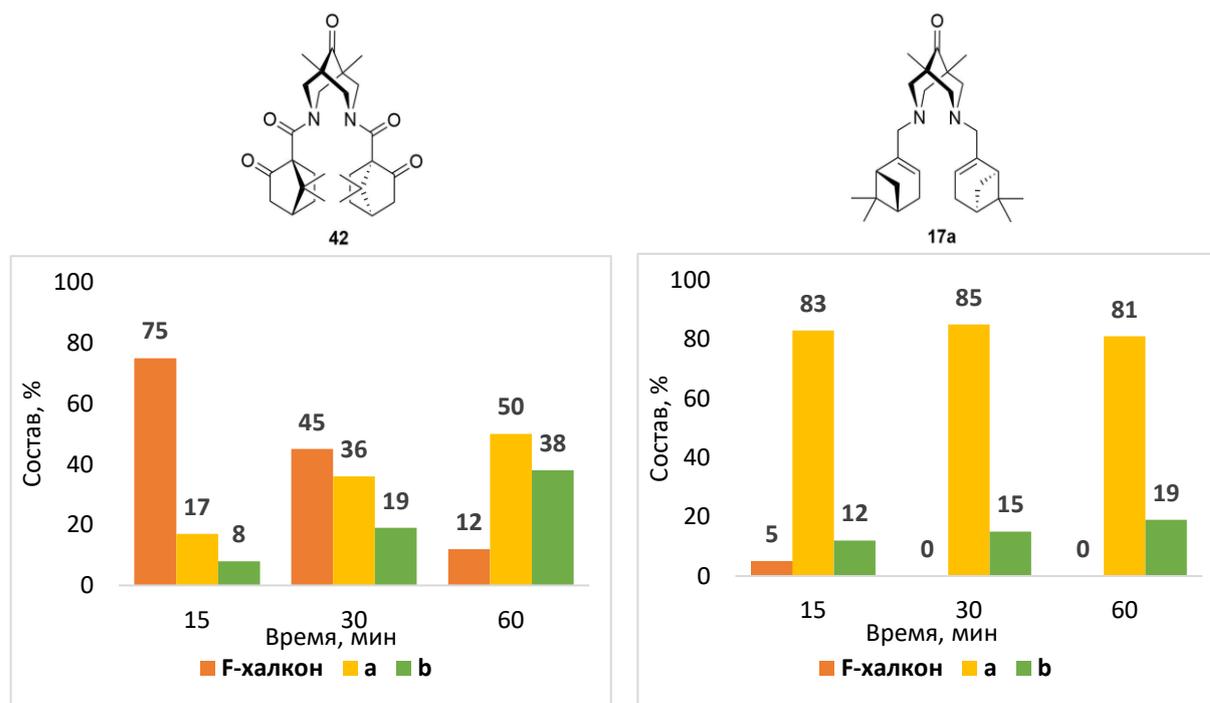


Рисунок 26. Содержание фторированного халкона **54**, целевого продукта присоединения (**a**) и побочного продукта восстановления (**b**) в реакционных смесях через 15, 30 и 60 минут после начала реакции.

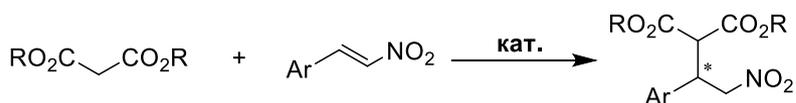
Результаты, приведенные на рис. 25 и 26, можно качественно объяснить сравнением способности лигандов образовывать стабильные комплексы Ni(II) и соотношением между целевым продуктом присоединения **52** и побочным продуктом **53**. Например, если диамин **31**, который должен образовывать стабильные комплексы, дает наибольшее количество этилированного продукта **52**, то диамид **42** приводит к наибольшему количеству продукта

восстановления **53**. Эти результаты хорошо согласуются с предложенной каталитической схемой (схеме 34).

Таким образом, был синтезирован ряд новых хиральных биспидинов в сочетании с монотерпеновыми фрагментами. Изучение их свойств как участников каталитической системы $\text{Ni}(\text{acac})_2/\text{Et}_2\text{Zn}$ в реакции присоединения диэтилцинка к двойной связи халкона показало, что они могут быть использованы в качестве лигандов для данного типа превращений, но не в качестве индукторов хиральности. Впервые показано образование продуктов гидрирования двойной связи халкона в значительных количествах в присутствии подобных систем. Предложена схема протекания реакции, объясняющая все наблюдаемые факты; в частности, образование продукта гидрирования двойной связи халкона объясняется наличием в реакционной среде гидридных комплексов никеля.

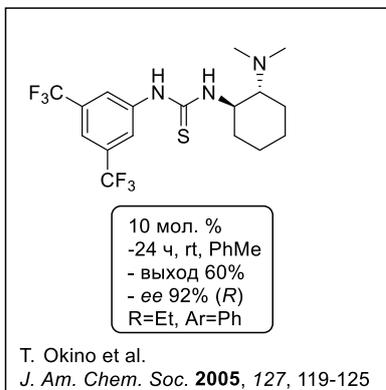
3.2.5. Присоединение диэтилмалоната к β -нитростиролу в присутствии биспидиновых катализаторов (реакция Михаэля)

Сопряженное присоединение по Михаэлю является удобным и широко используемым методом создания углерод-углеродных связей в органическом синтезе [156,157]. В последние годы активно ведется разработка подходов к проведению реакции Михаэля в каталитическом асимметрическом варианте [158–162], поскольку это позволяет получать с высокой селективностью оптически чистые реагенты для синтеза широкого спектра биологически активных и природных соединений [163,164]. Большой интерес представляет осуществление энантиоселективного присоединения различных нуклеофилов к нитро-алкенам, или реакция нитро-Михаэля, так как образующиеся в этом случае продукты, являются удобными прекурсорами в синтезе современных лекарственных препаратов – производных γ -аминомасляной кислоты: баклофен [165], фенибут [166], толибут [167], прегабалин [168]; и производных на основе пираретама: фенилпираретам [169], ролипрам [170,171]. В качестве катализаторов в асимметрическом варианте реакции нитро-Михаэля используются как хиральные металлокомплексы, так и хиральные органокатализаторы. В литературе приводятся примеры присоединения 1,3-дикарбонильных соединений к нитро-алкенам в присутствии комплексов палладия [172], скандия [173], меди [174], алюминия [175], никеля [176,177], магния [178], иридия [179], рутения [180], лантана [181] и гетерометаллических комплексов лития и алюминия [182]. Среди хиральных органокатализаторов в реакции нитро-Михаэля наиболее часто используются производные пролина [183,184], мочевины [185], тиомочевины [186], скварамида [187] и хинина [188] (рис. 27).

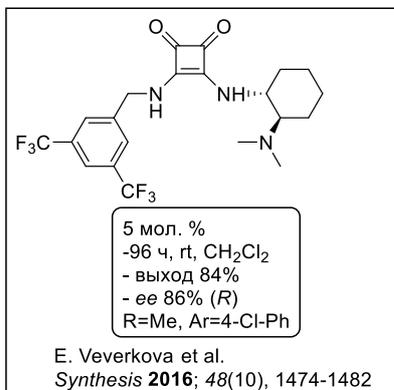


катализатор:

На основе тиомочевины:



На основе скварамиды:



На основе хирина:

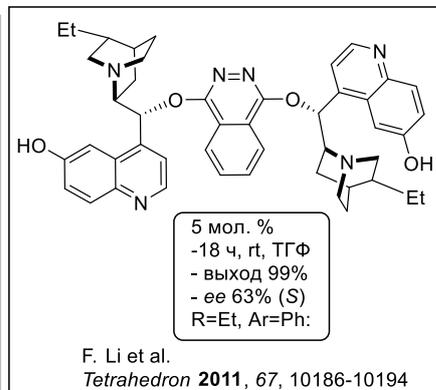


Рисунок 27. Примеры известных хиральных органокатализаторов асимметрического присоединения диэтилмалоната к β-нитростиролу.

Все известные на сегодняшний день хиральные органокатализаторы на базе биспидина были созданы в группе профессора X. Feng. Они нашли свое применение в проведении асимметрических вариантов реакций Манниха [104,105], альдольной реакции [102] и присоединения по Михаэлю [103,191] (схема 37).

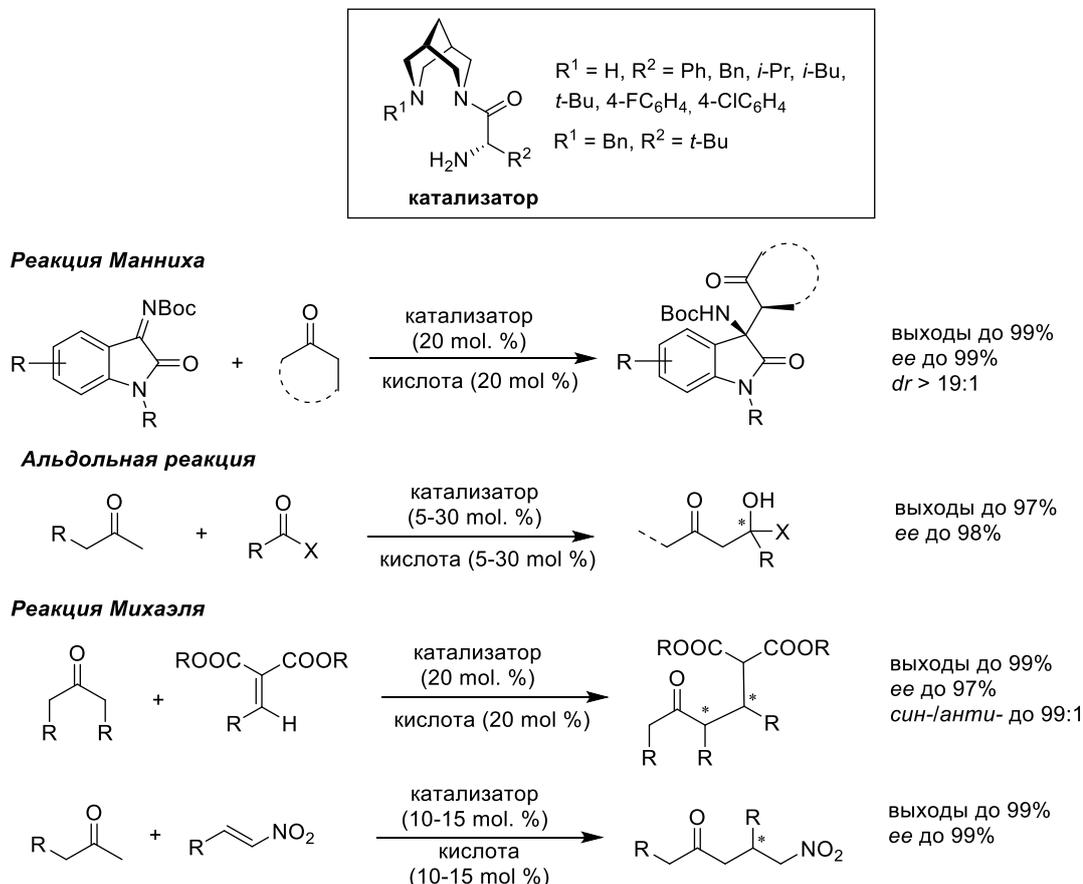


Схема 37. Реакции, катализируемые хиральными органокатализаторами на основе биспидина.

Такие катализаторы имеют вторичный или третичный каркасный атом азота и хиральную аминогруппу с первичным атомом азота благодаря наличию в своей структуре аминокислотного фрагмента, и, по сути, являются гибридными бифункциональными катализаторами, в которых вторичный или третичный каркасный атом азота участвует в активации электрофила за счет образования водородных связей, а хиральный первичный аминокислотный атом азот активирует нуклеофил через образование енаминного интермедиата. Такой механизм, например, предлагается авторами работы [191] для реакции присоединения кетонов к нитроалкенам по Михаэлю в присутствии биспидинов (схема 38). Предложенный механизм также объясняет необходимость кислотной добавки – 3,3',5,5'-тетрабромбифенола (ТББФ) – для эффективной работы катализатора.

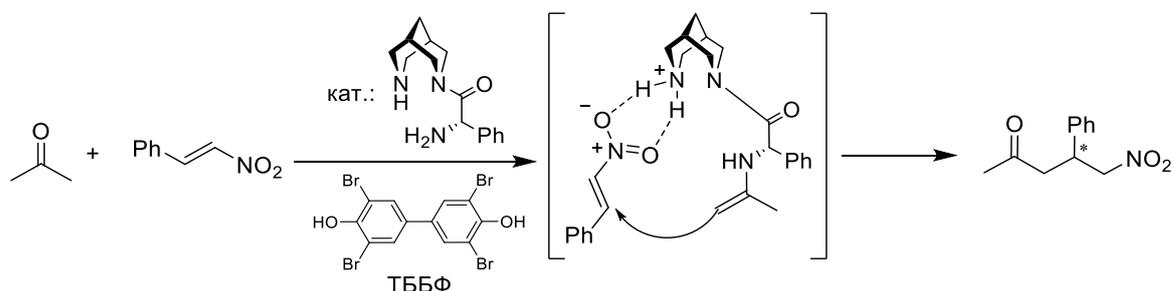


Схема 38. Механизм присоединения кетонов к нитроалкенам по Михаэлю в присутствии биспидинов в качестве органокатализаторов.

Стоит отметить, что на данный момент отсутствуют примеры присоединения малонатов к нитроалкенам, катализируемого биспидинами. В то же время на основании литературных данных можно утверждать, что биспидин является удобной основой для создания катализаторов подобных производным мочевины, тиомочевины и скварамида, имеющих в своей структуре вторичные атома азота в качестве доноров водородных связей для связывания нитроалкена и третичные атомы азота в качестве основания Льюиса для енолизации малоната (схема 39).

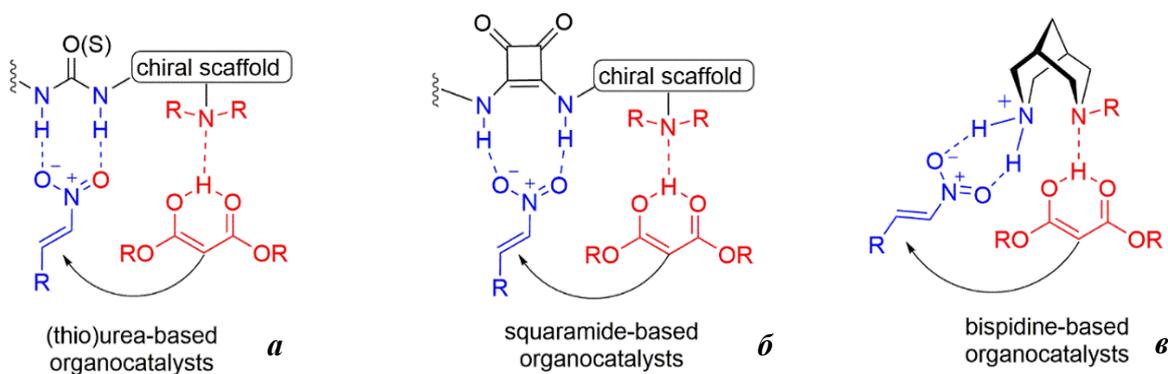


Схема 39. Принцип работы хиральных органокатализаторов на основе (тио)мочевины (*a*), скварамида (*b*); идея использования биспидина в реакциях присоединения малонатов к нитроалкенам по Михаэлю (*в*).

Таким образом, задачей данного раздела работы было исследование возможности и особенностей протекания реакции присоединения диэтилмалоната к β -нитростиролу в присутствии *N*-замещенных биспидинов, в том числе, содержащих хиральные монотерпеноидные фрагменты, в качестве органокатализаторов; это исследование предполагалось проводить с помощью методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Для первоначального изучения каталитической активности органокатализаторов на основе биспидина в реакции присоединения диэтилмалоната к β -нитростиролу в рацемическом варианте нами были взяты симметричные *N,N'*-диалкил биспидины **17a** и **4b**, содержащие монотерпеновые и бензильные фрагменты соответственно, синтез которых был описан в предыдущих разделах.

Каталитическую реакцию изучали в присутствии 0.2 ммоль (1 экв.) β -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 (схема 40). В случае, если реакция за это время не протекала, время увеличивали до 3 суток.

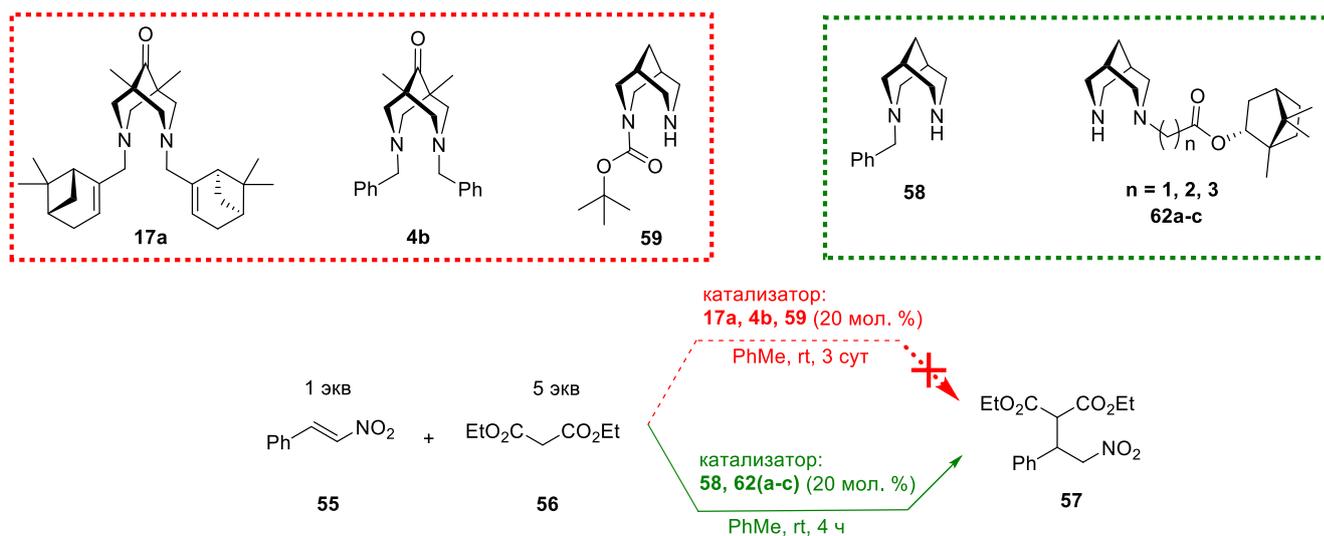


Схема 40. Реакция присоединения малоната **56** к нитростиролу **55** в присутствии органокатализаторов **4b**, **17a**, **58**, **59**, **62(a-c)**.

При использовании в качестве катализатора соединения **17a**, содержащего два хиральных монотерпеновых фрагмента, образование продукта присоединения **57** не наблюдалось при проведении реакции в течение трех суток. Использование более простого в структурном плане *N,N'*-добензил замещенного биспидина **4b** в качестве катализатора так же не привело к образованию продукта **57** (схема 40). Таким образом, можно заключить, что органокатализаторы на базе биспидина, содержащие в своей структуре только третичные атомы азота, не обладают каталитической активностью в данной реакции.

Далее мы перешли к изучению несимметричных моно-*N*-замещенных биспидинов (*N*-бензилбиспидин **58** и *N*-Вос-биспидин **59**), полученных согласно описанным методикам [336]. Оказалось, что при использовании в качестве органокатализатора *N*-бензилбиспидина **58** в реакции присоединения диэтилмалоната **56** к β -нитростирола **55** в аналогичных условиях было установлено образование целевого продукта **57**. Реакция протекает за 4 часа с полной конверсией β -нитростирола **55** (схема 40). В то же время, в присутствии *N*-Вос-биспидина **59** в качестве катализатора образование продукта **57** не наблюдалось.

Также были синтезированы и исследованы в качестве хиральных органокатализаторов моно-*N*-замещенные биспидины, содержащие фрагменты (-)-борнеола **62a-c**. Производные биспидина **62a-c** были получены путем алкилирования *N*-Вос-биспидина **59** галогенпроизводными (-)-борнеола **60a-c**, полученными согласно известным методикам [337], с последующим удалением Вос-группы с выходами 88-95% по последней стадии (схема 41).

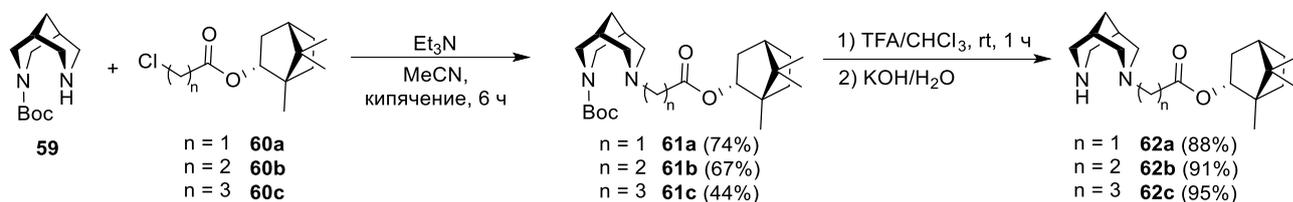


Схема 41. Получение хиральных органокатализаторов **62a-c**, содержащих монотерпеноидный фрагмент.

При использовании в качестве катализаторов хиральных биспидинов **62a-c** было установлено, что реакция протекает с полной конверсией β -нитростирола **55** за 4 часа, как и в случае катализа *N*-бензилбиспидином **58**, с образованием целевого продукта присоединения **57** (схема 40). Определение энантиомерного избытка осуществлялось с помощью ВЭЖХ-хроматографии на колонке с хиральной неподвижной фазой; было найдено, что во всех случаях продукт образовывался в рацемической форме.

Изучение влияния природы органокатализаторов на основе биспидина на их каталитические свойства в реакции присоединения диэтилмалоната **56** к β -нитростирола **55** позволяет сделать вывод, что 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**).

Следующим шагом исследования был подбор оптимального растворителя для протекания реакции. Для этого был взят набор из девяти растворителей разной природы (полярные/неполярные, протонные/апротонные): толуол, 1,4-диоксан, ТГФ, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, этанол, гексан, вода (рис. 28). В качестве катализатора был взят *N*-бензилбиспидин **58**, проявивший каталитическую активность. Было установлено, что реакция (схема 42) идет практически во всех выбранных растворителях с полной конверсией исходного

β -нитростирола, кроме гексана и воды (в этих растворителях не растворяются участники реакции). Реакционные смеси выдерживались в течение суток при комнатной температуре с последующим анализом методами ТСХ и ^1H ЯМР.

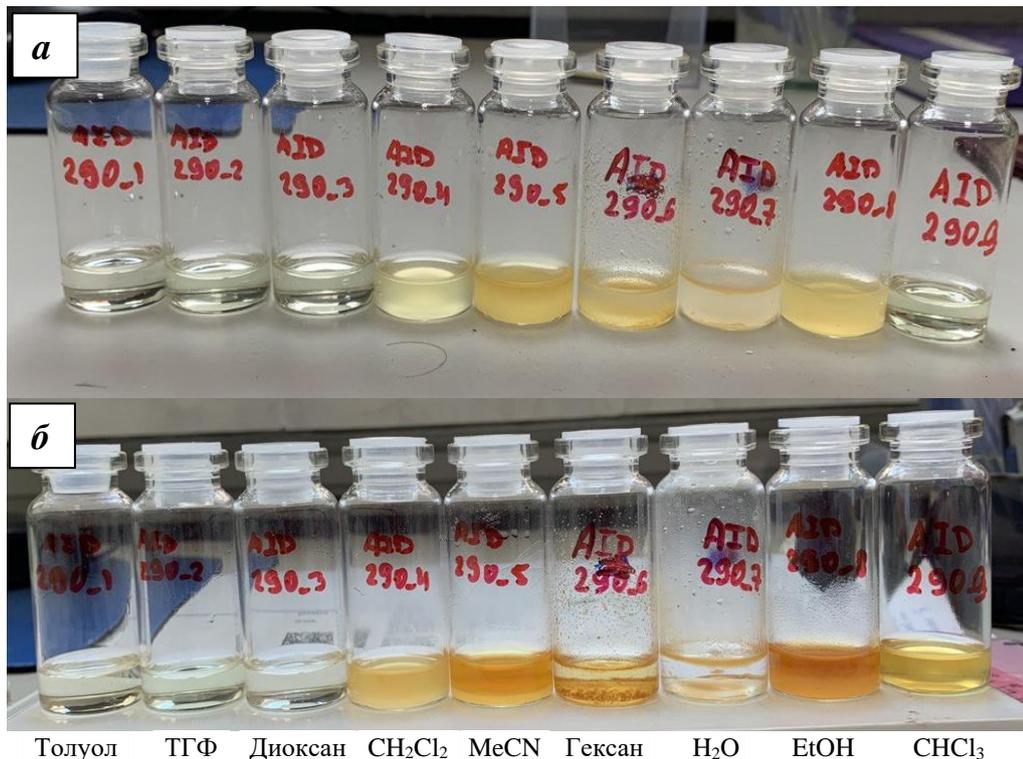


Рисунок 28. Вид реакционных смесей через указанное время после смешивания реагентов: (а) толуол – 1 ч 15 мин, ТГФ – 1 ч 10 мин, 1,4-диоксан – 1 ч, CH_2Cl_2 – 50 мин, MeCN – 45 мин, *n*-гексан – 40 мин, H_2O – 35 мин, EtOH – 25 мин, CHCl_3 – 10 мин; (б) спустя 24 часа.

Результаты приведены в таблице 13. Оптимальными растворителями оказались толуол и 1,4-диоксан – в этих растворителях реакция протекает без побочных процессов с образованием только целевого продукта. Реакция в ТГФ идет с образованием сложной смеси продуктов и низким выходом целевого соединения. При использовании в качестве растворителей дихлорметана и хлороформа образование продукта сопровождается выпадением осадка и осмолением реакционной смеси. Аналогичная ситуация наблюдается при использовании в качестве растворителей ацетонитрила и этанола (рис. 28). Для всех последующих экспериментов в качестве растворителя нами был выбран толуол.

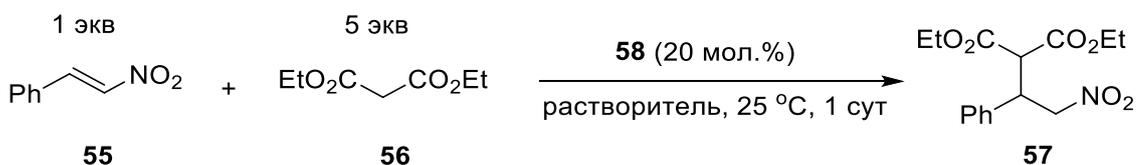


Схема 42. Подбор оптимального растворителя для протекания каталитической реакции.

Таблица 13. Результаты протекания реакции в растворителях различной природы.

Растворитель	Конверсия нитростирола 55 , %	Образование продукта 57	Побочные процессы
Толуол	100	Да	Нет
1,4-Диоксан	100	Да	Нет
ТГФ	100	Да	Да
ДХМ	100	Да	Да
CHCl ₃	100	Да	Да
MeCN	100	Да	Да
EtOH	100	Да	Да
<i>n</i> -Гексан	0	Нет	-
H ₂ O	0	Нет	-

С целью проверки сохранения каталитической активности биспидина **58** нами была проведена реакция между 1 экв. β-нитростирола **55** и 5 экв. диэтилмалоната **56** в присутствии 0.2 экв. (20 мол. %) биспидина **58**. После протекания реакции с полной конверсией исходного β-нитростирола и образованием продукта присоединения **57** к смеси был добавлен еще 1 экв. стирола **55** – реакция так же прошла с полной конверсией β-нитростирола и образованием целевого продукта **57**. Таким образом, мы установили, что каталитическая активность биспидина **58** сохраняется, как минимум, в двух циклах.

Для установления возможных незапланированных процессов, протекающих в каталитической реакции, с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии нами были изучены парные взаимодействия реагентов, продукта и катализатора: диэтилмалонат (**56**) – *N*-бензилбиспидин (**58**), β-нитростирол (**55**) – диэтилмалонат (**56**), продукт присоединения **57** – *N*-бензилбиспидин (**58**) и β-нитростирол (**55**) – *N*-бензилбиспидин (**58**) в дейтеротолуоле.

Взаимодействие диэтилмалоната (**56**) и биспидина **58** было изучено путем добавления к 1 экв. биспидина **58** в растворе дейтеротолуола малоната **56** с увеличением концентрации до 5 экв. с шагом в 0.2 экв и регистраций спектров ¹H ЯМР при каждом соотношении компонентов. Явных смещений сигналов компонентов в спектрах ¹H ЯМР – нет, что гарантированно говорит об отсутствии депротонирования диэтилмалоната (**56**). Тем не менее, наблюдалось слабopольное смещение на 0.02 м.д. синглета, относящегося к -CH₂- группе малоната **56** (рис. 29), что, по нашему мнению, может быть связано с образованием супрамолекулярного комплекса, где протоны малоната **56** взаимодействуют с атомами азота биспидина **58** (схема 43).

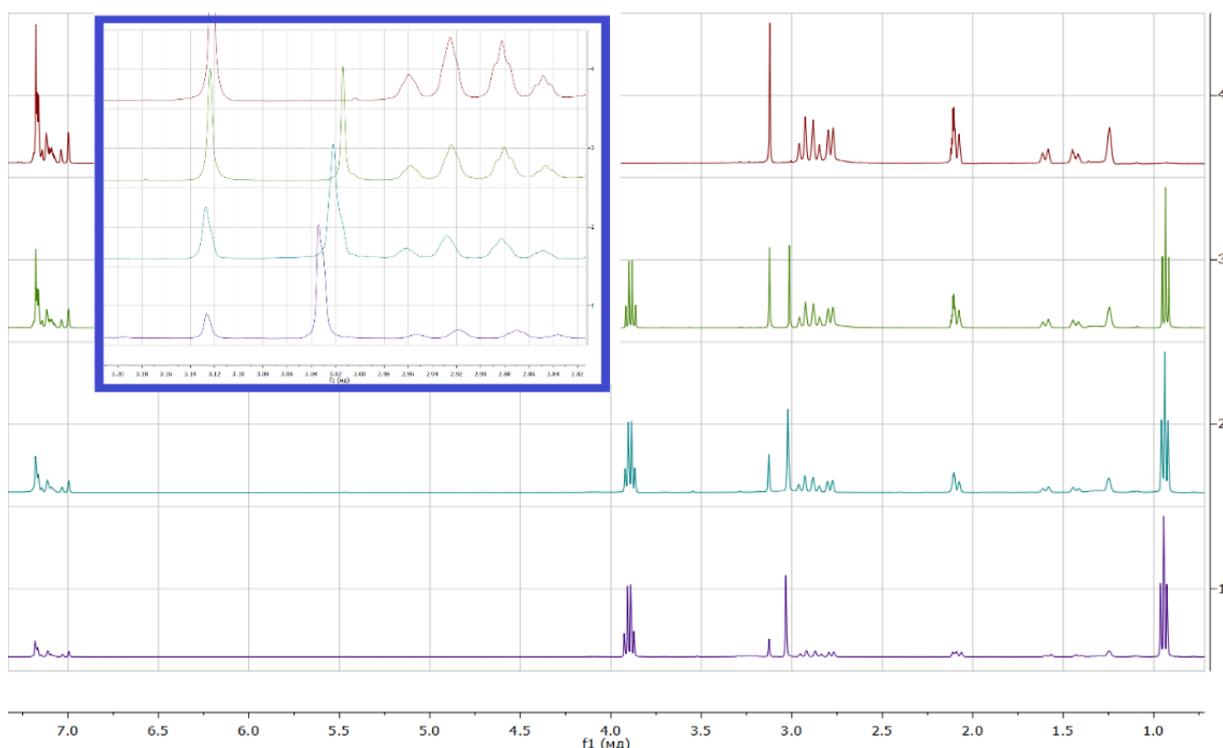


Рисунок 29. ^1H ЯМР спектры в дейтеротолуоле смесей биспидин **58** – диэтилмалонат (**56**) в соотношениях: 1:0; 1:1; 1:3 и 1:5.

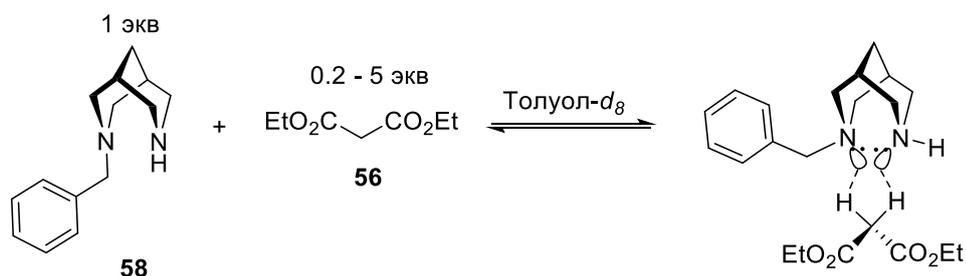


Схема 43. Образование супрамолекулярного комплекса между биспидином **58** и диэтилмалонатом (**56**).

Процессы, протекающие между β -нитростиролом (**55**) и диэтилмалонатом (**56**), также были изучены с помощью спектроскопии ^1H ЯМР в дейтеротолуоле. К раствору β -нитростирола (**55**) в дейтеротолуоле добавлялся диэтилмалонат (**56**) с шагом 0.2 экв до установления соотношения компонентов 1:5 с регистрацией ^1H ЯМР спектров для каждой точки. В спектрах ^1H ЯМР наблюдалось слабopольное смещение сигналов протонов двойных связей β -нитростирола (**55**) и его ароматической компоненты, что также может свидетельствовать об участии в каталитической реакции супрамолекулярных комплексов (рис. 30).

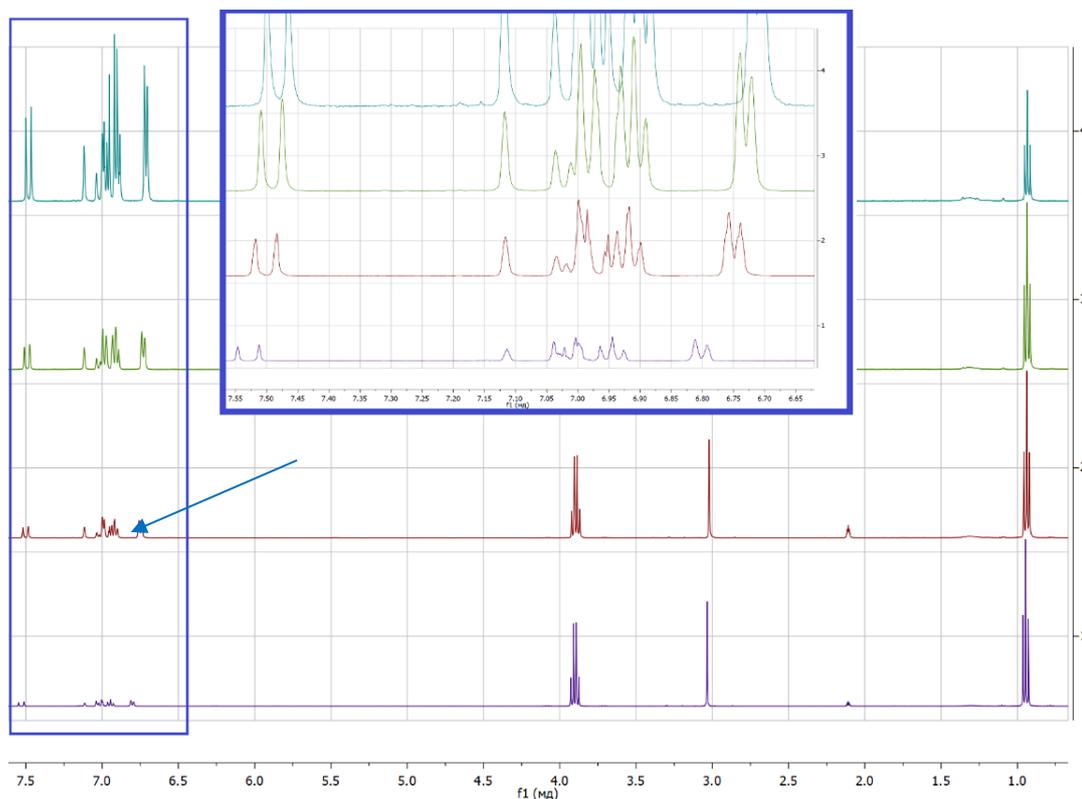


Рисунок 30. ^1H ЯМР спектры в дейтеротолуоле смесей β -нитростирола (**55**)-диэтилмалонат (**56**) с соотношениями компонентов 1:0.2, 1:1, 1:2, 1:5 (сверху-вниз).

В спектрах бинарной смеси биспидина **58** и целевого продукта присоединения **57** в дейтеротолуоле не наблюдалось смещений сигналов по сравнению с сигналами в спектрах индивидуальных соединений.

Изучение взаимодействия между β -нитростиролом (**55**) и биспидином **58** в дейтеротолуоле проводилось путем добавления последнего с шагом 0.2 экв. до установления соотношения компонентов в смеси 1:1 с регистрацией ^1H ЯМР для каждой точки (рис. 31). В спектрах ^1H ЯМР был обнаружен набор новых сигналов (выделены на рис. 31). Кроме того, в течение времени в спектре ^1H ЯМР наблюдалось полное исчезновение сигналов исходных β -нитростирола (**55**), 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.

В связи с тем, что выделить в виде индивидуального соединения неизвестный продукт не представлялось возможным, для установления и подтверждения структуры нового соединения был зарегистрирован 2D ^1H - ^{13}C HSQC спектр свежеприготовленной смеси β -нитростирола (**55**) и биспидина **58** в дейтеротолуоле в соотношении 1:1 (рис. 32). В 2D ^1H - ^{13}C HSQC спектре отмечены кросс-пики только для продукта реакции. Кросс-пики в ароматической области относятся к

фенильным группам всех трех компонентов смеси и однозначное соотношение не представлялось возможным.

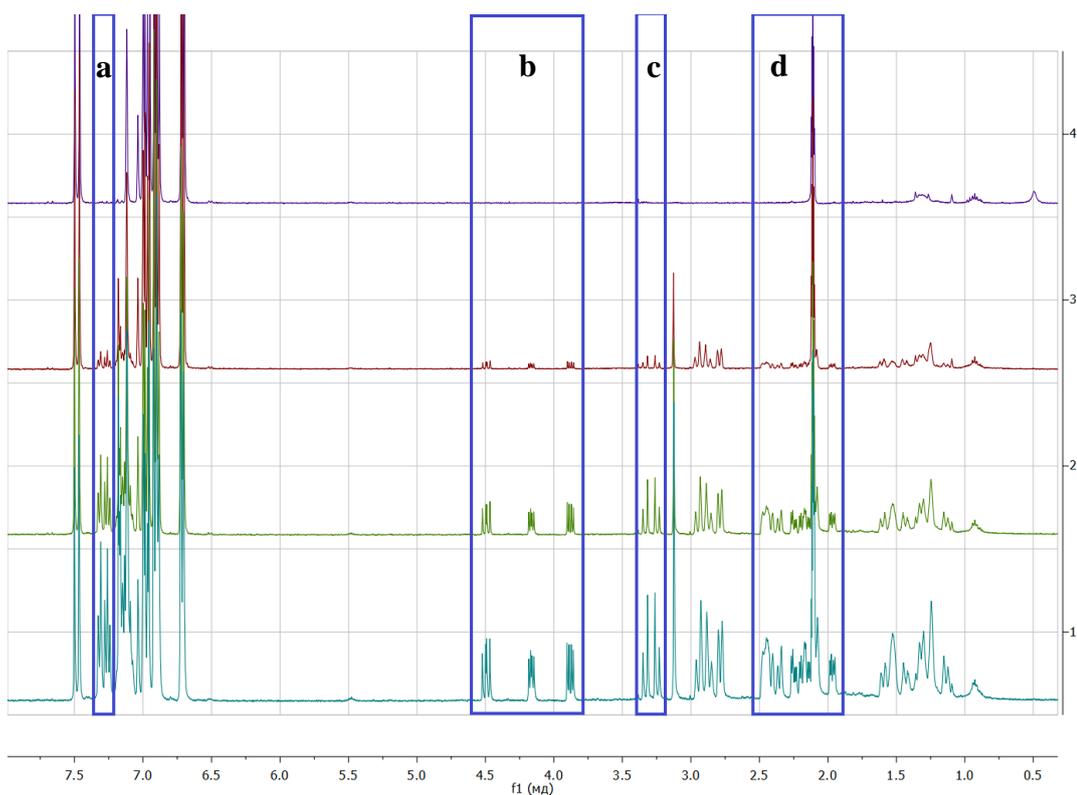


Рисунок 31. ^1H ЯМР спектры смесей нитростирол **55** – биспидин **58** в соотношениях 1:0, 1:0.2, 1:0.6, 1:1 в дейтеротолуоле (сверху-вниз): новые сигналы в ароматической области (a); новая АВМ-система (b); новая АВ-система (c); новые сигналы биспидинового каркаса (d).

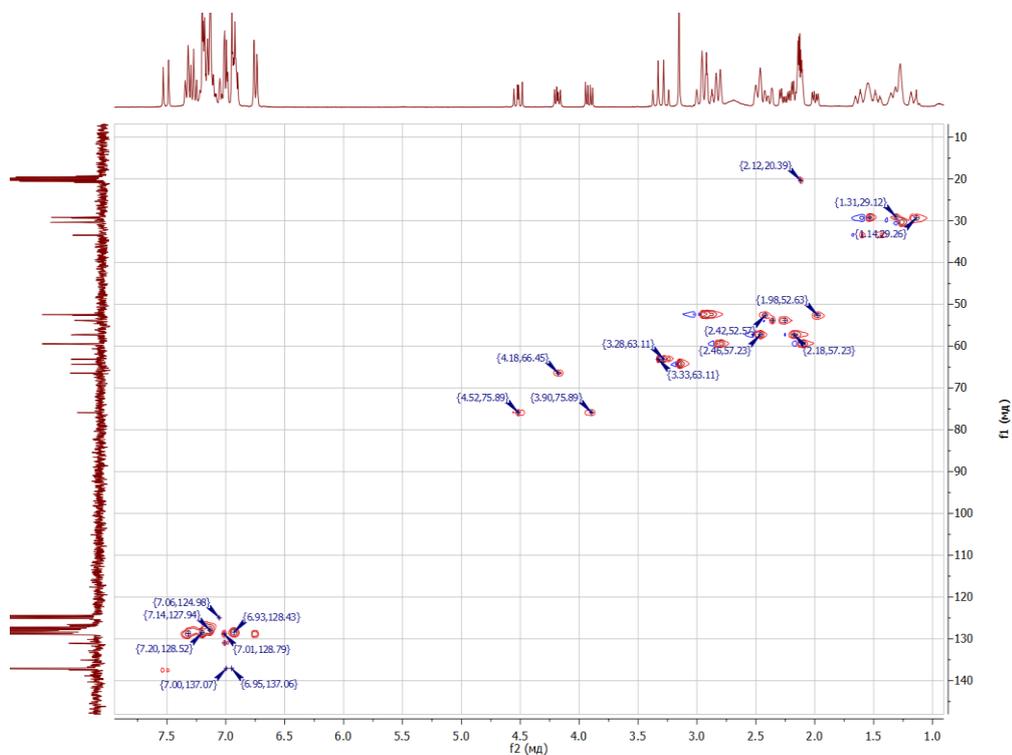


Рисунок 32. 2D ^1H - ^{13}C HSQC спектр смеси β -нитростирола (**55**) и биспидина **58** (1:1) в дейтеротолуоле (отмечены только кросс-пики нового аддукта).

На основании полученных результатов нами предложена структура, образующегося продукта взаимодействия β -нитростирола **55** и биспидина **58** – продукта сопряженного присоединения по C=C связи (**63-1**, схема 44; здесь и далее номер **63-n** обозначает продукты взаимодействия биспидина и нитростирола, где **n** – количество нитростирольных звеньев). Схема реакции и соотнесение сигналов на основании спектра 2D ^1H - ^{13}C HSQC образующегося аддукта **63-1** представлены на схеме 44. Образование продуктов такого строения было зафиксировано нами впервые и ранее нигде не упоминалось.

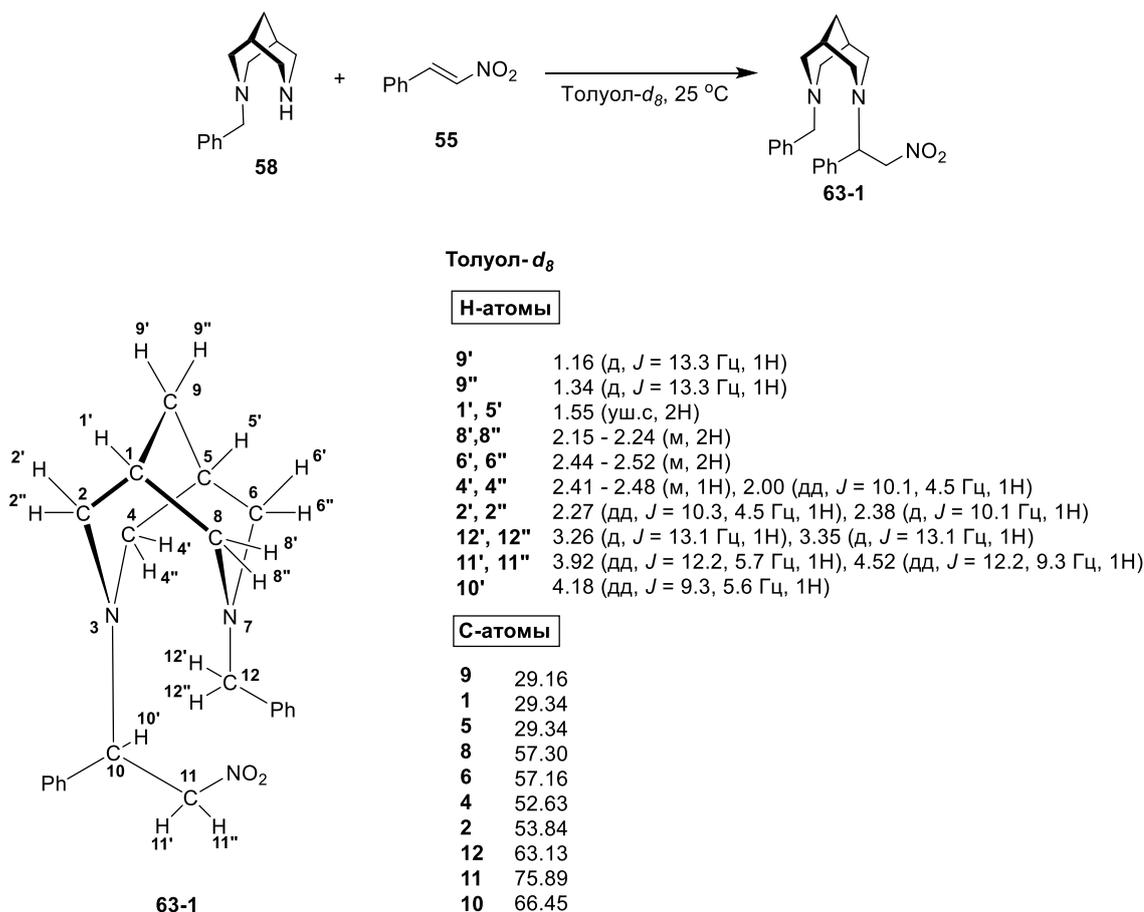


Схема 44. Схема образования аддукта **63-1** и соотнесение сигналов 2D ^1H - ^{13}C HSQC (без отнесения сигналов фенильных фрагментов).

Для выяснения природы происходящих процессов было проведено изучение реакционной смеси с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения MALDI. В масс-спектре зарегистрированного для раствора реакционной смеси были обнаружены молекулярные ионы $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 1260.51002, 1409.55838 и 1558.60662, которые соответствуют брутто-формулам $[\text{C}_{70}\text{H}_{70}\text{N}_9\text{O}_{14}]^+$ (**63-7**), $[\text{C}_{78}\text{H}_{77}\text{N}_{10}\text{O}_{16}]^+$ (**63-8**) и $[\text{C}_{86}\text{H}_{84}\text{N}_{11}\text{O}_{18}]^+$ (**63-9**) соответственно. Для найденных ионов нами были предложены следующие структуры (рис. 33).

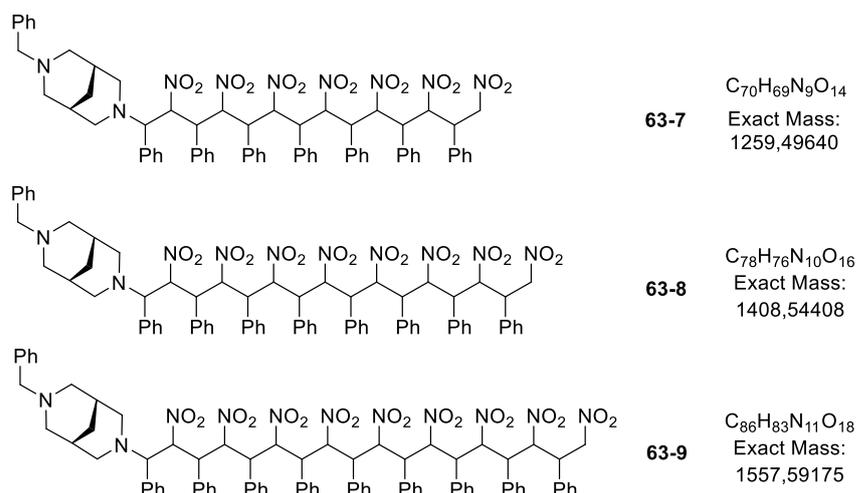


Рисунок 33. Предполагаемые структуры молекулярных ионов, найденных с помощью MALDI.

Нами так же был выделен и проанализирован осадок, образующийся в результате реакции, с помощью методов спектроскопии ЯМР и ИК, масс-спектрометрии высокого разрешения MALDI, элементного анализа и SEM-EDX.

Зарегистрированные спектры ЯМР не позволили установить структуру осадка в виду крайне низкой растворимости образца в распространенных дейтерорастворителях и низкого разрешения спектра. С помощью масс-спектрометрии высокого разрешения MALDI так же не удалось зарегистрировать сигналы в масс-спектре, по причине, вероятно, низкой ионизации образца.

В ИК-спектре осадка (рис. 34) было установлено наличие полос поглощения 1562 см^{-1} и 1367 см^{-1} , характерных для колебаний NO_2 -группы.

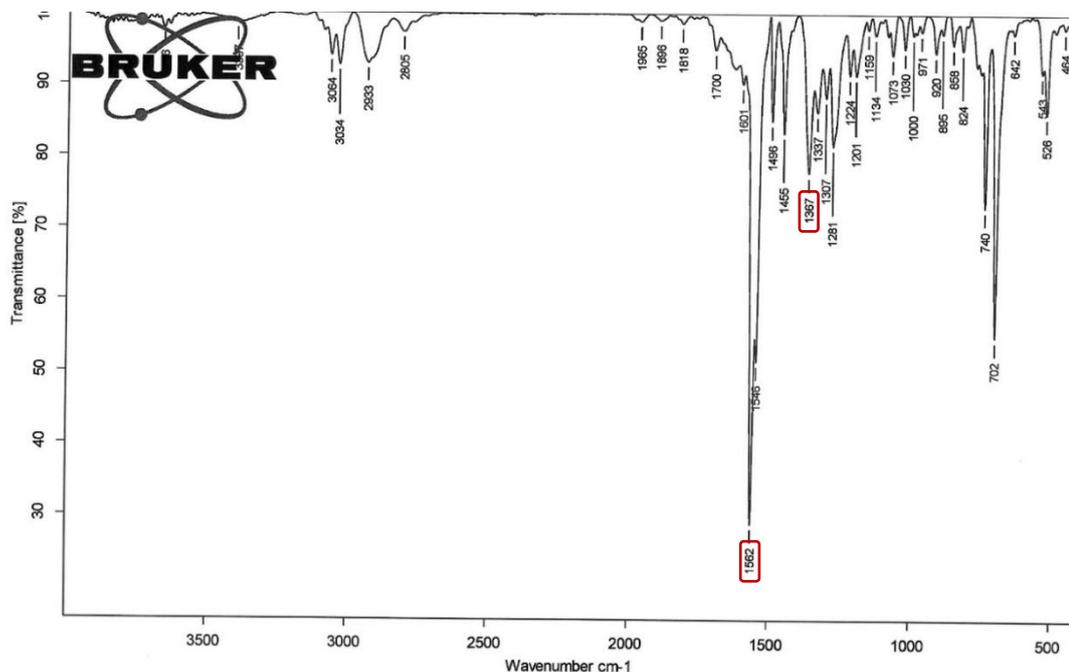


Рисунок 34. ИК спектр (KBr) осадка из бинарной реакции между нитростиролом **55** и биспидином **58** в толуоле. Полосы поглощения колебаний NO_2 -группы выделены красным.

В спектрах отсутствуют полосы поглощения 1514 и 1346 cm^{-1} , соответствующих NO_2 -группе в исходном β -нитростироле **55**. Стоит отметить, что ИК-спектр осадка, полученного взаимодействием β -нитростирола **55** и биспидина **58** в толуоле, идентичен спектру осадка, образующегося при проведении данной реакции в хлороформе. Следовательно, можно сделать вывод об идентичности осадков, полученных в бинарной смеси и в каталитической реакции, проводимой в хлороформе. Также можно предположить, что такой же осадок образуется в реакции проводимой в дихлорметане, ацетонитриле и этаноле.

Данные элементного анализа осадка, полученного в результате взаимодействия эквимольных количеств нитростирола **55** и биспидина **58** в толуоле (С 66.24%, Н 4.58%, N 9.86%), однозначно не могут быть интерпретированы. Однако на их основе можно предположить структуру, максимально соответствующую полученным результатам (рис. 35). Среднее количество мономерных звеньев β -нитростирола в структуре олигомера оказалось равным 10.

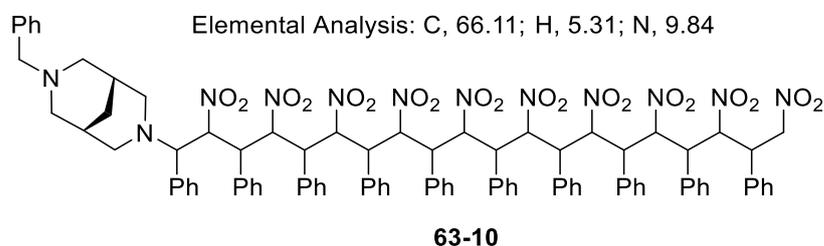


Рисунок 35. Предполагаемая структура основной фракции нерастворимого олигомера на основе результатов элементного анализа (**63-10**).

Дополнительно была проведена реакция между эквимольными количествами β -нитростирола (**55**) и хирального биспидина **62a** в толуоле при комнатной температуре (схема 45). С течением времени, как и в случае с *N*-бензилбиспидином **58**, наблюдался переход окраски раствора реакционной смеси со светло-желтого к темно-коричневому, сопровождающийся выпадением осадка. Анализ осадка и реакционной смеси с помощью ^1H ЯМР спектроскопии не представлялся возможным ввиду сложного набора сигнала и низкого разрешения спектра. Осадок был дополнительно проанализирован с помощью ИК-спектроскопии. В ИК-спектре образца присутствовали полоса поглощения 1739 cm^{-1} , соответствующая наличию сложноэфирной $\text{C}=\text{O}$ группы, и полосы 1562, 1366 cm^{-1} , соответствующие NO_2 -группе (рис. 36). На основании полученных данных мы можем предположить, что осадок – олигомер, содержащий в своей структуре фрагменты хирального биспидина **62a** и β -нитростирола (рис. 37).

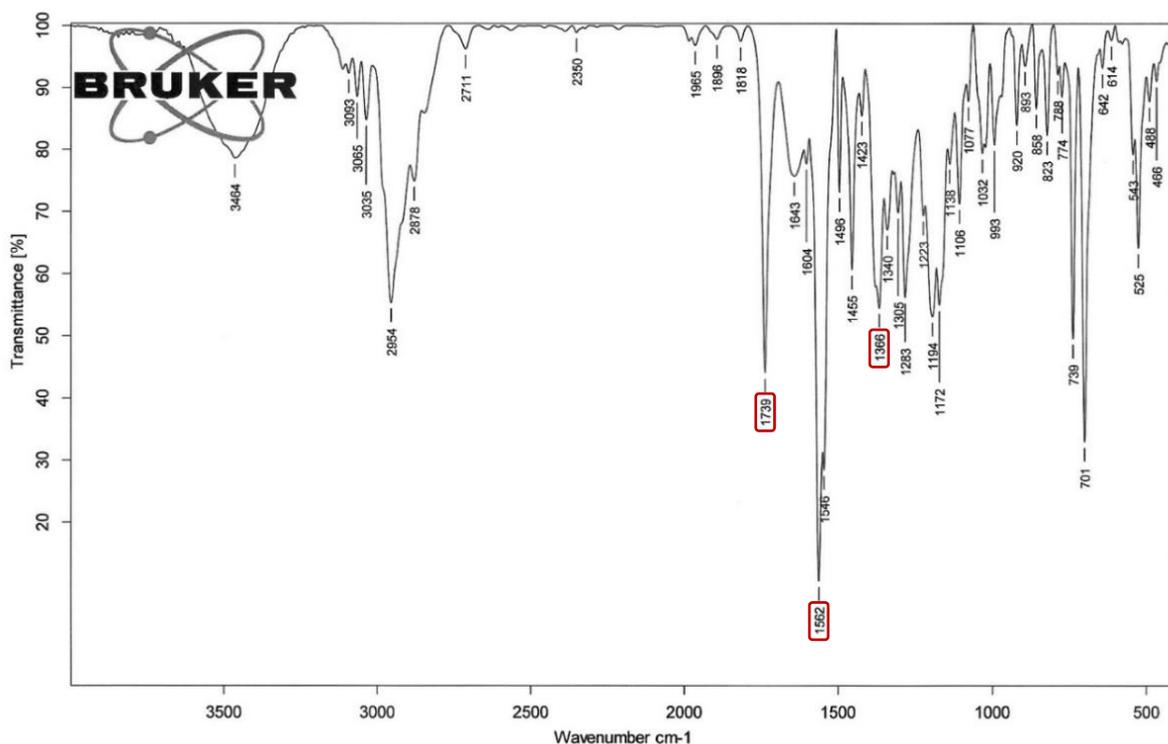


Рисунок 36. ИК-спектр осадка из бинарной реакции между нитростиролом **55** и биспидином **62a** в толуоле. Полосы поглощения сложноэфирной C=O- и NO₂-групп выделены красным.

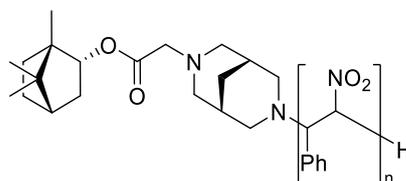


Рисунок 37. Предполагаемая структура олигомеров, образующихся при взаимодействии стирола **55** и хирального биспидина **62a**.

Таким образом, изучение бинарных смесей компонентов каталитической реакции позволило установить следующие процессы: 1) отсутствие депротонирования диэтилмалоната **56** *N*-бензилбиспидином **58** и предположительное образование между ними супрамолекулярного комплекса; 2) предположительное образование супрамолекулярного комплекса между диэтилмалонатом **56** и β-нитростиролом **55**; 3) образование продуктов сопряженного присоединения биспидинов **58** и **62a** по C=C-связи нитростирола **5** с их последующей олигомеризацией (схема 45).

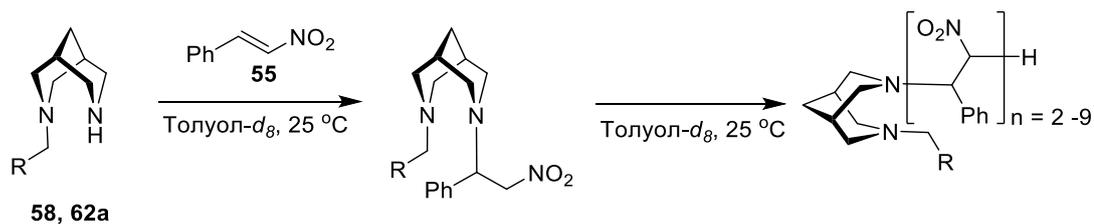


Схема 45. Взаимодействие *N*-замещенных биспидинов **58** и **62a** с нитростиролом **55**.

С целью глубокого понимания процессов, происходящих непосредственно в каталитической реакции между диэтилмалонатом **56** и β -нитростиролом **55** в присутствии *N*-бензилбиспирина **58** в качестве катализатора, был проведен мониторинг изменений в реакционной смеси во времени с помощью методов ^1H ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения.

^1H ЯМР мониторинг проводился для раствора 9.1 мг (0.06 ммоль) β -нитростирола **55**, 49 мг (0.3 ммоль) диэтилмалоната **56** и 2.9 мг (0.01 ммоль, 20 мол. %) *N*-бензилбиспирина **58** в 570 мкл дейтеротолуола. Регистрация ^1H ЯМР спектров проводилась с шагом в 10 мин. Было установлено, что реакция протекает с полной конверсией β -нитростирола **55** за 4 часа с образованием целевого продукта присоединения **57** (некоторые сигналы продукта **57** выделены на рис. 38). Кроме того, наблюдалось появление сигналов, соответствующих продукту присоединения *N*-бензилбиспирина **58** по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи **63-1**, и их исчезновение к концу реакции (рис. 39).

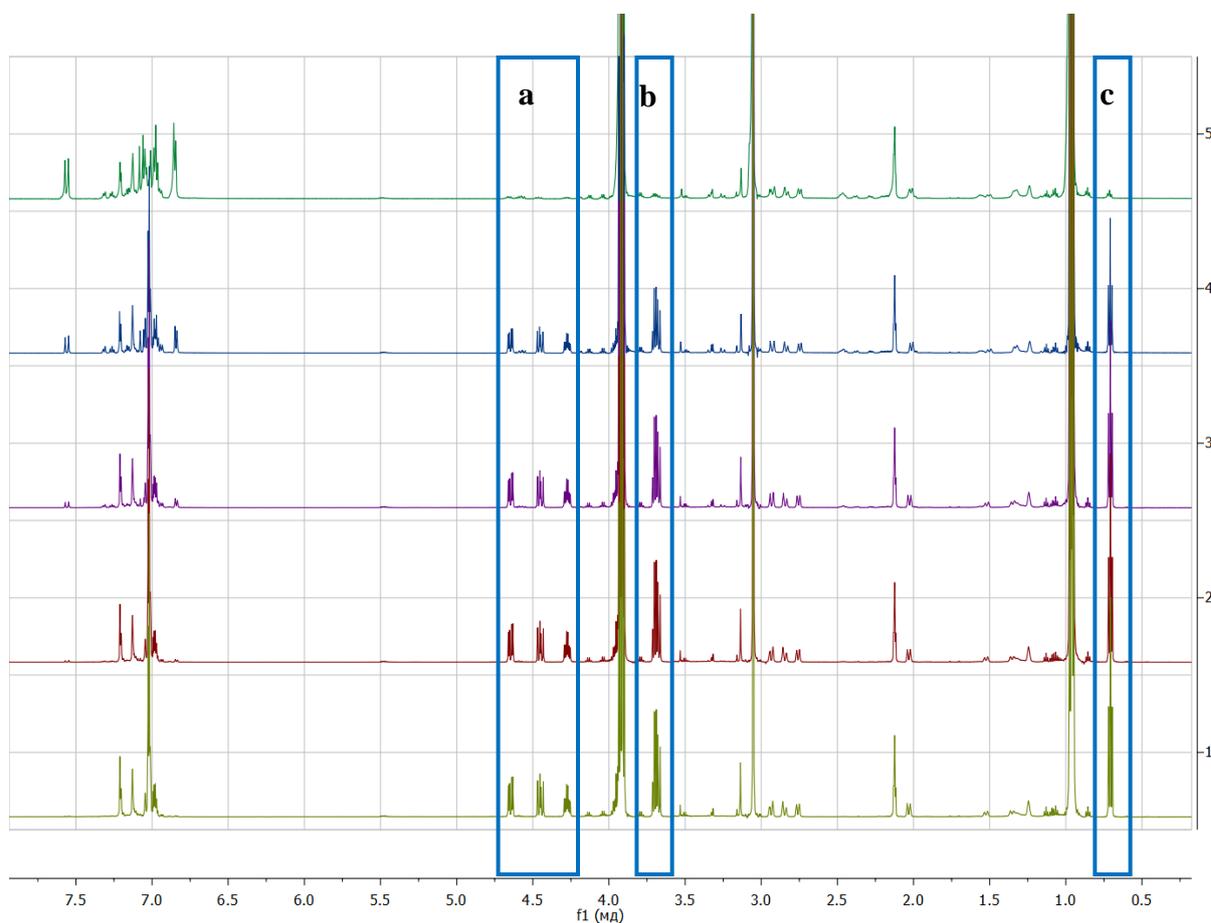


Рисунок 38. Спектры ^1H ЯМР каталитической реакции в дейтеротолуоле, зарегистрированные через 0, 60, 120, 180 и 240 мин (сверху-вниз); в прямоугольники выделены сигналы продукта **57**: (а) АВМ-система; (b, c) сигналы относящиеся к CH_2CH_3 -группе.

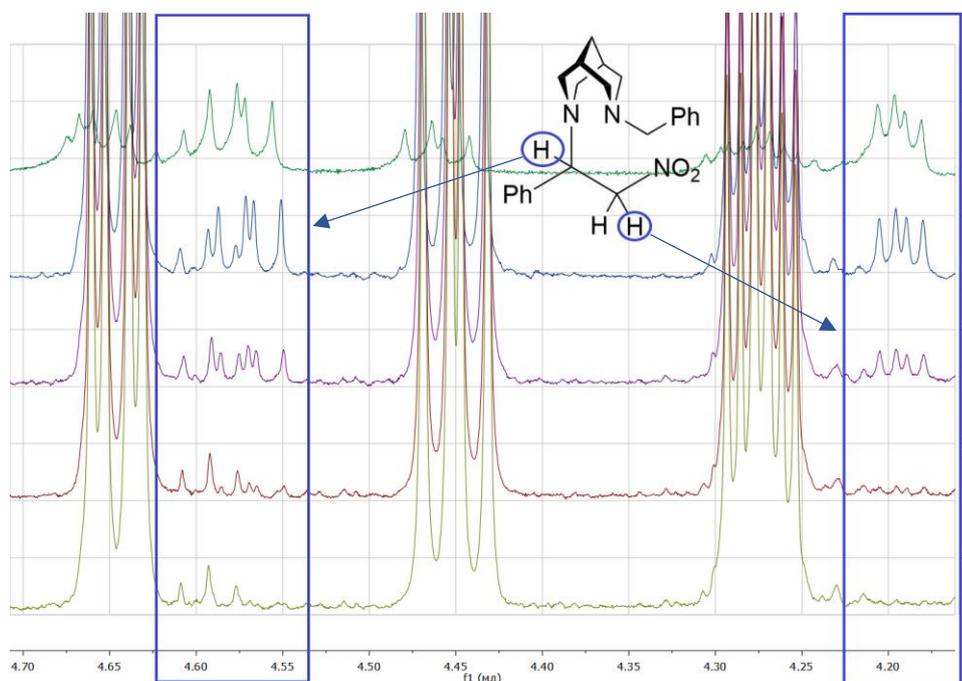


Рисунок 39. Фрагмент спектра ^1H ЯМР каталитической реакции в дейдеротолуоле, зарегистрированные через 0, 60, 120, 180 и 240 мин (сверху-вниз). В прямоугольники выделены сигналы, относящиеся к аддукту **63-1**.

В случае реакции с использованием хирального катализатора **62a** также был проведен ^1H ЯМР мониторинг в дейдеротолуоле. Мониторинг реакции проводился в течение 4 часов с регистрацией ^1H ЯМР спектров с шагом в 10 минут. Установлено, что реакция действительно протекает с полной конверсией β -нитростирола **55** и образованием целевого продукта присоединения **57** ровно за 4 часа. Кроме того, стоит отметить, что также, как и в случае использования в качестве катализатора биспидина **58**, в спектрах наблюдаются сигналы, предположительно соответствующие продукту присоединения биспидина **62a** по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи β -нитростирола, которые исчезают к концу реакции.

Офлайн-мониторинг каталитической реакции в присутствии катализатора **58** с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS) проводился в течение 2 часов с момента смешения реагентов. Установлено наличие в реакционной смеси молекулярных ионов $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365.2103, 514.2580, 663.3057, 812.3534 и 961.4040 m/z , которые соответствуют ионам с брутто-формулой $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2]^+$ (**63-1**), $[\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4]^+$ (**63-2**), $[\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_6]^+$ (**63-3**), $[\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_8]^+$ (**63-4**) и $[\text{C}_{54}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_{10}]^+$ (**63-5**) соответственно. Для найденных ионов нами предложены следующие возможные структуры (рис. 40).

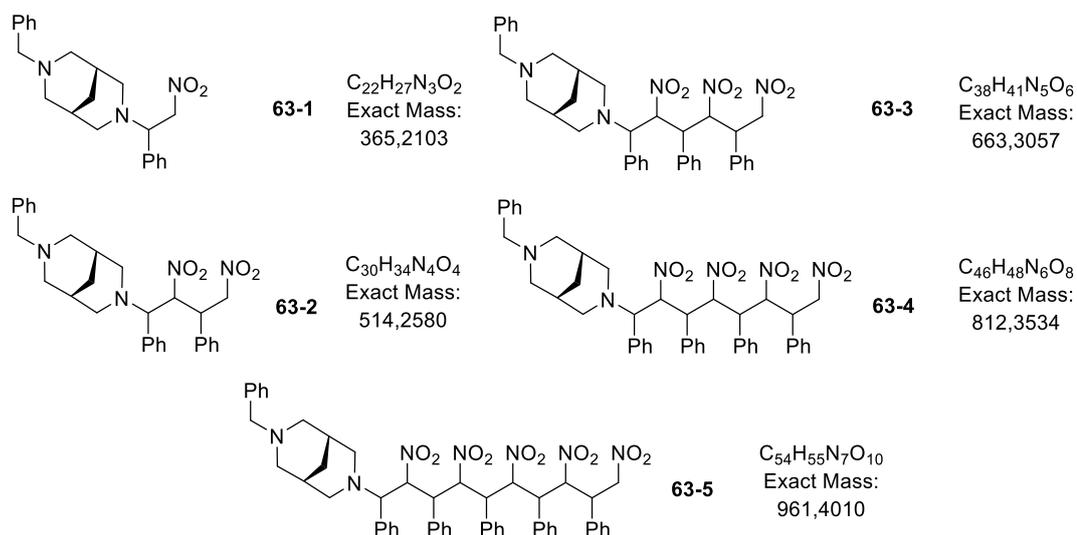


Рисунок 40. Предполагаемые структуры олигомеров **63-n**, соответствующих молекулярным ионам, найденным с помощью ESI-HRMS при мониторинге реакции в течение 2 часов.

Традиционное рассмотрение механизма каталитической реакции присоединения диэтилмалоната к нитростиролу предполагает как активацию нитрокомпоненты за счет образования двойных водородных связей, так и метиленовой компоненты за счет прототирования образования енольной формы (схема 39). Для катализа биспидинами в кислой среде возможно образование ионов биспидиния, которые активируют нитро-компоненту также за счет образования водородных связей (схема 38).

Полученные нами данные свидетельствуют о следующем: (1) катализ *N,N*-диалкилбиспидинами **17a** и **4b**, а также *N*-Вос биспидином **59** не происходит; (2) катализ реакции Михаэля и образование аддуктов нитростирола с биспидинами наблюдается только в случае *NH*, *N'*-алкил биспидинов **58** и **62**.

В случае более основных, чем **59**, биспидинов **17a**, **4b**, **58**, и **62** можно было бы предположить депротонирование малоната и появление ионов биспидиния, однако, соответствующих анионов и катионов в реакциях обнаружено не было. Более того, для наиболее основных в изученном ряду соединений **17a** и **4b** реакция не происходит вовсе. То есть, основность биспидина не играет никакой роли в прототировании реакции.

Тогда можно предположить, что реакция не протекает через образование ионов биспидиния, как это было предположено в начале исследования. Каким же образом тогда может происходить катализ реакции присоединения диэтилмалоната к нитростиролу, которые в отсутствие катализатора между собой не реагируют? Вот тут нам на помощь приходит необычный для данной химии аддукт биспидин-нитростирол **63-1** (в приведенном на схеме 46 механизме обозначен как **Ad**).

Действительно, первичным продуктом этого присоединения является соответствующий бетаин (**Ad**⁺), в котором карбанионный центр стабилизирован соседней нитрогруппой, а *N*-Н

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

Не исключено, что каталитической активностью обладают и короткие растворимые олигомеры типа **63** (в виде бетаиновых форм). В этом случае можно было бы говорить о формировании коктейля органокаталитических частиц по аналогии с тем, как это происходит в палладиевом катализе реакций кросс-сочетания.

В пользу предложенного механизма выступает тот факт, что присоединение диэтилмалоната к нитростиролу может быть запущено образованием каталитических количеств аниона малоната, который был получен в отдельном эксперименте действием 0.3 экв. гидрида натрия на смесь малоната (5 экв.) и нитростирола (1 экв.) в толуоле. Реакция проходит даже быстрее, чем в присутствии биспидина, что подтверждает возможность существования, указанного на схеме 46 каталитического цикла.

Таким образом, в данном разделе было продемонстрировано, что относительно простая органическая реакция может протекать очень сложным образом. Действительно, образование аддукта между одним из реагентов и "органокатализатором" оказалось не только причиной образования полимерного побочного продукта, но и решающей стадией в развитии процесса присоединения диэтилмалоната к нитростиролу. Выявленные в рамках этих исследований особенности должны иметь большое значение при детальном рассмотрении механизмов органокаталитических реакций.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker AV-400 (рабочие частоты ^1H – 400 МГц, ^{13}C – 101 МГц), Bruker AV-300 (рабочие частоты ^1H – 300 МГц, ^{13}C – 75 МГц), Bruker DRX-500 (рабочие частоты ^1H – 500 МГц, ^{13}C – 125 МГц), Bruker Avance-III (рабочие частоты ^1H – 600 МГц, ^{13}C – 151 МГц) при 298 К с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Строение полученных соединений устанавливали на основании анализа спектров ЯМР ^1H с привлечением спектров двойного резонанса ^1H – ^1H , спектров ЯМР ^{13}C , записанных в режиме J-модуляции (JMOD), двумерных спектров гетероядерной ^{13}C – ^1H корреляции на прямых (^{13}C – ^1H COSY и HSQC, $^1J_{\text{CH}}$ 135 и 145 Гц соответственно) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC и HMBC, 2,3J 10.0 и 7.0 Гц соответственно), а также двумерных спектров гомоядерной ^1H – ^1H корреляции (COSY, NOESY). Микроволновый синтез осуществлялся с помощью микроволнового реактора Monowave 300 (Anton Paar). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на приборах Bruker MicrOTOF II и Bruker maXis q-TOF оборудованными источником ионизации электрораспылением (ESI). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре – 4500 В). Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000, калибровку осуществляли с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Углы оптического вращения измерены на поляриметрах JASCO P-2000 и polAAR 3005. Анализ и разделение реакционных смесей каталитических реакций проводился с помощью метода ВЭЖХ на хроматографах с УФ-детектором Милихром- А-02, Varian ProStar и Стайер-М на колонках ProntoSIL-120-5-C18 AQ DB-2003, Daicel Chiralpak AD-H, AS-H, Lux Cellulose-1, а также газовой хроматографии с использованием газового хроматографа Agilent 7820A с пламенно-ионизационным детектором на колонке HP-5 в температурном диапазоне 120 – 280 °С. Сигналы относили соответствующим энантиомерам основываясь на литературных данных о временах выхода, соответствующих *R*- и *S*-изомеров с использованием аналогичных хиральных ВЭЖХ колонок.

Ход реакций, а также чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60G F₂₅₄.

Все использованные в работе реагенты и растворители (чистота 90.0–99.9+ %) получены из коммерческих источников (Sigma-Aldrich, Abcr, Acros Organics); при необходимости подвергнуты дополнительной очистке до достижения аналитической чистоты стандартным образом непосредственно перед использованием.

Соединения **1** [254,255], **2b** [254], **4(a,d,e)** [256], **5** [254], **6** [254], **7(a,b,d,e)** [257–259], **8 (a,b,d)** [257–259], **10** [260], **12a** [283], **13** [283], **14(d,e)** [284,285], **16** [283], **17a**, **19** [304], **24** [299], **25**, **26** [301–303], **27** [304], **33** [303], **46**, **48** [331], **50** [308], **58,59** [336], **60(a-c)** [337] получены согласно описанным ранее методикам.

Общая методика для синтеза соединений 2a,d, 3a,b

К двухфазной смеси 5,7-диметил-1,3-диазадамантан-6-она (**5**) (10 ммоль) или 5,7-диметил-1,3-диазадамантана (**6**) (10 ммоль), гидрокарбоната натрия (20 ммоль) в бензоле (10 мл) и воды (5 мл) при энергичном перемешивании и охлаждении льдом по каплям добавляли раствор циннамоилхлорида (20 ммоль) или Voc_2O (20 ммоль) в бензоле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали водой (30 мл), растворяли в минимальном объеме ДХМ и промывали водой (2x10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали до досуха.

Ди-трет-бутил 1,5-диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоксилат (2a)

Реакцию проводили в течение 18 часов. Очистка проводилась с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент ДХМ:MeOH 50:1. Выход 80% (бесцветное твердое вещество). Т. пл. 186-188 °С. Чистота 95% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.97 (с, 6H), 1.45 (с, 18H), 2.87 - 3.10 (м, 4H), 4.12 - 4.53 (м, 4H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 16.49; 27.96; 45.57; 55.54; 56.33; 80.01; 153.97; 213.32.

Найдено [M^+]: 391.2202. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}^+$. Вычислено [M^+]: 391.2203.

((2E,2'E)-1,1'-(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(3-фенилпроп-2-ен-1-он)) (2d)

Реакцию проводили в течение 2 часов. Очистка проводилась перекристаллизацией из этанола. Выход 85% (бесцветные иглы). Т. пл. 245-247 °С. Чистота 98% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 1.10 (с, 6H), 2.89 (д, $J=13.57$ Гц, 2H), 3.33 (д, $J=12.96$ Гц, 2H), 4.39 (д, $J=12.90$ Гц, 2H), 5.09 (д, $J=13.51$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J=15.47$ Гц, 2H), 7.08 - 7.42 (м, 7H), 7.42 - 7.62 (м, 5H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 16.57; 45.26; 53.99; 57.18; 117.31; 127.85; 128.62; 129.55; 135.07; 143.05; 168.47; 211.77.

Найдено [M^+]: 429.2197. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено [M^+]: 429.2178.

Ди-трет-бутил 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоксилат (3a)

Реакцию проводили в течение 18 часов. Очистка проводилась с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент ДХМ:MeOH 50:1. Выход 87% (бесцветное твердое вещество). Т. пл. 118-120 °С. Чистота 99% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.83 (с, 6 Н), 1.23 (с, 2 Н), 1.38 (с, 18 Н), 2.39 - 2.58 (м, 4Н), 3.70 - 4.01 (м, 4 Н).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 24.57; 27.98; 29.99; 45.57; 52.48; 53.65; 78.83; 154.26.

Найдено $[M^+]$: 355.2601. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 355.2597.

((2*E*,2'*E*)-1,1'-(1,5-Диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(3-фенилпроп-2-ен-1-он)) (3b)

Реакцию проводили в течение 2 часов. Очистка проводилась с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент ДХМ:MeOH 50:1. Выход 58% (бесцветное твердое вещество). Т. пл. 168-170 °С. Чистота 99% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 1.00 (с, 6 Н), 1.50 (с, 2 Н), 2.53 (д, $J=13.20$ Гц, 3 Н), 2.93 (д, $J=12.78$ Гц, 3 Н), 3.99 (д, $J=13.08$ Гц, 3 Н), 4.67 (д, $J=13.39$ Гц, 3 Н), 6.86 (д, $J=15.47$ Гц, 3 Н), 7.06 - 7.26 (м, 3 Н), 7.29 - 7.63 (м, 10 Н).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (75 МГц, CDCl_3): 24.21; 30.64; 46.61; 51.23; 53.13; 55.02; 118.25; 127.42; 128.20; 128.83; 135.12; 141.30; 166.10.

Найдено $[M^+]$: 415.2360. $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 415.2386.

(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис(фенилметанон) (2с)

К раствору 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**1**) (0,3 г, 1,8 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл, 3,6 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) добавляли по каплям бензоилхлорид (0,5 г, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавили воду (180 мл), образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали досуха. Осадок и экстрагированное вещество объединяли, а затем сушили в вакууме над P_2O_5 .

Выход: 0.604 г (89%), бесцветное твердое вещество. Т. пл. 255-256 °С. Чистота 95% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.99 (6Н, с); 3.01 (2Н, д, $J = 13.65$ Гц); 3.33 (2Н, д, $J = 13.10$ Гц); 4.11 (2Н, д, $J=12.93$ Гц); 4.96 (2Н, д, $J=13.71$ Гц); 7.47-7.42 (6Н, м); 7.60-7.53 (4Н, м).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 16.30; 48.80; 48.84; 53.52; 59.18; 127.10; 128.25; 129.60; 132.99; 134.36; 170.70; 211.88.

Найдено $[M^+]$: 376.1876. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 376.1865.

Этил 1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилат (7с) и этил 1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (11)

К 50 мл раствора 12,9 г (57 ммоль) этил-2,4-диоксо-4-(тиофен-2-ил)бутаноата (**10**) в абсолютном этаноле добавили 3 мл (2,63 г, 57 ммоль) метилгидразина при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали при пониженном давлении досуха, а полученный остаток сушили в вакууме над P_2O_5 .

Образующиеся изомеры **7с** и **11** были выделены в виде индивидуальных соединений с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент: петролейный эфир-этилацетат 4:1.

Этил 1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (7с)

Выход: 11 г (82%), коричневое масло. R_f (петролейный эфир-этилацетат 3:1) = 0.18.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (300 МГц, CDCl_3): 1.42 (т, $J = 7.12$ Гц, 3H), 4.06 (с, 3H), 4.43 (кв, $J = 7.13$ Гц, 2H), 6.93 (с, 1H), 7.15 (т, $J = 4.79$ Гц, 1H), 7.21 (д, $J = 3.38$ Гц, 1H), 7.46 (д, $J = 5.01$ Гц, 1H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 14.5; 38.7; 61.1; 109.5; 127.3; 127.7; 127.89; 127.9; 130.1; 138.3; 142.7; 162.2.

Найдено $[M^+]$: 237.0696. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 237.0692.

Этил 1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (11)

Выход: 1.8 г (13%), бесцветное твердое вещество. R_f (петролейный эфир-этилацетат 3:1) = 0.53.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (300 МГц, CDCl_3): 1.42 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 4.22 (с, 3H), 4.39 (кв, $J = 7.2$ Гц, 2H), 7.03 (с, 1H), 7.07 (т, $J = 4.1$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J = 4.7$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 14.3, 39.6, 61.2, 107.8, 123.9, 127.7, 124.9, 127.6, 133.8, 135.7, 145.3, 159.8.

Найдено $[M^+]$: 237.0684. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 237.0692.

Общая методика для синтеза соединений **8с и **8е****

9 ммоль соответствующего пиразолкарбоксилата (**7с** или **7е**) суспендировали в 50 мл водного раствора 14 ммоль NaOH. Гидролиз проводили в течение 2 ч при перемешивании при 60 °C до образования гомогенного раствора. Затем раствор подкисляли 2M HCl до сильнокислой среды (pH ~ 1). Образующийся осадок отфильтровывали и промывали на фильтре небольшим количеством воды. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Осадок и экстрагированный остаток объединяли. Полученный продукт был высушен в вакууме над P_2O_5 .

1-Метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоновая кислота (8с)

Выход: 1.5 г (80%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (300 МГц, DMSO-d_6): 4.02 (с, 3H), 6.91 (с, 1H), 7.23 (т, $J = 4.5$ Гц, 1H), 7.49 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 12.79 (с, 1H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (75 МГц, DMSO-d_6): 38.6, 108.5, 127.9, 128.2, 129.5, 137.6, 142.4, 162.8.

Найдено $[M^+]$: 209.0381. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 209.0379.

1-Метил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-3-карбоновая кислота (8е)

Выход: 1.85 г (90%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (300 МГц, DMSO-d_6): 2.88 (с, 4H), 4.18 (с, 3H), 7.27 – 7.39 (м, 3H), 7.74 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 12.65 (уш. с, 1H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (75 МГц, DMCO-d_6): 19.9; 28.3; 39.4; 121.5; 126.8; 127.6; 128.5; 128.8; 129.4; 136.0; 145.7; 161.2.

Найдено $[M^+]$: 229.0973. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 229.0972.

Общая методика синтеза хлорангидридов **9a-e**

К суспензии 1,5-дизамещенной 1*H*-пиразол-3-карбоновой кислоты **8a-e** (4 ммоль) в CCl_4 (50 мл) по каплям при перемешивании добавляли тионилхлорид (1 мл, 13,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 часов до прекращения выделения газа и полной гомогенизации раствора. Растворитель упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток сушили в вакууме над P_2O_5 . В последующих синтезах полученные хлорангидриды **9a-e** были использованы без дополнительной очистки и характеристики.

Общая методика синтеза соединений **2e-i**

К раствору 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**1**) (0,3 г, 1,8 ммоль) и триэтиламина (0,5 мл, 3,6 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) добавили соответствующий хлорангидрид **9a-c** (3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавили воду (180 мл), образовавшийся осадок отфильтровали и промыли водой. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали досуха. Осадок и экстрагированное вещество объединяли, а затем сушили в вакууме над P_2O_5 .

(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис((1-метил-5-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)метанон) (**2e**)

Реакцию проводили в течение 2 часов.

Выход: 0.215 г (61%), бесцветное твердое вещество. Т. пл. 229-230 °С. Чистота 96% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 0.33): 1.07 (с, CCH_3 (*син-*, *анти-*)); 1.15 (уш. с, CCH_3 (*син-*)); 2.96 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.6$ Гц, H(ax) (*анти-*)), 2.98, 3.42 (оба уш. д, H(ax) (*син-*)); 3.45 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 3.67 (уш. с, NCH_3 (*син-*)); 3.88 (с, NCH_3 (*анти-*)); 5.05 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, $\text{H}^{2,4,6,8}(\text{eq})$ (*анти-*)); 5.22, 5.52 (оба уш. д, $^2J_{\text{HH}} = 12.0$ Гц, H(eq) (*син-*)); 6.54 (уш. с, $\text{H}^{4'}$ (*син-*)); 6.84 (с, $\text{H}^{4'}$ (*анти-*)); 7.14 – 7.46 (м, Ph (*син-*, *анти-*)).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (125 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 0.33): 16.65 (CCH_3 (*анти-*)); 16.7, 16.8 (оба уш., CCH_3 (*син-*)); 37.86 (NCH_3 (*син-*, *анти-*)); 46.3, 46.5 (оба уш., $\text{C}^{1,5}$ (*син-*)); 46.68 ($\text{C}^{1,5}$ (*анти-*)); 54.03, 58.60 (CH_2N (*анти-*)); 54.7, 57.7 (оба уш., CH_2N (*син-*)); 109.08 ($\text{CH}^{4'}$ (*анти-*)); 109.6 (уш., $\text{CH}^{4'}$ (*син-*)); 128.17, 128.39, 128.59, 128.62, 128.88 (*о-СН*, *м-СН*, *п-СН* (*син-*, *анти-*)); 129.5 (уш., *и-С* (*син-*)); 129.88 (*и-С* (*анти-*)); 143.7, 146.0 (оба уш., $\text{C}^{3',5'}$ (*син-*)); 144.34, 145.53 ($\text{C}^{3',5'}$ (*анти-*)); 162.2 (уш., C(O)N (*син-*)); 163.59 (C(O)N (*анти-*)); 212.91 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*анти-*)).

Найдено $[M^+]$: 537.2608. $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 537.2609.

1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис((1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон)) (2f)

Реакцию проводили в течение 24 часов.

Выход: 87%, бесцветное твердое вещество. Т. пл. 256-257 °С. Чистота 97% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 0.33): 1.14 (с, CCH_3 (*син-*)); 2.94 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.9$ Гц, H(ax) (*анти-*)), 2.99, 3.37 (оба д, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, H(ax) (*син-*)); 3.43 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 3.77 (с, NCH_3 (*син-*)); 3.96 (с, NCH_3 (*анти-*)); 5.02, 5.05 (перекр. д, $^2J_{\text{HH}} = 12.6$ Гц, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Гц, H(eq) (*анти-*)); 5.19, 5.48 (оба д, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, H(eq) (*син-*)); 6.62 (с, $\text{H}^{4'}$ (*син-*)); 6.91 (с, $\text{H}^{4'}$ (*анти-*)); 6.93, 6.99 (оба уш., $\text{H}^{3''}, 4''$ (*син-*)); 7.10 (уш. т, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$ Гц, $\text{H}^{4''}$ (*анти-*)); 7.21 (уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 2.8$ Гц, $\text{H}^{3''}$ (*анти-*)); 7.31 (уш., $\text{H}^{5''}$ (*син-*)); 7.40 (уш. д, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц, $\text{H}^{5''}$ (*анти-*)).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (125 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 0.33): 16.61 (CCH_3 (*син-*, *анти-*)); 16.83 (CCH_3 (*син-*)); 38.19 (NCH_3 (*син-*, *анти-*)); 46.23, 46.53 ($\text{C}^{1,5}$ (*син-*)); 46.69 ($\text{C}^{1,5}$ (*анти-*)); 54.01, 58.54 (CH_2N (*анти-*)); 54.71, 57.58 (CH_2N (*син-*)); 109.83 ($\text{CH}^{4'}$ (*анти-*)); 110.15 ($\text{CH}^{4'}$ (*син-*)); 126.76, 126.91, 126.97, 127.53, 127.56 ($\text{CH}^{3''}, 4'', 5''$ (*син-*, *анти-*)); 130.17 ($\text{C}^{2''}$ (*син-*)); 130.35 ($\text{C}^{2''}$ (*анти-*)); 136.99 ($\text{C}^{5'}$ (*син-*)); 137.55 ($\text{C}^{5'}$ (*анти-*)); 145.52 ($\text{C}^{3'}$ (*анти-*)); 145.91 ($\text{C}^{3'}$ (*син-*)); 161.96 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$ (*син-*)); 163.19 ($\text{C}(\text{O})\text{N}$ (*анти-*)); 212.81 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*анти-*)); 213.05 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*син-*)).

Найдено [M^+]: 549.1731. $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2+\text{H}^+$. Вычислено [M^+]: 549.1737.

(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис((1,5-дифенил-1H-пиразол-3-ил)метанон)) (2g)

Реакцию проводили в течение 2 часов.

Выход: 0.527 г (89%), бесцветное твердое вещество. Т. пл. 293-294 °С. Чистота 95% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3 , присутствуют *син-* и *анти-* формы **2g**): 1.10 – 1.20 (м, 6H, CCH_3 (*син-*, *анти-*)), 3.03 (т, $J = 14.3$ Гц, 2H, CH_2 (H_{ax}) (*син-*, *анти-*)), 3.54 (т, $J = 13.3$ Гц, 2H, CH_2 (H_{ax}) (*син-*, *анти-*)), 5.11 (т, $J = 11.8$ Гц, 2H, CH_2 (H_{eq}) (*анти-*)), 5.34, 5.85 (оба д, $J = 13.6$ Гц, 1H, CH_2 (H_{eq}) (*син-*)), 6.79 (с, 2H), 6.95 – 7.14 (м, 4H), 7.21 – 7.39 (м, 17H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3 , присутствуют *син-* и *анти-* формы **2g**): 16.72, 16.91, 16.92, 46.71, 46.91, 54.03, 54.87, 57.65, 58.80, 110.72, 111.56, 124.52, 125.37, 127.74, 127.92, 128.43, 128.46, 128.51, 128.66, 128.94, 129.01, 129.81, 139.50, 139.72, 143.37, 144.03, 147.34, 147.92, 161.86, 163.67, 212.78.

Найдено [M^+]: 661.2949. $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено [M^+]: 661.2922.

(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис((1-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразол-3-ил)метанон)) (2h)

Реакцию проводили в течение 24 часов.

Выход: 88%, бесцветное твердое вещество. Т. пл. 297-298 °С. Чистота 95% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 1.43): 1.08 (с, CCH_3 (*анти-*)); 1.09, 1.15 (оба с, CCH_3 (*син-*)); 2.96 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 2.97 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц, H(ax) (*син-*)), 3.18, 3.45 (оба д, $^2J_{\text{HH}} = 21.7$ Гц, CH_2 (*син-*)); 3.32 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(ax) (*син-*)); 3.46 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 3.71, 3.79 (*AB*-система, $^2J_{\text{HH}} = 21.5$ Гц, CH_2 (*анти-*)); 3.79 (с, NCH_3 (*син-*)); 4.15 (с, NCH_3 (*анти-*)); 5.00 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.7$ Гц, H(eq) (*анти-*)); 5.24 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$ Гц, H(eq) (*син-*)); 5.32 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(eq) (*анти-*)); 5.94 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(eq) (*син-*)); 6.95 – 7.11 (м, H(Ar) (*син-*)); 7.25 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, H(Ar) (*анти-*)); 7.34 (т, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H(Ar) (*анти-*)); 7.42 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц, H(Ar) (*анти-*)); 7.53 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Гц, H(Ar) (*анти-*)).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (125 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 1.43): 16.63, 16.91 (CCH_3 (*син-*)); 16.74 (CCH_3 (*анти-*)); 29.69 (CH_2 (*син-*)); 30.18 (CH_2 (*анти-*)); 37.69 (NCH_3 (*син-*)); 38.15 (NCH_3 (*анти-*)); 46.33, 46.78 ($\text{C}^{1,5}$ (*син-*)); 46.92 ($\text{C}^{1,5}$ (*анти-*)); 54.04, 58.61 (CH_2N (*анти-*)); 54.60, 57.04 (CH_2N (*син-*)); 117.46, 125.96, 126.05, 126.18 (CH(Ar) (*син-*)); 118.21, 126.24, 126.33, 126.52 (CH(Ar) (*анти-*)); 129.78, 131.56 (C(Ar) (*анти-*)); 130.67, 131.18 (C(Ar) (*син-*)); 139.80 ($\text{C}^{3'}$ (*анти-*)); 139.98 ($\text{C}^{3'}$ (*син-*)); 148.46, 149.00 ($\text{C}^{4',5'}$ (*син-*)); 149.45, 149.54 ($\text{C}^{4',5'}$ (*анти-*)); 161.79 (C(O)N (*син-*)); 162.75 (C(O)N (*анти-*)); 213.18 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*анти-*)); 213.30 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*син-*)).

Найдено $[M^+]$: 561.2591. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 561.2609.

(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)бис((1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[г]индазол-3-ил)метанон) (2i)

Реакцию проводили в течение 24 часов.

Выход: 91%, бесцветное твердое вещество. Т. пл. 302-303 °С. Чистота 95% (ВЭЖХ).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 1.25): 1.07, 1.15 (оба с, CCH_3 (*син-*)); 1.09 (с, CCH_3 (*анти-*)); 2.38 – 2.92 (м, CH_2CH_2 (*син-*, *анти-*)); 2.98 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц, H(ax) (*син-*)), 2.99 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 3.35 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц, H(ax) (*син-*)), 3.42 (д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(ax) (*анти-*)); 3.86 (с, NCH_3 (*син-*)); 4.17 (с, NCH_3 (*анти-*)); 5.07, 5.38 (оба д, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$ Гц, H(eq) (*анти-*)); 5.18, 5.64 (оба д, $^2J_{\text{HH}} = 13.4$ Гц, H(eq) (*син-*)); 7.10 – 7.30 (м, H(Ar) (*син-*, *анти-*)); 7.55 (д, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, H(Ar) (*анти-*)).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (125 МГц, CDCl_3 , *син-/анти-* = 1.25): 16.74 (CCH_3 (*син-*)); 16.94 (CCH_3 (*син-*, *анти-*)); 19.47, 29.95 (CH_2CH_2 (*син-*)); 19.86, 30.55 (CH_2CH_2 (*анти-*)); 39.52 (NCH_3 (*син-*)); 39.95 (NCH_3 (*анти-*)); 46.41, 46.60 ($\text{C}^{1,5}$ (*син-*)); 46.66 ($\text{C}^{1,5}$ (*анти-*)); 54.23, 58.39 (CH_2N (*анти-*)); 54.47, 57.43 (CH_2N (*син-*)); 121.39, 122.01, 122.09, 122.85, 126.36, 126.44, 126.59, 126.87, 127.58, 127.59, 128.84, 128.95 (C(Ar) , CH(Ar) (*син-*, *анти-*)); 137.69, 137.91, 138.21, 138.72, 140.61, 140.79 ($\text{C}^{3',4',5'}$ (*син-*, *анти-*)); 162.57 (C(O)N (*син-*)); 162.82 (C(O)N (*анти-*)); 213.54, 213.56 ($\text{C}^9=\text{O}$ (*син-*, *анти-*)).

Найдено $[M^+]$: 589.2911. $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3+\text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 589.2922.

3,7-Дибензил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (4b)

К раствору 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**1**) (0,326 г, 1,94 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавили безводный K_2CO_3 (1,07 г, 7,76 ммоль) и прикапали раствор бензилбромид (0,461 мл, 3,88 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл). Суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Полученную оранжевую суспензию затем отфильтровали, а осадок промыли 2x5 мл ДХМ. Фильтрат упарили, остаток растворили в ДХМ (25 мл) и промыли водой (4 мл). Органический слой отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, снова отделили и сушили над сульфатом натрия. Растворитель упарили при пониженном давлении досуха.

Выход: 0.508 г (75%), бежевое твердое вещество. Чистота 99% (ВЭЖХ).

ЯМР 1H , δ , м. д. (300 МГц, $CDCl_3$): 0.96 (с, 6 H), 2.39 (д, $J=10.27$ Гц, 4 H), 2.96 - 3.17 (м, 4 H), 3.54 (с, 4 H), 7.33 (уш. с., 10 H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (75 МГц, $CDCl_3$): 20.04; 46.77; 61.37; 65.53; 127.12; 128.32; 128.76; 138.45; 215.79.

Найдено [M^+]: 349.2282. $C_{23}H_{28}N_2O+H^+$. Вычислено [M^+]: 349.2274.

(1,5-Диметил-3,7-бис((3-метилизоксазол-5-ил)метил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он) (4c)

К раствору 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она (**1**) (0,5 г, 3 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) добавили 5-(хлорметил)-3-метилизоксазол (0,79 г, 6 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 3 часов с обратным холодильником при перемешивании, а затем вылили в 100 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и дополнительно промыли водой. Полученный продукт высушивали в вакууме над P_2O_5 .

Выход: 0.874 г (81%), бесцветное твердое вещество. Т. пл. 115-116 °С. Чистота 99% (ВЭЖХ).

ЯМР 1H , δ , м. д. (400 МГц, $CDCl_3$): 0.98 (с, 6 H), 2.31 (с, 6 H), 2.48 (д, $J = 10.9$ Гц, 4 H), 3.08 (д, $J = 11.0$ Гц, 4 H), 3.69 (с, 4 H), 5.99 (с, 2 H).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, $CDCl_3$): 11.49; 19.83; 46.71; 51.96; 65.05; 103.81; 159.84; 169.12; 214.24.

Найдено [M^+]: 359.2085. $C_{19}H_{26}N_4O_3+H^+$. Вычислено [M^+]: 359.2078.

Общая методика синтеза соединений 12b-h

К суспензии 1.9 ммоль (0.495 г) *N*-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола (**13**) в 20 мл сухого ацетонитрила добавили 1.9 ммоль соответствующего хлорангидрида **14a-c**, **9a,c,d,e** и 1.9 ммоль (0.19 г, 0.27 мл) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (элюент — $CHCl_3$ —MeOH 5:1). По окончании реакции смесь выливали в 50 мл ледяной воды, выпавший осадок отфильтровывали и сушили в вакууме над P_2O_5 до постоянной массы.

1-(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)этан-1-он (12b)

Выход: 0.333 г (58%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.87 (с, 3 H, CCH_3); 0.92 (с, 3 H, CCH_3); 1.98 (с, 3 H, NCOCH_3); 2.27—2.33 (м, 2 H, $\text{H}(8a)/\text{H}(6a)^*$, $\text{H}(8e)/\text{H}(6e)$); 2.37—2.48 (м, 3 H, $\text{H}(6e)/\text{H}(8e)$, $\text{H}(6a)/\text{H}(8a) + \text{OH}$); 2.58 (д, 1 H, $\text{H}(4a)$, $J = 11.1$ Гц); 2.96 (д, 1 H, $\text{H}(2a)$, $J = 13.4$ Гц); 3.10 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 12.6$ Гц); 3.22 (с, 1 H, CHOH); 3.46—3.52 (м, 2 H, CH_2Ph , $\text{H}(2e)$); 4.61 (д, 1 H, $\text{H}(4e)$, $J = 13.5$ Гц); 7.18—7.33 (м, 5 H, Ph).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 20.84 (CCH_3), 20.91 (CCH_3), 21.87 (NCOCH_3), 35.71 ($\text{C}(1)/\text{C}(5)$), 36.09 ($\text{C}(5)/\text{C}(1)$), 51.53 ($\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.55 ($\text{C}(4)/\text{C}(2)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.63 ($\text{C}(6)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(8)$), 57.77 ($\text{C}(8)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)$), 62.90 (CH_2Ph), 77.77 (CHOH), 126.64 (Ph), 127.73 (Ph), 128.88 (Ph), 138.11 (Ph), 168.71 ($\text{C}=\text{O}$).

* Здесь и далее через косую черту указаны атомы, для которых невозможно точное отнесение.

Найдено $[M^+]$: 303.2067. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 303.2067.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(фенил)метанон (12c)

Выход: 0.478 г (69%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, DMSO-d_6): 0.62 (с, 3 H, CCH_3); 0.77 (с, 3 H, CCH_3); 2.12 (д, 1 H, $\text{H}(6a)/\text{H}(8a)$, $J = 10.7$ Гц); 2.23—2.31 (м, 2 H, $\text{H}(8a)/\text{H}(6a)$, $\text{H}(8e)/\text{H}(6e)$); 2.37 (д, 1 H, $\text{H}(6e)/\text{H}(8e)$, $J = 10.6$ Гц); 2.65 (д, 1 H, $\text{H}(4a)$, $J = 13.4$ Гц); 3.03 (д, 1 H, $\text{H}(2a)$, $J = 13.4$ Гц); 3.11—3.16 (м, 2 H, $\text{CHOH} + \text{CH}_2\text{Ph}$); 3.42 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.3$ Гц); 3.53 (д, 1 H, $\text{H}(2e)$, $J = 13.4$ Гц); 4.48 (д, 1 H, $\text{H}(4e)$, $J = 13.4$ Гц); 4.95 (с, 1 H, OH); 7.16—7.43 (м, 10 H, 2 Ph).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, DMSO-d_6): 21.04 (CCH_3), 21.43 (CCH_3), 35.68 ($\text{C}(1)/\text{C}(5)$), 36.15 ($\text{C}(5)/\text{C}(1)$), 51.72 ($\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.83 ($\text{C}(4)/\text{C}(2)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 57.38 ($\text{C}(6)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(8)$), 57.82 ($\text{C}(8)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)$), 63.02 (CH_2Ph), 75.53 (CHOH), 126.62 (Ph), 126.72 (Ph'), 128.15 (Ph'), 128.30 (Ph), 128.64 (Ph), 128.77 (Ph'), 137.36 (Ph'), 138.39 (Ph), 168.02 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено $[M^+]$: 365.2229. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 365.2224.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(тиофен-2-ил)метанон (12d)

Выход: 0.465 г (66%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, DMSO-d_6): 0.70 (с, 3 H, CCH_3); 0.78 (с, 3 H, CCH_3); 2.15—2.24 (м, 3 H, $\text{H}(6a)/\text{H}(8a)$, $\text{H}(8a)/\text{H}(6a)$, $\text{H}(8e)/\text{H}(6e)$); 2.34 (д, 1 H, $\text{H}(6e)/\text{H}(8e)$, $J = 10.6$ Гц); 2.67 (д, 1 H, $\text{H}(4a)$, $J = 13.4$ Гц); 3.11—3.27 (м, 3 H, CH_2Ph , CHOH); 3.35 (д, 1 H, $\text{H}(2a)$, $J = 12.9$ Гц); 3.90 (д, 1 H, $\text{H}(2e)$, $J = 13.2$ Гц); 4.46 (д, 1 H, $\text{H}(4e)$, $J = 13.4$ Гц); 4.96 (д, 1 H, OH, $J = 5.1$ Гц); 7.06 (дд, 1 H, тиофен, $J = 5.0$ Гц, $J = 3.6$ Гц); 7.10—7.29 (м, 6 H, Ph + тиофен); 7.68 (д, 1 H, тиофен, $J = 5.0$ Гц).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, DMCO-d_6): 21.10 (CCH_3), 21.33 (CCH_3), 35.81 ($\text{C}(1)/\text{C}(5)$), 36.26 ($\text{C}(5)/\text{C}(1)$), 52.34 ($\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 57.14 ($\text{C}(4)/\text{C}(2)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 57.47 ($\text{C}(6)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(8)$), 57.52 ($\text{C}(8)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)$), 62.95 (CH_2Ph), 75.45 (CHOH), 126.64 (Ph), 126.79 (тиофен), 128.04 (тиофен), 128.30 (Ph), 128.51 (тиофен), 128.62 (Ph), 138.53 (Ph), 161.78 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено $[M^+]$: 371.1798. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 371.1788.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(1-метил-5-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанон (12e)

Выход: 0.678 г (80%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.90 (с, 3 H, CCH_3); 0.98 (с, 3 H, CCH_3); 2.28 (д, 1 H, $\text{H}(6a)/\text{H}(8a)$, $J = 11.2$ Гц); 2.36—2.45(м, 3 H, $\text{H}(8a)/\text{H}(6a)$, $\text{H}(8e)/\text{H}(6e)$, OH); 2.62—2.69 (м, 2 H, $\text{H}(4a)$, $\text{H}(6e)/\text{H}(8e)$); 3.09 (д, 1 H, $\text{H}(2a)$, $J = 13.6$ Гц); 3.22 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.1$ Гц); 3.29 (с, 1 H, CHOH); 3.44 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.0$ Гц); 3.85 (с, 3 H, NCH_3); 4.65 (д, 1 H, $\text{H}(2e)$, $J = 13.6$ Гц); 4.78 (д, 1 H, $\text{H}(4e)$, $J = 13.6$ Гц); 6.69 (с, 1 H, Pyr); 7.10—7.31 (м, 5 H, Ph); 7.40—7.55 (м, 5 H, Ph).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 21.04 (CCH_3), 21.10 (CCH_3), 35.95 ($\text{C}(1)/\text{C}(5)$), 36.27 ($\text{C}(5)/\text{C}(1)$), 37.47 (NCH_3), 52.34 ($\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.66 ($\text{C}(4)/\text{C}(2)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.78 ($\text{C}(6)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(8)$), 57.49 ($\text{C}(8)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)$), 62.83 (CH_2Ph), 78.31 (CHOH), 108.08 (Pyr), 126.30 (Ph), 127.60 (Ph), 128.35 (Ph + Ph'), 128.67 (Ph), 129.67 (Ph'), 138.12 (Ph), 143.54 (Pyr), 146.18 (Pyr), 162.54 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено $[M^+]$: 445.2602. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 445.2598.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(1-метил-5-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанон (12f)

Выход: 0.735 г (86%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.89 (с, 3 H, CCH_3); 0.98 (с, 3 H, CCH_3); 2.20—2.48 (м, 4 H, $\text{H}(6a)/\text{H}(8a)$, $\text{H}(8a)/\text{H}(6a)$, $\text{H}(8e)/\text{H}(6e)$, OH); 2.62—2.68 (м, 2 H, $\text{H}(4a)$, $\text{H}(6e)/\text{H}(8e)$); 3.08 (д, 1 H, $\text{H}(2a)$, $J = 13.7$ Гц); 3.19 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 12.9$ Гц); 3.28 (с, 1 H, CHOH); 3.45 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 12.9$ Гц); 3.92 (с, 3 H, NCH_3); 4.64 (д, 1 H, $\text{H}(2e)$, $J = 13.6$ Гц); 4.78 (д, 1 H, $\text{H}(4e)$, $J = 13.6$ Гц); 6.79 (с, 1 H, Pyr); 7.11—7.26 (м, 7 H, Ph, тиофен); 7.44 (д, 1 H, тиофен, $J = 5.0$ Гц).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 21.00 (2CCH_3), 35.96 ($\text{C}(1)/\text{C}(5)$), 36.24 ($\text{C}(5)/\text{C}(1)$), 37.78 (NCH_3), 52.37 ($\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.52 ($\text{C}(4)/\text{C}(2)/\text{C}(6)/\text{C}(8)$), 56.73 ($\text{C}(6)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(8)$), 57.55 ($\text{C}(8)/\text{C}(2)/\text{C}(4)/\text{C}(6)$), 62.86 (CH_2Ph), 78.17 (CHOH), 108.91 (Pyr), 126.32 (Ph), 126.55 (Ph), 126.88 (Ph), 127.32 (тиофен), 127.58 (тиофен), 128.69 (тиофен), 130.17 (тиофен), 136.67 (Pyr), 138.04 (Ph), 146.19 (Pyr), 162.18 ($\text{C}=\text{O}$).

Найдено $[M^+]$: 451.2163. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}+\text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 451.2162.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(1-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразол-3-ил)метанон (12g)

Выход: 0.659 г (76%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.91 (с, 3 Н, CCH_3); 0.99 (с, 3 Н, CCH_3); 2.21—2.48 (м, 4Н, Н(6а)/Н(8а), Н(8а)/Н(6а), Н(8е)/Н(6е), ОН), 2.62—2.69 (м, 2 Н, Н(4а), Н(6е)/Н(8е)), 3.11 (д, 1 Н, Н(2а), $J = 13.7$ Гц); 3.19 (д, 1 Н, CH_2Ph , $J = 13.0$ Гц); 3.30 (с, 1 Н, CHOH); 3.43 (д, 1 Н, CH_2Ph , $J = 13.1$ Гц); 3.79 (д, 2 Н, CH_2 , $J = 5.0$ Гц); 4.09 (с, 3 Н, NCH_3); 4.82 (д, 1 Н, Н(2е), $J = 13.5$ Гц); 5.03 (д, 1 Н, Н(4е), $J = 13.6$ Гц); 7.00—7.10 (м, 3 Н, Ph); 7.18 (д, 2 Н, Ph, $J = 7.2$ Гц); 7.26—7.30 (дд, 1 Н, Ph, $J = 7.4$ Гц, $J = 7.5$ Гц); 7.37 (дд, 1 Н, Ph, $J = 7.4$ Гц, $J = 7.5$ Гц); 7.52—7.56 (м, 2 Н, Ph).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 21.06 (2CCH_3), 29.79 (CH_2), 36.01 (C(1)/C(5)), 36.28 (C(5)/C(1)), 37.71 (NCH_3), 52.39 (C(2)/C(4)/C(6)/C(8)), 56.40 (C(4)/C(2)/C(6)/C(8)), 56.61 (C(6)/C(2)/C(4)/C(8)), 57.44 (C(8)/C(2)/C(4)/C(6)), 62.76 (CH_2Ph), 78.25 (CHOH), 117.87 (Pyr), 125.91 (Ph'), 126.09 (Ph'), 126.21 (Ph'), 126.30 (Ph), 127.42 (Ph), 128.45 (Ph), 129.33 (Ph'), 131.27 (Ph'), 138.13 (Ph), 140.62 (Pyr), 148.71 (Ph'), 148.97 (Pyr), 162.04 (C=O).

Найдено $[M^+]$: 457.2596. $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 457.2598.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(1-метил-4,5-дигидро-1H-бензо[*g*]индазол-3-ил)метанон (12h)

Выход: 0.715 г (80%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.90 (с, 3 Н, CCH_3); 0.98 (с, 3 Н, CCH_3); 2.31 (д, 1 Н, Н(6а)/Н(8а), $J = 11.3$ Гц); 2.35 (д, 2 Н, Н(8е)/Н(6е), ОН, $J = 11.5$ Гц); 2.43 (д, 1 Н, Н(8а)/Н(6а), $J = 11.2$ Гц); 2.58—2.67 (м, 2 Н, Н(4а), Н(6е)/Н(8е)); 2.82—3.15 (м, 5 Н, Н(2а), 2 CH_2); 3.26 (с, 1 Н, CHOH); 3.30 (д, 1 Н, CH_2Ph , $J = 13.2$ Гц); 3.38 (д, 1 Н, CH_2Ph); 4.12 (с, 3 Н, CH_3); 4.60 (д, 1 Н, Н(2е), $J = 13.5$ Гц); 4.76 (д, 1 Н, Н(4е), $J = 13.5$ Гц); 7.09—7.40 (м, 8 Н, Ph); 7.58 (д, 1 Н, Ph, $J = 7.7$ Гц).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 19.61 (CH_2), 21.19 (CCH_3), 21.29 (CCH_3), 30.25 (CH_2'), 35.91 (C(1)/C(5)), 36.29 (C(5)/C(1)), 39.42 (NCH_3), 52.16 (C(2)/C(4)/C(6)/C(8)), 56.73 (C(4)/C(2)/C(6)/C(8)), 56.93 (C(6)/C(2)/C(4)/C(8)), 57.23 (C(8)/C(2)/C(4)/C(6)), 62.64 (CH_2Ph), 78.40 (CHOH), 120.31 (Pyr), 121.63 (Ph'), 126.27 (Ph'), 126.34 (Ph'), 126.58 (Ph), 127.30 (Ph'), 127.60 (Ph), 128.50 (Ph'), 128.61 (Ph), 137.42 (Pyr), 137.94 (Ph'), 138.11 (Ph), 141.40 (Pyr), 162.88 (C=O).

Найдено $[M^+]$: 471.2756. $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 471.2755.

Общая методика для синтеза соединений 12i,j

К суспензии 1.9 ммоль (0.495 г) *N*-бензилбиспидинола (**13**) в 20 мл сухого ацетонитрила прибавили 1.9 ммоль гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой **14d** (в случае **12i**) или никотиновой **14e** (в случае **12j**) кислоты и 3.8 ммоль (0.39 г, 0.53 мл) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Окончание реакции фиксировали с помощью ТСХ (элюент CHCl_3 — MeOH 5:1). Затем реакционную смесь выливали в 50 мл

ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме над P_2O_5 до постоянной массы.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон (12i)

Выход: 0.329 г (50%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР 1H , δ , м. д. (400 МГц, $CDCl_3$): 0.80 (с, 3 H, $CCCH_3$); 0.94 (с, 3 H, $CCCH_3$); 2.25—2.33 (м, 2 H, H(6a)/H(8a), OH); 2.37—2.44 (м, 2 H, H(8a)/H(6a), H(8e)/H(6e)); 2.65 (д, 1 H, H(6e)/H(8e), $J = 11.2$ Гц); 2.70 (дд, 1 H, H(4a), $J = 13.7$ Гц, $J = 2.2$ Гц); 2.97 (д, 1 H, H(2a), $J = 13.5$ Гц); 3.27 (с, 1 H, $CHON$); 3.32 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.2$ Гц); 3.42 (дд, 1 H, H(2e), $J = 13.4$ Гц, $J = 2.1$ Гц); 3.54 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.2$ Гц); 4.71 (дд, 1 H, H(4e), $J = 13.7$ Гц, $J = 2.1$ Гц); 7.13—7.19 (м, 2 H, Py); 7.24—7.43 (м, 5 H, Ph); 8.58 (д, 2 H, Py, $J = 5.4$ Гц).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, $CDCl_3$): 20.67 ($CCCH_3$), 20.87 ($CCCH_3$), 35.70 (C(1)/C(5)), 36.18 (C(5)/C(1)), 51.78 (C(2)/C(4)/C(6)/C(8)), 56.73 (C(4)/C(2)/C(6)/C(8)), 57.33 (C(6)/C(2)/C(4)/C(8), C(8)/C(2)/C(4)/C(6)), 63.14 (CH_2Ph), 77.21 ($CHON$), 120.85 (py), 126.73 (Ph), 128.06 (Ph), 128.72 (Ph), 137.42 (Ph), 144.34 (py), 149.60 (py), 166.49 (C=O).

Найдено $[M^+]$: 366.2185. $C_{22}H_{27}N_3O_2 + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 366.2176.

(7-Бензил-9-гидрокси-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)(пиридин-3-ил)метанон (12j)

Выход: 0.375 г (54%), бесцветное твердое вещество.

ЯМР 1H , δ , м. д. (400 МГц, $CDCl_3$): 0.79 (с, 3 H, $CCCH_3$); 0.93 (с, 3 H, $CCCH_3$); 2.28 (дд, 1 H, H(6a)/H(8a), $J = 11.3$ Гц, $J = 2.3$ Гц); 2.34—2.44 (м, 2 H, H(8a)/H(6a), H(8e)/H(6e)); 2.47—2.59 (м, 1 H, OH); 2.64 (д, 1 H, H(6e)/H(8e), $J = 11.2$ Гц); 2.71 (дд, 1 H, H(4a), $J = 13.7$, $J = 2.2$ Гц); 3.02 (дд, 1 H, H(2a), $J = 13.4$ Гц, $J = 1.9$ Гц); 3.26 (с, 1 H, $CHON$); 3.30 (д, 1 H, CH_2Ph , $J = 13.2$ Гц); 3.48—3.56 (м, 2 H, CH_2Ph , H(2e)); 4.72 (дд, 1 H, H(4e), $J = 13.7$ Гц, $J = 2.1$ Гц); 7.18—7.37 (м, 6 H, Ph, py), 7.63 (дт, 1 H, py, $J = 7.8$ Гц, $J = 1.9$ Гц); 8.59—8.61 (м, 2 H, py).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, $CDCl_3$): 20.71 ($CCCH_3$), 20.89 ($CCCH_3$), 35.68 (C(1)/C(5)), 36.23 (C(5)/C(1)), 51.99 (C(2)/C(4)/C(6)/C(8)), 56.66 (C(4)/C(2)/C(6)/C(8)), 57.35 (C(6)/C(2)/C(4)/C(8)), 57.75 (C(8)/C(2)/C(4)/C(6)), 63.03 (CH_2Ph), 77.43 ($CHON$), 123.05 (py), 126.65 (Ph), 127.99 (Ph), 128.54 (Ph), 132.38 (py), 134.48 (py), 137.45 (Ph), 147.37 (py), 149.65 (py), 166.59 (C=O).

Найдено $[M^+]$: 366.2180. $C_{22}H_{27}N_3O_2 + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 366.2176.

3-Бензил-1,5-диметил-7-(1-метил-1,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразол-3-карбонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (15)

Выход: 0.132 г (64%). Бесцветное твердое вещество.

К раствору 0.121 г (4.7 ммоль) N-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-она **16** и 0.066 мл (0.048 г, 4.7 ммоль) триэтиламина в 5 мл сухого ацетонитрила добавили 0.11 г (4.7 ммоль) хлорангидрида **9d**.

Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов. Окончание реакции фиксировали с помощью ТСХ (элюент петролейный эфир—этилацетат 1:1). Затем реакционную смесь выливали в 50 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме над P_2O_5 до постоянной массы. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир—этилацетат 1:1.

ЯМР 1H , δ , м. д. (400 МГц, $CDCl_3$): 0.97 (с, 3H, CH_3), 1.03 (с, 3H, CH_3), 2.21 (дд, $J = 11.1, 2.2$ Гц, 1H, H(6a)/H(8a)), 2.34 (дд, $J = 11.1, 2.3$ Гц, 1H, H(8a)/H(6a)), 2.94 (дд, $J = 13.6, 2.3$ Гц, 1H, H(4a)), 3.10 – 3.19 (м, 2H, H(2a), NCH_2Ph), 3.28 – 3.37 (м, 2H, H(6e), H(8e)), 3.48 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H, NCH_2Ph), 3.86 (с, 2H, CH_2), 4.07 (с, 3H, NCH_3), 5.22 (дд, $J = 13.5, 2.9$ Гц, 1H, H(2e)), 5.65 (дд, $J = 13.6, 2.9$ Гц, 1H, H(4e)), 6.96 – 7.15 (м, 5H, Ph), 7.30 – 7.33 (м, 1H? Ph'), 7.36 – 7.43 (м, 1H, Ph'), 7.55 – 7.60 (м, 2H, Ph').

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, $CDCl_3$): 16.93, 17.06, 29.96, 37.79, 46.81, 46.93, 54.28, 57.43, 61.77, 64.90, 66.17, 117.90, 126.03, 126.17, 126.36, 126.49, 127.39, 128.63, 130.25, 131.21, 137.07, 140.43, 148.82, 149.02, 162.25, 214.28.

Найдено $[M^+]$: 455.2440. $C_{28}H_{30}N_4O_2 + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 455.2442.

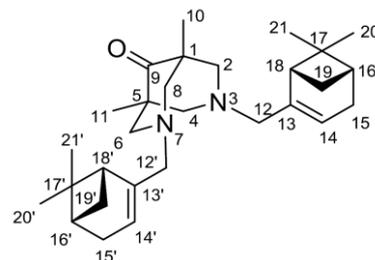
Общая методика синтеза соединений **17(a,b)**, **18**, **20(a,b)**

1 экв. биспидинона **1** (в случае соединений **17a** и **18**) или **16** (для соединения **20a**), биспидина **24** (в случае соединения **17b**) или биспидинола **13** (для соединения **20b**), соответствующие бромиды **25** или **26** (2.5 экв в случае дизамещенных производных **17a,b**, **18** и 1.25 экв для монобензилзамещенных производных **20a,b**) растворяли в 6 мл CH_3CN и добавляли K_2CO_3 (6 экв для получения соединений **17a,b**, **18** и 3 экв для синтеза веществ **20a,b**). Полученную суспензию выдерживали при $75^\circ C$ в микроволновом реакторе 1 ч. По завершении реакции осадок отфильтровывали, промывали EtOAc (2×10 мл). Органические фазы объединяли и упаривали. Полученную смесь целевого вещества и непрореагировавшего бромпроизводного очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан—EtOAc, 100:0 \rightarrow 0:100.

3,7-Бис-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (**17a**)

Выход: 73%. $[\alpha]_D^{25} = 5.48$ ($C = 0.62$, MeOH).

ЯМР 1H , δ , м. д. (600 МГц, $CDCl_3$): 0.81 с (6H, $C^{21}H_3$, $C^{21'}H_3$); 0.94 с (6H, $C^{10}H_3$, $C^{11}H_3$); 1.08 д (2H, $^2J = 8.6$ Гц, $H^{19}_{анти}$, $H^{19'}_{анти}$); 1.27 с (6H, $C^{20}H_3$, $C^{20'}H_3$); 2.04 – 2.09 м (2H, H^{16} , $H^{16'}$); 2.16 – 2.22 м (2H, H^{15} , $H^{15'}$); 2.22 – 2.28 м (6H, H^{15} , $H^{15'}$, H^{18} , $H^{18'}$, NCH_2); 2.29 д (2H, $^2J = 10.7$ Гц, NCH_2); 2.36 ддд (2H, $^2J = 8.6$ Гц, $J_{19_{син},16} = J_{19_{син},18} = 5.6$ Гц, $J_{19'_{син},16'} = J_{19'_{син},18'} = 5.6$ Гц, $H^{19}_{син}$, $H^{19'}_{син}$); 2.75 д (2H, $^2J = 13.0$ Гц, H^{12} , $H^{12'}$); 2.81 д (2H, $^2J = 13.0$ Гц, H^{12} , $H^{12'}$); 2.86 д (2H, $^2J = 10.7$ Гц, NCH_2); 2.93 д (2H, $^2J = 10.7$ Гц, NCH_2); 5.31 – 5.34 м (2H, H^{14} , $H^{14'}$).



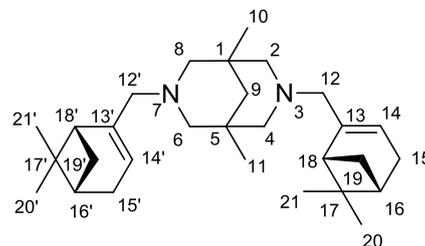
ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, CDCl_3): 20.28 (C^{10} , C^{11}), 21.14 (C^{21} , $\text{C}^{21'}$), 26.24 (C^{20} , $\text{C}^{20'}$), 31.23 (C^{15} , $\text{C}^{15'}$), 31.68 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$), 37.84 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$), 40.91 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$), 44.06 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$), 46.56 (C^1 , C^5), 62.60 (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 65.62, 65.70 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 119.54 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 145.96 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 215.88 (C^9).

Найдено $[M^+]$: 436.3452. $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 436.3454.

3,7-Бис(((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]-гепт-2-ен-2-ил)метил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (17b)

Выход 73%. $[\alpha]_D = -11.56$ ($C = 0.45$, MeOH).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (600 МГц, CDCl_3): 0.79 с (6H, C^{21}H_3 , $\text{C}^{21'}\text{H}_3$), 0.93 с (6H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3), 1.06 д (2H, $^2J=8.6$ Гц, H^{19} анти, $\text{H}^{19'}$ анти), 1.26 с (6H, C^{20}H_3 , $\text{C}^{20'}\text{H}_3$), 1.53 уш.с (2H, H^9), 2.07-2.14 м (4H, H^{16} , $\text{H}^{16'}$, H^{18} , $\text{H}^{18'}$), 2.18 – 2.24 м (2H, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 2.28 – 2.34 м



(2H, H^{15} , $\text{H}^{15'}$), 2.40 ддд (2H, $^2J=8.6$ Гц, $J_{19\text{син},16}=5.6$ Гц, $J_{19\text{син},18}=5.6$ Гц, H^{19} син, $\text{H}^{19'}$ син), 2.64 дд (2H, $^2J=11.8$ Гц, $^3J=2.8$ Гц NCH_2), 2.75 дд (2H, $^2J=11.7$ Гц, $^3J=2.8$ Гц, NCH_2), 3.01 д (2H, $^2J=11.7$ Гц NCH_2), 3.12 д (2H, $^2J=11.8$ Гц NCH_2); 3.30 д (2H, $^2J=13.0$ Гц, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 3.44 д (2H, $^2J=13.0$ Гц, H^{12} , $\text{H}^{12'}$), 5.69-5.73 м (2H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$).

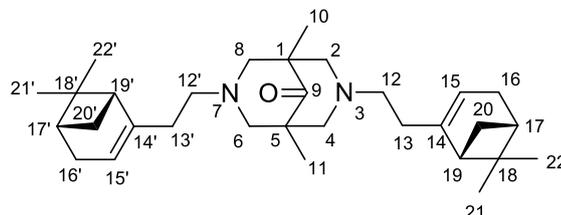
ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, CDCl_3): 21.04 (C^{21} , $\text{C}^{21'}$), 23.72 (C^{10} , C^{11}), 25.95 (C^{20} , $\text{C}^{20'}$), 31.29 (C^{15} , $\text{C}^{15'}$), 31.50 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$), 31.83 (C^1 , C^5), 38.25 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$), 40.35 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$), 44.38 (C^9), 44.77 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$), 62.10 (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 62.14, 62.94 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 126.38 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 139.98 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$).

Найдено $[M^+]$: 422.3650. $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 422.3656.

3,7-Бис(2-(((1*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (18)

Выход: 82%. $[\alpha]_D -20.17$ ($C = 0.49$, MeOH).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (500 МГц, CDCl_3): 0.79 (с 6H, C^{22}H_3 , $\text{C}^{22'}\text{H}_3$), 0.97 (с 6H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3), 1.12 (д 2H, $^2J=8.5$ Гц, H^{20} анти, $\text{H}^{20'}$ анти), 1.24 (с 6H, C^{21}H_3 , $\text{C}^{21'}\text{H}_3$), 1.98



(ддд 2H, $J_{19,17}=5.6$ Гц, $J_{19',17'}=5.6$ Гц, $J_{19,20\text{син}}=5.6$ Гц, $J_{19',20'\text{син}}=5.6$ Гц, $J_{19,15}=1.4$ Гц, $J_{19',15'}=1.4$ Гц, H^{19} , $\text{H}^{19'}$); 2.02-2.10 (м 6H, 2H^{13} , $2\text{H}^{13'}$, H^{17} , $\text{H}^{17'}$), 2.11 – 2.17 (м 2H, H^{16} , $\text{H}^{16'}$), 2.18-2.24 (м 2H, H^{16} , $\text{H}^{16'}$), 2.27-2.39 (м 10H, 2H^{12} , $2\text{H}^{12'}$, H^{20} син, $\text{H}^{20'}$ син, 2N-CH_2), 2.93-2.99 (м 4H, 2N-CH_2), 5.17-5.21 (м 2H, H^{15} , $\text{H}^{15'}$).

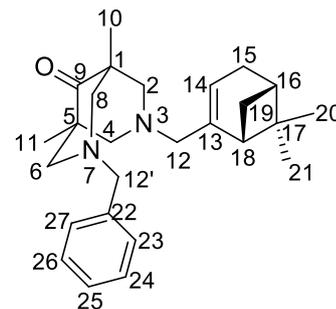
ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (125 МГц, CDCl_3): 20.37 (C^{10} , C^{11}), 21.15 (C^{22} , $\text{C}^{22'}$), 26.19 (C^{21} , $\text{C}^{21'}$), 31.18 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$), 31.52 (C^{20} , $\text{C}^{20'}$), 34.32 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 37.84 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$), 40.62 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$), 45.66 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$), 46.22 (C^1 , C^5), 54.78 (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 65.38, 65.53 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 116.99 (C^{15} , $\text{C}^{15'}$), 146.15 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 215.90 (C^9).

Найдено $[M^+]$: 464.3755. $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 464.3761.

(1R,5S)-3-Бензил-7-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-он (20a)

Выход 95%. $[\alpha]_D = -1.98$ (C = 2.32, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (600 МГц, CDCl₃): 0.81 с (3H, C²¹H₃), 0.93 с и 0.94 с (по 3H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 1.06 д (1H, ²J = 8.6 Гц, H¹⁹_{анти}), 1.27 с (3H, C²⁰H₃), 2.05 – 2.09 м (1H, H¹⁶), 2.15 – 2.21 м (1H, H¹⁵), 2.21 – 2.28 м (3H, H^{15'}, H¹⁸, NCH₂), 2.30 д (1H, J = 10.7 Гц, NCH₂), 2.32–2.37 м (2H, H¹⁹_{син},



NCH₂), 2.36 ддд (1H, ²J = 8.6 Гц, J_{19син,16} = J_{19син,18} = 5.6 Гц, H¹⁹_{син}), 2.75 д (1H, ²J = 13.0 Гц, H¹²), 2.85 д (1H, ²J = 13.0 Гц, H¹²), 2.91 д (1H, J = 10.7 Гц, NCH₂), 2.95 д (2H, J = 10.7 Гц, NCH₂), 3.00 д (1H, J = 10.7 Гц, NCH₂), 3.46 д (1H, ²J = 13.3 Гц, PhCH₂), 3.50 д (1H, ²J = 13.3 Гц, PhCH₂), 5.31 – 5.35 м (1H, H¹⁴), 7.22 – 7.26 м (1H, H²⁵) и 7.28 – 7.32 м (4H, Ph).

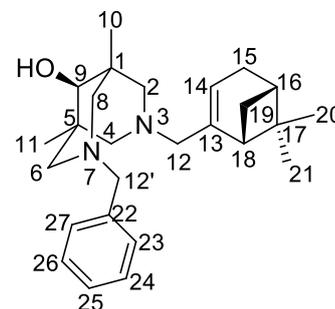
ЯМР ¹³C, δ, м. д. (151 МГц, CDCl₃): 20.08 и 20.14 (C¹⁰, C¹¹), 21.10 (C²¹), 26.23 (C²⁰), 31.19 (C¹⁵), 31.65 (C¹⁹), 37.82 (C¹⁷), 40.81 (C¹⁶), 43.92 (C¹⁸), 46.51 и 46.64 (C¹, C⁵), 61.28 (C¹²), 62.57 (C¹²), 65.31, 65.52, 65.76 (C², C⁴, C⁶, C⁸), 119.65 (C¹⁴), 126.95 (C²⁵), 128.14, 128.57 (C²³, C²⁴, C²⁶, C²⁷), 138.35 (C²²), 145.86 (C¹³), 215.86 (C⁹).

Найдено [M⁺]: 392.2825. C₂₆H₃₆ON₂ + H⁺. Вычислено [M⁺]: 392.2822.

(1R,5S,9S)-3-Бензил-7-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (20b)

Выход 80%. $[\alpha]_D = -4.48$ (C = 3.08, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (600 МГц, CDCl₃): 0.81 с (3H, C²¹H₃), 0.96 с и 0.97 с (по 3H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 1.04 д (1H, ²J = 8.6 Гц, H¹⁹_{анти}), 1.29 с (3H, C²⁰H₃), 1.68 д (1H, J = 11.7 Гц, NCH₂), 1.80 д (1H, J = 11.7 Гц, NCH₂), 2.05 – 2.10 м (1H, H¹⁶), 2.15 – 2.21 м (1H, H¹⁵), 2.21–2.27 м (2H, H^{15'},



H¹⁸), 2.34 ддд (1H, ²J = 8.6 Гц, J_{19син,16} = J_{19син,18} = 5.6 Гц, H¹⁹_{син}), 2.41 – 2.48 м (3H, 2NCH₂), 2.57 – 2.65 м (3H, 2NCH₂), 2.71 д (1H, ²J = 13.0 Гц, H¹²), 2.79 с (1H, H⁹), 2.80 д (1H, ²J = 13.0 Гц, H¹²), 3.48 д (1H, ²J = 13.0 Гц, PhCH₂), 3.55 д (1H, ²J 13.0 Гц, PhCH₂), 5.30 – 5.33 м (1H, H¹⁴), 7.23 – 7.27 м (3H, H²³, H²⁵, H²⁷), 7.29 – 7.33 м (2H, H²⁴, H²⁶).

ЯМР ¹³C, δ, м. д. (151 МГц, CDCl₃): 21.13 (C²¹), 23.15 и 23.21 (C¹⁰, C¹¹), 26.29 (C²⁰), 31.15 (C¹⁵), 31.56 (C¹⁹), 36.58 и 36.77 (C¹, C⁵), 37.87 (C¹⁷), 40.80 (C¹⁶), 44.21 (C¹⁸), 59.16, 59.21, 64.52, 65.51 (C², C⁴, C⁶, C⁸), 61.60 (C¹²), 62.93 (C¹²), 80.24 (C⁹), 119.97 (C¹⁴), 127.34 (C²⁵), 128.38 (C²⁴, C²⁶), 128.74 (C²³, C²⁷), 137.06 (C²²), 145.39 (C¹³).

Найдено [M⁺]: 394.2984. C₂₆H₃₈ON₂ + H⁺. Вычислено [M⁺]: 394.2979.

Общая методика синтеза соединений 19, 21

К смеси 1,5-диметилдизаадамантанона **5** (в случае амида **19**) или *N*-бензилбиспидинона **16** (для амида **21**) (1 экв), NaHCO₃ (1.2 ммоль) и 2 мл воды в 10 мл толуола добавляли по каплям

хлорангидрид **28** (1.14 ммоль) в течение 10 минут. Смесь выдерживали 6 часов при комнатной температуре и перемешивании. Водную фазу отделяли, промывали толуолом, органические фазы объединяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении. Целевые соединения выделяли методом колоночной хроматографии.

3,7-Бис-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-карбонил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (19)

Выход: 86%. $[\alpha]_D^{25} = -26.83$ ($C = 0.41$, MeOH).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (600 МГц, CDCl_3): 0.91 с (6H, C^{21}H_3 , $\text{C}^{21'}\text{H}_3$);

1.00 с (6H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3); 1.23 d (2H, $^2J = 8.0$ Гц, H^{19} анти, $\text{H}^{19'}$ анти);

1.30 с (6H, C^{20}H_3 , $\text{C}^{20'}\text{H}_3$); 2.07 – 2.12 м (2H, H^{16} , $\text{H}^{16'}$); 2.31 –

2.37 м (2H, H^{15} , $\text{H}^{15'}$); 2.38 – 2.43 м (2H, H^{15} , $\text{H}^{15'}$); 2.44 – 2.51 м (2H, H^{19} син, $\text{H}^{19'}$ син); 2.31 – 2.38 м (2H, H^{18} , $\text{H}^{18'}$); 2.72 – 2.93 м (2H, NCH_2); 3.05 – 3.27 м (2H, NCH_2); 4.08 – 4.38 м (2H, NCH_2); 4.65 – 4.88 м (2H, NCH_2); 5.87 – 5.93 м (2H, H^{14} , $\text{H}^{14'}$).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, CDCl_3): 16.83 (C^{10} , C^{11}), 21.07 (C^{21} , $\text{C}^{21'}$), 25.86 (C^{20} , $\text{C}^{20'}$), 31.64, 31.65 (C^{15} , $\text{C}^{15'}$, C^{19} , $\text{C}^{19'}$), 37.77 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$), 40.26 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$), 44.14 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$), 46.09 (C^1 , C^5), 53.79, 58.36 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 127.37 (C^{14} , $\text{C}^{14'}$), 142.49 (C^{13} , $\text{C}^{13'}$), 169.82 (C^{12} , $\text{C}^{12'}$), 212.80 (C^9).

Найдено $[M^+]$: 464.3040. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 464.3039.

(1R,5S)-3-Бензил-7-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-карбонил)-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (21)

Выход 90%. $[\alpha]_D = -22.0$ ($C = 2.90$, CHCl_3).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (600 МГц, CDCl_3): 0.91 с и 0.92 с (по 3H, C^{10}H_3 , C^{11}H_3),

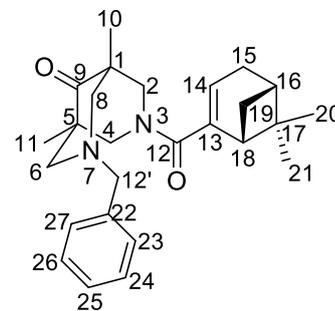
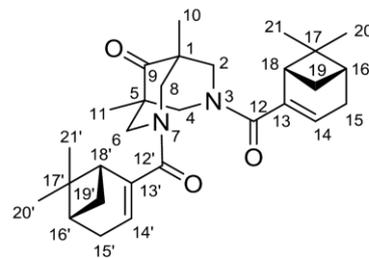
0.92 с (3H, C^{21}H_3), 1.26 дд (1H, $^2J = 8.8$ Гц, H^{19} анти), 1.29 с (3H, C^{20}H_3),

2.10 – 2.14 м (1H, H^{16}), 2.14–2.20 м (1H, NCH_2), 2.26 – 2.36 м (2H, H^{15} , NCH_2), 2.37 – 2.43 м (1H, $\text{H}^{15'}$), 2.48 ддд (1H, $^2J = 8.8$ Гц,

$J_{19\text{син},16} = J_{19\text{син},18} = 5.6$ Гц, H^{19} син), 2.70 – 3.22 м (4H, NCH_2), 4.11 – 4.23 м (1H, NCH_2), 4.78–4.96 м (1H, NCH_2), 3.22–3.56 м (2H, H^{12}), 5.82–5.86 м (1H, H^{14}), 7.20–7.26 м (3H, H^{23} , H^{25} , H^{27}), 7.27–7.31 м (2H, H^{24} , H^{26}).

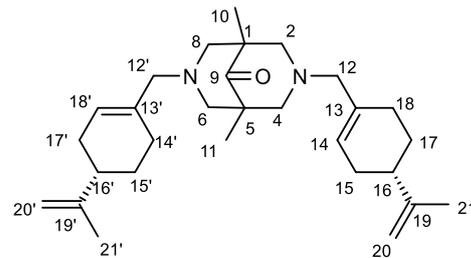
ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, CDCl_3): 17.38 (C^{10} , C^{11}), 21.12 (C^{21}), 25.96 (C^{20}), 31.44 (C^{15}), 31.54 (C^{19}), 37.78 (C^{17}), 40.36 (C^{16}), 44.08 (C^{18}), 46.79 (C^1 , C^5), 53.84, 58.87, 65.47, 66.25 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 61.95 ($\text{C}^{12'}$), 126.73 (C^{14}), 127.19 (C^{25}), 128.27 (C^{24} , C^{26}), 128.93 (C^{23} , C^{27}), 136.71 (C^{22}), 143.44 (C^{13}), 169.72 (C^{12}), 214.01 (C^9).

Найдено $[M^+]$: 406.2608. $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 406.2615.



1,5-Диметил-3,7-бис(((S)-4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (31)

Смесь 476 мг (1,97 ммоль) 1,5-диметилбиспидин-9-она **1**, 1.05 г (4.9 ммоль) бромида **33** и 1.63 г (11,8 ммоль) K_2CO_3 в 5 мл ацетонитрила нагревали в микроволновом реакторе до 75°C и выдерживали в течение 2 часов. После охлаждения



реакционной смеси осадок отфильтровали и промыли этилацетатом. Органические фазы объединили, растворитель упарили при пониженном давлении. Очистка продукта проводилась с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан–EtOAc, 100:0 → 0:100.

Выход: 0.610 г (71%). $[\alpha]_D^{25} = -37.59$ (C = 0.53, MeOH).

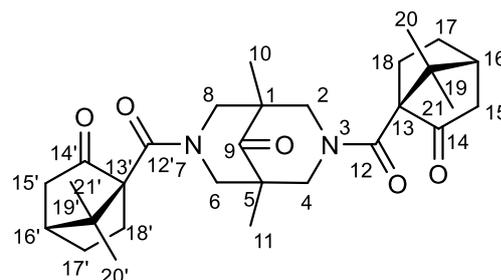
ЯМР 1H , δ , м. д. (600 МГц, $CDCl_3$): 0.96 с (6H, $C^{10}H_3$, $C^{11}H_3$); 1.39 – 1.47 м (2H, H^{17a} , $H^{17'a}$); 1.72 уш.с (6H, $C^{21}H_3$, $C^{21'}H_3$); 1.77 – 1.83 м (2H, H^{17e} , $H^{17'e}$); 1.88 – 2.03 м (4H, H^{15a} , $H^{15'a}$, H^{18e} , $H^{18'e}$); 2.07 – 2.16 м (6H, H^{15e} , $H^{15'e}$, H^{16} , $H^{16'}$, H^{18a} , $H^{18'a}$); 2.23 д (4H, $^2J=11.0$ Гц, $2NCH_2$); 2.74 д (2H, $^2J=12.5$ Гц, H^{12} , $H^{12'}$); 2.79 д (2H, $^2J=12.5$ Гц, H^{12} , $H^{12'}$); 2.86 дд (2H, $^2J=11.0$ Гц, $^2J=1.2$ Гц, NCH_2), 2.89 дд (2H, $^2J=11.0$ Гц, $^2J=1.2$ Гц, NCH_2); 4.67 – 4.69 м (2H, H^{20} , $H^{20'}$); 5.53 – 5.56 м (2H, H^{14} , $H^{14'}$).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, $CDCl_3$): 20.23 (C^{10} , C^{11}), 20.71 (C^{21} , $C^{21'}$), 27.46 (C^{18} , $C^{18'}$), 27.58 (C^{17} , $C^{17'}$), 30.51 (C^{15} , $C^{15'}$), 41.14 (C^{16} , $C^{16'}$), 46.38 (C^1 , C^5), 63.74 (C^{12} , $C^{12'}$), 65.43, 65.50 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 108.44 (C^{20} , $C^{20'}$), 123.86 (C^{14} , $C^{14'}$), 135.10 (C^{13} , $C^{13'}$), 149.76 (C^{19} , $C^{19'}$), 215.87 (C^9).

Найдено $[M^+]$: 436.6844. $C_{29}H_{44}N_2O + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 436.6840.

1,1'-(1,5-Диметил-9-оксо-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3,7-диил)-бис(оксометилен)бис(7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он) (42)

К смеси 0.216 г (1.2 ммоль) 1,5-диметилдиазадамантанона **5** и 0.202 г (2.4 ммоль) $NaHCO_3$ в 14 мл бензола и 4 мл воды в течение 10 минут добавляли 0.482 г (2.4 ммоль) хлорангидрида (+)-кетопиновой кислоты **48** в 2 мл бензола. Смесь перемешивали в течение 6 часов при



комнатной температуре. Водную фазу отделяли и экстрагировали бензолом, органические фазы объединяли, растворитель упаривали при пониженном давлении. Продукт был очищен с помощью колоночной хроматографии.

Выход: 0.240 г (80%). $[\alpha]_D^{27} = -26.50$ (C = 0.4, MeOH).

ЯМР 1H , δ , м. д. (600 МГц, $CDCl_3$): 0.99 (с, $C^{10}H_3$, $C^{11}H_3$), 1.12 (с, 3H, $C^{20}H_3$ или $C^{21}H_3$), 1.20 (с, 3H, $C^{20}H_3$ или $C^{21}H_3$), 1.44 – 1.53 (м, 2H, $C^{17}H$, $C^{17'H}$), 1.85 – 1.95 (м, 4H, $C^{17'H'}$, $C^{17'H'}$, $C^{18}H$, $C^{18'H}$), 1.99 – 2.16 (м, 4H, $C^{15}H$, $C^{15'H}$, $C^{16}H'$, $C^{16'H'}$), 2.32 – 2.46 (м, 4H, $C^{15}H'$, $C^{15'H'}$, $C^{18}H'$,

$C^{18}H^*$), 2.87 (д, 2H, $^2J = 14.2$ Гц, NCH_2), 3.37 (д, 2H, $^2J = 14.2$ Гц, NCH_2), 3.90 (д, 2H, $^2J = 14.2$ Гц, NCH_2), 4.79 (д, 2H, $^2J = 14.2$ Гц, NCH_2).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (151 МГц, $CDCl_3$): 19.46 и 21.37 (C^{20} , $C^{20'}$, C^{21} , $C^{21'}$), 20.05 (C^{10} , C^{11}), 26.37 (C^{17} , $C^{17'}$) 28.56 (C^{18} , $C^{18'}$), 42.28 (C^{16} , $C^{16'}$), 43.18 (C^{19} , $C^{19'}$), 44.24 (C^{15} , $C^{15'}$), 46.80 (C^1 , C^5), 55.40 (C^2 , C^4 , C^6 , C^8), 77.16 (C^{13} , $C^{13'}$), 165.36 (C^{12} , $C^{12'}$), 215.70 (C^9), 218.34 (C^{14} , $C^{14'}$).

Найдено $[M^+]$: 496.2937. $C_{29}H_{40}N_2O_5 + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 496.2933.

1,5-Диметил-3-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (43)

0.214 г (0,84 ммоль) N-Вос-1,5-диметилбиспидина **50** и 0.19 г (0,88 ммоль) бромопроизводного **25** растворили в 5 мл MeCN и добавили 0.320 г (2.3 ммоль) K_2CO_3 . Полученную суспензию нагревали при 75 °С в микроволновом реакторе в течение 2 часов. После окончания реакции осадок отфильтровывали, промывали MeCN, а затем фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая 0.32 г смеси продуктов. При растворении смеси продуктов в этилацетате выпадал осадок, представляющий собой целевой продукт. Очистка продукта проводилась с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Выход: 0.053 г (22%). Бесцветное твердое вещество. $[\alpha]_D^{25} = +0.33$ (C = 0.6, $CHCl_3$).

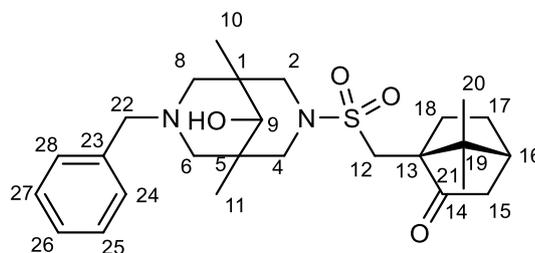
ЯМР 1H , δ , м. д. (400 МГц, $CDCl_3$): 0.78 (с, 3H, $C^{20}H_3$ или $C^{21}H_3$), 0.87 и 0.88 (с, 6H, $C^{10}H_3$, $C^{11}H_3$), 1.01 (д, 1H, $J = 8.6$ Гц, $C^{19}H^a$), 1.26 (с, 3H, $C^{20}H_3$ или $C^{21}H_3$), 1.30 (м, 1H, C^9H), 1.46 (м, 1H, C^9H'), 1.83 (дд, 1H, $^2J = 11.6$ Гц, $J = 3.2$ Гц, $C^{15}H$), 1.96 (с, 1H, NH), 2.08 (м, 2H, $C^{16}H$, $C^{18}H$), 2.21 – 2.34 (м, 3H, C^2H , C^8H , $C^{15}H'$), 2.41 (м, 2H, C^2H' , C^4H'), 2.65 (м, 1H, $C^{19}H$), 2.84 (м, 2H, C^6H , C^8H), 2.93 (м, 2H, C^6H' , C^8H') 3.10 (м, 1H, $C^{12}H$), 3.22 (м, 1H, $C^{12}H$), 5.31–5.35 (м, 1H, $C^{14}H$).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, $CDCl_3$): 20.46 (C^{10} , C^{11}), 21.18 (C^{21}), 24.73 (C^1 , C^5), 26.01 (C^{20}), 30.47 (C^{15}), 31.50 (C^{19}), 37.28 ($C^{17'}$), 40.28 (C^{16}), 44.21 (C^{18}), 44.25 (C^9), 55.31 (C^6 , C^8), 63.10 (C^{12}), 64.80 (C^2 , C^4), 123.66 (C^{14}), 136.98 (C^{13}).

Найдено $[M^+]$: 288.2564. $C_{19}H_{32}N_2 + H^+$. Вычислено $[M^+]$: 288.2560.

1,5-Димети-3-бензил-7-((7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метилсульфонил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (44)

К раствору 0.1 г (0,38 ммоль) N-бензил-1,5-диметилбиспидин-9-ола **13** в 10 мл пиридина по каплям добавляли раствор 0.106 г (0,42 ммоль) сульфонила хлорида **46** в 5 мл пиридина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение



2 часов, после чего пиридин упарили при пониженном давлении. К полученному остатку добавили 20 мл разбавленную HCl (4%) и перемешивали в течение 30 минут, а затем экстрагировали эфиром (2x20 мл). Органическую фазу отделили, высушили над сульфатом

натрия и упарили при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент *n*-гексан – этилацетат.

Выход: 0.13 г (70%). $[\alpha]_D^{23} = +16.17$ (C = 2.3, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (600 МГц, CDCl₃): 0.86 (с, 3H, C²⁰H₃ или C²¹H₃), 1.02 и 1.03 (с, 6H, C¹⁰H₃, C¹¹H₃), 1.11 (с, 3H, C²⁰H₃ или C²¹H₃), 1.38 – 1.43 (м, 1H, C¹⁷H), 1.55 – 1.62 (м, 1H, C¹⁸H), 1.91 (д, 1H, *J* = 18.4 Гц, C¹⁵H), 1.99 – 2.09 (м, 3H, C¹⁶H, C¹⁷H', C¹⁸H'), 2.25 (д, 1H, ²*J* = 10.7 Гц, NCH₂), 2.29 – 2.38 (м, 3H, 2C¹⁵H', C¹²H), 2.42 – 2.60 (м, 6H, 2NCH₂, C¹⁵H', C¹²H'), 2.94 (д, 2H, ²*J* = 10.7 Гц, NCH₂), 2.96 (с, 1H, C⁹H), 3.13 (д, 1H, ²*J* = 10.7 Гц, NCH₂), 3.26 (д, 1H, ²*J* = 10.7 Гц, NCH₂), 3.34 – 3.52 (м, 5H, 2C²²H, OH), 7.20 – 7.25 (м, 1H, C²⁶H), 7.24 – 7.30 (м, 4H, C²³H, C²⁴H, C²⁵H, C²⁷H).

ЯМР ¹³C, δ, м. д. (151 МГц, CDCl₃): 14.07 (C¹⁰), 19.66, 19.85 (C¹⁰, C¹¹), 22.48 (C¹¹), 25.28, 26.89 (C¹⁷, C¹⁸), 43.35 (C¹⁵), 43.34 (C¹⁶), 46.77, 46.85 (C¹, C⁵), 47.25 (C¹⁹), 52.54 (C¹²), 61.24 (C²²), 64.57 (C¹³), 65.07, 65.17 (C⁶, C⁸), 67.63, 68.06 (C², C⁴), 79.60 (C⁹), 127.10 (C²⁶), 128.30 (C²⁵, C²⁷), 128.63 (C²⁴, C²⁸), 138.04 (C²³), 215.49 (C¹⁴).

Найдено [M⁺]: 474.2550. C₂₆H₃₈O₄N₂S + H⁺. Вычислено [M⁺]: 474.2547.

Общая методика синтеза соединений 61a-c

К раствору 2.2 ммоль *N*-Вос-биспирина **59** и 2.2 ммоль галогенпроизводного **60a-c** в 10 мл MeCN добавили 2.2 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 6 часов. Затем реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали CHCl₃. Органическую фазу отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – этилацетат 4:1.

трет-Бутил 7-(2-оксо-2-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)этил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (61a)

Выход: 0.684 г (74%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -24.1$ (C=0.77, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (400 МГц, CDCl₃): 0.82 (с, 3H, CH₃), 0.86 (с, 3H, CH₃), 0.89 (с, 3H, CH₃), 0.96 (дд, *J* = 13.7, 3.5 Гц, 1H, CH), 1.18 – 1.34 (м, 2H, 2CH), 1.44 (с, 9H, 3CH₃), 1.63 – 1.84 (м, 6H, CH₂ + 4CH), 1.92 (ддд, *J* = 13.0, 9.3, 4.4 Гц, 1H, CH), 2.30 – 2.39 (м, 1H, CH), 2.92 (уш.с, 4H, 2CH₂), 2.99 – 3.10 (м, 2H, CH₂), 3.27 (д, *J* = 6.5 Гц, 2H, CH₂), 4.06 – 4.22 (м, 2H, CH₂), 4.89 (ддд, *J* = 10.0, 3.5, 2.1 Гц, 1H, CH).

ЯМР ¹³C, δ, м. д. (101 МГц, CDCl₃): 13.15, 18.38, 19.28, 26.88, 27.59, 28.19, 28.62, 30.48, 36.50, 44.45, 47.34, 48.23, 58.72, 78.18, 79.50, 154.93, 170.74.

Найдено [M⁺]: 421.3067. C₂₄H₄₀N₂O₄ + H⁺. Вычислено [M⁺]: 421.3061.

трет-Бутил 7-(3-оксо-3-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)пропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (61b)

Выход: 0.64 г (67%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ (C=2.12, CHCl₃)

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.79 (с, 3Н, CH_3), 0.85 (с, 3Н, CH_3), 0.87 – 0.94 (м, 4Н, $\text{CH}_3 + \text{CH}$), 1.15 – 1.32 (м, 2Н, 2СН), 1.44 (с, 9Н, 3 CH_3), 1.55 – 1.84 (м, 6Н, $\text{CH}_2 + 4\text{СН}$), 1.91 (ддд, $J = 12.9, 9.2, 4.5$ Гц, 1Н, СН), 2.16 – 2.37 (м, 3Н, $\text{CH}_2 + \text{СН}$), 2.40 – 2.65 (м, 4Н, 2 CH_2), 2.82 – 3.12 (м, 4Н, 2 CH_2), 4.03 – 4.19 (м, 2Н, CH_2), 4.85 (ддд, $J = 10.0, 3.5, 2.1$ Гц, 1Н, СН).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 13.03, 18.39, 19.26, 26.65, 27.58, 28.20, 28.68, 28.88, 31.29, 32.24, 36.33, 44.45, 47.34, 48.29, 48.48, 53.57, 57.28, 58.21, 78.17, 79.28, 154.88, 172.80.

Найдено $[M^+]$: 435.3218. $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 435.3217.

трет-Бутил 7-(4-оксо-4-(((1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)бутил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (61с)

Выход: 0.436 г (44%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = -20.6$ ($C=0.77$, CHCl_3).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (400 МГц, CDCl_3): 0.81 (с, 3Н, CH_3), 0.86 (с, 3Н, CH_3), 0.89 (с, 3Н, CH_3), 0.94 (дд, $J = 13.8, 3.6$ Гц, 1Н, СН), 1.17 – 1.33 (м, 2Н, 2СН), 1.44 (с, 9Н, 3 CH_3), 1.52 – 1.97 (м, 9Н, 2 $\text{CH}_2 + 5\text{СН}$), 2.05 – 2.25 (м, 4Н, 2 CH_2), 2.26 – 2.37 (м, 3Н, $\text{CH}_2 + \text{СН}$), 2.81 – 3.15 (м, 4Н, 2 CH_2), 3.98 – 4.14 (м, 2Н, CH_2), 4.87 (дт, $J = 9.7, 2.8$ Гц, 1Н, СН).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (101 МГц, CDCl_3): 13.09, 18.40, 19.27, 21.98, 26.68, 27.60, 28.23, 28.64, 30.97, 32.00, 36.36, 44.45, 47.27, 47.35, 48.29, 57.81, 58.34, 78.19, 79.18, 154.64, 173.87.

Найдено $[M^+]$: 449.3385. $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 449.3374.

Общая методика для синтеза соединений 62а-с

1.2 ммоль биспидина **61а-с** растворили в 2 мл CHCl_3 и к полученному раствору добавили 1 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, а затем растворитель упарили досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растворили в воде и добавляли водный раствор КОН до сильнощелочной среды (рН 14). Полученную эмульсию экстрагировали CHCl_3 , органическую фазу отделили, сушили над безводным Na_2SO_4 и упарили досуха при пониженном давлении.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 2-(3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)ацетат (62а)

Выход: 0.34 г (88%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{23} = -28.14$ ($C=0.65$, CHCl_3).

ЯМР ^1H , δ , м. д. (300 МГц, CDCl_3): 0.85 (с, 3Н, CH_3), 0.88 (с, 3Н, CH_3), 0.91 (с, 3Н, CH_3), 0.99 (дд, $J = 13.8, 3.5$ Гц, 1Н, СН), 1.18 – 1.40 (м, 2Н, CH_2), 1.59 – 2.00 (м, 7Н, СН, CH_2 , CH_2 , 2СН), 2.32 – 2.46 (м, 1Н, СН), 2.60 (д, $J = 10.8$ Гц, 2Н, CH_2), 2.97 (д, $J = 13.6$ Гц, 2Н, CH_2), 3.05 (д, $J = 10.8$ Гц, 2Н, CH_2), 3.10 – 3.15 (м, 4Н, 2 CH_2), 3.70 (уш. с., 1Н), 4.95 (ддд, $J = 9.9, 3.5, 2.1$ Гц, 1Н, СН).

ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (76 МГц, CDCl_3): 13.60, 18.82, 19.70, 27.20, 28.10, 29.74, 32.63, 36.86, 44.86, 47.83, 48.76, 52.14, 52.19, 59.10, 60.63, 80.37, 171.23.

Найдено $[M^+]$: 321.2541. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$. Вычислено $[M^+]$: 321.2537.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 3-(3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)пропаноат (62b)

Выход: 0.367 г (91%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{23} = -26.53$ (C=0.65, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (300 МГц, CDCl₃): 0.84 (с, 3H, CH₃), 0.86 (с, 3H, CH₃), 0.90 (с, 3H, CH₃), 0.95 (дд, J = 13.7, 3.5 Гц, 1H, CH), 1.17 – 1.36 (м, 2H, 2CH), 1.59 – 1.98 (м, 7H, CH₂ + 5CH), 2.31 – 2.42 (м, 3H, CH₂ + CH), 2.47 – 2.60 (м, 4H, 2CH₂), 2.90 (д, J = 13.6 Гц, 2H, CH₂), 2.97 – 3.10 (м, 4H, 2CH₂), 3.25 (уш.с, 1H, NH), 4.88 (ддд, J = 10.0, 3.5, 2.1 Гц, 1H, CH).

ЯМР ¹³C, δ, м. д. (76 МГц, CDCl₃): 13.56, 18.85, 19.70, 27.16, 28.10, 29.85, 33.11, 36.87, 44.89, 47.77, 48.75, 52.20, 54.86, 59.28, 59.40, 79.97, 172.82.

Найдено [M⁺]: 335.2690. C₂₀H₃₄N₂O₂ + H⁺. Вычислено [M⁺]: 335.2693.

(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил 4-(3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)бутаноат (62c)

Выход: 0.398 г (95%). Желтое масло. $[\alpha]_D^{23} = -22.44$ (C=0.65, CHCl₃).

ЯМР ¹H, δ, м. д. (300 МГц, CDCl₃): 0.83 (с, 3H, CH₃), 0.87 (с, 3H, CH₃), 0.90 (с, 3H, CH₃), 0.96 (дд, J = 13.7, 3.5 Гц, 1H, CH), 1.17 – 1.36 (м, 2H, 2CH), 1.58 – 1.99 (м, 9H, 2CH₂+5CH), 2.21 (т, J = 7.1 Гц, 2H, CH₂), 2.26 – 2.41 (м, 5H, CH₂, CH₂, CH), 2.93 (д, J = 13.7 Гц, 2H, CH₂), 2.98 – 3.09 (м, 4H, 2CH₂), 3.36 (уш.с, 1H, NH), 4.90 (ддд, J = 9.9, 3.5, 2.0 Гц, 1H, CH).

ЯМР ¹³C, δ, м. д. (76 МГц, CDCl₃): 13.55, 18.84, 19.71, 22.43, 27.13, 28.07, 29.97, 32.35, 33.31, 36.82, 44.88, 47.79, 48.75, 52.42, 58.45, 59.55, 59.60, 79.75, 173.91.

Найдено [M⁺]: 349.2854. C₂₁H₃₆N₂O₂ + H⁺. Вычислено [M⁺]: 349.2850.

Общая методика проведения реакции Анри

В 1 мл растворителя [ДМФА, EtOH, ТГФ, MeCN, CHCl₃, толуол] смешивали 30 мг (0.2 ммоль, 1 экв) 4-нитробензальдегида, приготовленный комплекс лиганда в случае экспериментов по металлокомплексному катализу (0.1 экв в перерасчете на количество используемой соли, 0.02 ммоль) или 0.024 ммоль (0.12 экв) биспирина **17** или **22** в случае испытаний полученных соединений в качестве органолизаторов и 0.107 мл (2.0 ммоль, 10 экв.) нитрометана. Полученную реакционную смесь перемешивали определенное время при заданной температуре. Для анализа реакционной смеси через определенное время (0.5, 1, 2, 3, 5, 12, 20 ч) из реакционной смеси отбирали пробу объемом 10 мкл, к которой добавляли 1 мл 1%-го раствора уксусной кислоты в гексане для остановки реакции.

Комплексы лигандов получали согласно методике, описанной в [100]. Для этого к раствору лиганда **17–21** [0.024 ммоль (0.12 экв) или 0.02 ммоль (0.1 экв) или 0.01 ммоль (0.05 экв)] в 1 мл этанола добавляли 0.02 ммоль (0.1 экв) соответствующей неорганической соли [Cu(OAc)₂·H₂O, Zn(OAc)₂·H₂O, CuCl₂·2H₂O, ZnCl₂], полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, растворитель упаривали на ротационном испарителе.

Общая методика проведения реакции присоединения диэтилцинка к альдегидам

К раствору (0.025 ммоль, 0.1 экв.) соответствующего лиганда **17(a,b)**, **19**, **40** в соответствующем растворителе (0.5 мл) под аргоном и септой при -15°C добавляли раствор диэтилцинка в гексане (0.9 М, 0.55 мл, 0.5 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -15°C после чего добавляли соответствующий бензальдегид (0.25 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в течение 7 дней при той же температуре, обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (4 мл), после чего продукт экстрагировали эфиром (3 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl (4 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Выход соответствующего спирта определяли методом ГХ непосредственно после обработки реакционной смеси NH_4Cl перед дальнейшей экстракцией и последующим упариванием, чтобы избежать потерь исходного альдегида.

Общая методика проведения реакции присоединения диэтилцинка к халконам

К раствору 2,4 ммоль (24 мол. %) монотерпеноидзамещенного биспидина **17a**, **31**, **42-44** добавляли раствор 0,7 ммоль (7 мол. %) $\text{Ni}(\text{acac})_2$. Смесь выдерживали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор 10 ммоль халкона, после чего реакционный сосуд заполняли аргоном. Смесь помещали в термостат, охлаждали до -6°C и выдерживали 20 мин. Через септу вводили 200 мкл (2 экв., 20 ммоль) 1М раствора Et_2Zn в гексане и выдерживали смесь в шейкере при -6°C в течение заданного времени. Затем реакционную смесь обрабатывали 2 мл 10% HCl , отделяли водный слой и экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом магния. Затем органическую фазу пропускали через тонкий слой силикагеля и упаривали при пониженном давлении.

Общая методика проведения реакции Михаэля

К раствору 9 мг β -нитростирола (0.06 ммоль, 1 экв.) и 47 мкл (49 мг, 0.3 ммоль, 5 экв.) диэтилмалоната в 0.57 мл соответствующего растворителя добавляли 0.012 ммоль (0.2 экв.) биспидина **4b**, **17a**, **58**, **59**, **62a-c**. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. В случае, если реакция за это время полностью не протекала, время увеличивали до 3 суток. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ, а в отдельных случаях с помощью мониторинга ^1H ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. По окончании реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, а полученный остаток анализировали с помощью методов ЯМР, ВЭЖХ, масс-спектрометрии высокого разрешения.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной 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-диазабицикло[3.3.1]нонановый 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 CuCl_2 катализа не происходит. В то же время на основании данных ЯМР-титрования установлено, что комплексы образуются только для CuCl_2 . Для объяснения полученных данных сделано предположение о динамической природе и многообразии образующихся в растворе каталитически активных частиц.

5. C₂-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 энергиях 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 Et₂Zn к халконам впервые показано образование продуктов гидрирования двойной связи халкона. Предложена схема протекания реакции, объясняющая образование продуктов гидрирования С=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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Erdemoglu N., Ozkan S., Tosun F. Alkaloid profile and antimicrobial activity of *Lupinus angustifolius* L. alkaloid extract // *Phytochemistry Reviews*. — 2007. — Vol. 6, № 1. — P. 197–201.
2. Von Stenhouse J. Ueber die Wirkung von Salpetersäure auf verschiedene Vegetabilien, nebst einer näheren Untersuchung von *Spartium Scorparium*. Linn // *Annalen der Chemie und Pharmacie*. — 1851. — Vol. 78, № 1. — P. 1–30.
3. Okamoto Y. (-)-Sparteine: The compound that most significantly influenced my research // *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. — 2004. — Vol. 42, № 18. — P. 4480–4491.
4. Smissman E.E., Ruenitz P.C., Weis J.A. Analogs of sparteine. I. Reexamination of the reaction of N-methyl-4-piperidone with formaldehyde and methylamine. Revised synthesis of N,N'-dimethylbispidinone // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1975. — Vol. 40, № 2. — P. 251–252.
5. Stead D., O'Brien P. Total synthesis of the lupin alkaloid cytisine: comparison of synthetic strategies and routes // *Tetrahedron*. — 2007. — Vol. 63, № 9. — P. 1885–1897.
6. Ing H.R. CCXCVIII.—Cytisine. Part I // *Journal of the Chemical Society* — 1931. — P. 2195–2203.
7. Gazaliev A.M., Zhurinov M.Z., Tuleuov B.I. Isolation, analysis, biosynthesis, and modification of the alkaloid cytisine // *Chemistry of Natural Compounds*. — 1991. — Vol. 27, № 3. — P. 259–269.
8. Pouny I., Batut M., Vendier L., David B., Yi S., Sautel F., Arimondo P.B., Massiot G. Cytisine-like alkaloids from *Ormosia hosiei* Hemsl. & E.H. Wilson // *Phytochemistry*. — 2014. — Vol. 107. — P. 97–101.
9. Galasso V., Goto K., Miyahara Y., Kovač B., Klasinc L. On the structure and spectroscopic properties of bispidine, N,N'-dimethylbispidine and a bis-bispidine macrocycle // *Chemical Physics*. — 2002. — Vol. 277, № 3. — P. 229–240.
10. Ruenitz P.C. Conformational studies of some 2-exo-alkyl-3-benzyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonanes // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1978. — Vol. 43, № 14. — P. 2910–2913.
11. Ruenitz P.C., Smissman E.E. Analogs of sparteine. 3. Synthesis and conformational studies of some 2,3-substituted 7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1977. — Vol. 42, № 6. — P. 937–941.
12. Chakrabarty M.R., Ellis R.L., Roberts J.L. Conformation of bicyclo[3.3.1]nonane systems. Semi-empirical investigation // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1970. — Vol. 35, № 2. —

- P. 541–542.
13. Brukwicki T. Quantitative determination of conformational equilibria in 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // *Journal of Molecular Structure*. — 1998. — Vol. 446, № 1–2. — P. 69–73.
 14. Smith-Verdier P., Florencio F., García-Blanco S. Structure of 3-benzyl-7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, C₁₅H₂₀N₂O // *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. — 1983. — Vol. 39, № 1. — P. 101–103.
 15. Norrehed S., Erdélyi M., Light M.E., Gogoll A. Protonation-triggered conformational modulation of an N,N'-dialkylbispidine: first observation of the elusive boat–boat conformer // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2013. — Vol. 11, № 37. — P. 6292.
 16. Senges J., Ehe L. Antiarrhythmic action of sparteine on direct and indirect models of cardiac fibrillation // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. — 1973. — Vol. 280, № 3. — P. 265–274.
 17. Ruenitz P.C., Mokler C.M. Analogs of sparteine. 5. Antiarrhythmic activity of selected N,N'-disubstituted bispidines // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1977. — Vol. 20, № 12. — P. 1668–1671.
 18. Pugsley M.K., Saint D.A., Hayes E., Berlin K.D., Walker M.J.A. The cardiac electrophysiological effects of sparteine and its analogue BRB-I-28 in the rat // *European Journal of Pharmacology*. — 1995. — Vol. 294, № 1. — P. 319–327.
 19. Seigler D.S. Pyrrolizidine, Quinolizidine, and Indolizidine Alkaloids // *Plant Secondary Metabolism* / ed. Seigler D.S. Boston, MA: Springer US, — 1998. — P. 546–567.
 20. Villalpando-Vargas F., Medina-Ceja L. Sparteine as an anticonvulsant drug: Evidence and possible mechanism of action // *Seizure*. — 2016. — Vol. 39. — P. 49–55.
 21. Villalpando-Vargas F., Medina-Ceja L., Santerre A., Enciso-Madero E.A. The anticonvulsant effect of sparteine on pentylenetetrazole-induced seizures in rats: a behavioral, electroencephalographic, morphological and molecular study // *Journal of Molecular Histology*. — 2020. — Vol. 51, № 5. — P. 503–518.
 22. Voitenko S. V., Gmiro V.E., Artemenko M.I., Skok V.I. Blocking of neuronal nicotinic acetylcholine receptors with d-sparteine derivatives // *Neurophysiology*. — 1995. — Vol. 26, № 4. — P. 221–224.
 23. McGrath M.J., O'Brien P. Catalytic asymmetric deprotonation using a ligand exchange approach // *Journal of the American Chemical Society*. — 2005. — Vol. 127, № 47. — P. 16378–16379.
 24. Fässler J., McCubbin J.A., Roglans A., Kimachi T., Hollett J.W., Kunz R.W., Tinkl M., Zhang Y., Wang R., Campbell M., Snieckus V. Highly enantioselective (-)-sparteine-mediated lateral

- metalation-functionalization of remote silyl protected ortho -ethyl N, N -dialkyl aryl O - carbamates // *Journal of Organic Chemistry*. — 2015. — Vol. 80, № 7. — P. 3368–3386.
25. Smith B.T., Wendt J.A., Aubé J. First Asymmetric Total Synthesis of (+)-Sparteine // *Organic Letters*. — 2002. — Vol. 4, № 15. — P. 2577–2579.
26. Breuning M., Hein D. 5-Substituted Derivatives of the Tricyclic (+)-Sparteine Surrogate in the Enantioselective Lithiation/Stannylation of an O -Alkyl Carbamate // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 2013, № 33. — P. 7575–7582.
27. Tomassoli I., Gündisch D. Bispidine as a Privileged Scaffold. // *Current topics in medicinal chemistry*. — 2016. — Vol. 16, № 11. — P. 1314–1342.
28. Pérez E.G., Méndez-Gálvez C., Cassels B.K. Cytisine: a natural product lead for the development of drugs acting at nicotinic acetylcholine receptors // *Natural Product Reports*. — 2012. — Vol. 29, № 5. — P. 555.
29. Rouden J., Lasne M.-C., Blanchet J., Baudoux J. (–)-Cytisine and Derivatives: Synthesis, Reactivity, and Applications // *Chemical Reviews*. — 2014. — Vol. 114, № 1. — P. 712–778.
30. Mineur Y.S., Somenzi O., Picciotto M.R. Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice // *Neuropharmacology*. — 2007. — Vol. 52, № 5. — P. 1256–1262.
31. Imming P. Syntheses and evaluation of halogenated cytisine derivatives and of bioisosteric thiocytisine as potent and selective nAChR ligands // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2001. — Vol. 36, № 4. — P. 375–388.
32. Tutka P., Mróz T., Bednarski J., Styk A., Ognik J., Mosiewicz J., Łuszczki J. Cytisine inhibits the anticonvulsant activity of phenytoin and lamotrigine in mice // *Pharmacological Reports*. — 2013. — Vol. 65, № 1. — P. 195–200.
33. Etter J.-F., Lukas R.J., Benowitz N.L., West R., Dresler C.M. Cytisine for smoking cessation: A research agenda // *Drug and Alcohol Dependence*. — 2008. — Vol. 92, № 1–3. — P. 3–8.
34. Walker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., Nosa V., Parag V., Bassett B., Bullen C. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation // *New England Journal of Medicine*. — 2014. — Vol. 371, № 25. — P. 2353–2362.
35. Coe J.W. Brooks, P.R., Vetelino, M.G., Wirtz, M.C., Arnold, E.P., Huang, J., Sands, S.B., Davis, T.I., Lebel, L.A., Fox, C.B., Shrikhande, A., Heym, J.H., Schaeffer, E., Rollema, H., Lu, Y., Mansbach, R.S., Chambers, L.K., Rovetti, C.C., Schulz, D.W., Tingley, F.D., O'Neill, B.T. Varenicline: An $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 48, № 10. — P. 3474–3477.
36. Keeler R.F. Lupin alkaloids from teratogenic and nonteratogenic lupins. I. Correlation of crooked calf disease incidence with alkaloid distribution determined by gas chromatography //

- Teratology. — 1973. — Vol. 7, № 1. — P. 23–30.
37. Keeler R.F. Lupin alkaloids from teratogenic and nonteratogenic lupins. II. Identification of the major alkaloids by tandem gas chromatography-mass spectrometry in plants producing crooked calf disease // *Teratology*. — 1973. — Vol. 7, № 1. — P. 31–35.
 38. Keeler R.F., Cronin E.H., Shupe J.L. Lupin alkaloids from teratogenic and nonteratogenic lupins. IV. Concentration of total alkaloids, individual major alkaloids, and the teratogen anagryne as a function of plant part and stage of growth and their relationship to crooked calf disease // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. — 1976. — Vol. 1, № 6. — P. 899–908.
 39. Ruenitz P.C., Mokler C.M. Antiarrhythmic activity of some N-alkylbispidinebenzamides // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1979. — Vol. 22, № 9. — P. 1142–1144.
 40. Bailey B.R., Berlin K.D., Holt E.M., Scherlag B.J., Lazzara R., Brachmann J., Van der Helm D., Powell D.R., Pantaleo N.S., Ruenitz P.C. Synthesis, conformational analysis, and antiarrhythmic properties of 7-benzyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, 7-benzyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonane hydroperchlorate, and 7-benzyl-9-phenyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol hydroperchlorate and derivatives. Single-crystal x-ray diffraction analysis and evidence for chair-chair and chair-boat conformers in the solid state // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1984. — Vol. 27, № 6. — P. 758–767.
 41. Binnig F., Raschack M., Joerg H., Treiber N. Antiarrhythmic bispidine derivatives // Патент DE2428792. — 1976.
 42. Binnig F., Friedrich L., Hoffmann H.P., Kreiskott H., Mueller C., Raschack M. New bispidine derivatives, process for their manufacturing and medicinal products containing them // Патент DE2726571A1. — 1978.
 43. Lubisch W., Binnig F., Von Philipsborn G. Bispidin derivatives as class III antiarrhythmics // Патент EP0308843B1. — 1988.
 44. Berlin K.D., Scherlag B.J., Clarke C.R., Otiv S.K., Zisman S.A., Sangiah S., Mulekar S.V. Salts of 3-azabicyclo[3.3.1]nonanes as antiarrhythmic agents, and precursors thereof // Патент WO9107405. — 1991.
 45. Chen C.-L., Chandra S., Kim S., Sangiah S., Chen H., Roder J., Quails C., Garrison G., Cowell R., Berlin K., Scherlag B., Lazzara R. Preliminary acute and subchronic toxicity studies of GLG-V-13, a novel class III antiarrhythmic agent, in mice // *Arzneimittelforschung*. — 2011. — Vol. 50, № 1. — P. 31–38.
 46. Schon U., Kehrbach W., Buschmann G., Kuhl U.G., Dieter Z. 3,7-Diazabicyclo [3,3,1]nonane compounds, process for their preparation and medicaments containing them // Патент EP0306871. — 1989.

47. Burow K., Buschmann G., Farjam A., Kuehl U., Varchmin G., Ziegler D., Schoen U. Medicines containing 3,7-diazabicyclo(3,3,1)nonanes // Патент EP0461574. — 1991.
48. Ziegler D., Brueckner R., Schoen U. Anti-arrhythmic 3,7-diazabicyclo (3,3,1)nonane compounds // Патент EP0687469. — 1995.
49. Yonezawa T., Furukawa Y., Kasama M., Hoyano Y., Imamura H., Chiba S. Inhibition by bertosamil of cardiac responses to pinacidil or Bay k 8644 in isolated dog atria and ventricles // *European Journal of Pharmacology*. — 1996. — Vol. 309, № 1. — P. 51–58.
50. Mitrović V., Oehm E., Strasser R., Schlepper M., Pitschner H.F. [The new potassium channel blocker tedisamil and its hemodynamic, anti-ischemic and neurohumoral effect in patients with coronary heart disease] // *Zeitschrift fur Kardiologie*. — 1996. — Vol. 85, № 12. — P. 961–972.
51. Friedrichs G.S., Abreu J.N., Cousins G.R., Chi L., Borlak J., Lucchesi B.R. Tedisamil Attenuates Ventricular Fibrillation in a Conscious Canine Model of Sudden Cardiac Death // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. — 1996. — Vol. 1, № 4. — P. 313–324.
52. Schön U., Antel J., Brückner R., Messinger J., Franke R., Gruska A. Synthesis, pharmacological characterization, and quantitative structure–activity relationship analyses of 3,7,9,9-tetraalkylbispidines: derivatives with specific bradycardic activity // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1998. — Vol. 41, № 3. — P. 318–331.
53. Cautreels W., Steinborn C., Straub M., Beckman K., Wilhelmus J., Jansen C.M. Method of treating or inhibiting anti-arrhythmic events in male human patients // Патент US20050054667A1. — 2004.
54. Strandlund G., Alstermark C., Bjoere A., Bjoersne M., Frantsi M., Halvarsson T., Hoffmann K.-J., Lindstedt E.-L., Polla M. Novel bispidine antiarrhythmic compounds // Патент WO9931100. — 1999.
55. Alstermark C., Andersson K., Bjoere A., Bjoersne M., Lindstedt Alstermark E.-L., Nilsson G., Polla M., Strandlund G., Oertengren Y. New bispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO0077000. — 2000.
56. Bjoersne M., Frantsi M., Hoffmann K.-J., Ohlsson B. New bispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO0076998. — 2000.
57. Frantsi M., Hoffmann K.-J., Strandlund G. New bispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO0076997. — 2000.
58. Bjoere A., Granath A.-K. A dried or frozen pharmaceutical preparation containing a class III antiarrhythmic compound // Патент WO0021533. — 2000.
59. Andersson K., Bjoere A., Bjoersne M., Ponten F., Strandlund G., Svensson P., Tottie L. New

- bispidine compounds and their use in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO0204446. — 2002.
60. Amos G. Potassium and calcium current blocking properties of the novel antiarrhythmic agent H 345/52: implications for proarrhythmic potential // Cardiovascular Research. — 2001. — Vol. 49, № 2. — P. 351–360.
 61. Amos G.J., Jacobson I., Duker G., Carlsson L. Block of HERG-Carried K⁺ Currents by the New Repolarization Delaying Agent H 345/52 // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. — 2003. — Vol. 14, № 6. — P. 651–658.
 62. Bjoere A., Bjoersne M., Cladingboel D., Hoffman K.-J., Pavey J., Ponten F., Strandlund G., Svensson P., Thomson C., Wilstermann M. New oxabispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO0128992. — 2001.
 63. Bjoere A., Bonn P., Gran U., Kajanus J., Olsson C., Ponten F. Novel oxabispidine compounds and their use in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO2005123748. — 2005.
 64. Bjoere A., Gran U., Strandlund G. Novel oxabispidine compounds and their use in the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO2005123747. — 2005.
 65. Bjoere A., Cladingboel D., Ensor G., Herring A., Kajanus J., Lundqvist R., Olsson C., Sigfridsson C.-G., Strandlund G. New oxabispidine compounds for the treatment of cardiac arrhythmias // Патент WO2006135316. — 2006.
 66. Fernández M.J., Huertas R.M., Gálvez E., Orjales A., Berisa A., Labeaga L., Garcia A.G., Uceda G., Server-Carrió J., Martinez-Ripoll M. Structural, conformational, biochemical, and pharmacological study of some amides derived from 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonan-9-amine as potential 5-HT₃ receptor antagonists // Journal of Molecular Structure. — 1995. — Vol. 372, № 2–3. — P. 203–213.
 67. Boughton-Smith N., Braddock M. New combination I // Патент WO2007008155. — 2007.
 68. Mazurov A., Miao L., Xiao Y.-D., Hammond P.S., Miller C.H., Akireddy S.R., Murthy V.S., Whitaker R.C., Breining S.R., Melvin M.S. Nicotinic acetylcholine receptorsub-type selective amides of diazabicycloalkanes // Патент WO2008057938. — 2008.
 69. Eibl C., Tomassoli I., Munoz L., Stokes C., Papke R.L., Gündisch D. The 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane scaffold for subtype selective nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) ligands. Part 1: The influence of different hydrogen bond acceptor systems on alkyl and (hetero)aryl substituents // Bioorganic & Medicinal Chemistry — 2013. — Vol. 21, № 23. — P. 7283–7308.
 70. Bunnelle W.H., Barlocco C.D., Daanen J.F., Dart M.J., Meyer M.D., Ryther K.B., Schrimpf M.R., Sippy K.B., Toupence R. Diazabicyclic derivatives as nicotinic acetylcholine receptor ligands // Патент WO0044755. — 2000.

71. Bunnelle W.H., Barlocco C.D., Daanen J.F., Dart M.J., Meyer M.D., Ryther K.B., Schrimpf M.R., Sippy K.B., Toupençe R. Diazabicyclic CNS active agents // US2003225268. — 2003.
72. Peters D., Olsen G.M., Nielsen Elsebet O., Nielsen Simon F., Ahring P.K., Joergensen T.D. Novel heteroaryl-diazabicycloalkanes // Патент WO0144243. — 2001.
73. Peters D., Olsen G.M., Nielsen E.O., Ahring P.K., Joergensen T.D., Sloek F.A. Novel heteroaryl-diazabicyclo-alkanes as cns-modulators // Патент WO02096911. — 2002.
74. Mazurov A., Miao L., Xiao Y.-D., Yohannes D., Akireddy S.R., Breining S.R., Kombo D., Murthy V.S. Derivatives of oxabispidine as neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands // Патент WO2010002971. — 2010.
75. Strachan J.-P., Yohannes D. Diazabicyclo[3.3.1]nonanes, methods of synthesis, and uses thereof // Патент WO2013116413. — 2013.
76. Иващенко А.В., Введенский В.Ю., Сандуленко Ю.Б., Хват А.В., Ткаченко С.Е., Окунь И.М. Замещенные 3,7-дiazобиицикло[3.3.1]нонаны, фокусированная библиотека и комбинаторная библиотека // Патент RU2228934. — 2004.
77. Eibl C., Munoz L., Tomassoli I., Stokes C., Papke R.L., Gündisch D. The 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane scaffold for subtype selective nicotinic acetylcholine receptor ligands. Part 2: Carboxamide derivatives with different spacer motifs // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2013. — Vol. 21, № 23. — P. 7309–7329.
78. Peng C., Stokes C., Mineur Y.S., Picciotto M.R., Tian C., Eibl C., Tomassoli I., Guendisch D., Papke R.L. Differential Modulation of Brain Nicotinic Acetylcholine Receptor Function by Cytisine, Varenicline, and Two Novel Bispidine Compounds: Emergent Properties of a Hybrid Molecule // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2013. — Vol. 347, № 2. — P. 424–437.
79. Tomassoli I., Gündisch D. The twin drug approach for novel nicotinic acetylcholine receptor ligands // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2015. — Vol. 23, № 15. — P. 4375–4389.
80. Smissman E.E., Ruenitz P.C. 7-Aza analogs of the analgetic agent azabicyclane. Synthesis and pharmacologic analysis // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 1976. — Vol. 19, № 1. — P. 184–186.
81. Fernández M.J., Toledano M.S., Gálvez E., Orjales A., Berisa A., Labeaga L., Fonseca I., Sanz-Aparicio J., Bellanato J. Structural, conformational, theoretical and pharmacological study of some amides derived from 3,7-dimethyl-9-[(N-substituted)-4-chlorobenzamido]3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxamide // *Journal of Molecular Structure*. — 1995. — Vol. 351. — P. 137–146.
82. Kuhl U., Englberger W., Haurand M., Holzgrabe U. Diazabicyclo[3.3.1]nonane-type Ligands for the Opioid Receptors // *Archiv der Pharmazie*. — 2000. — Vol. 333, № 7. — P. 226–230.

83. Boss C., Brotschi C., Heidmann B., Sifferlen T., Williams J.T. 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane and 9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivatives // Патент WO2013050938. — 2013.
84. Parthiban P., Kabilan S., Ramkumar V., Jeong Y.T. Stereocontrolled facile synthesis and antimicrobial activity of oximes and oxime ethers of diversely substituted bispidines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2010. — Vol. 20, № 22. — P. 6452–6458.
85. Balaji G.L., Rajesh K., Janardhan R., Vijayakumar V. Synthesis of novel 9-((arylidene)hydrazono)-2,4,6,8-tetrakis(4-methoxyphenyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane azines as potential antibacterial agents // *Research on Chemical Intermediates*. — 2015. — Vol. 41, № 9. — P. 6497–6509.
86. Haridas V., Rajgokul K.S., Sadanandan S., Agrawal T., Sharvani V., Gopalakrishna M.V.S., Bijesh M.B., Kumawat K.L., Basu A., Medigeshi G.R. 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. — Vol. 7, № 1. — P. e2005.
87. Dikshit D.K., Karunakaran Sasikala A.K., Dikshit M., Barthwal M.K., Misra A., Jain M. 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane carboxamides as antithrombotic agents // Патент WO2015044951. — 2015.
88. Kudryavtsev K. V., Shulga D.A., Chupakhin V.I., Sinauridze E.I., Ataulakhanov F.I., Vatsadze S.Z. Synthesis of novel bridged dinitrogen heterocycles and their evaluation as potential fragments for the design of biologically active compounds // *Tetrahedron* — 2014. — Vol. 70, № 43. — P. 7854–7864.
89. Juran S., Walther M., Stephan H., Bergmann R., Steinbach J., Kraus W., Emmerling F., Comba P. Hexadentate bispidine derivatives as versatile bifunctional chelate agents for copper(ii) radioisotopes // *Bioconjugate Chemistry*. — 2009. — Vol. 20, № 2. — P. 347–359.
90. Cui H., Goddard R., Pörschke K.-R., Hamacher A., Kassack M.U. Bispidine analogues of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. synthesis, structures, and cytotoxicity // *Inorganic Chemistry*. — 2014. — Vol. 53, № 7. — P. 3371–3384.
91. Comba P., Hunoldt S., Morgen M., Pietzsch J., Stephan H., Wadeohl H. Optimization of pentadentate bispidines as bifunctional chelators for ⁶⁴cu positron emission tomography (PET) // *Inorganic Chemistry*. — 2013. — Vol. 52, № 14. — P. 8131–8143.
92. Comba P., Kubeil M., Pietzsch J., Rudolf H., Stephan H., Zarschler K. Bispidine dioxotetraaza macrocycles: A new class of bispidines for ⁶⁴Cu PET imaging // *Inorganic Chemistry*. — 2014. — Vol. 53, № 13. — P. 6698–6707.
93. Comba P., Schiek W. Fit and misfit between ligands and metal ions // *Coordination Chemistry Reviews*. — 2003. — Vol. 238–239. — P. 21–29.
94. Zefirov N.S., Palyulin V.A. Conformational analysis of bicyclo [3.3.1] nonanes and their hetero

- analogs // *Topics in Stereochemistry* / eds. E.L. Eliel, S.H. Wilen. — 1991. — Vol. 20. — P. 171–230.
95. Hoppe D., Hintze F., Tebben P. Chiral lithium-1-oxyalkanides by asymmetric deprotonation; enantioselective synthesis of 2-hydroxyalkanoic acids and secondary alkanols // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1990. — Vol. 29, № 12. — P. 1422–1424.
96. Breuning M., Steiner M., Mehler C., Paasche A., Hein D. A flexible route to chiral 2-endo-substituted 9-oxabispidines and their application in the enantioselective oxidation of secondary alcohols // *Journal of Organic Chemistry*. — 2009. — Vol. 74, № 3. — P. 1407–1410.
97. Comba P., Lee Y.M., Nam W., Waleska A. Catalytic oxidation of alkanes by iron bispidine complexes and dioxygen: Oxygen activation versus autoxidation // *Chemical Communications*. — 2014. — Vol. 50, № 4. — P. 412–414.
98. Lesma G., Cattenati C., Pilati T., Sacchetti A., Silvani A. Enantioselective copper-catalyzed cyclopropanation of styrene by means of chiral bispidine ligands // *Tetrahedron Asymmetry*. — 2007. — Vol. 18, № 5. — P. 659–663.
99. Spieler J., Huttenloch O., Waldmann H. Synthesis of chiral amino alcohols embodying the bispidine framework and their application as ligands in enantioselectively catalyzed additions to C=O and C=C groups // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2000. № 3. — P. 391–399.
100. Rossetti A., Landoni S., Meneghetti F., Castellano C., Mori M., Colombo Dugoni G., Sacchetti A. Application of chiral bi- and tetra-dentate bispidine-derived ligands in the copper(II)-catalyzed asymmetric Henry reaction // *New Journal of Chemistry*. Royal Society of Chemistry, — 2018. — Vol. 42, № 14. — P. 12072–12081.
101. Breuning M., Steiner M. Chiral bispidines // *Synthesis*. — 2008. — № 18. — P. 2841–2867.
102. Liu J., Yang Z., Wang Z., Wang F., Chen X., Liu X., Feng X., Su Z., Hu C. Asymmetric direct aldol reaction of functionalized ketones catalyzed by amine organocatalysts based on bispidine // *Journal of the American Chemical Society*. — 2008. — Vol. 130, № 17. — P. 5654–5655.
103. Yang Z., Liu J., Liu X., Wang Z., Feng X., Su Z., Hu C. Highly efficient amine organocatalysts based on bispidine for the asymmetric michael addition of ketones to nitroolefins // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2008. — Vol. 350, № 13. — P. 2001–2006.
104. Li G., Liu M., Zou S., Feng X., Lin L. A bispidine-based chiral amine catalyst for asymmetric Mannich reaction of ketones with isatin ketimines // *Organic Letters*. — 2020. — Vol. 22, № 21. — P. 8708–8713.
105. Li G., Zhang Y., Zeng H., Feng X., Su Z., Lin L. Water enables diastereodivergency in bispidine-based chiral amine-catalyzed asymmetric Mannich reaction of cyclic N-sulfonyl ketimines with ketones // *Chemical Science*. — 2022. — Vol. 13, № 15. — P. 4313–4320.
106. Yamashita Y., Yasukawa T., Yoo W.-J., Kitanosono T., Kobayashi S. Catalytic enantioselective

- aldol reactions // *Chemical Society Reviews*. — 2018. — Vol. 47, № 12. — P. 4388–4480.
107. Rahman M.A., Cellnik T., Ahuja B.B., Li L., Healy A.R. A catalytic enantioselective stereodivergent aldol reaction // *Science Advances*. — 2023. — Vol. 9, № 11. — P. 1–7.
108. Mahrwald R. Diastereoselection in Lewis-acid-mediated aldol additions // *Chemical Reviews*. — 1999. — Vol. 99, № 5. — P. 1095–1120.
109. Matsuo J., Murakami M. The Mukaiyama aldol reaction: 40 years of continuous development // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2013. — Vol. 52, № 35. — P. 9109–9118.
110. Kan S.B.J., Ng K.K.H., Paterson I. The impact of the Mukaiyama aldol reaction in total synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2013. — Vol. 52, № 35. — P. 9097–9108.
111. Dias L.C., Lucca Jr. E.C. de, Ferreira M.A.B., Polo E.C. Metal-catalyzed asymmetric aldol reactions // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. — 2012. — Vol. 23, № 12. — P. 2137–2158.
112. Heravi M.M., Zadsirjan V., Dehghani M., Hosseintash N. Current applications of organocatalysts in asymmetric aldol reactions: An update // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2017. — Vol. 28, № 5. — P. 587–707.
113. List B. Introduction: organocatalysis // *Chemical Reviews*. — 2007. — Vol. 107, № 12. — P. 5413–5415.
114. Bertelsen S., Jørgensen K.A. Organocatalysis—after the gold rush // *Chemical Society Reviews*. — 2009. — Vol. 38, № 8. — P. 2178.
115. Dalko P.I., Moisan L. In the golden age of organocatalysis // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2004. — Vol. 43, № 39. — P. 5138–5175.
116. Hajos Z.G., Parrish D.R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1974. — Vol. 39, № 12. — P. 1615–1621.
117. Eder U., Sauer G., Wiechert R. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1971. — Vol. 10, № 7. — P. 496–497.
118. List B., Lerner R.A., Barbas C.F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions // *Journal of the American Chemical Society*. — 2000. — Vol. 122, № 10. — P. 2395–2396.
119. Notz W., List B. Catalytic asymmetric synthesis of anti-1,2-Diols // *Journal of the American Chemical Society*. — 2000. — Vol. 122, № 30. — P. 7386–7387.
120. Wang P., Li H., Zhao J., Du Z., Da C.-S. Organocatalytic enantioselective cross-aldol reaction of *o*-hydroxyarylketones and trifluoromethyl ketones // *Organic Letters*. — 2017. — Vol. 19, № 10. — P. 2634–2637.
121. Northrup A.B., MacMillan D.W.C. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol

- reactions // *Science*. — 2004. — Vol. 305, № 5691. — P. 1752–1755.
122. Tang Z., Jiang F., Cui X., Gong L., Mi A., Jiang Y., Wu Y. Enantioselective direct aldol reactions catalyzed by L-prolinamide derivatives // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — Vol. 101, № 16. — P. 5755–5760.
123. Chen J.-R., Lu H.-H., Li X.-Y., Cheng L., Wan J., Xiao W.-J. Readily tunable and bifunctional L-prolinamide derivatives: design and application in the direct enantioselective aldol reactions // *Organic Letters*. — 2005. — Vol. 7, № 20. — P. 4543–4545.
124. Secci F., Cadoni E., Fattuoni C., Frongia A., Bruno G., Nicolò F. Enantioselective organocatalyzed functionalization of benzothiophene and thiophenecarbaldehyde derivatives // *Tetrahedron*. — 2012. — Vol. 68, № 24. — P. 4773–4781.
125. Worch C., Bolm C. Use of prolyl sulfonimidamides in solvent-free organocatalytic asymmetric aldol reactions // *Synlett*. — 2009. — Vol. 2009, № 15. — P. 2425–2428.
126. Torii H., Nakadai M., Ishihara K., Saito S., Yamamoto H. Asymmetric direct aldol reaction assisted by water and a proline-derived tetrazole catalyst // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2004. — Vol. 43, № 15. — P. 1983–1986.
127. Mase N., Tanaka F., Barbas C.F. Synthesis of β -hydroxyaldehydes with stereogenic quaternary carbon centers by direct organocatalytic asymmetric aldol reactions // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2004. — Vol. 43, № 18. — P. 2420–2423.
128. Hayashi Y., Itoh T., Aratake S., Ishikawa H. A diarylprolinol in an asymmetric, catalytic, and direct crossed-aldol reaction of acetaldehyde // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2008. — Vol. 47, № 11. — P. 2082–2084.
129. Min T., Fettinger J.C., Franz A.K. Enantiocontrol with a hydrogen-bond directing pyrrolidinylsilanol catalyst // *ACS Catalysis*. — 2012. — Vol. 2, № 8. — P. 1661–1666.
130. Córdova A., Zou W., Ibrahim I., Reyes E., Engqvist M., Liao W. Acyclic amino acid-catalyzed direct asymmetric aldol reactions: alanine, the simplest stereoselective organocatalyst // *Chemical Communications*. — 2005. № 28. — P. 3586.
131. Bassan A., Zou W., Reyes E. The origin of stereoselectivity in primary amino acid catalyzed intermolecular aldol reactions // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2005. — Vol. 44, № 43. — P. 7028–7032.
132. Córdova A., Zou W., Dziedzic P., Ibrahim I., Reyes E. Direct asymmetric intermolecular aldol reactions catalyzed by amino acids and small peptides // *Chemistry – A European Journal*. — 2006. — Vol. 12, № 20. — P. 5383–5397.
133. Ramasastry S.S. V, Zhang H., Tanaka F., Barbas C.F. Direct catalytic asymmetric synthesis of anti-1,2-amino alcohols and syn-1,2-diols through organocatalytic anti-Mannich and syn-aldol reactions // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129, № 2. — P. 288–

- 289.
134. Kano T., Tokuda O., Takai J., Maruoka K. Design of a binaphthyl-based axially chiral amino acid as an organocatalyst for direct asymmetric aldol reactions // *Chemistry – An Asian Journal*. — 2006. — Vol. 1, № 1–2. — P. 210–215.
135. Kano T., Tokuda O., Maruoka K. Synthesis of a biphenyl-based axially chiral amino acid as a highly efficient catalyst for the direct asymmetric aldol reaction // *Tetrahedron Letters*. — 2006. — Vol. 47, № 42. — P. 7423–7426.
136. Kano T., Yamaguchi Y., Maruoka K. A designer axially chiral amino sulfonamide as an efficient organocatalyst for direct asymmetric anti-selective mannich reactions and syn-selective cross-aldol reactions // *Chemistry - A European Journal*. — 2009. — Vol. 15, № 27. — P. 6678–6687.
137. Luo S., Xu H., Li J., Zhang L., Cheng J. A simple primary–tertiary diamine–Brønsted acid catalyst for asymmetric direct aldol reactions of linear aliphatic ketones // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129, № 11. — P. 3074–3075.
138. Zhang Q., Cui X., Zhang L., Luo S., Wang H., Wu Y. Redox tuning of a direct asymmetric aldol reaction // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2015. — Vol. 54, № 17. — P. 5210–5213.
139. Li L., Gou S., Liu F. Highly stereoselective direct aldol reactions catalyzed by a bifunctional chiral diamine // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2014. — Vol. 25, № 2. — P. 193–197.
140. Luo S., Zhou P., Li J., Cheng J. Asymmetric retro- and transfer-aldol reactions catalyzed by a simple chiral primary amine // *Chemistry - A European Journal*. — 2010. — Vol. 16, № 15. — P. 4457–4461.
141. Mangion I.K., Northrup A.B., MacMillan D.W.C. The importance of iminium geometry control in enamine catalysis: identification of a new catalyst architecture for aldehyde-aldehyde couplings // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2004. — Vol. 43, № 48. — P. 6722–6724.
142. Zheng B., Liu Q., Guo C., Wang X., He L. Highly enantioselective direct aldol reaction catalyzed by cinchona derived primary amines // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2007. — Vol. 5, № 18. — P. 2913.
143. Guo Q., Bhanushali M., Zhao C. Quinidine thiourea-catalyzed aldol reaction of unactivated ketones: highly enantioselective synthesis of 3-alkyl-3-hydroxyindolin-2-ones // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2010. — Vol. 49, № 49. — P. 9460–9464.
144. Saidalimu I., Fang X., He X., Liang J., Yang X., Wu F. Highly enantioselective construction of 3-hydroxy oxindoles through a decarboxylative aldol addition of trifluoromethyl α -fluorinated gem -diols to N-benzyl isatins // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2013. — Vol.

- 52, № 21. — P. 5566–5570.
145. Liu H., Wu H., Luo Z., Shen J., Kang G., Liu B., Wan Z., Jiang J. Regioselectivity-reversed asymmetric aldol reaction of 1,3-dicarbonyl compounds // *Chemistry - A European Journal*. — 2012. — Vol. 18, № 38. — P. 11899–11903.
146. Xue M.-X., Guo C., Gong L. Asymmetric synthesis of chiral oxazolines by organocatalytic cyclization of α -aryl isocyanoesters with aldehydes // *Synlett*. — 2009. — Vol. 2009, № 13. — P. 2191–2197.
147. Jiang X., Cao Y., Wang Y., Liu L., Shen F., Wang R. A unique approach to the concise synthesis of highly optically active spirooxazolines and the discovery of a more potent oxindole-type phytoalexin analogue // *Journal of the American Chemical Society*. — 2010. — Vol. 132, № 43. — P. 15328–15333.
148. Chen W., Wu Z., Hu J., Cun L., Zhang X., Yuan W.-C. Organocatalytic direct asymmetric aldol reactions of 3-isothiocyanato oxindoles to ketones: stereocontrolled synthesis of spirooxindoles bearing highly congested contiguous tetrasubstituted stereocenters // *Organic Letters*. — 2011. — Vol. 13, № 9. — P. 2472–2475.
149. Hara N., Nakamura S., Funahashi Y., Shibata N. Organocatalytic enantioselective decarboxylative addition of malonic acids half thioesters to isatins // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2011. — Vol. 353, № 16. — P. 2976–2980.
150. Meninno S., Fuoco T., Tedesco C., Lattanzi A. Straightforward enantioselective access to γ -butyrolactones bearing an all-carbon β -quaternary stereocenter // *Organic Letters*. — 2014. — Vol. 16, № 18. — P. 4746–4749.
151. Ogawa S., Shibata N., Inagaki J., Nakamura S., Toru T., Shiro M. Cinchona-alkaloid-catalyzed enantioselective direct aldol-type reaction of oxindoles with ethyl trifluoropyruvate // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2007. — Vol. 46, № 45. — P. 8666–8669.
152. Pesciaioli F., Righi P., Mazzanti A., Gianelli C., Mancinelli M., Bartoli G., Bencivenni G. Cinchona alkaloid-catalyzed enantioselective direct aldol reaction of N-Boc-oxindoles with polymeric ethyl glyoxylate // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2011. — Vol. 353, № 16. — P. 2953–2959.
153. Misaki T., Takimoto G., Sugimura T. Direct asymmetric aldol reaction of 5H-oxazol-4-ones with aldehydes catalyzed by chiral guanidines // *Journal of the American Chemical Society*. — 2010. — Vol. 132, № 18. — P. 6286–6287.
154. Ooi T., Kameda M., Taniguchi M., Maruoka K. Development of highly diastereo- and enantioselective direct asymmetric aldol reaction of a glycinate Schiff base with aldehydes catalyzed by chiral quaternary ammonium salts // *Journal of the American Chemical Society*. — 2004. — Vol. 126, № 31. — P. 9685–9694.

155. Shirakawa S., Ota K., Terao S.J., Maruoka K. The direct catalytic asymmetric aldol reaction of α -substituted nitroacetates with aqueous formaldehyde under base-free neutral phase-transfer conditions // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2012. — Vol. 10, № 30. — P. 5753.
156. Perlmutter P. *Conjugate addition reactions in organic synthesis*. Oxford: Pergamon, — 1992.
157. Jung M.E. *Comprehensive organic synthesis* // *Comprehensive organic synthesis* / ed. Trost B.M., Fleming I. Oxford: Pergamon, — 1991.
158. Afanasyev O.I., Kliuev F.S., Tsygankov A.A., Nelyubina Y. V., Gutsul E., Novikov V. V., Chusov D. Fluoride additive as a simple tool to qualitatively improve performance of nickel-catalyzed asymmetric Michael addition of malonates to nitroolefins // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2022. — Vol. 87, № 18. — P. 12182–12195.
159. Evans D.A., Mito S., Seidel D. Scope and mechanism of enantioselective Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by nickel(II)-diamine complexes // *Journal of the American Chemical Society*. — 2007. — Vol. 129, № 37. — P. 11583–11592.
160. Buendia M.B., Kegnæs S., Kramer S. A nickel-bisdiamine porous organic polymer as heterogeneous chiral catalyst for asymmetric Michael addition to aliphatic nitroalkenes // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2020. — Vol. 362, № 23. — P. 5506–5512.
161. Tsakos M., Kokotos C.G., Kokotos G. Primary amine-thioureas with improved catalytic properties for “difficult” Michael reactions: efficient organocatalytic syntheses of (S)-baclofen, (R)-baclofen and (S)-phenibut // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2012. — Vol. 354, № 4. — P. 740–746.
162. Nori V., Sinibaldi A., Giorgianni G., Pesciaioli F., Di Donato F., Cocco E., Biancolillo A., Landa A., Carlone A. DoE-driven development of an organocatalytic enantioselective addition of acetaldehyde to nitrostyrenes in water // *Chemistry – A European Journal*. — 2022. — Vol. 28, № 24.
163. Shim J.H., Hong Y., Kim J.H., Kim H.S., Ha D.-C. Organocatalytic asymmetric Michael addition in aqueous media by a hydrogen-bonding catalyst and application for inhibitors of GABAB receptor // *Catalysts*. — 2021. — Vol. 11, № 9. — P. 1134.
164. Hui C., Pu F., Xu J. Metal-catalyzed asymmetric Michael addition in natural product synthesis // *Chemistry - A European Journal*. — 2017. — Vol. 23, № 17. — P. 4023–4036.
165. Kent C.N., Park C., Lindsley C.W. Classics in chemical neuroscience: baclofen // *ACS Chemical Neuroscience*. — 2020. — Vol. 11, № 12. — P. 1740–1755.
166. Lapin I. Phenibut (β -Phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug // *CNS Drug Reviews*. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 471–481.
167. Tyurenkov I.N., Borodkina L.E., Bagmetova V. V., Berestovitskaya V.M., Vasil’eva O.S. Comparison of nootropic and neuroprotective features of aryl-substituted analogs of gamma-

- aminobutyric acid // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2016. — Vol. 160, № 4. — P. 465–469.
168. Silverman R.B. From basic science to blockbuster drug: the discovery of Lyrica // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2008. — Vol. 47, № 19. — P. 3500–3504.
169. Zvejniece L., Zvejniece B., Videja M., Stelfa G., Vavers E., Grinberga S., Svalbe B., Dambrova M. Neuroprotective and anti-inflammatory activity of DAT inhibitor R-phenylpiracetam in experimental models of inflammation in male mice // *Inflammopharmacology*. — 2020. — Vol. 28, № 5. — P. 1283–1292.
170. Zhu J., Mix E., Winblad B. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system // *CNS Drug Reviews*. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 387–398.
171. Wen L., Tang F., Ge C., Wang X., Han Z., Wu J. Practical large-scale preparation of (R)-rolipram using chiral nickel catalyst // *Synthetic Communications*. — 2012. — Vol. 42, № 22. — P. 3288–3295.
172. Hamashima Y., Hotta D., Umebayashi N., Tsuchiya Y., Suzuki T., Sodeoka M. Catalytic enantioselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds via formation of chiral palladium enolate // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2005. — Vol. 347, № 11–13. — P. 1576–1586.
173. Ogawa C., Kizu K., Shimizu H., Takeuchi M., Kobayashi S. Chiral scandium catalysts for enantioselective Michael reactions of β -ketoesters // *Chemistry – An Asian Journal*. — 2006. — Vol. 1, № 1–2. — P. 121–124.
174. Halland N., Velgaard T., Jørgensen K.A. Direct Asymmetric Michael reactions of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and enamines catalyzed by chiral bisoxazoline–copper(II) complexes // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2003. — Vol. 68, № 13. — P. 5067–5074.
175. Gandelman M., Jacobsen E.N. Highly enantioselective catalytic conjugate addition of N-heterocycles to α,β -unsaturated ketones and imides // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2005. — Vol. 44, № 16. — P. 2393–2397.
176. Evans D.A., Seidel D. Ni(II)–Bis[(R,R)-N,N'-dibenzylcyclohexane-1,2-diamine]Br₂ catalyzed enantioselective Michael additions of 1,3-dicarbonyl compounds to conjugated nitroalkenes // *Journal of the American Chemical Society*. — 2005. — Vol. 127, № 28. — P. 9958–9959.
177. Reznikov A.N., Golovin E. V., Klimochkin Y.N. Enantioselective synthesis of γ -aminobutyric acid derivatives by Ni(II)-catalyzed reaction of diethyl malonate with nitroalkenes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2013. — Vol. 49, № 5. — P. 663–668.
178. Nichols P.J., DeMattei J.A., Barnett B.R., LeFur N.A., Chuang T.-H., Piscopio A.D., Koch K. Preparation of pyrrolidine-based PDE4 inhibitors via enantioselective conjugate addition of α -substituted malonates to aromatic nitroalkenes // *Organic Letters*. — 2006. — Vol. 8, № 7. — P.

- 1495–1498.
179. Janka M., He W., Haedicke I.E., Fronczek F.R., Frontier A.J., Eisenberg R. Tandem Nazarov cyclization–Michael addition sequence catalyzed by an Ir(III) complex // *Journal of the American Chemical Society*. — 2006. — Vol. 128, № 16. — P. 5312–5313.
180. Watanabe M., Ikagawa A., Wang H., Murata K., Ikariya T. Catalytic enantioselective Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by well-defined chiral Ru amido complexes // *Journal of the American Chemical Society*. — 2004. — Vol. 126, № 36. — P. 11148–11149.
181. Majima K., Tosaki S., Ohshima T., Shibasaki M. Enantio- and diastereoselective construction of vicinal quaternary and tertiary carbon centers by catalytic Michael reaction of α -substituted β -keto esters to cyclic enones // *Tetrahedron Letters*. — 2005. — Vol. 46, № 32. — P. 5377–5381.
182. Ohshima T., Xu Y., Takita R., Shibasaki M. Enantioselective total synthesis of (–)-strychnine: development of a highly practical catalytic asymmetric carbon–carbon bond formation and domino cyclization // *Tetrahedron*. — 2004. — Vol. 60, № 43. — P. 9569–9588.
183. García-García P., Ladépêche A., Halder R., List B. Catalytic Asymmetric Michael reactions of acetaldehyde // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2008. — Vol. 47, № 25. — P. 4719–4721.
184. Hayashi Y., Itoh T., Ohkubo M., Ishikawa H. Asymmetric Michael reaction of acetaldehyde catalyzed by diphenylprolinol silyl ether // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2008. — Vol. 47, № 25. — P. 4722–4724.
185. Jin H., Kim S.T., Hwang G.-S., Ryu D.H. L-Proline derived bifunctional organocatalysts: enantioselective Michael addition of dithiomalonates to *trans*- β -nitroolefins // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 81, № 8. — P. 3263–3274.
186. Okino T., Hoashi Y., Furukawa T., Xu X., Takemoto Y. Enantio- and diastereoselective Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins catalyzed by a bifunctional thiourea // *Journal of the American Chemical Society*. — 2005. — Vol. 127, № 1. — P. 119–125.
187. Marchetti L.A., Kumawat L.K., Mao N., Stephens J.C., Elmes R.B.P. The versatility of squaramides: from supramolecular chemistry to chemical biology // *Chem*. — 2019. — Vol. 5, № 6. — P. 1398–1485.
188. Li F., Li Y.-Z., Jia Z.-S., Xu M.-H., Tian P., Lin G.-Q. Biscinchona alkaloids as highly efficient bifunctional organocatalysts for the asymmetric conjugate addition of malonates to nitroalkenes at ambient temperature // *Tetrahedron*. — 2011. — Vol. 67, № 52. — P. 10186–10194.
189. List B., Pojarliev P., Martin H.J. Efficient proline-catalyzed Michael additions of unmodified ketones to nitro olefins // *Organic Letters*. — 2001. — Vol. 3, № 16. — P. 2423–2425.

190. Sakthivel K., Notz W., Bui T., Barbas C.F. Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions // *Journal of the American Chemical Society*. — 2001. — Vol. 123, № 22. — P. 5260–5267.
191. Liu J., Yang Z., Liu X., Wang Z., Liu Y., Bai S., Lin L., Feng X. Organocatalyzed highly stereoselective Michael addition of ketones to alkylidene malonates and nitroolefins using chiral primary-secondary diamine catalysts based on bispidine // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2009. — Vol. 7, № 19. — P. 4120.
192. Luzzio F.A. The Henry reaction: recent examples // *Tetrahedron*. — 2001. — Vol. 57, № 6. — P. 915–945.
193. Sasai H., Itoh N., Suzuki T., Shibasaki M. Catalytic asymmetric nitroaldol reaction: an efficient synthesis of (S)-propranolol using the lanthanum binaphthol complex // *Tetrahedron Letters*. — 1993. — Vol. 34, № 5. — P. 855–858.
194. Sasai H., Yamada Y., Suzuki T., Shibasaki M. Syntheses of (S)-(-)-pindolol and [3'-¹³C]- (R)-(-)-pindolol utilizing a lanthanum-lithium-(R)-BINOL ((R)-LLB) catalyzed nitroaldol reaction // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50, № 43. — P. 12313–12318.
195. Suami T., Sasai H., Matsuno K., Suzuki N., Fukuda Y., Sakanaka O. Synthetic approach toward antibiotic tunicamycins — VI total synthesis of tunicamycins // *Tetrahedron Letters*. — 1984. — Vol. 25, № 40. — P. 4533–4536.
196. Heffner R.J., Jiang J., Joullie M.M. Total synthesis of (-)-nummularine F // *Journal of the American Chemical Society*. — 1992. — Vol. 114, № 26. — P. 10181–10189.
197. Evans D.A., Seidel D., Rueping M., Lam H.W., Shaw J.T., Downey C.W. A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry reaction // *Journal of the American Chemical Society*. — 2003. — Vol. 125, № 42. — P. 12692–12693.
198. Scharnagel D., Müller A., Prause F., Eck M., Goller J., Milius W., Breuning M. The first modular route to core-chiral bispidine ligands and their application in enantioselective copper(II)-catalyzed Henry reactions // *Chemistry - A European Journal*. — 2015. — Vol. 21, № 35. — P. 12488–12500.
199. Rossetti A., Landoni S., Meneghetti F., Castellano C., Mori M., Colombo Dugoni G., Sacchetti A. Application of chiral bi- and tetra-dentate bispidine-derived ligands in the copper(II)-catalyzed asymmetric Henry reaction // *New Journal of Chemistry*. — 2018. — Vol. 42, № 14. — P. 12072–12081.
200. Noyori R., Kitamura M. Enantioselective addition of organometallic reagents to carbonyl compounds: chirality transfer, multiplication, and amplification // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1991. — Vol. 30, № 1. — P. 49–69.
201. Bolm C., Schlingloff G., Harms K. Catalyzed enantioselective alkylation of aldehydes //

- Chemische Berichte. — 1992. — Vol. 125, № 5. — P. 1191–1203.
202. Soai K., Niwa S. Enantioselective addition of organozinc reagents to aldehydes // *Chemical Reviews*. — 1992. — Vol. 92, № 5. — P. 833–856.
203. Soai K., Hayasaka T., Ugajin S. Asymmetric synthesis of optically active β -substituted ketones by highly enantioselective catalytic conjugate addition of dialkylzinc reagents to enones using a catalyst system of nickel(II)-chiral ligand–achiral ligand in acetonitrile/toluene // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. — 1989. № 8. — P. 516–517.
204. Bolm C., Ewald M., Felder M. Catalytic enantioselective conjugate addition of dialkylzinc compounds to chalcones // *Chemische Berichte*. — 1992. — Vol. 125, № 5. — P. 1205–1215.
205. de Vries A.H.M., Jansen J.F.G.A., Feringa B.L. Enantioselective conjugate addition of diethylzinc to chalcones catalysed by chiral Ni(II) aminoalcohol complexes // *Tetrahedron*. — 1994. — Vol. 50, № 15. — P. 4479–4491.
206. de Vries A.M., Imbos R., Feringa B.L. (+)-Camphor-derived tri- and tetradentate amino alcohols; synthesis and application as ligands in the nickel catalyzed enantioselective conjugate addition of diethylzinc // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1997. — Vol. 8, № 9. — P. 1467–1473.
207. Kitamura M., Suga S., Kawai K., Noyori R. Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzinc to aldehydes // *Journal of the American Chemical Society*. — 1986. — Vol. 108, № 19. — P. 6071–6072.
208. Huttenloch O., Spieler J., Waldmann H. Chiral bicyclic phosphoramidites—a new class of ligands for asymmetric catalysis // *Chemistry - A European Journal*. — 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 671–675.
209. Arnold L.A., Imbos R., Mandoli A., de Vries A.H.M., Naasz R., Feringa B.L. Enantioselective catalytic conjugate addition of dialkylzinc reagents using copper–phosphoramidite complexes; ligand variation and non-linear effects // *Tetrahedron*. — 2000. — Vol. 56, № 18. — P. 2865–2878.
210. Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H. Combinatorial development of chiral phosphoramidite-ligands for enantioselective conjugate addition reactions // *Chemical Communications*. — 2002. — Vol. 8, № 7. — P. 673–675.
211. Huttenloch O., Laxman E., Waldmann H. Solid-phase development of chiral phosphoramidite ligands for enantioselective conjugate addition reactions // *Chemistry - A European Journal*. — 2002. — Vol. 8, № 20. — P. 4767–4780.
212. Cole B.M., Shimizu K.D., Krueger C.A., Harrity J.P.A., Snapper M.L., Hoveyda A.H. Discovery of chiral catalysts through ligand diversity: Ti-catalyzed enantioselective addition of TMSCN to meso epoxides // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1996. — Vol. 35, № 15. — P. 1668–1671.

-
213. Shimizu K.D., Cole B.M., Krueger C.A., Kuntz K.W., Snapper M.L., Hoveyda A.H. Search for chiral catalysts through ligand diversity: substrate-specific catalysts and ligand screening on solid phase // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1997. — Vol. 36, № 16. — P. 1704–1707.
214. Krueger C.A., Kuntz K.W., Dzierba C.D., Wirschun W.G., Gleason J.D., Snapper M.L., Hoveyda A.H. Ti-catalyzed enantioselective addition of cyanide to imines. a practical synthesis of optically pure α -amino acids // *Journal of the American Chemical Society*. — 1999. — Vol. 121, № 17. — P. 4284–4285.
215. Porter J.R., Wirschun W.G., Kuntz K.W., Snapper M.L., Hoveyda A.H. Ti-catalyzed regio- and enantioselective synthesis of unsaturated α -amino nitriles, amides, and acids. Catalyst identification through screening of parallel libraries // *Journal of the American Chemical Society*. — 2000. — Vol. 122, № 11. — P. 2657–2658.
216. Degrado S.J., Mizutani H., Hoveyda A.H. Modular peptide-based phosphine ligands in asymmetric catalysis: efficient and enantioselective Cu-catalyzed conjugate additions to five-, six-, and seven-membered cyclic enones // *Journal of the American Chemical Society*. — 2001. — Vol. 123, № 4. — P. 755–756.
217. Porter J.R., Traverse J.F., Hoveyda A.H., Snapper M.L. Enantioselective synthesis of arylamines through Zr-catalyzed addition of dialkylzincs to imines. Reaction development by screening of parallel libraries // *Journal of the American Chemical Society*. — 2001. — Vol. 123, № 5. — P. 984–985.
218. Dooley C.T., Houghten R.A. The use of positional scanning synthetic peptide combinatorial libraries for the rapid determination of opioid receptor ligands // *Life Sciences*. — 1993. — Vol. 52, № 18. — P. 1509–1517.
219. Lesma G., Danieli B., Passarella D., Sacchetti A., Silvani A. New solution free and polymer anchored chiral bispidine-based amino alcohols. Synthesis and screening for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2003. — Vol. 14, № 16. — P. 2453–2458.
220. Chiral catalyst immobilization and recycling / ed. De Vos D.E., Vankelecom I.F.J., Jacobs P.A. Wiley, — 2000.
221. Silvani A., Sacchetti A., Passarella D., Danieli B., Lesma G. Chiral amino-amides as solution phase and immobilized ligands for the catalytic asymmetric alkylation of aromatic aldehydes // *Letters in Organic Chemistry*. — 2006. — Vol. 3, № 6. — P. 430–436.
222. Zhang Y., Gao J., Shi N., Zhao J. Synthesis of chiral tridentate ligands embodying the bispidine framework and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Advanced Materials Research*. — 2012. — Vol. 396–398. — P. 1236–1243.

223. Shi M., Wang C.-J. Axially dissymmetric binaphthylidimine chiral Salen-type ligands for catalytic asymmetric addition of diethylzinc to aldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2002. — Vol. 13, № 19. — P. 2161–2166.
224. Cho N.J., Glenn J.S. Materials science approaches in the development of broad-spectrum antiviral therapies // *Nature Materials*. — 2020. — Vol. 19, № 8. — P. 813–816.
225. Owen D.R., Allerton, C. M. N., Anderson, A. S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., Boras, B., Cardin, R. D., Carlo, A., Coffman, K. J., Dantonio, A., Di, L., Eng, H., Ferre, R., Gajiwala, K. S., Gibson, S. A., Greasley, S. E., Hurst, B. L., Kadar, E. P., Kalgutkar, A. S., Lee, J. C., Lee, J., Liu, W., Mason, S. W., Noell, S., Novak, J. J., Obach, R. S., Ogilvie, K., Patel, N. C., Pettersson, M., Rai, D. K., Reese, M. R., Sammons, M. F., Sathish, J. G., Singh, R. S. P., Steppan, C. M., Stewart, A. E., Tuttle, J. B., Updyke, L., Verhoest, P. R., Wei, L., Yang, Q., Zhu, Y. An oral SARS-CoV-2 M-pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19 // *Science*. — 2021. — Vol. 374, № 6575. — P. 1586–1593.
226. Novikov F.N., Stroylov V.S., Svitanko I. V., Nebolsin V.E. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis // *Russian Chemical Reviews*. — 2020. — Vol. 89, № 8. — P. 858–878.
227. Ullrich S., Nitsche C. The SARS-CoV-2 main protease as drug target // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2020. — Vol. 30, № 17. — P. 127377.
228. Jin Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X. X., You, T., Liu, X. X., Yang, X. X., Bai, F., Liu, H., Liu, X. X., Guddat, L. W., Xu, W., Xiao, G., Qin, C., Shi, Z., Jiang, H., Rao, Z., Yang, H. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors // *Nature*. — 2020. — Vol. 582, № 7811. — P. 289–293.
229. Dai W., Zhang, B., Jiang, X.-M., Su, H., Li, J., Zhao, Y., Xie, X., Jin, Z., Peng, J., Liu, F., Li, C., Li, Y., Bai, F., Wang, H., Cheng, X., Cen, X., Hu, S., Yang, X., Wang, J., Liu, X., Xiao, G., Jiang, H., Rao, Z., Zhang, L.-K., Xu, Y., Yang, H., Liu, H. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease // *Science*. — 2020. — Vol. 368, № 6497. — P. 1331–1335.
230. Vuong W., Khan M.B., Fischer C., Arutyunova E., Lamer T., Shields J., Saffran H.A., McKay R.T., van Belkum M.J., Joyce M.A., Young H.S., Tyrrell D.L., Vederas J.C., Lemieux M.J. Feline coronavirus drug inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication // *Nature Communications*. — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 4282.
231. Hoffman R.L., Kania, R. S., Brothers, M. A., Davies, J. F., Ferre, R. A., Gajiwala, K. S., He, M., Hogan, R. J., Kozminski, K., Li, L. Y., Lockner, J. W., Lou, J., Marra, M. T., Mitchell, L. J., Murray, B. W., Nieman, J. A., Noell, S., Planken, S. P., Rowe, T., Ryan, K., Smith, G. J., Solowiej, J. E., Steppan, C. M., Taggart, B. Discovery of ketone-based covalent inhibitors of coronavirus

- 3CL proteases for the potential therapeutic treatment of COVID-19 // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 63, № 21. — P. 12725–12747.
232. Kneller D.W., Galanie S., Phillips G., O'Neill H.M., Coates L., Kovalevsky A. Malleability of the SARS-CoV-2 3CL Mpro active-site cavity facilitates binding of clinical antivirals // *Structure*. — 2020. — Vol. 28, № 12. — P. 1313-1320.e3.
233. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors // *Science*. — 2020. — Vol. 368, № 6489. — P. 409–412.
234. Qiao J., Li, Y.-S., Zeng, R., Liu, F.-L., Luo, R.-H., Huang, C., Wang, Y.-F., Zhang, J., Quan, B., Shen, C., Mao, X., Liu, X., Sun, W., Yang, W., Ni, X., Wang, K., Xu, L., Duan, Z.-L., Zou, Q.-C., Zhang, H.-L., Qu, W., Long, Y.-H.-P., Li, M.-H., Yang, R.-C., Liu, X., You, J., Zhou, Y., Yao, R., Li, W.-P., Liu, J.-M., Chen, P., Liu, Y., Lin, G.-F., Yang, X., Zou, J., Li, L., Hu, Y., Lu, G.-W., Li, W.-M., Wei, Y.-Q., Zheng, Y.-T., Lei, J., Yang, S. SARS-CoV-2 M pro inhibitors with antiviral activity in a transgenic mouse model // *Science*. — 2021. — Vol. 371, № 6536. — P. 1374–1378.
235. Yang K.S., Ma, X. R., Ma, Y., Alugubelli, Y. R., Scott, D. A., Vatansever, E. C., Drelich, A. K., Sankaran, B., Geng, Z. Z., Blankenship, L. R., Ward, H. E., Sheng, Y. J., Hsu, J. C., Kratch, K. C., Zhao, B., Hayatshahi, H. S., Liu, J., Li, P., Fierke, C. A., Tseng, C. K., Xu, S., Liu, W. R. A quick route to multiple highly potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors // *ChemMedChem*. — 2021. — Vol. 16, № 6. — P. 942–948.
236. Günther S.S. Reinke, P. Y. A., Fernández-García, Y., Lieske, J., Lane, T. J., Ginn, H. M., Koua, F. H. M., Ehrt, C., Ewert, W., Oberthuer, D., Yefanov, O., Meier, S., Lorenzen, K., Krichel, B., Kopicki, J.-D., Gelisio, L., Brehm, W., Dunkel, I., Seychell, B., Gieseler, H., Norton-Baker, B., Escudero-Pérez, B., Domaracky, M., Saouane, S., Tolstikova, A., White, T. A., Hänle, A., Groessler, M., Fleckenstein, H., Trost, F., Galchenkova, M., Gevorkov, Y., Li, C., Awel, S., Peck, A., Barthelmess, M., Schlünzen, F., Lourdu Xavier, P., Werner, N., Andaleeb, H., Ullah, N., Falke, S., Srinivasan, V., França, B. A., Schwinzer, M., Brognaro, H., Rogers, C., Melo, D., Zaitseva-Doyle, J. J., Knoska, J., Peña-Murillo, G. E., Mashhour, A. R., Hennicke, V., Fischer, P., Hakanpää, J., Meyer, J., Gribbon, P., Ellinger, B., Kuzikov, M., Wolf, M., Beccari, A. R., Bourenkov, G., von Stetten, D., Pompidor, G., Bento, I., Panneerselvam, S., Karpics, I., Schneider, T. R., Garcia-Alai, M. M., Niebling, S., Günther, C., Schmidt, C., Schubert, R., Han, H., Boger, J., Monteiro, D. C. F., Zhang, L., Sun, X., Pletzer-Zelgert, J., Wollenhaupt, J., Feiler, C. G., Weiss, M. S., Schulz, E.-C., Mehrabi, P., Karničar, K., Usenik, A., Loboda, J., Tidow, H., Chari, A., Hilgenfeld, R., Utrecht, C., Cox, R., Zaliani, A., Beck, T., Rarey, M., Günther, S. S., Turk, D., Hinrichs, W., Chapman, H. N., Pearson, A. R., Betzel, C., Meents, A. X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease // *Science*. — 2021. — Vol. 372, № 6542. — P. 642–

- 646.
237. Zhang C.-H., Stone E.A., Deshmukh M., Ippolito J.A., Ghahremanpour M.M., Tirado-Rives J., Spasov K.A., Zhang S., Takeo Y., Kudalkar S.N., Liang Z., Isaacs F., Lindenbach B., Miller S.J., Anderson K.S., Jorgensen W.L. Potent noncovalent inhibitors of the main protease of SARS-CoV-2 from molecular sculpting of the drug perampanel guided by free energy perturbation calculations // *ACS Central Science*. — 2021. — Vol. 7, № 3. — P. 467–475.
238. Lockbaum G.J., Reyes A.C., Lee J.M., Tilwawala R., Nalivaika E.A., Ali A., Kurt Yilmaz N., Thompson P.R., Schiffer C.A. Crystal Structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with the non-covalent inhibitor ML188 // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13, № 2. — P. 174.
239. Liang J., Karagiannis C., Pitsillou E., Darmawan K.K., Ng K., Hung A., Karagiannis T.C. Site mapping and small molecule blind docking reveal a possible target site on the SARS-CoV-2 main protease dimer interface // *Computational Biology and Chemistry*. — 2020. — Vol. 89. — P. 107372.
240. Gentile D., Patamia V., Scala A., Sciortino M.T., Piperno A., Rescifina A. Putative Inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from a library of marine natural products: a virtual screening and molecular modeling study // *Marine Drugs*. — 2020. — Vol. 18, № 4. — P. 225.
241. Joshi T., Joshi T., Sharma P., Mathpal S., Pundir H., Bhatt V., Chandra S. In silico screening of natural compounds against COVID-19 by targeting Mpro and ACE2 using molecular docking // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2020. — Vol. 24, № 8. — P. 4529–4536.
242. Kandeel M., Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease // *Life Sciences*. — 2020. — Vol. 251. — P. 117627.
243. Wang J. Fast identification of possible drug treatment of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study // *Journal of Chemical Information and Modeling*. — 2020. — Vol. 60, № 6. — P. 3277–3286.
244. Ton A., Gentile F., Hsing M., Ban F., Cherkasov A. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds // *Molecular Informatics*. — 2020. — Vol. 39, № 8. — P. 2000028.
245. Medved'ko A., Dalinger A., Nuriev V., Semashko V., Filatov A., Ezhov A., Churakov A., Howard J., Shiryaev A., Baranchikov A., Ivanov V., Vatsadze S. Supramolecular organogels based on N-benzyl, N'-acylbispidinols // *Nanomaterials*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 89.
246. 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. — Vol.

- 13, № 1. — P. 140–147.
247. Anson B., Mesecar A. X-ray structure of SARS-CoV-2 main protease bound to Boceprevir at 1.45 Å [Электронный ресурс]. — 2020. сайт. — URL: https://www wwptdb.org/pdb?id=pdb_00006wnp.
248. Rathnayake A.D., Zheng J., Kim Y., Perera K.D., Mackin S., Meyerholz D.K., Kashipathy M.M., Battaile K.P., Lovell S., Perlman S., Groutas W.C., Chang K.O. 3C-like protease inhibitors block coronavirus replication in vitro and improve survival in MERS-CoV-infected mice // *Science Translational Medicine*. — 2020. — Vol. 12, № 557.
249. Costanzi E., Demitri N., Giabbai B., Storici P. Crystal structure of myricetin covalently bound to the main protease (3CLpro/Mpro) of SARS-CoV-2 [Электронный ресурс]. — 2020. сайт. — URL: https://www wwptdb.org/pdb?id=pdb_00007b3e.
250. Costanzi E., Demitri N., Giabbai B., Storici P. Crystal structure of MG-132 covalently bound to the main protease (3CLpro/Mpro) of SARS-CoV-2 [Электронный ресурс]. — 2020. сайт. — URL: https://www wwptdb.org/pdb?id=pdb_00007be7.
251. Tan K., Maltseva N.I., Welk L.F., Jedrzejczak R.P., Joachimiak A. The crystal structure of SARS-CoV-2 Main Protease in complex with masitinib [Электронный ресурс]. — 2020. сайт. — URL: https://www wwptdb.org/pdb?id=pdb_00007ju7.
252. Kovalevsky A., Kneller D.W., Coates L. Room-temperature X-ray structure of SARS-CoV-2 main protease (3CL Mpro) in complex with a non-covalent inhibitor Mcule-5948770040 [Электронный ресурс]. — 2021. сайт. — URL: https://www wwptdb.org/pdb?id=pdb_00007ltj.
253. Vatsadze S.Z., Shulga D.A., Loginova Y.D., Vatsadze I.A., Wang L., Yu H., Kudryavtsev K. V. Computer modeling of ferrocene-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as serine protease inhibitors // *Mendeleev Communications*. — 2016. — Vol. 26, № 3. — P. 212–213.
254. Medved'ko A. V., Egorova B. V., Komarova A.A., Rakhimov R.D., Krut'ko D.P., Kalmykov S.N., Vatsadze S.Z. Copper–bispidine complexes: synthesis and complex stability study // *ACS Omega*. — 2016. — Vol. 1, № 5. — P. 854–867.
255. Vatsadze S.Z. Semashko, V. S., Manaenkova, M. A., Krut'ko, D. P., Nuriev, V. N., Rakhimov, R. D., Davlyatshin, D. I., Churakov, A. V., Howard, J. A. K. K., Maksimov, A. L., Li, W., Yu, H., Krut'ko, D. P., Nuriev, V. N., Rakhimov, R. D., Davlyatshin, D. I., Churakov, A. V., Howard, J. A. K. K., Maksimov, A. L., Li, W., Yu, H. New supramolecular synthons based on 3d transition metal complexes with bidentate bispidines: synthesis and structural, spectroscopic, and electrochemical studies // *Russian Chemical Bulletin*. — 2014. — Vol. 63, № 4. — P. 895–911.
256. Dalinger A.I., Medved'ko A. V., Balalaeva A.I., Vatsadze I.A., Dalinger I.L., Vatsadze S.Z. Synthesis of novel azides and triazoles on the basis of 1H-pyrazole-3(5)-carboxylic acids //

- Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2020. — Vol. 56, № 2. — P. 180–191.
257. Tensmeyer L.G., Ainsworth C. Proton magnetic resonance studies of pyrazoles // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1966. — Vol. 31, № 6. — P. 1878–1883.
258. Aghazadeh Tabrizi M., Baraldi P.G., Baraldi S., Ruggiero E., De Stefano L., Rizzolio F., Di Cesare Mannelli L., Ghelardini C., Chicca A., Lapillo M., Gertsch J., Manera C., Macchia M., Martinelli A., Granchi C., Minutolo F., Tuccinardi T. Discovery of 1,5-diphenylpyrazole-3-carboxamide derivatives as potent, reversible, and selective monoacylglycerol lipase (MAGL) inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 61, № 3. — P. 1340–1354.
259. Pinna G.A., Pirisi M.A., Mussinu J.-M., Murineddu G., Loriga G., Pau A., Grella G.E. Chromophore-modified bis-benzo[g]indole carboxamides: synthesis and antiproliferative activity of bis-benzo[g]indazole-3-carboxamides and related dimers // *Il Farmaco*. — 2003. — Vol. 58, № 9. — P. 749–763.
260. Zimmerman S.S., Khatri A., Garnier-Amblard E.C., Mullasseril P., Kurtkaya N.L., Gyoneva S., Hansen K.B., Traynelis S.F., Liotta D.C. Design, synthesis, and structure–activity relationship of a novel series of GluN2C-selective potentiators // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 57, № 6. — P. 2334–2356.
261. Ma C., Hu Y., Townsend J.A., Lagarias P.I., Marty M.T., Kolocouris A., Wang J. Ebselen, Disulfiram, Carmofur, PX-12, Tideglusib, and Shikonin are nonspecific promiscuous SARS-CoV-2 main protease inhibitors // *ACS Pharmacology & Translational Science*. — 2020. — Vol. 3, № 6. — P. 1265–1277.
262. Clemente C.M., Freiberger M.I., Ravetti S., Beltramo D.M., Garro A.G. An in silico analysis of Ibuprofen enantiomers in high concentrations of sodium chloride with SARS-CoV-2 main protease // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. — 2022. — Vol. 40, № 12. — P. 5653–5664.
263. Jin Z., Zhao, Y., Sun, Y., Zhang, B., Wang, H., Wu, Y., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Du, X., Duan, Y., Yu, J., Yang, X., Yang, X., Yang, K., Liu, X., Guddat, L. W., Xiao, G., Zhang, L., Yang, H., Rao, Z. Structural basis for the inhibition of SARS-CoV-2 main protease by antineoplastic drug carmofur // *Nature Structural and Molecular Biology*. — 2020. — Vol. 27, № 6. — P. 529–532.
264. Palyulin V.A., Emets S. V., A. Chertkov V., Kasper C., Schneider H. Conformational switching of 3,7-diacyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes by metal binding and by solvent changes // *European Journal of Organic Chemistry*. — 1999. — Vol. 1999, № 12. — P. 3479–3482.
265. Wang Z., Islam M.J., Vukotic V.N., Revington M.J. Conformational Study of N, N'-diacyl bispidines and dioxo bis-bispidines: planar chirality and molecular switching // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2016. — Vol. 81, № 7. — P. 2981–2986.
266. Churakov A. V, Medved'ko A. V, Prihodchenko P. V, Krut'ko D.P., Vatsadze S.Z. First

- example of peroxosolvate of iodine-containing organic molecule // *Mendeleev Communications*. — 2021. — Vol. 31, № 3. — P. 352–355.
267. Cox C., Lectka T. Synthetic catalysis of amide isomerization // *Accounts of Chemical Research*. — 2000. — Vol. 33, № 12. — P. 849–858.
268. Stein R.L. Mechanism of enzymatic and nonenzymatic prolyl cis-trans isomerization // *Advances in Protein Chemistry*. — 1993. — Vol. 44. — P. 1–24.
269. Wiberg K.B., Rablen P.R., Rush D.J., Keith T.A. Amides. 3. Experimental and Theoretical Studies of the Effect of the Medium on the Rotational Barriers for N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide // *Journal of the American Chemical Society*. — 1995. — Vol. 117, № 15. — P. 4261–4270.
270. Petter R.C., Rao S.J. Carbon-nitrogen bond rotational barriers in ferrocenecarboxamides // *The Journal of Organic Chemistry*. — 1991. — Vol. 56, № 8. — P. 2932–2934.
271. Drakenberg T., Dahlqvist K.I., Forsen S. Barrier to internal rotation in amides. IV. N,N-Dimethylamides. Substituent and solvent effects // *The Journal of Physical Chemistry*. — 1972. — Vol. 76, № 15. — P. 2178–2183.
272. Bisz E., Piontek A., Dziuk B., Szostak R., Szostak M. Barriers to rotation in ortho-substituted tertiary aromatic amides: effect of chloro-substitution on resonance and distortion // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2018. — Vol. 83, № 6. — P. 3159–3163.
273. da Silva C.O., Mennucci B., Vreven T. Combining microsolvation and polarizable continuum studies: new insights in the rotation mechanism of amides in water // *The Journal of Physical Chemistry A*. — 2003. — Vol. 107, № 34. — P. 6630–6637.
274. Levinger S., Sharabi-Ronen Y., Mainfeld A., Albeck A. Structural and spatial considerations in the N, N'-diacyl- and bis(alkoxycarbonyl)bispidinone series // *The Journal of Organic Chemistry*. — 2008. — Vol. 73, № 19. — P. 7793–7796.
275. Sharma S., Gopalakrishna M.V.S., Venugopalan P., Suresh C.H., Haridas V. Stackabilization: self-assembling bispidinophanes // *Tetrahedron*. — 2015. — Vol. 71, № 43. — P. 8302–8306.
276. Comba P., Pritzkow H., Schiek W. A very rigid bis-bispidine tetraazamacrocycle and its unusual copper(II) complex // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2001. — Vol. 40, № 13. — P. 2465–2468.
277. Krut'ko D.P., Medved'ko A. V., Lyssenko K.A., Churakov A. V., **Dalinger A.I.**, Kalinin M.A., Gudovanny A.O., Ponomarev K.Y., Suslov E. V., Vatsadze S.Z. Bispidine platform as a tool for studying amide configuration stability // *Molecules*. — 2022. — Vol. 27, № 2. — P. 430.
278. Cui H., Goddard R., Pörschke K.R. Degradation of dichloromethane by bispidine // *Journal of Physical Organic Chemistry*. — 2012. — Vol. 25, № 10. — P. 814–827.
279. Левина О.И., Потехин К.А., Куркутова Е.Н., Стручков Ю.Н., Баскин И.И., Палюлин В.А.,

- Зефи́ров Н.С. Кристаллическая и молекулярная структура 3,7-диацетил-1,5-дифенил-3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан-9-она // Доклады Академии Наук СССР. — 1985. — Т. 281, № 6. — С. 1367–1370.
280. The quantum theory of atoms in molecules / ed. Matta C.F., Boyd R.J. Wiley, — 2007.
281. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // Chemical Physics Letters. — 1998. — Vol. 285, № 3–4. — P. 170–173.
282. Ananyev I. V., Karnoukhova V.A., Dmitrienko A.O., Lyssenko K.A. Toward a rigorous definition of a strength of any interaction between Bader's atomic basins // The Journal of Physical Chemistry A. — 2017. — Vol. 121, № 23. — P. 4517–4522.
283. Vatsadze S.Z., Tyurin V.S., Zatsman A.I., Manaenkova M.A., Semashko V.S., Krut'ko D.P., Zyk N. V., Churakov A. V., Kuz'mina L.G. New stereoselective intramolecular redox reaction in the system of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2006. — Vol. 42, № 8. — P. 1225–1231.
284. Bagheri O., Dehghani H., Afrooz M. Pyridine derivatives; new efficient additives in bromide/tribromide electrolyte for dye sensitized solar cells // RSC Advances. — 2015. — Vol. 5, № 105. — P. 86191–86198.
285. Yang C., Teixeira A.R., Shi Y., Born S.C., Lin H., Li Song Y., Martin B., Schenkel B., Peer Lachegurabi M., Jensen K.F. Catalytic hydrogenation of N -4-nitrophenyl nicotinamide in a micro-packed bed reactor // Green Chemistry. — 2018. — Vol. 20, № 4. — P. 886–893.
286. Drayman N., DeMarco, J. K., Jones, K. A., Azizi, S.-A., Froggatt, H. M., Tan, K., Maltseva, N. I., Chen, S., Nicolaescu, V., Dvorkin, S., Furlong, K., Kathayat, R. S., Firpo, M. R., Mastrodomenico, V., Bruce, E. A., Schmidt, M. M., Jedrzejczak, R., Muñoz-Alía, M. Á., Schuster, B., Nair, V., Han, K., O'Brien, A., Tomatsidou, A., Meyer, B., Vignuzzi, M., Missiakas, D., Botten, J. W., Brooke, C. B., Lee, H., Baker, S. C., Mounce, B. C., Heaton, N. S., Severson, W. E., Palmer, K. E., Dickinson, B. C., Joachimiak, A., Randall, G., Tay, S. Masitinib is a broad coronavirus 3CL inhibitor that blocks replication of SARS-CoV-2 // Science. — 2021. — Vol. 373, № 6557. — P. 931–936.
287. Clyde A. Galanie, S., Kneller, D. W., Ma, H., Babuji, Y., Blaiszik, B., Brace, A., Brettin, T., Chard, K., Chard, R., Coates, L., Foster, I., Hauner, D., Kertesz, V., Kumar, N., Lee, H., Li, Z., Merzky, A., Schmidt, J. G., Tan, L., Titov, M., Trifan, A., Turilli, M., Van Dam, H., Chennubhotla, S. C., Jha, S., Kovalevsky, A., Ramanathan, A., Head, M. S., Stevens, R. High-throughput virtual screening and validation of a SARS-CoV-2 main protease noncovalent inhibitor // Journal of Chemical Information and Modeling. — 2022. — Vol. 62, № 1. — P. 116–128.
288. Heffner R.J., Jiang J., Joullié M.M. Total synthesis of (–)-nummularine F // Journal of the American Chemical Society. — 1992. — Vol. 114, № 26. — P. 10181–10189.

-
289. Comba P., Kerscher M., Schiek W. Bispidine coordination chemistry // *Progress in Inorganic Chemistry*. — 2007. — P. 613–704.
290. Liu X., Dong S., Lin L., Feng X. Chiral amino acids-derived catalysts and ligands // *Chinese Journal of Chemistry*. — 2018. — Vol. 36, № 9. — P. 791–797.
291. Szakonyi Z., Hetényi A., Fülöp F. Synthesis and application of monoterpene-based chiral aminodiols // *Tetrahedron*. — 2008. — Vol. 64, № 6. — P. 1034–1039.
292. Szakonyi Z., Balázs Á., Martinek T.A., Fülöp F. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by γ -amino alcohols derived from (+)- and (-)- α -pinene // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2006. — Vol. 17, № 2. — P. 199–204.
293. Dvornikova I.A., Buravlev E. V., Frolova L.L., Nelyubina Y. V., Chukicheva I.Y., Kuchin A. V. Synthesis of 1,2-diamine ligands based on natural monoterpenoids // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2011. — Vol. 47, № 8. — P. 1130–1138.
294. Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A. V. Terpene ligands in the coordination chemistry: synthesis of metal complexes, stereochemistry, catalytic properties and biological activity // *Russian Chemical Reviews*. — 2019. — Vol. 88, № 10. — P. 979–1012.
295. Dvornikova I.A., Frolova L.L., Kuchin A. V., Beletskaya I.P. Synthesis of new enantiomeric 1,2-diamines containing a myrtenyl fragment // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2007. — Vol. 43, № 3. — P. 352–358.
296. Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D. V., Salakhutdinov N.F., To A.G. Synthesis of new chiral schiff bases from (+)-3-carene and their use in asymmetric oxidation of sulfides catalyzed by metal complexes // *Russian Journal of Organic Chemistry*. — 2009. — Vol. 45, № 6. — P. 815–824.
297. Koneva E.A., Volcho K.P., Korchagina D. V., Komarova N.I., Kochnev A.I., Salakhutdinov N.F., Tolstikov A.G. New chiral Schiff bases derived from (+)- and (-)- α -pinenes in the metal complex catalyzed asymmetric oxidation of sulfides // *Russian Chemical Bulletin*. — 2008. — Vol. 57, № 1. — P. 108–117.
298. 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. — Vol. 56, № 11. — P. 1969–1981.
299. Ponomarev K.Y., Morozova E.A., Suslov E. V., Korchagina D. V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Synthesis and analgesic activity of 5,7- and 6-substituted diazaadamantanes containing monoterpene moieties // *Chemistry of Natural Compounds*. — 2017. — Vol. 53, № 6. — P. 1131–1136.

300. Kuznetsov A.I., Basargin E.B., Ba M.K., Moskovkin A.S., Miroshnichenko I. V., Botnikov M.Y. Heteroadamantanes and their derivatives. 7. Synthesis and mass-spectrometric study of functional derivatives of 5-mono- and 5,7-disubstituted 1,3-diazaadamantanes // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1989. — Vol. 25, № 5. — P. 541–547.
301. Akgun B., Hall D.G. Fast and tight boronate formation for click bioorthogonal conjugation // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2016. — Vol. 55, № 12. — P. 3909–3913.
302. Buchecker R., Marti U., Eugster C.H. Synthese und Circular dichroismus optisch aktiver Carotinoidmodelle // *Helvetica Chimica Acta*. — 1982. — Vol. 65, № 3. — P. 896–912.
303. Khomenko T.M., Zarubaev V. V, Orshanskaya I.R., Kadyrova R.A., Sannikova V.A., Korchagina D. V, Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. Anti-influenza activity of monoterpene-containing substituted coumarins // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2017. — Vol. 27, № 13. — P. 2920–2925.
304. Kotlyarova A.A., Ponomarev K.Y., Morozova E.A., Korchagina D. V., Suslov E. V., Pavlova A.V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. 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.
305. Maheswaran H., Prasanth K.L., Krishna G.G., Ravikumar K., Sridhar B., Kantam M.L. Enantioselective nitroaldol (Henry) reaction using copper(II) complexes of (-)-sparteine // *Chemical Communications*. — 2006. № 39. — P. 4066–4068.
306. Berardi M.J., Shih W.M., Harrison S.C., Chou J.J. Mitochondrial uncoupling protein 2 structure determined by NMR molecular fragment searching // *Nature*. — 2011. — Vol. 476, № 7358. — P. 109–113.
307. Almeida R.M., Turano P., Moura I., Moura J.J.G., Pauleta S.R. Superoxide reductase: different interaction modes with its two redox partners // *ChemBioChem*. — 2013. — Vol. 14, № 14. — P. 1858–1866.
308. 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. — Vol. 26, № 24. — P. 7539.
309. Kamal A., Shaik A.B., Polepalli S., Santosh R.V., Bharath K.G., Gupta S., Rama Krishna K.V.S., Nagabhushana A., Mishra R.K., Jain N. Pyrazole–oxadiazole conjugates: synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization // *Organic & Biomolecular Chemistry*. — 2014. — Vol. 12, № 40. — P. 7993–8007.
310. Lee Y.-M., Chung G., Kwon M.-A., Choi S.-N. (-)-Sparteine copper(II) diacetate // *Acta*

- Crystallographica Section C Crystal Structure Communications. — 2000. — Vol. 56, № 1. — P. 67–68.
311. Jasiewicz B., Warzajtis B., Rychlewska U. From four to five and six coordinated sparteine and α -isosparteine mononuclear Cu(II) complexes through the carboxylate donors // *Polyhedron*. — 2011. — Vol. 30, № 10. — P. 1703–1709.
312. Childers L.S., Folting K., Merritt L.L., Streib W.E. (-)- β -Isosparteine copper(II) chloride // *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. — 1975. — Vol. 31, № 3. — P. 924–925.
313. Vatsadze S.Z., Bel'skii V.K., Sosonyuk S.E., Zyk N. V., Zefirov N.S. Synthesis and spectra of copper(II) chloride and copper(II) bromide complexes of bispidines. Molecular and crystal structure of copper chloride complexes of 1,5-diphenyl-3,7-di(2-cyanoethyl)-9-bispidone and copper bromide complexes of 1,5-diphenyl-3,7-diallyl-9-bispidone // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 1997. — Vol. 33, № 3. — P. 300–309.
314. Larionov V.A., Yashkina L. V., Medvedev M.G., Smol'yakov A.F., Peregudov A.S., Pavlov A.A., Eremin D.B., Savel'yeva T.F., Maleev V.I., Belokon Y.N. Henry reaction revisited. Crucial role of water in an asymmetric Henry reaction catalyzed by chiral NNO-type copper(II) complexes // *Inorganic Chemistry*. — 2019. — Vol. 58, № 16. — P. 11051–11065.
315. Knochel P., Singer R.D. Preparation and reactions of polyfunctional organozinc reagents in organic synthesis // *Chemical Reviews*. — 1993. — Vol. 93, № 6. — P. 2117–2188.
316. Pu L., Yu H.-B. Catalytic asymmetric organozinc additions to carbonyl compounds // *Chemical Reviews*. — 2001. — Vol. 101, № 3. — P. 757–824.
317. Hursthouse M.B., Motevalli M., O'Brien P., Walsh J.R., Jones A.C. X-Ray crystal structure of a triazine adduct of dimethylzinc: an important precursor for the deposition of II/VI materials // *Journal of Materials Chemistry*. — 1991. — Vol. 1, № 1. — P. 139.
318. Hof R.P., Poelert M.A., Peper N.C.M.W., Kellogg R.M. Sulfur derivatives of ephedra alkaloids; new and highly efficient chiral catalysts. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1994. — Vol. 5, № 1. — P. 31–34.
319. Schmidt B., Seebach D. Catalytic and stoichiometric enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes using a novel chiral spiroitanate // *Angewandte Chemie International Edition in English*. — 1991. — Vol. 30, № 1. — P. 99–101.
320. Asami M., Inoue S. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by (S)-2-(N, N-disubstituted aminomethyl)pyrrolidine // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. — 1997. — Vol. 70, № 7. — P. 1687–1690.
321. Antipin I.S., Alfimov, M. V., Arslanov, V. V., Burilov, V. A., Vatsadze, S. Z., Voloshin, Y. Z., Volcho, K. P., Gorbachuk, V. V., Gorbunova, Y. G., Gromov, S. P., Dudkin, S. V., Zaitsev, S. Y.,

- Zakharova, L. Y., Ziganshin, M. A., Zolotukhina, A. V., Kalinina, M. A., Karakhanov, E. A., Kashapov, R. R., Koifman, O. I., Konovalov, A. I., Korenev, V. S., Maksimov, A. L., Mamardashvili, N. Z., Mamardashvili, G. M., Martynov, A. G., Mustafina, A. R., Nugmanov, R. I., Ovsyannikov, A. S., Padnya, P. L., Potapov, A. S., Selektor, S. L., Sokolov, M. N., Solovieva, S. E., Stoikov, I. I., Stuzhin, P. A., Suslov, E. V., Ushakov, E. N., Fedin, V. P., Fedorenko, S. V., Fedorova, O. A., Fedorov, Y. V., Chvalun, S. N., Tsivadze, A. Y., Shtykov, S. N., Shurpik, D. N., Shcherbina, M. A., Yakimova, L. S. Functional supramolecular systems: design and applications // *Russian Chemical Reviews*. — 2021. — Vol. 90, № 8. — P. 895–1107.
322. Noyori R., Suga S., Kawai K., Okada S., Kitamura M. Enantioselective alkylation of carbonyl compounds. From stoichiometric to catalytic asymmetric induction // *Pure and Applied Chemistry*. — 1988. — Vol. 60, № 11. — P. 1597–1606.
323. Chelucci G., Soccolini F. Diastereoisomeric pure 2-(1-hydroxyalkyl)pyridines as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1992. — Vol. 3, № 10. — P. 1235–1238.
324. Csillag K., Németh L., Martinek T.A., Szakonyi Z., Fülöp F. Stereoselective synthesis of pinane-type tridentate aminodiols and their application in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2012. — Vol. 23, № 2. — P. 144–150.
325. Szakonyi Z., Csillag K., Fülöp F. Stereoselective synthesis of carane-based aminodiols as chiral ligands for the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 2011. — Vol. 22, № 9. — P. 1021–1027.
326. Kang S.-Y., Baek J., Kang K.-H., Lee J.-A., Park Y.-S. L-Alanine-derived chiral ligands for asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes // *Bulletin of the Korean Chemical Society*. — 2012. — Vol. 33, № 9. — P. 3125–3128.
327. Prasad K.R., Revu O. 2-Pyridylsulfonamides as effective catalysts in the asymmetric alkylation of aldehydes with diethylzinc // *Tetrahedron*. — 2013. — Vol. 69, № 39. — P. 8422–8428.
328. Vatsadze S.Z., Medved'ko A. V., Bodunov A.A., Lyssenko K.A. Bispidine-based bis-azoles as a new family of supramolecular receptors: the theoretical approach // *Mendeleev Communications*. — 2020. — Vol. 30, № 3. — P. 344–346.
329. Jansen J.F.G.A., Feringa B.L. Catalytic enantioselective conjugate addition of diethylzinc using NiII-DAIB complexes. // *Tetrahedron: Asymmetry*. — 1992. — Vol. 3, № 5. — P. 581–582.
330. Majeed N.N., Porte A.L. Action of red light on solid (+)-10-bromo-2-chloro-2-nitrosocamphane: (i) nuclear and electron paramagnetic resonance studies; (ii) reaction products; (iii) solid-state photolysis reaction mechanisms // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*. — 1987. № 8. — P. 1139.

-
331. Braslau R., Kuhn H., Burrill L.C., Lanham K., Stenland C.J. Synthesis of several novel optically active nitroxyl radicals // *Tetrahedron Letters*. — 1996. — Vol. 37, № 44. — P. 7933–7936.
332. Arnold L.A., Naasz R., Minnaard A.J., Feringa B.L. Catalytic enantioselective synthesis of prostaglandin E1 methyl ester using a tandem 1,4-addition-aldol reaction to a cyclopenten-3,5-dione monoacetal // *Journal of the American Chemical Society*. — 2001. — Vol. 123, № 24. — P. 5841–5842.
333. Alexakis A., Bäckvall J.E., Krause N., Pàmies O., Diéguez M. Enantioselective copper-catalyzed conjugate addition and allylic substitution reactions // *Chemical Reviews*. — 2008. — Vol. 108, № 8. — P. 2796–2823.
334. Cesati, de Armas J., Hoveyda A.H. Enantioselective total synthesis of erogorgiaene: applications of asymmetric Cu-catalyzed conjugate additions of alkylzincs to acyclic enones // *Journal of the American Chemical Society*. — 2004. — Vol. 126, № 1. — P. 96–101.
335. Born K., Comba P., Ferrari R., Lawrance G.A., Wadepohl H. Stability constants: a new twist in transition metal bispidine chemistry // *Inorganic Chemistry*. — 2007. — Vol. 46, № 2. — P. 458–464.
336. Roy A., Saha D., Mandal P.S., Mukherjee A., Talukdar P. pH-Gated chloride transport by a triazine-based tripodal semicage // *Chemistry - A European Journal*. — 2017. — Vol. 23, № 6. — P. 1241–1247.
337. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Zybkina A. V., Mordvinova E.D., Shcherbakova N.S., Zaykovskaya A. V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O. V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 207. — P. 112726.