

МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА, ОРДЕНА ОКТЯБРЬСКОЙ РЕВОЛЮЦИИ И  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
УНИВЕРСИТЕТ имени М. В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

На правах рукописи  
УДК 541.63

**ВЕРЕМЕЕВА**  
**Полина Николаевна**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АМФИФИЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ  
3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
в.н.с., к.х.н. В. А. Палюлин

МОСКВА – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	4
2. Обзор литературы	5
2.1. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонаны в современной научной литературе	5
2.2. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	7
2.2.1. Синтез незамещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	8
2.2.2. Синтез замещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	8
2.2.2.1. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов из 4-пиперидонов	8
2.2.2.2. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов на основе конденсации кетонов, имеющих $\alpha, \alpha'$ -активированные метиленовые группы, с альдегидами и первичными аминами	11
2.2.3. Синтез 1,3-диазаадамантанов, как исходных соединений для синтеза 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	14
2.2.4. Реакции раскрытия цикла 1,3-диазаадамантанов, приводящие к производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	17
2.3. Реакции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и их производных	18
2.3.1. Реакции по карбонильной группе	18
2.3.2. Реакции по свободным NH-группам	19
2.4. Комплексообразующие свойства 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и их производных	20
2.5. Конформационный анализ 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	21
2.5.1. Производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, существующие предпочтительно в конформации кресло-кресло	23
2.5.2. Производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, существующие предпочтительно в конформации кресло-ванна	26
2.6. Способы доставки лекарственных веществ к биологическим мишеням	30
2.7. Липосомы	33
2.7.1. Липосомы как модель биологической мембраны	33
2.7.2. Липосомы как системы направленной доставки лекарственных средств	35
2.7.3. Использование липосом в косметологии и охране окружающей среды	38
3. Обсуждение результатов	40
3.1. Синтез новых амфифильных соединений на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана	43
3.1.1. Синтез 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов	45
3.1.2. Синтез производных 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она	49
3.1.3. Синтез 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	53

3.1.4. Синтез 1,5-диметил-3,7-дипентадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола	59
3.2. Исследование влияния амфифильных соединений на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана на липосомальную мембрану	60
3.2.1. Определение размера и электрофоретической подвижности липосом, модифицированных производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана	61
3.3. Исследование проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами	66
3.4. Исследование проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами	73
3.5. Исследование проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном и 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олом	79
3.6. Исследование проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами	80
4. Экспериментальная часть	84
4.1. Синтез исходных соединений	84
4.2. Синтез 3,7-диацилпроизводных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она	92
4.3. Синтез 3,7-диалкилпроизводных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она	97
4.4. Синтез 3,7-диалкилпроизводных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов	100
4.5. Формирование модифицированных липосом и изучение их проницаемости при различных рН	103
5. Выводы	108
6. Список литературы	109

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Исследования в области систем адресной доставки лекарств – быстро развивающееся направление во всем мире. Липосомальные системы доставки позволяют улучшить фармакокинетические и фармакодинамические профили терапевтической полезной нагрузки и обеспечивают более низкую системную токсичность лекарств по сравнению со свободным препаратом. Для повышения терапевтического воздействия инкапсулированного биологически активного вещества (БАВ) поверхность липосом модифицируют так, чтобы вытекание БАВ происходило в области его целевой доставки.

Одной из успешных стратегий обеспечения контролируемого увеличения проницаемости липосом является встраивание в липидный бислой амфифильных соединений, способных изменять конформацию под действием внешних факторов (рН, комплексообразование) и тем самым вызывать изменения в структуре бислоя, образование в нем пор и, в конечном счете, его разрушение. Нами предложены в качестве перспективных соединений для модификации липосом производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

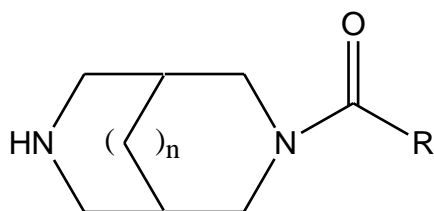
Целью настоящей работы являлся синтез липидоподобных амфифильных соединений на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, способных встраиваться в липосомальную мембрану, претерпевать конформационные перестройки при добавлении водного раствора соли двухвалентной меди и протонировании, тем самым повышая проницаемость липидного бислоя, что обеспечивает управляемое выделение веществ, находящихся во внутреннем объеме липосом.

Таким образом, представленное исследование является актуальным как в плане практического применения – создания прототипов средств адресной доставки лекарственных веществ, так и в плане фундаментальных исследований, поскольку липосомы представляют собой модель для изучения клеточной мембраны, и исследование управляемых процессов, происходящих в липидном бислое, вызывает повышенный интерес.

## 2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 2.1. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонаны в современной научной литературе

В современной научной литературе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны (биспидины) и их производные занимают весьма заметное место. Благодаря уникальным химическим свойствам этот класс соединений находит в последнее время широкое практическое применение, приведем лишь несколько примеров. Так, в работе [1] производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов рассматриваются в качестве положительных модуляторов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов nAChRs, так как являются их селективными агонистами. Авторами проводилось компьютерное моделирование для большой выборки соединений, содержащих бицикло[3.3.1]нонановый каркас, среди которых стоит отметить соединения **1а-в**, показавшие высокие значения  $EC_{50}$ . Биологические исследования на крысах подтвердили улучшение памяти при введении данных соединений.



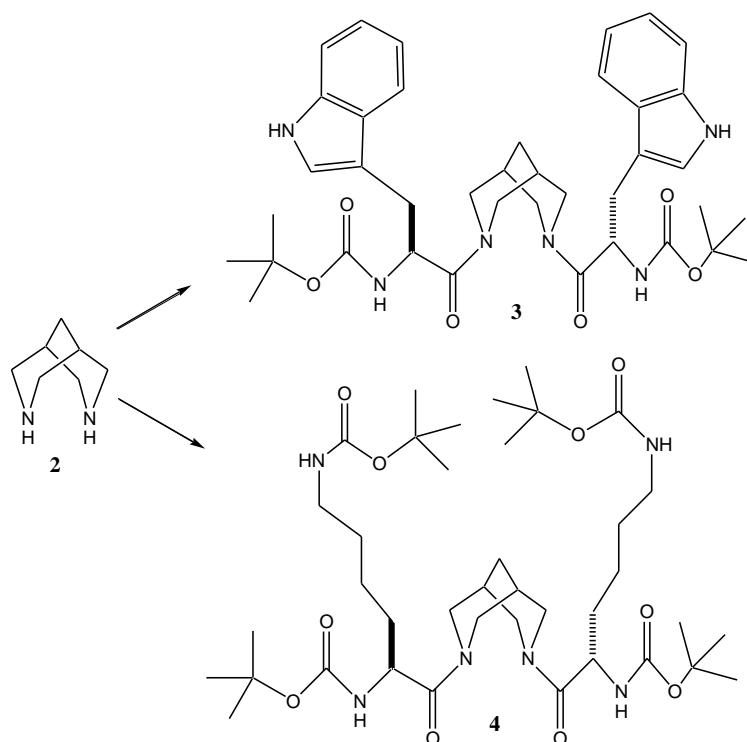
**1а-в**

1а:  $n=0$ ,  $R=Et$ , 1б:  $n=1$ ,  $R=Me$ , 1в:  $n=1$ ,  $R=Et$

Жесткость каркаса, необходимые геометрические параметры и строгая ориентация заместителей при атомах азота в параллельных плоскостях у 3,7-диацил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов сделали эти соединения эффективными положительными модуляторами также AMPA-рецепторов, что позволило разрабатывать на их основе средства для лечения нейродегенеративных расстройств [2].

В работе [3] 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан использовался как каркас при разработке эффективных противовирусных средств. Были синтезированы производные биспидина, сопряженные с аминокислотами, и показано, что введение аминокислот с гидрофобными заместителями приводит к проявлению антивирусной активности по отношению к вирусу японского энцефалита JEV. Полученные результаты обеспечат новую платформу для создания эффективных

ингибиторов JEV и, возможно, других флавивирусов. Биспидиновый каркас был выбран из-за жесткости и высокой гидрофобности молекулы, что делает возможным взаимодействие с гидрофобными полостями оболоченных вирусных белков. Авторы полагали, что биспидиновый каркас как спейсер способен придавать аминокислотным остаткам строгую геометрическую направленность, что должно приводить к заданным взаимодействиям с белком по аналогии со структурами, рассмотренными в статье [4]. Биологические эксперименты были проведены для соединений **3**, **4**, синтезированных из 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **2**, и показано, что 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны с аминокислотными заместителями могут служить молекулярным каркасом для разработки эффективных препаратов против вирусов энцефалита.



Олигодерные комплексы переходных металлов, способные к получению фотоиндуцированной энергии или переносу электрона, привлекают большой интерес. Благодаря таким фотофизическим свойствам, как долгое возбужденное состояние и высокие квантовые выходы люминесценции, многие из подобных исследований посвящены системам, содержащим комплекс Ru(II) - полипиридиловый фрагмент как светочувствительный компонент, и поэтому изучение фундаментальных внутримолекулярных процессов переноса энергии с

комплексов Ru(II) привлекло значительное внимание. Центральная проблема в этой области заключается в поиске металлических комплексов с высокой стабильностью по отношению к фоторазложению и высокой реакционной способностью. В работе [5] были синтезированы биядерные комплексы Ru(II)-Fe(II) и Ru(II)-Cu(II) с биспидиновыми лигандами; электрохимические и фотофизические исследования показывают, что бипиридин-замещенные гетеробиядерные комплексы  $[(\text{бипиридин})_2\text{-Ru}(\mu\text{-L}_3)\text{Cu}(\text{NCCCH}_3)](\text{PF}_6)_4$  на основе биспидина проявляют высокую фотокаталитическую активность в реакции азиридирования стирола.

Биспидины нашли также широкое применение в качестве лигандов для комплексообразования с катионами ряда металлов Fe (II), Cu (II) и др. [6,7,8] и множество других применений.

## 2.2. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

Большинство методов синтеза 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов (тривиальное название — биспидины) **5** можно разделить на 5 основных групп (схема 1).

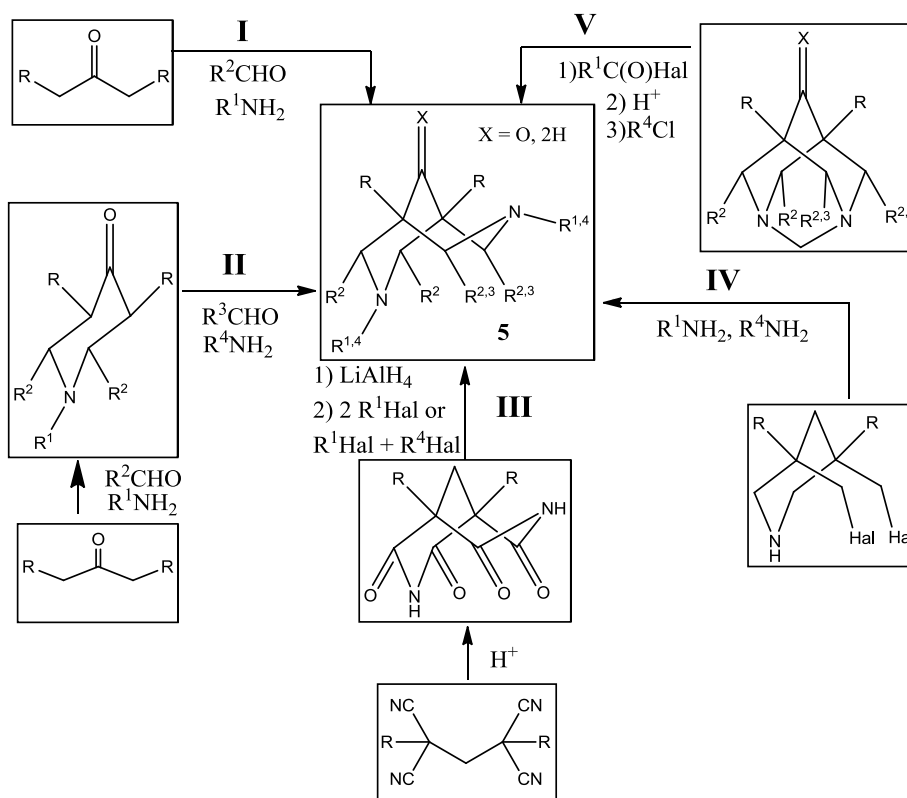


Схема 1. Методы синтеза 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов.

**I** — синтез биспидинов по реакции Манниха из карбонильных соединений и алифатических аминов;

**II** — синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов из 4-пиперидонов;

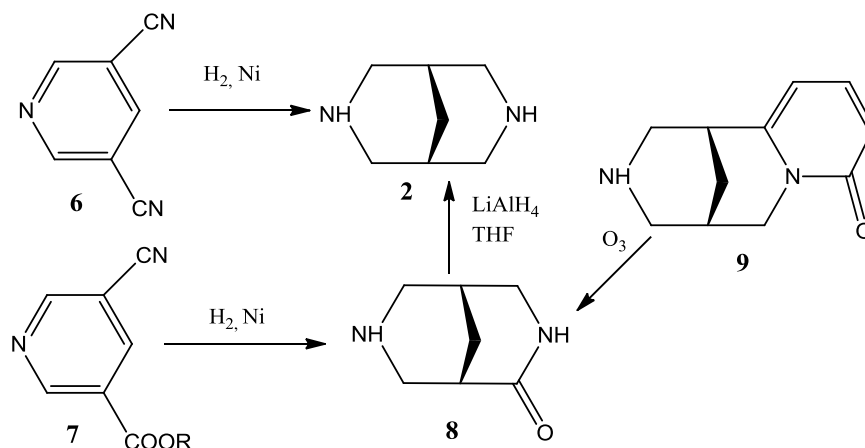
**III** — кислотный гидролиз производных нитрилов карбоновых кислот, восстановление и, в некоторых случаях, алкилирование (или ацилирование с последующим восстановлением) полученных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов;

**IV** — циклизация 3,5-бифункциональных производных пиперидина;

**V** — раскрытие цикла 1,3-диазаадамантанов.

### 2.2.1. Синтез незамещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

Впервые синтез незамещенного биспидина **2** был проведен Больманом с коллегами путем каталитического гидрирования 3,5-дицианопиридина **6** на никеле Ренея под давлением. Биспидин **2** был выделен и охарактеризован в виде дипикрата [9]. Мононитрил **7** в этих же условиях легко превращался в оксобиспидин **8**, который при восстановлении  $\text{LiAlH}_4$  образует биспидин **2** [10]. Авторы [11] получили озонированием цитизина **9** 2-оксобиспидин **8**, который далее был восстановлен в биспидин **2**.



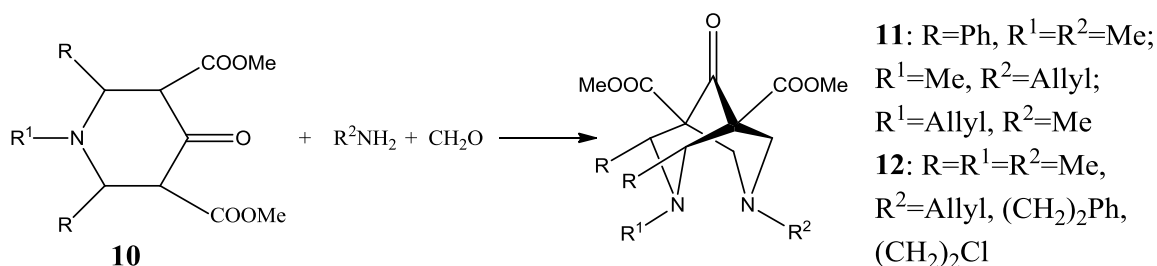
### 2.2.2. Синтез замещенных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

#### 2.2.2.1. Синтез 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов из 4-пиперидонов

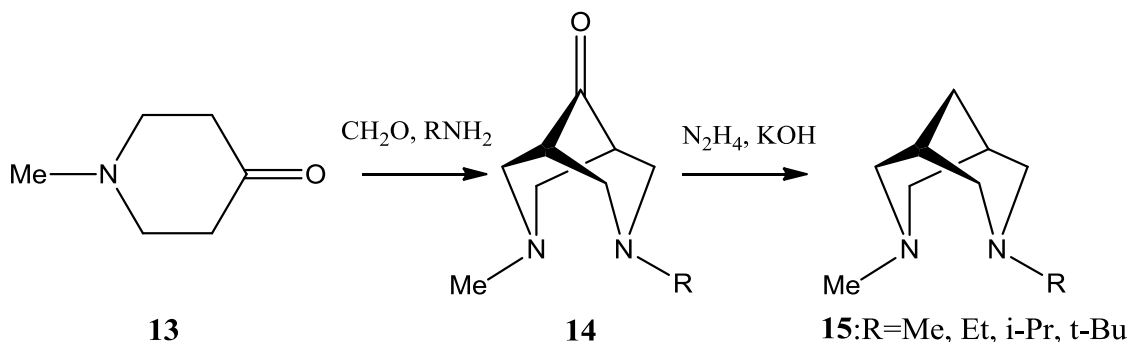
Замещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны впервые были получены Маннихом из 4-пиперидонов. Исследуя взаимодействие диметилового эфира 2,6-дизамещенной-4-пиперидон-3,5-дикарбоновой кислоты **10** с метиламином и



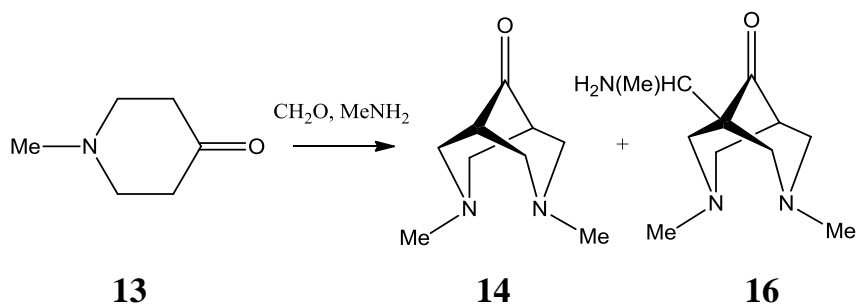
формальдегидом, Манних с коллегами осуществили синтез диметилowych эфиров 3,7-диалкил-2,4-дифенил- и 3,7-диалкил-2,4-диметил-9-оксобиспидин-1,5-дикарбоновых кислот **11**, **12** [12,13]:



В 1967 г. Дуглас и Ратлифф [14] решили использовать 1-метил-4-пиперидон **13** в конденсации Манниха. Взаимодействием соединения **13** с формальдегидом и алкиламинами они синтезировали ряд 3-метил-7-алкил-9-оксобиспидинов **14**:

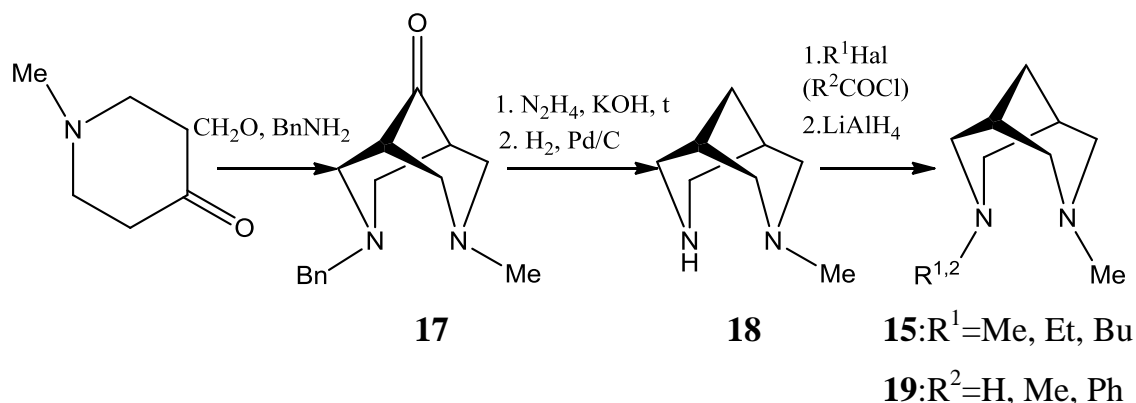


Выход целевого продукта **14** составлял 45-55%. Кето-группа оксобиспидина **14** была успешно восстановлена в метиленовую по Кижнеру-Вольфу в модификации Хуан-Минлона с образованием 3-метил-7-алкилбиспидинов **15**. В работе [15] эта реакция изучена более подробно и было показано, что для 3,5-незамещенных 4-пиперидонов параллельно с биспидином **14** (R=Me) образуется значительное количество побочного продукта **16**, подобную смесь продуктов разделяли реакцией с о-нитрофенилсульфенилхлоридом:

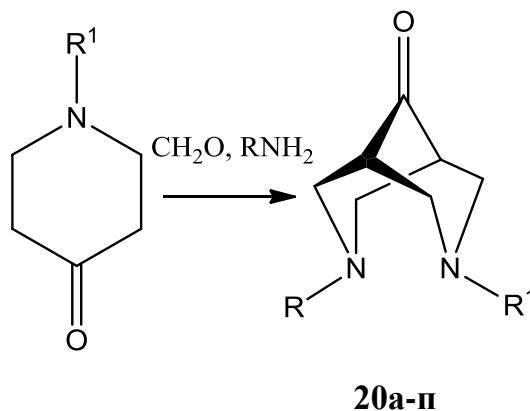


В работе [16] использовали бензиламин в качестве амина, что привело к уменьшению времени реакции и увеличению выхода основного продукта.


Соответствующие 3-алкилбиспидины **18** были получены с количественным выходом восстановлением соединений **17** [16], далее алкилированием или ацилированием были получены несимметричные 3,7-диалкилбиспидины **15**, **19**:



За последние 40 лет из пиперидонов-4 было получено большое количество симметричных и несимметричных 3,7-диалкилбиспидинов **20а-п**, представляющих интерес как антиаритмические средства и как комплексообразующие соединения [17-28]:

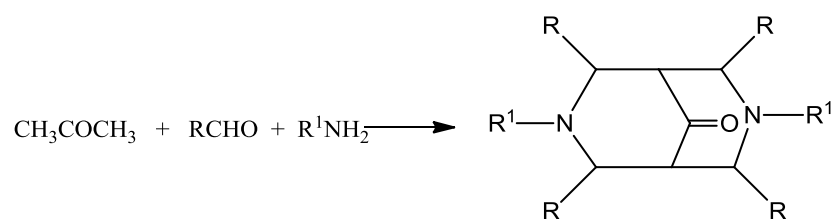


	<i>R</i>	<i>R</i> <sup>1</sup>	<i>Литература</i>
20а	i-Pr	i-Pr	[17]
20б	i-Pr	Bn	[17, 22, 23, 26]
20в	i-Pr	4-(NO <sub>2</sub> )Benzoyl, 4-(NH <sub>2</sub> )Benzoyl, 4-(F)Benzoyl	[17, 25]
20г		Benzoyl, Bn, 4-(Cl)Benzoyl	[17]
20д	Bn	Bn	[18, 19]
20е	Me	n-Hexyl, Bn	[18]
20ж	i-Pr	Ph-ethyl	[18]
20з	Bn	4-(CH <sub>3</sub> O)Bn, 3-(CH <sub>3</sub> O)Bn, 4-	[20]

		(NO <sub>2</sub> )Bn, 4-(CH <sub>3</sub> )Bn, 3-(OH)Bn, 4-(Cl)Bn	
20и	Me	CHPh <sub>2</sub>	[21]
20к		Bn	[22, 25]
20л	-CH <sub>2</sub> -2-Py	-CH <sub>2</sub> -2-Py	[23]
20м	Me	CH(Me)Ph	[24]
20н	CH(Me)Ph	CH(Me)Ph	[24]
20о	Bn	4-(NO <sub>2</sub> )Benzoyl, 4-(NH <sub>2</sub> )Benzoyl, 4-(F)Benzoyl, 4-(Cl)Benzoyl, 2- (CH <sub>3</sub> O)Benzoyl, 4-(CH <sub>3</sub> )Benzoyl, 4-(CN)Benzoyl, 4-(CH <sub>3</sub> O)Benzoyl, 3-(NH <sub>2</sub> )Benzoyl	[26, 27]
20п	i-Pr	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> -3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	[28]

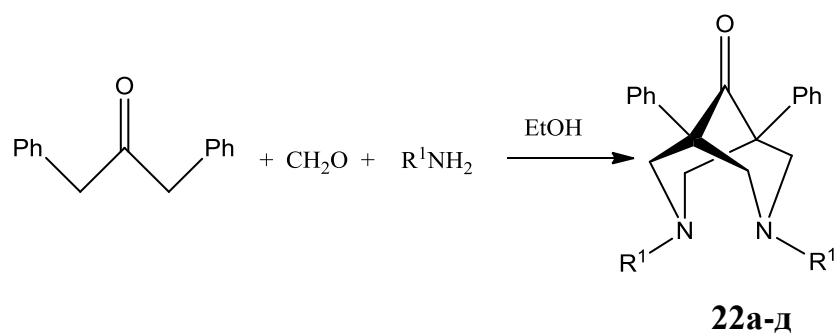
2.2.2.2. Синтез 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов на основе конденсации кетонов, имеющих  $\alpha, \alpha'$ -активированные метиленовые группы, с альдегидами и первичными аминами

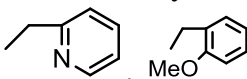
Общим методом получения N,N'-ди (алкил, бензил) биспидинов **21** является реакция Манниха [29] - конденсация кетонов с  $\alpha, \alpha'$ -активированными метиленовыми группами с алифатическими, ароматическими альдегидами и первичными аминами:



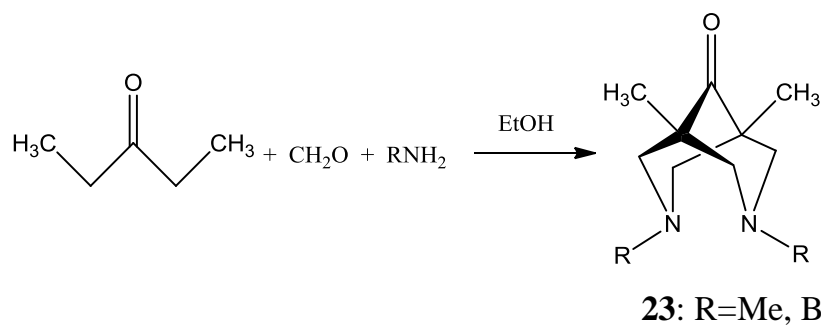
**21:** R=Alk, Ar, Hetaryl;  
R<sup>1</sup>=Bn, Alk, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH

При взаимодействии различных аминов с параформом и дибензилкетонем с хорошими выходами были получены 3,7-дизамещенные-1,5-дифенил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-оны **22а-д**, проявляющие антиаритмические свойства, (активность их уменьшается с ростом длины цепи заместителей при атомах N), однако соединения **22а-д** являются токсичными [30-35]:

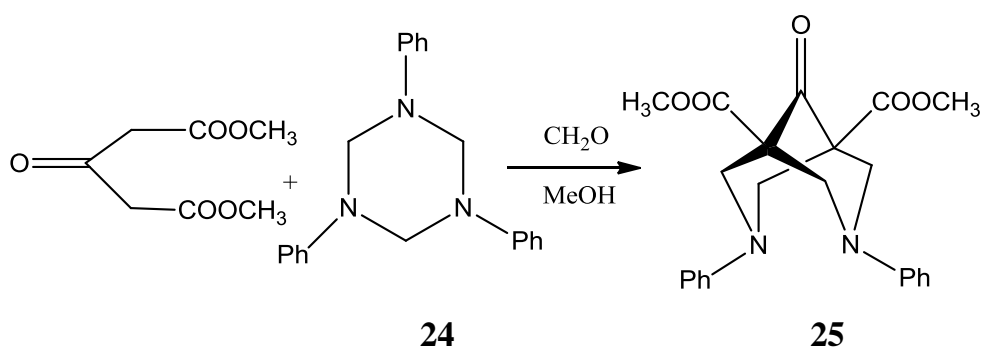


	$R^I$	Литература
22а	Me, n-Pr, CH <sub>2</sub> Ph, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	[30]
22б	Me, <i>tert</i> -Bu	[31, 32]
22в	CH(Me)Ph	[33]
22г	Me, CH <sub>2</sub> Ph, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH, CH(Ph) <sub>2</sub> , allyl, 	[34]
22д	CH(Me)CH(Ph)(OH), CH <sub>2</sub> Ph	[35]

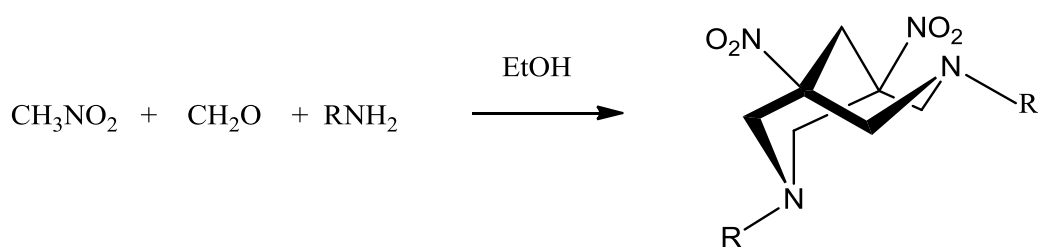
В работах [34-37] использовали в качестве метиленовой компоненты диэтилкетон для получения 3,7-диалкил-1,5-диметил-9-оксобиспидинов **23**:



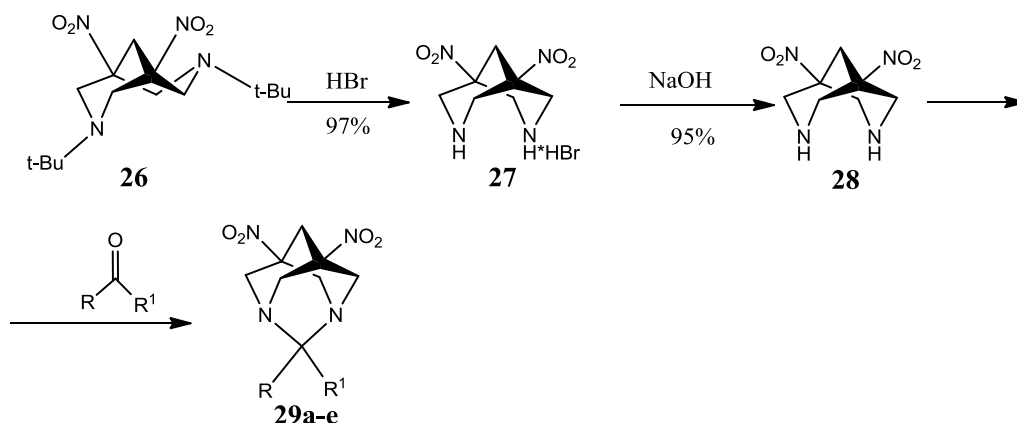
В работе [38] впервые была опробована конденсация кетонов с триметилентриаминами **24**, которые получали с количественными выходами при взаимодействии формальдегида и соответствующих алкиламинов при 0°C. Нагревание диметилового эфира ацетондикарбоновой кислоты с трифенилтриаминами в присутствии формальдегида в метаноле легко приводило к образованию 3,7-диалкил-(фенил)-9-оксобиспидинов **25**:



Использование нитрометана в качестве метиленовой компоненты в реакциях конденсации Манниха приводит к *N,N'*-диалкилзамещенным 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанам **26** [39, 40]:

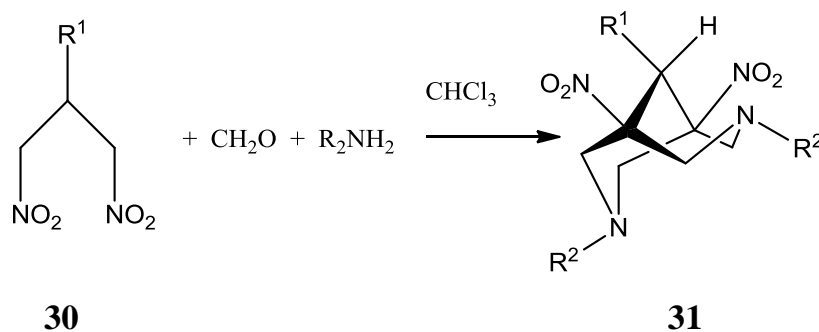


Получаемый таким способом 1,5-динитро-3,7-ди-*tert*-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **26** использовался в работе [41] для синтеза 2,2-дизамещенных 1,5-динитро-1,3-диазаадамантанов. Предложенная схема включала в себя отщепление *tert*-бутильных заместителей соединения **26** под действием бромоводородной кислоты, дальнейшее получение свободного 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **28** и последующую циклизацию его с различными кетонами с образованием соединений **29a-e**:



	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Выход, %</i>
29а	H	H	95
29б	Me	Me	83
29в	Me	Et	92
29г	Et	Et	64
29д	Ph	H	71
29е	NO <sub>2</sub> Ph	H	70

В более современных работах для синтеза 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов предложено использовать 1,3-динитропропаны **30**, так как это способствует существенному повышению выхода целевого соединения и уменьшению количества побочных продуктов [42,43]:



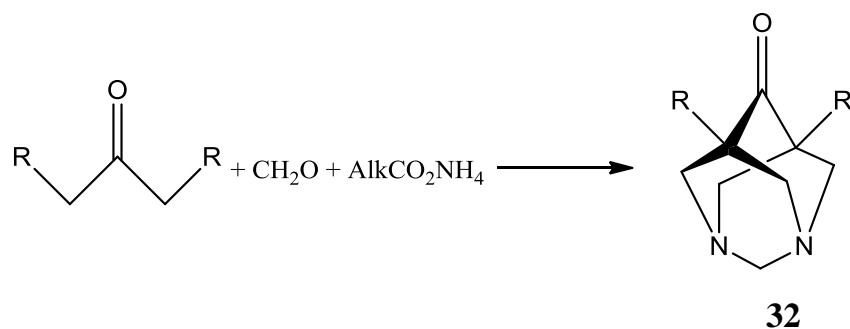
Кроме того, в работе [43] проанализировано влияние строения исходных соединений и условий реакции на строение и выход продуктов. Существенным фактором, влияющим на выход целевого 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **31**, является строение амина: при использовании метиламина выходы соответствующих диазабицикло[3.3.1]нонанов достигают 60-70%, в то время как для моноэтаноламина и бензиламина составляют всего лишь 10-20%.

### 2.2.3. Синтез 1,3-диазаадамантанов, как исходных соединений для синтеза 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

В связи с тем, что для синтеза 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов широко используются 1,3-диазаадамантаны, рассмотрим методы их синтеза. По синтезу и свойствам гетероадамантанов, и, в частности, 1,3-диазаадамантанов, опубликованы обзоры [44,45]. Впервые такие соединения получила группа Больмана [9], затем

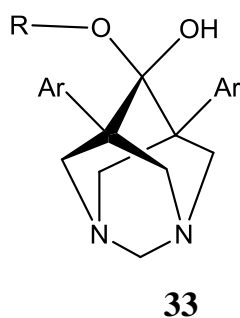
группы Штеттера [46] и Галиновского [47] путем реакции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с формальдегидом.

Более удобным методом синтеза производных 1,3-диазаадамантана общей формулы **32** является аминотетраметилирование соединений с двумя активными метиленовыми группами, формальдегидом (или альдегидами) и аммониевыми солями слабых кислот [30]:



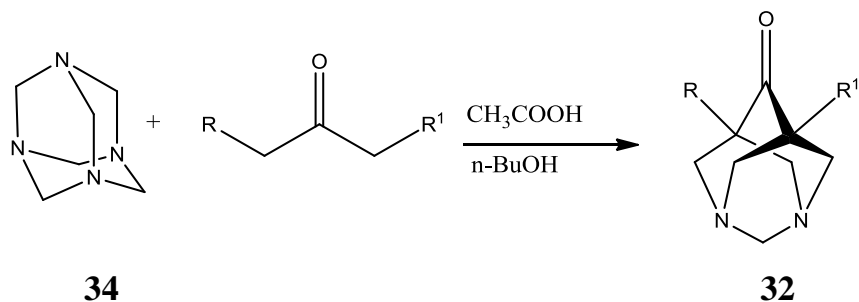
В зависимости от заместителя в исходном кетоне условия проведения реакции конденсации варьировались. В случае фенил- и фенилтиозамещенных кетонов реакцию проводили в спирте при кипячении в течение 4-10 часов, конденсацию кетонов с фенилсульфонильными группами проводили в диэтиленгликоле. В случае эфиров ацетондикарбоновой кислоты при кипячении в спирте выход целевого продукта составлял всего 5-6%, в то же время конденсация в водной среде при выдерживании смеси исходных реагентов в течение длительного времени при 20-22°C позволяет увеличить выход до 17%.

Нужно отметить, что при реакции дибензилкетона с параформом и формиатом аммония в среде различных спиртов (ROH) наряду с 5,7-дифенил-1,3-диазаадамантан-6-оном было получено с выходом около 20% и соединение **33** [48]:



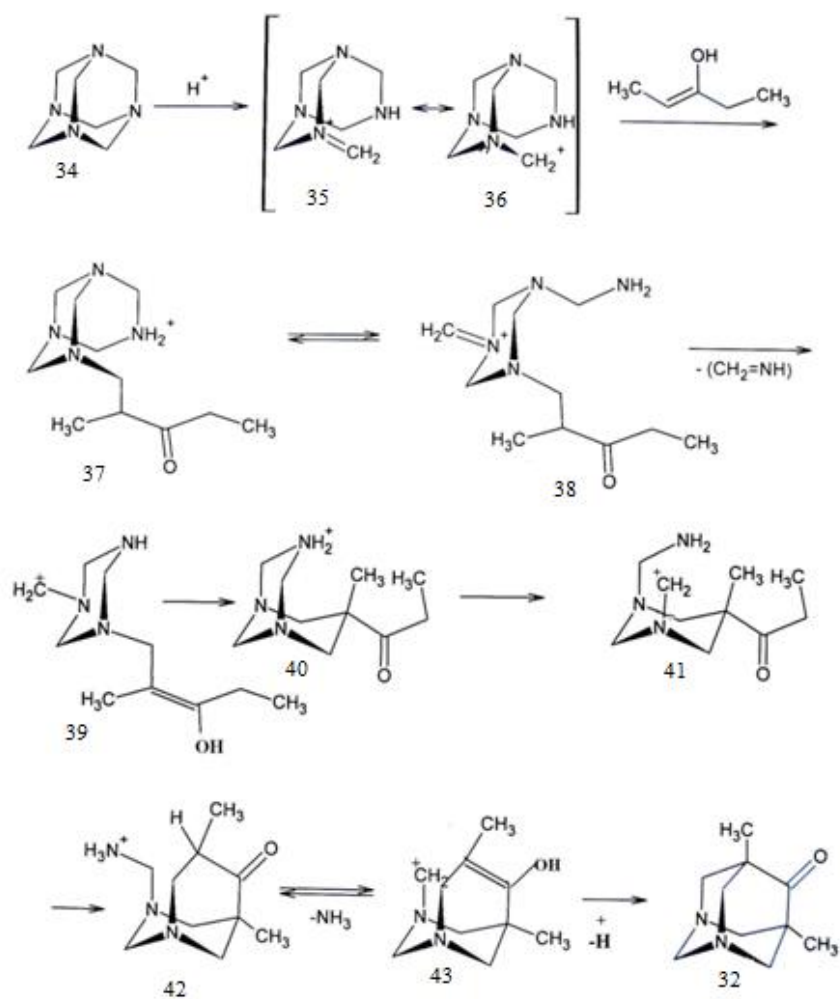
Впервые в работах [49, 50] для получения 6-оксо-1,3-диазаадамантанов **32** из кетонов было предложено в качестве аминотетраметилирующего агента вместо смеси параформа и ацетата аммония использовать гексаметилентетрамин (уротропин) **34**.

При кипячении смеси кетона с уротропином в среде ледяной уксусной кислоты в н-бутаноле происходит бурная экзотермическая реакция, приводящая к образованию 5,7-диалкил-6-оксо-1,3-диазаадамантанов **32** (R=Alk,Ph):



<b>R</b>	Me	Et	n-Pr	i-Pr	Me	Me	Ph	Ph
<b>R<sup>1</sup></b>	Me	Et	n-Pr	i-Pr	H	n-Pr	Ph	H

Возможная схема их образования представляется авторами работы [50,51] нижеследующим образом:





Реакция начинается с протонирования уротропина **34** и раскрытия его циклической структуры, далее происходит присоединение образовавшейся электрофильной частицы **36** к енольной форме кетона с последующим отщеплением метиленимина и образованием интермедиата **39**. Затем происходит повторная электрофильная внутримолекулярная атака по енолу с образованием кетона **42**, далее следует отщепление аммиака и еще одно внутримолекулярное присоединение к енолу. Последняя электрофильная атака приводит к образованию 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **32**.

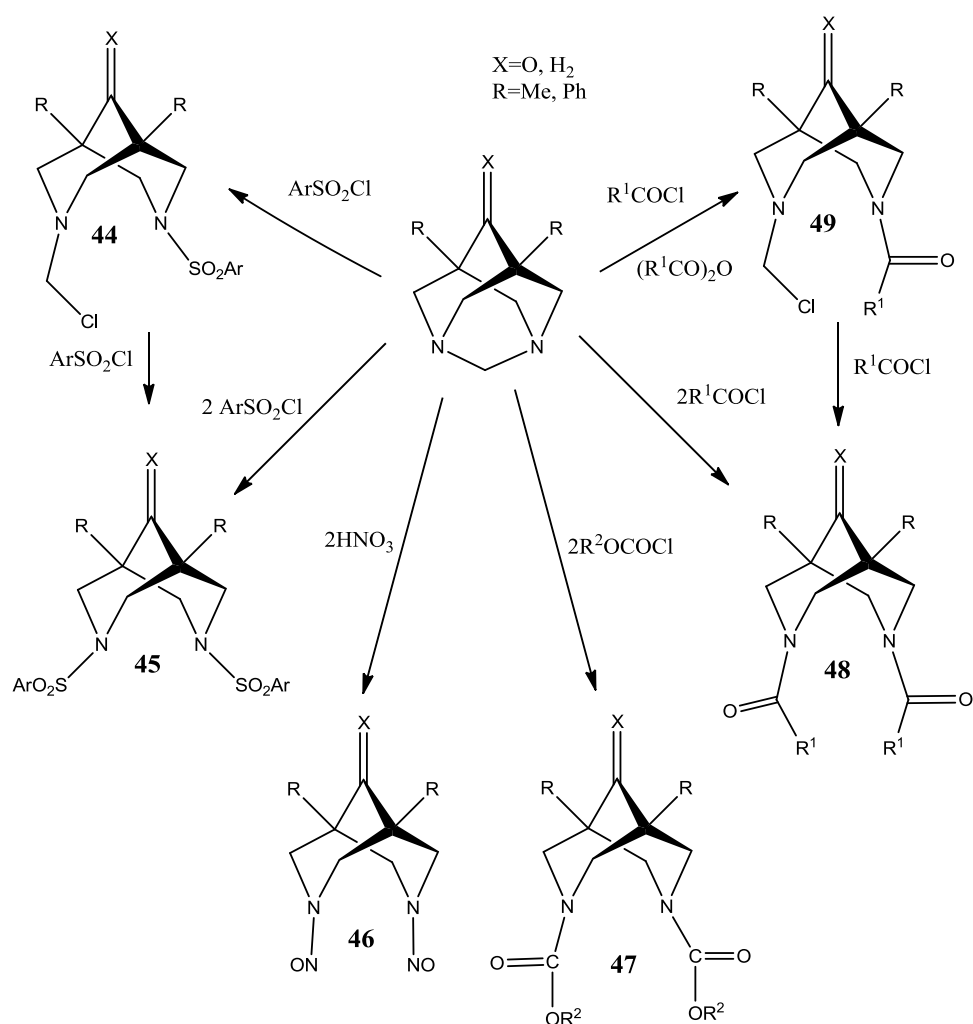
Строгого доказательства механизма данной реакции не существует, так как промежуточные соединения нестабильны и не могут быть выделены в индивидуальном состоянии.

#### *2.2.4. Реакции раскрытия цикла 1,3-диазаадамantanов, приводящие к производным 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов*

Аминальный фрагмент 1,3-диазаадамantanа отличается по своим свойствам от обычных аминалей и от аминального фрагмента уротропина, так как он устойчив к действию минеральных кислот и не разлагается в их присутствии даже при нагревании.

Атаке электрофила подвергается атом азота, и положительный заряд перемещается на атом углерода, по которому происходит атака имеющейся в среде нуклеофильной частицы.

Под действием хлорангидридов и ангидридов кислот, арилсульфохлоридов, азотистой кислоты, эфиров хлоругольной кислоты аминальный фрагмент 1,3-диазаадамantanа разрушается с образованием соответствующих производных - 3,7-ди-(арилсульфо, нитрозо, карбалкокси, ацил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **44-49** [52-57]:



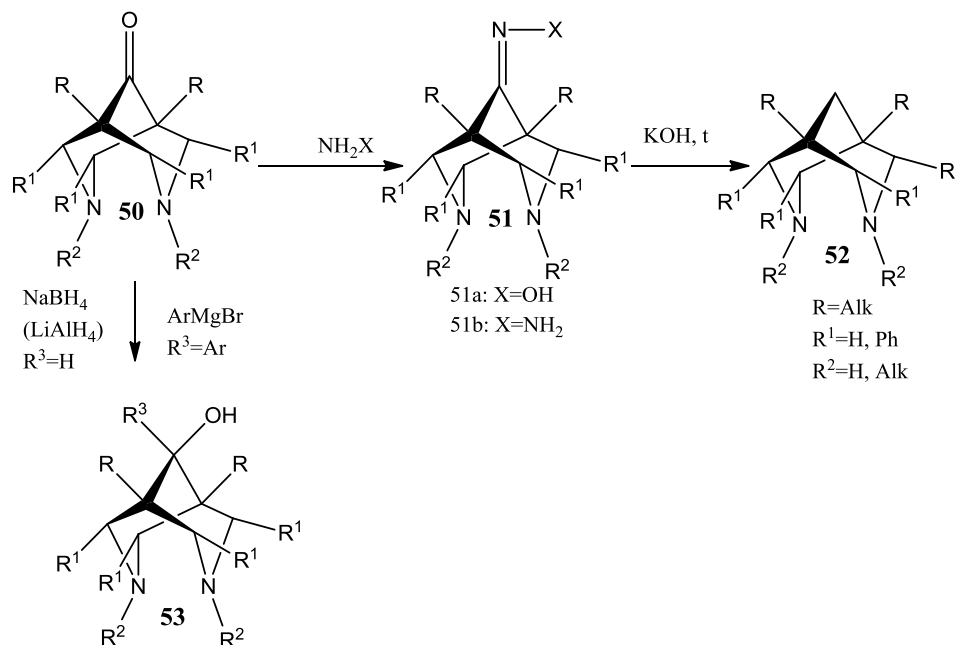
На сегодняшний день часто используемым способом получения незамещенного по атомам азота 3,7-диазабicyclo[3.3.1]нонана является ацелирование соответствующих 1,3-диазаадамантанов с последующим кислотным гидролизом образующихся ацетильных производных [52, 54, 58].

### 2.3. Реакции 3,7-диазабicyclo[3.3.1]нонанов и их производных

#### 2.3.1. Реакции по карбонильной группе

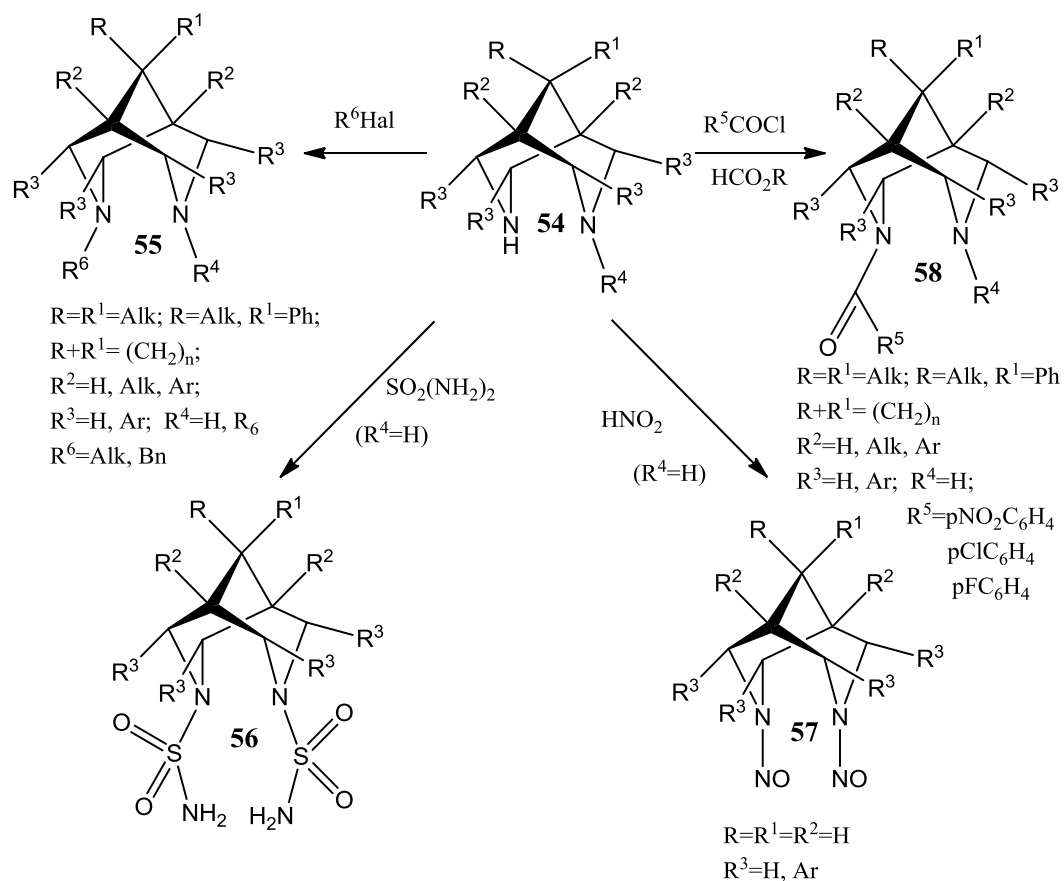
Карбонильная группа в стерически незатрудненных 3,7-диазабicyclo[3.3.1]нонан-9-онах **50** реакционноспособна и реагирует с карбонильными реагентами, в частности с гидроксиламином или гидразин-гидратом [55, 59, 60], гидразоны **516** могут быть далее разложены щелочью с восстановлением карбонильной группы до метиленовой **52** [14-16, 27, 28, 55].

Биспидин-9-оны могут быть восстановлены до спиртов **53** гидридами металлов [30, 38], реакцией с фениллитием или алкил(арил)магнийгалогенидами до 9-алкил(арил)биспидинолов **53**.



### 2.3.2. Реакции по свободным NH-группам

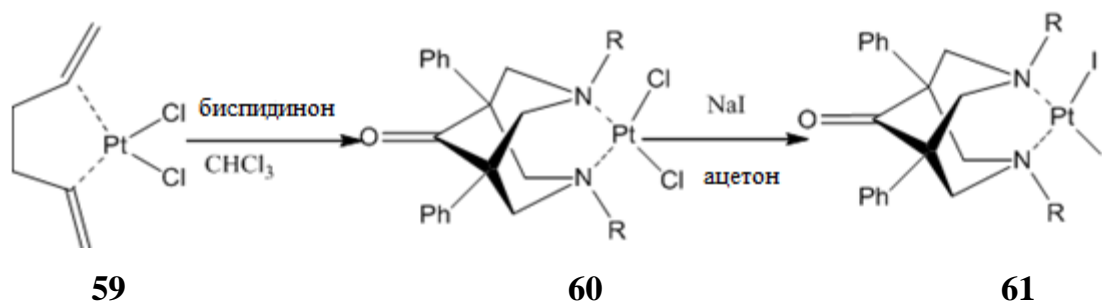
Одна или две свободные NH-группы в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанах легко вступают в реакции с алкил, бензил- и арилгалогенидами [16, 28, 34, 61, 62], образуя 3,7-ди(алкил, бензил, арил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **55**, с ангидридами или галогенангидридами кислот, образуя 3-ацил- или 3,7-диацил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны **58** [22, 25, 26, 63], с азотистой кислотой, образуя 3,7-динитрозамины **57** [64, 65] и с сульфамидом, образуя 3,7-дисульфамидопроизводные **56** [65]:



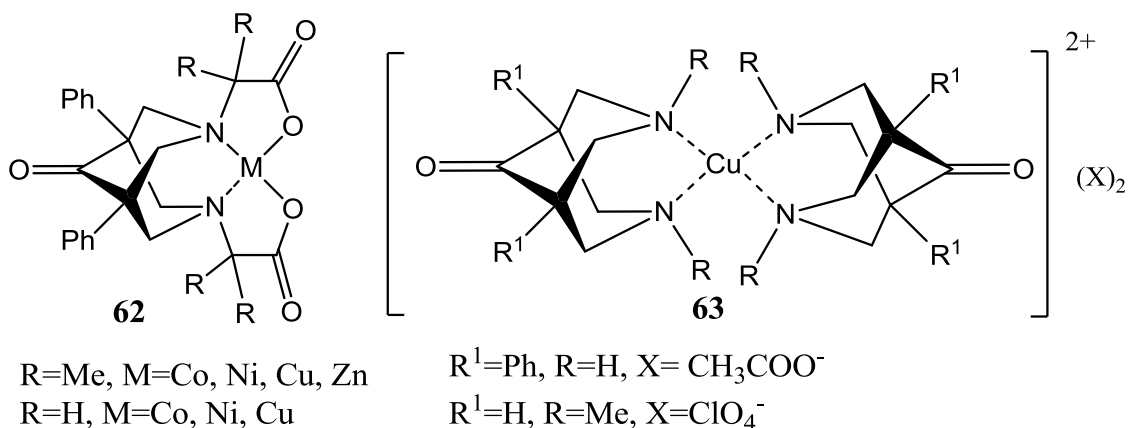
## 2.4 Комплексообразующие свойства 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов и их производных

Свойства 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов как лигандов рассматриваются подробно в работах [34, 66]. Известно, что 3,7-диазацикло[3.3.1]нонаны образуют комплексы с катионами металлов, такими как Pb, Cd, Ln [67].

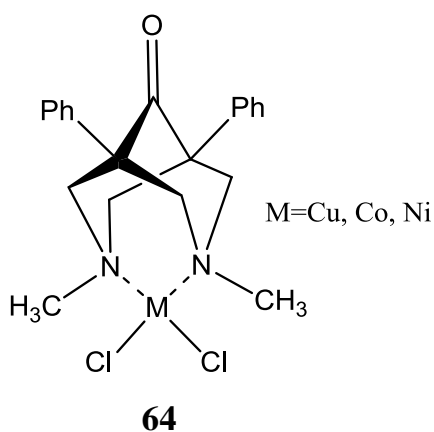
Так, в работе [34] описаны следующие комплексы **60-63**:



3,7-Диазацикло[3.3.1]нонанам свойственно давать комплексы с катионами металлов меньшего радиуса, такими как Cu, Ni [34].



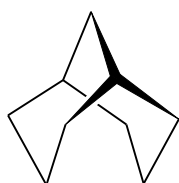
Также известны следующие комплексы, описанные в работах [68, 69]:



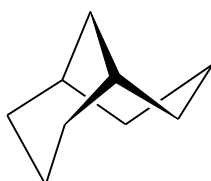
Более поздние работы посвящены комплексам 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов и их производных с такими катионами металлов, как рутений и железо (II) [4, 5, 6, 7, 70].

### 2.5. Конформационный анализ 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

Незамещенный бицикло[3.3.1]нонан может принимать три конформации, свободные от углового напряжения [71]: кресло-кресло **65а**, кресло-ванна **65б**, ванна-ванна **65в**, предпочтительность конформации зависит от наличия заместителей в положениях каркаса и их природы.



**65а**



**65б**



**65в**

Для замещенных бицикло[3.3.1]нонанов, не имеющих гетероатомов, доминирующую роль играют стерические взаимодействия [71]. Так, основным дестабилизирующим фактором в конформации КК **65а** бицикло[3.3.1]нонана является стерическое отталкивание *эндо-3* и *эндо-7* заместителей, в результате чего более предпочтительной может стать конформация КВ **65б**, а при большом объеме заместителей и ВВ **65в**.

В 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанах наличие атомов азота в положениях 3 и 7 снимает проблему стерического отталкивания заместителей, но вносит новые типы взаимодействий [71, 72]: диполь-дипольное (заряд-зарядовое) отталкивание гетероатомов, отталкивание их заполненных электронных оболочек, а также взаимодействие «через пространство» - отталкивание свободных электронных пар, т.н. «эффект хоккейных клюшек» [73].

Конформация КВ предпочтительна в случае  $sp^3$ -гибридизованных атомов азота вследствие отталкивания *эндо*-ориентированных свободных электронных пар атомов азота и при наличии карбонильной группы в положении 9. Для соединений, имеющих  $sp^2$ -гибридизованные атомы азота в положениях 3,7 предпочтительной оказывается конформация КК. Наблюдаемое уменьшение *эндо-эндо* отталкивания связано с планарной геометрией связей при атомах N, поскольку в этом случае имеет место делокализация электронной плотности азота на ближайших атомах (см. рис.1):

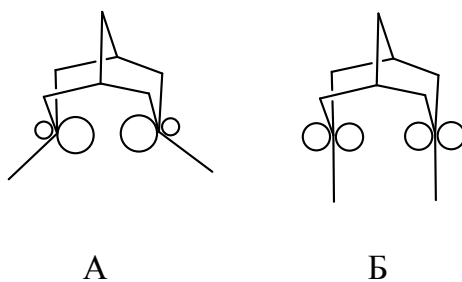


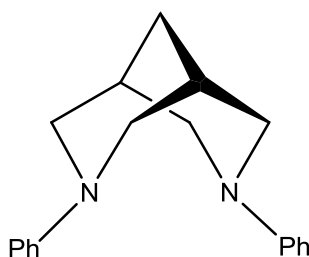
Рисунок 1. Схематичное распределение электронной плотности в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанах: А) при  $sp^3$ -гибридизации атомов азота; Б) при  $sp^2$ -гибридизации атомов азота.

Таким образом, регулируя стерические и электронные взаимодействия в каркасе молекулы 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, можно управлять ее конформационным поведением.

2.5.1. Производные 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов, существующие преимущественно в конформации кресло-кресло

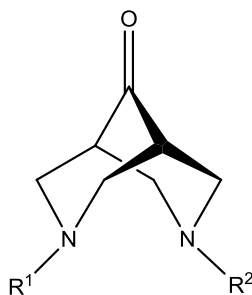
Конформационные исследования 3,7-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана в растворах, основанные на методах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР и анализе дипольных моментов [14], а также микроволновой спектроскопии в газовой фазе [74] показали предпочтительность для него конформации КК.

Соединение **66** принимает конформацию КК как в растворе [75] (согласно данным ПМР), так и в кристалле - по данным РСА [76]:



**66**

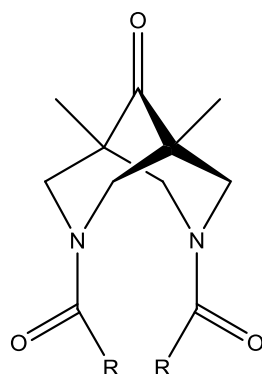
Несмотря на то, что введение кето-группы в положение 9 бициклического каркаса может способствовать стабилизации конформации КВ вследствие уменьшения 1,3-диаксиального взаимодействия, для молекул 3,7-диалкил- и 3-алкил-7-бензил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **67** в растворах  $\text{CDCl}_3$  и  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  авторы работ [77,78] сделали вывод о предпочтительности конформации КК (что, однако, не согласуется со всеми другими исследованиями):



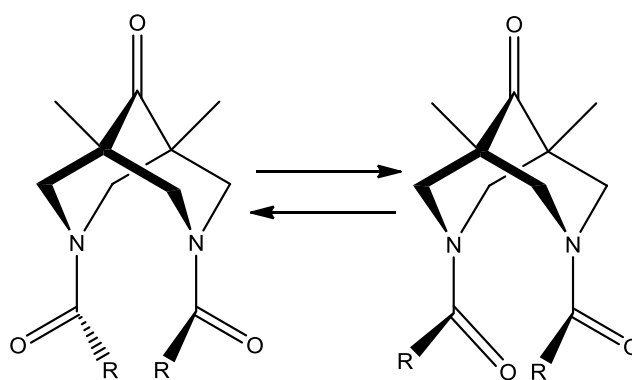
**67**

$R^1$	$R^2$	Литература
Me	Me	[77,78]
Me	Bn CH <sub>2</sub> Bn	[77]
Me	Et Pr CHPh <sub>2</sub>	[78]

При превращении атомов азота в амидные в положениях 3 и 7, в молекулах 3,7-диацил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **68** их  $sp^2$  гибридизация уменьшает эндо-эндо отталкивание свободных электронных пар, что приводит к предпочтительности конформации КК с планарным расположением связей при атоме азота. Следует отметить, что ацильные заместители при атомах азота по данным РСА находятся в антипараллельной ориентации) [79]:

**68**

Так как **ПА** конформер более полярный, чем **АП**, поскольку обе его карбонильные группы направлены в одну сторону, увеличение полярности растворителя должно благоприятствовать увеличению его концентрации. Константа равновесия процесса  $\text{АП} \rightleftharpoons \text{ПА}$  в растворах соединения **68a** существенно меняется при изменении полярности растворителя - концентрации **АП** и **ПА** конформеров были измерены для растворов соединения **68** в различных дейтероразтворителях и их смесях [67].

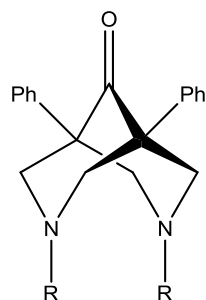
**68a**

АП

ПА

Конформация КК в кристалле подтверждена для соединений 69a-г [80, 81]:





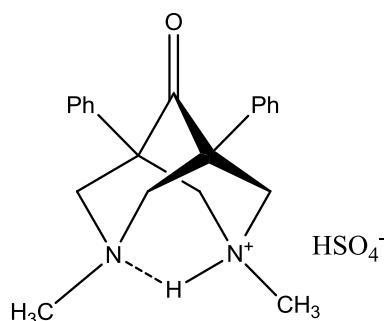
**69a:** R=NO

**69б:** R=CO<sub>2</sub>Et

**69в:** R=COCF<sub>3</sub>

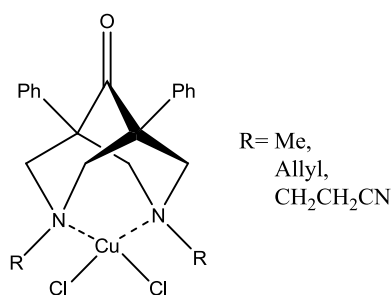
**69г:** R=COCH<sub>3</sub>

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что соли и комплексы производных 3,7-диазабисцикло[3.3.1]нонанов имеют конформацию КК. Так, по данным РСА, полученным в работе [82], протонирование одного из атомов азота в соединении **70** стабилизирует конформацию КК благодаря образованию N...N водородной связи:



**70**

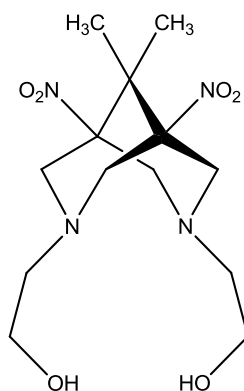
При комплексообразовании в молекулах 3,7-диалкил-1,5-дифенилбиспидин-9-онов происходит конформационный переход КВ  $\longrightarrow$  КК; молекулы комплексов 3,7-диметил-, 3,7-диаллил- и 3,7-бис(2-цианоэтил)-1,5-дифенил-3,7-диазабисцикло[3.3.1]нонан-9-онов с хлоридом меди (II) с соотношением 1:1 **71** имеют адамантановое строение [82-84]:



R= Me,  
Allyl,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN

**71**

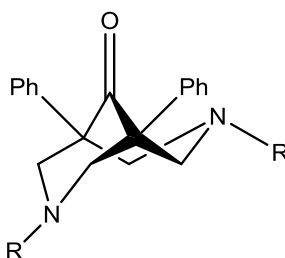
Наличие метильных групп в положении 9 и образование внутримолекулярной водородной связи между  $\beta$ -гидроксиэтильными заместителями при атомах азота в положениях 3,7 в молекуле 3,7-бис( $\beta$ -оксиэтил)-9,9-диметил-1,5-динитро-3,7-диазабисцикло[3.3.1]нонана **72** стабилизирует конформацию КК в кристалле [85]:

**72**

2.5.2. Производные 3,7-диазабцикло[3.3.1]нонанов, существующие предпочтительно в конформации кресло-ванна

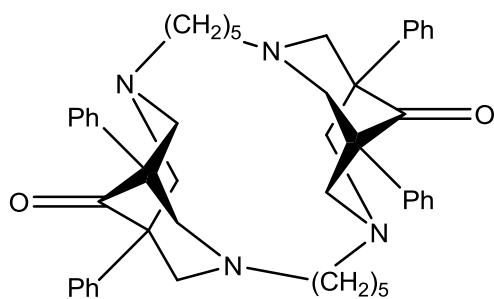
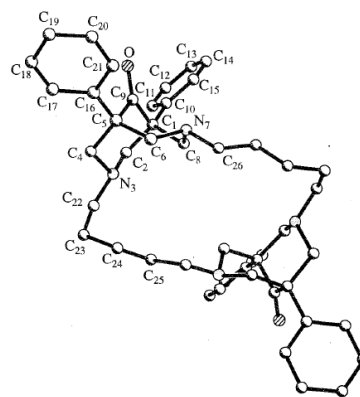
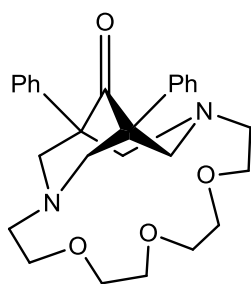
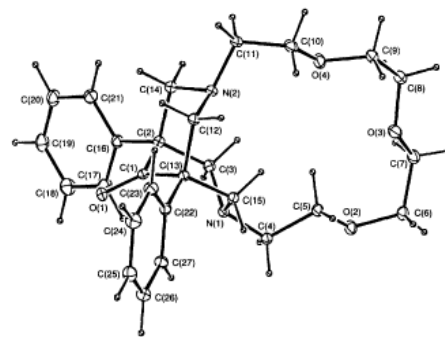
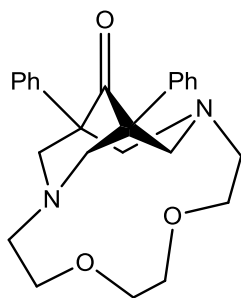
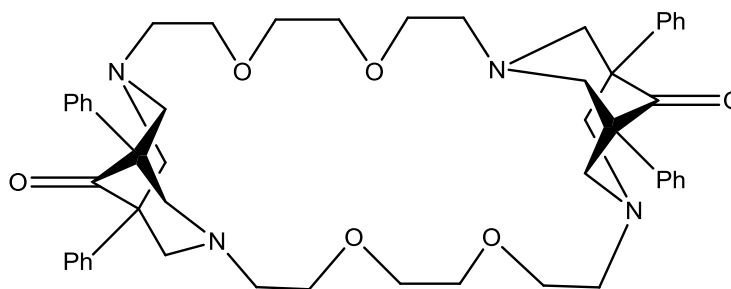
При наличии кето-группы в положении 9 молекул 1,5-дифенил- и 1,5-диалкил-3,7-диазабцикло[3.3.1]нонанов их конформация зависит от того, насколько делокализована плотность свободных электронных пар атомов азота. Присутствие фенильных заместителей в положениях 1,5 не допускает сильного увеличения углов связей  $C_1-C_2-C_8$  и  $C_4-C_5-C_6$ , предотвращая тем самым уплощение крыльев в конформации КК и увеличивая, таким образом, 3-7 взаимодействие в молекулах этих соединений.

Молекулы 3,7-диалкил-1,5-дифенил-3,7-диазабцикло[3.3.1]нонан-9-онов **73** имеют пирамидальные атомы азота. Наличие кето-группы, а также отталкивание их *эндо*-ориентированных свободных электронных пар в конформации КК дестабилизирует их молекулы до такой степени, что для них предпочтительной становится конформация КВ:

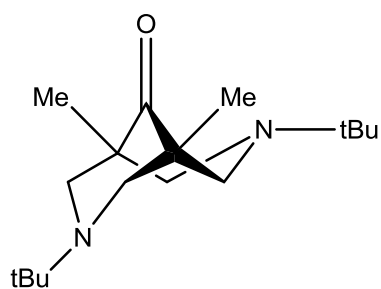
**73**

Соединение **73** ( $R=i\text{-Pr}$ ) существует в конформации КВ как в кристалле (по данным РСА [86]), так и в растворе (по данным  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  – ЯМР), причем в растворе имеет место быстрое равновесие  $\text{КВ} \rightleftharpoons \text{ВК}$  (величина  $\Delta G^\ddagger$  для взаимопревращения  $\text{КВ} \rightleftharpoons \text{ВК}$  равна 8.6 ккал/моль [86]).

Конформацию КВ принимают 1,5-дифенил-3,7-диазабцикло[3.3.1]нонанные фрагменты в молекулах макроциклов **74-77** [87-89]:

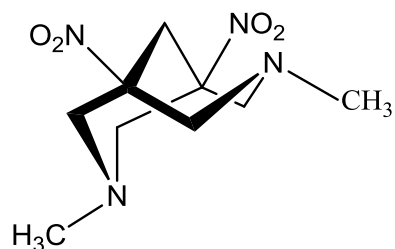
**74****74a****75****75a****76****77**

В работе [88] описан синтез соединений **76** и **77** и показано, что в кристаллической структуре соединение **76** принимает конформацию КВ. Данные РСА для 1,5-диметил-3,7-ди-*трет*-бутил-3,7-диазабцикло[3.3.1]нонан-9-она **78**, представленные в работе [90], свидетельствуют о предпочтительности конформации КВ:



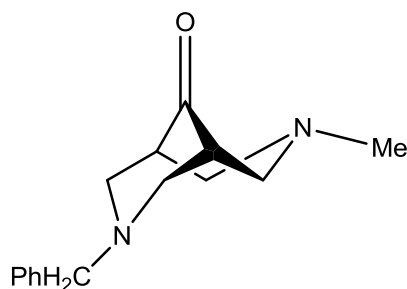
78

В работах [40, 55] для молекул 1,5-динитро-3,7-диметилбиспидина **79** конформация КВ была подтверждена методом РСА:



79

Влияние кето-группы на конформацию 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов демонстрируют и данные для соединения **80** без заместителей в положениях 1,5, которое в кристалле находится в конформации КВ [72]:

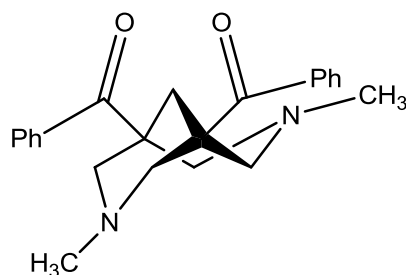


80

Следует отметить, что протонирование одного из атомов азота или комплексообразование для 3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-онов приводят к стабилизации конформации КК (см. стр. 25, [82-84]).

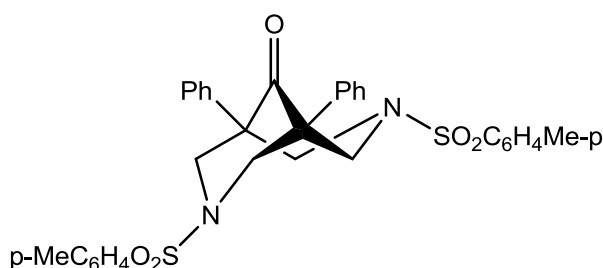
На основании РСА, приведенного в работе [85], показано, что 1,5-добензоил-3,7-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан **81** принимает конформацию КВ в кристалле. Авторами выдвигается гипотеза, согласно которой конформация КВ стабилизируется взаимодействием между кето-группой и атомами азота в  $\beta$  положении по отношению к кето-группе. Причем не имеет значения, находится ли

C=O-группы в кольце (как в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онах) или в боковой цепи:



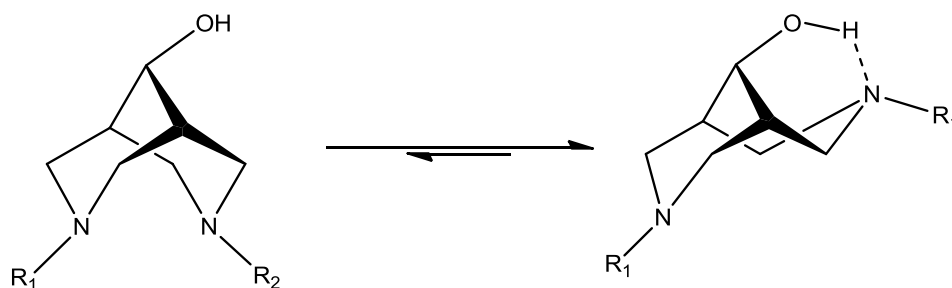
81

Соединение **82**, имеющее выраженное пирамидальное расположение связей при атомах азота, в кристалле находится в конформации КВ [80]:



82

Восстановление карбонильной группы в положении 9 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов значительно изменяет конформационное поведение их молекул. Изучение серии 9-гидроксипроизводных **83** показало, что молекулы этих соединений могут принимать конформацию КВ в неполярных растворителях, стабилизированную внутримолекулярным O-H...N связыванием:



83

Небольшое количество свободных OH-групп было обнаружено в разбавленном растворе 3,7-диметилбиспидин-9-ола **83** в CCl<sub>4</sub> и CS<sub>2</sub> [77]. Тем не менее, данные ИК-спектра в (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO свидетельствуют о том, что в более полярных растворителях возникает взаимодействие растворитель - растворенное вещество, обуславливающее переход конформации КВ в КК.

## **2.6. Способы доставки лекарственных веществ к биологическим мишеням**

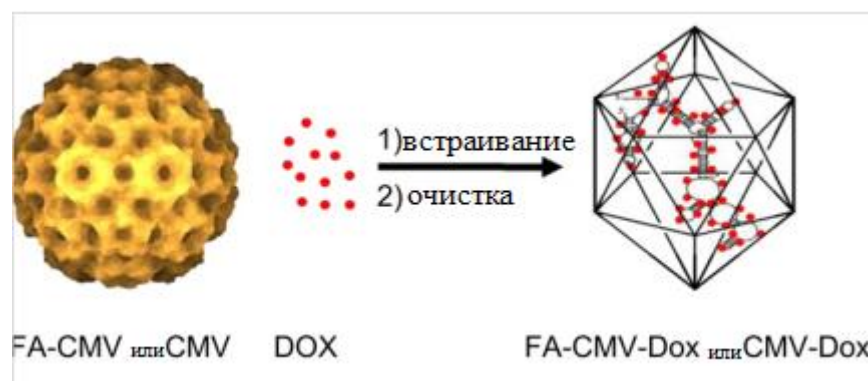
Научные исследования и разработка инновационных систем доставки лекарств – быстро развивающееся направление во всем мире. Эта тенденция будет усиливаться в будущем, так как требуется повышение эффективности новых лекарств. Чтобы удовлетворить этот спрос, лекарственные формы многих хорошо известных и эффективно применяемых лекарств будут изменены благодаря разработке новых систем их доставки, приводящей к оптимизации терапии различных заболеваний.

Одним из важных аспектов недавно получившей развитие области наномедицины является применение систем доставки лекарств с помощью наночастиц. Нанотехнологии в качестве научной основы для создания систем доставки весьма перспективны [91].

На количество лекарства в нанопрепарате влияют такие факторы, как способ приготовления, добавки, природа препарата и полимеров, их растворимость и pH. Высвобождение препарата из коллоидных носителей зависит как от типа носителя, так и метода приготовления. Высвобождение обычно происходит по следующим механизмам: десорбция с поверхности, диффузия через матрицу или стенку, а также путем разрушения матрицы.

Доксорубин (DOX) представляет собой хорошо известный антибиотик антрациклинового ряда, который показал большую эффективность против ряда новообразований, в том числе острых лимфобластных и миелобластных лейкозов, злокачественной лимфомы мягких тканей и саркомы костей, злокачественных опухолей молочной железы, яичников, предстательной железы, мочевого пузыря, желудка и бронхогенной карциномы.

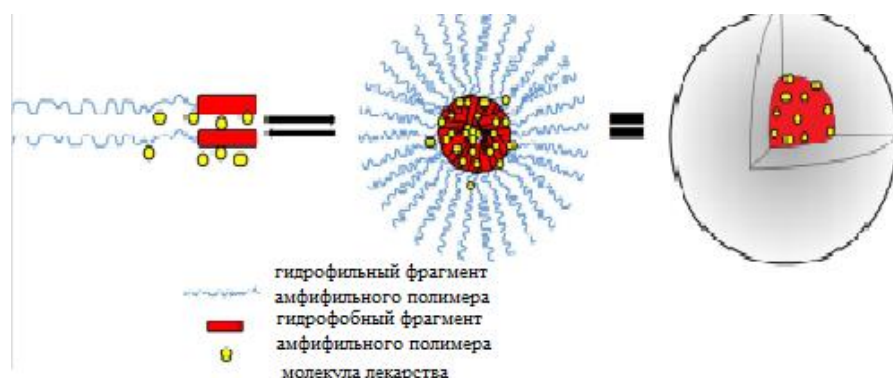
Однако это противоопухолевое лекарственное средство имеет несколько недостатков, таких как низкая селективность по отношению к опухолевым клеткам и высокая кардиотоксичность. Таким образом, важно было разработать новые системы доставки доксорубина с избирательной направленностью на раковые клетки и свести к минимуму его кардиотоксичность. В работе [92] показано, что на ядре фолиевой кислоты (FA) в жесткую капсиду вируса огуречной мозаики (CMV) загружается значительное количество доксорубина:



Сконъюгированные ассоциаты фолиевой кислоты-доксорубицина-СМV были охарактеризованы с использованием электронной микроскопии и эксклюзионной хроматографии. СМV предлагается как новый способ для изготовления наноразмерных транспортных средств доставки лекарств. Сопряжение с фолиевой кислотой позволяет вирусным капсидам выборочно увеличить выход доксорубицина в области нахождения раковых клеток и усилить противоопухолевый эффект при раке яичников. Это означает, что такие системы можно рассматривать как системы адресной доставки химиотерапевтического средства, преимуществом которой является избирательность и, как следствие, уменьшение кардиотоксичности.

Плохо растворимые в воде лекарственные препараты часто характеризуются низкой биодоступностью и неустойчивой моделью всасывания в клинических исследованиях. Поиск путей повышения растворимости лекарственных средств является сегодня одной из основных проблем в фармацевтической промышленности. Способность блок-сополимерных мицелл увеличивать растворимость гидрофобных молекул вытекает из их уникальной структуры и состава. Мицелла состоит из гидрофобного ядра, окруженного пространственно стабилизированной гидрофильной короной. Ядро служит резервуаром, в который могут быть заключены молекулы гидрофобного лекарства с помощью химических, физических или электростатических взаимодействий. Помимо растворения гидрофобных препаратов, блок-сополимерные мицеллы могут также доставлять свое содержимое к определенной ткани как пассивным, так и активным способом. Предпосылками для успешной доставки лекарственных препаратов являются длительное время циркуляции *in vivo* и адекватное сохранение препарата внутри носителя [91]. Полимерные мицеллы, которые образуются при самосборке

амфифильных макромолекул, могут выступать в качестве солюбилизаторов для доставки плохо растворимых в воде лекарственных препаратов [93]:



В частности, в вышеприведенном исследовании обсуждаются полимерные мицеллы для доставки плохо водорастворимых лекарственных средств, особенно при пероральной доставке и в терапии рака. Некоторые композиции полимерных мицелл, построенные на основе противораковых агентов, дошли до стадии клинических исследований, некоторые коммерчески доступны.

Интересное исследование было представлено в работе [94]. Авторами изучались аптамер-модифицированные системы доставки нанолекарств. Аптамеры могут связывать широкий спектр биомедицинских белков. Несмотря на то, что аптамеры восприимчивы к нуклеаз-опосредованной деградации и неспособны легко проникать через биологические барьеры, конкретные модификации могут быть реально применимы. Аптамеры являются одноцепочечными ДНК или РНК олигонуклеотидами, которые могут связывать широкий спектр соответствующих биомедицинских молекул, таких как белки, наркотики, небольшие молекулы. Аптамеры могут служить либо биологическими препаратами, либо контейнерами для транспорта лекарств.

В работе [95] рассматриваются наночастицы на основе полисахаридов, синтезированных из хитозана и декстрансульфата. Введение кватернизованных групп повышает растворимость в воде хитозана, что уменьшает потери белковых препаратов при прохождении желудочно-кишечного тракта.

В следующем разделе подробно рассматриваются липосомы. Сегодня они являются очень полезным инструментом в различных научных исследованиях в

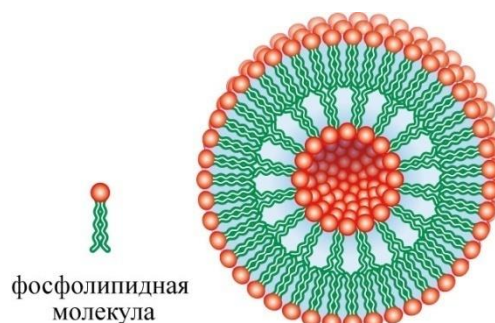


области физики, биофизики, химии, в частности, коллоидной химии, биохимии и биологии. Технологии, использующие липосомы для доставки активных молекул к месту действия, считаются на сегодняшний день наиболее передовыми. Липосомы показали огромный терапевтический потенциал в качестве носителей полезных веществ и доставки их к месту назначения, что привело к нескольким липосомальным формулам, разработанным для клиники и клинических исследований с целью лечения рака [96]. Липосомальные системы доставки лекарств позволяют улучшить фармакокинетические и фармакодинамические профили терапевтической полезной нагрузки и обладают более низкой системной токсичностью по сравнению со свободным препаратом.

## **2.7. Липосомы**

### *2.7.1. Липосомы как модель биологической мембраны*

Липосомы (от греч. *lipos* - жир и *soma* - тело) (липидные везикулы), искусственно получаемые частицы, которые образованы одним или несколькими концентрическими замкнутыми липидными бислоями; внутренний водный объем липосом изолирован от внешней среды.



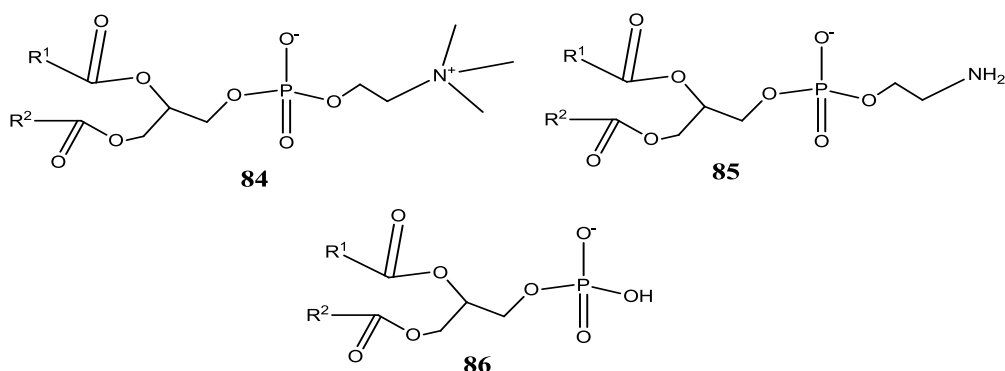
В зависимости от размера частиц и числа образующих их липидных слоев различают следующие липосомы: 1) малые моноламеллярные, образованные одиночным липидным бислоем (диаметр 20-50 нм); 2) крупные моноламеллярные, образованные также одиночным бислоем (диаметр 50-200 нм и выше); 3) многослойные (мультиламеллярные), насчитывающие до нескольких десятков и даже сотен липидных бислоев (диаметр до 5000-10000 нм). Для приготовления липосом обычно используют фосфолипиды. Липосомы широко используют в качестве модельных систем при изучении принципов молекулярной организации и механизмов функционирования биологических мембран. Они пригодны для

изучения пассивного транспорта ионов и малых молекул через липидный бислой. Изменяя состав липидов в липосомах, можно направленно менять свойства мембран. Включением мембранных белков в липидный бислой получают так называемые протеолипосомы, которые используют для моделирования разнообразных ферментативных, транспортных и рецепторных функций клеточных мембран. Липосомы используют также в иммунологических исследованиях, вводя в них различные антигены или ковалентно присоединяя к липосомам антитела. Они представляют собой удобную модель для изучения действия на мембраны множества лекарственных средств и других биологически активных веществ. Во внутренний водный объем липосом можно включать лекарства, пептиды, белки и нуклеиновые кислоты, что создает возможность практического применения липосом в качестве средства доставки разных веществ в определенные органы и ткани [97, 98].

Согласно современным представлениям, биомембрана состоит из текучего фосфолипидного бислоя и погруженных в него свободно диффундирующих белков. Более подробно структура мембраны представлена в работах [97]. Липидный бислой представляет собой систему, составленную из амфифильных молекул. Толщина липидной мембраны составляет около 40 Å [99, 100] и зависит от длины жирных хвостов, составляющих бислой липидов. Гидрофильные части молекул ориентированы в водную фазу и сильно гидратированы. Гидрофобные области липидов объединяются в неполярную фазу. Области глицериновых остатков формируют узкую зону, отличающуюся по свойствам как от гидрофобной области, так и от области полярных головок:



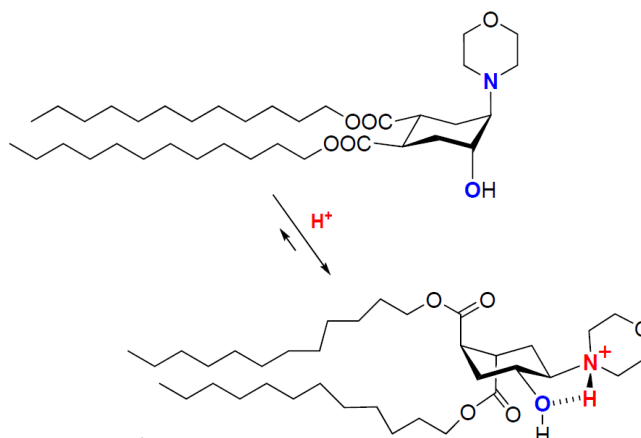
Самые часто встречающиеся липиды – это фосфатидилхолин (ФХ) **84**, фосфатидилэтаноламин (ФЭ) **85**, фосфатидная кислота (ФК) **86**:



### 2.7.2. Липосомы как системы направленной доставки лекарственных средств

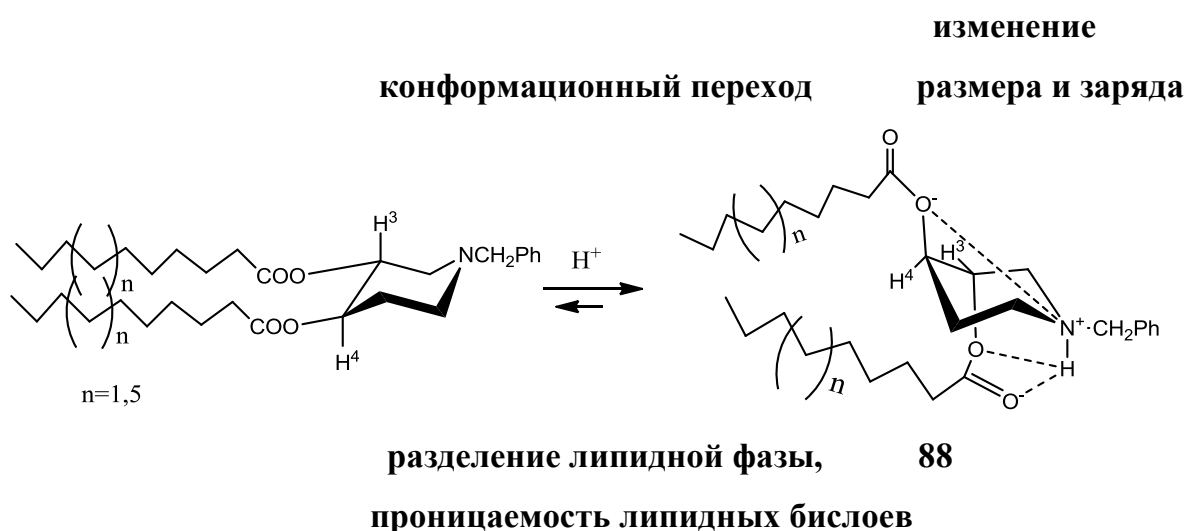
В настоящее время направленная доставка лекарственных средств, включенных в липосомы, вызывает повышенный интерес. В связи с этим важной задачей является стабилизация липосом, а также регулирование под действием внешних факторов стабильности липосом. В работе [101] обсуждаются транс-2-аминоциклогексаноламы, как рН-чувствительные конформационные переключатели в амфифильных липидах. Протонирование подобных соединений приводит к образованию сильной водородной связи между амино- и гидроксигруппой, при этом обе группы занимают экваториальное положение. В соединении **87** транс-додецилоксикарбонильные группы имеют экваториальную ориентацию, морфолиновая и гидроксигруппа – аксиальную ориентацию. После протонирования аксиально-экваториальное переключение морфолиновой и гидроксигрупп вынуждает обе эфирные группы занять аксиальные позиции. Таким образом, радикально увеличивается расстояние между липидными хвостами, что приводит к разрушению липосом и высвобождению инкапсулированного в них вещества. В работах [102-104] на основании анализа ЯМР -, флуоресцентных и УФ-спектров, а также данных электронной микроскопии предложен механизм рН-индуцированного увеличения проницаемости липосом. Происходящее при протонировании переключение сложноэфирных групп в аксиальное положение увеличивает расстояние между ними. Искажение, особенно значительное в

ближайшей к циклогексановому кольцу области, вызывает увеличение проницаемости липидного бислоя:



87

Также было исследовано влияние конформационного перехода соединения **88** на проницаемость липидного бислоя [105]. Амфифильные транс-3,4-бис(ацилокси)-1-бензилпиперидины, способные к конформационному (флип) рН-переключению, были предложены в качестве нового типа рН-чувствительных липосом (флипосом).



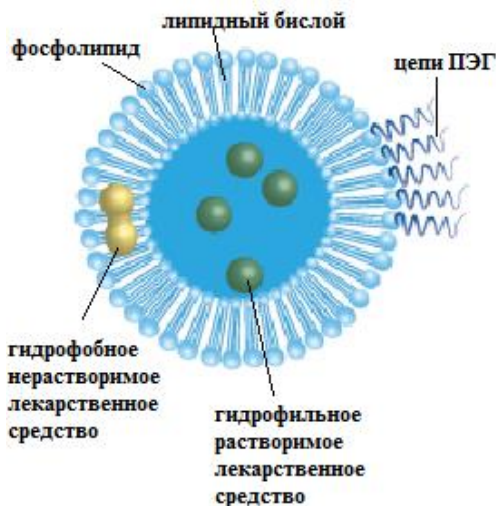
Более детальная и подробная информация по рН-чувствительным конформационным переключателям в амфифильных липидах представлена в работе [106].

Липосомы нашли широкое применение в области фармацевтики, косметики, при производстве продуктов питания, в химии и биомедицине. Самые последние

материалы о липосомах фокусируются на внешних модификациях гидрофильной поверхности липосом, как, например, полиэтиленгликолем (ПЭГ), чтобы достичь продолжительного циркулирования в крови. Концепция ориентации липосом к опухолевым сайтам соответствует концепции Эрлиха о «волшебной пуле», предложенной им в 1906 году [107].

Поверхность липосом может быть модифицирована с помощью различных стратегий, чтобы наделить их множеством функциональных возможностей, в том числе продолжительным присутствием в кровотоке, повышенным накоплением в ткани-мишени, увеличением участия органелл в адресной доставке лекарств [108].

В связи со свойствами ассоциированных с опухолью кровеносных сосудов, биомакромолекулы и наноразмерные системы доставки лекарств легко перемещаются через эндотелий капилляров. Размер зазоров между эндотелиальными клетками, выстилающими капилляры в опухоли, лежат в диапазоне от 100 до 780 нм в зависимости от типа рака, в отличие от того, что в типичном нормальном эндотелии они составляют 5-10 нм [109]. Кроме того, солидные опухоли не имеют надлежащего лимфатического дренажа. Таким образом, существует ограниченная циркуляция для вышедшей из сосудов молекулы, в результате чего происходит накопление макромолекул и наночастиц в микроокружении опухоли. Длительное присутствие в кровотоке позволяет увеличить время взаимодействия липосом с целевым объектом. «Долголетие» в крови достигается путем покрытия липосомы полимерами, такими, как ПЭГ, который эффективно скрывает их от поглощения ретикулоэндотелиальной системой [110]:



В работе [111] для формирования защитного гидрофильного слоя, препятствующего распознаванию липосом клетками ретикуло-эндотелиальной системы липосомы также предлагается покрывать ПЭГ. Другим приемом, увеличивающим селективность доставки лекарств, является иммобилизация на поверхности липосом иммуноглобулинов и их фрагментов, а также специфичных к опухолевым клеткам антител [111].

### *2.7.3. Использование липосом в косметологии и охране окружающей среды*

Однослойные везикулы (80-250 нм), полученные из фосфатидилхолина (> 80%), имеют высокое содержание линолевой кислоты. Они обеспечивают кожу незаменимыми полиненасыщенными жирными кислотами (витамин F), также являются частью природного увлажняющего фактора (NMF). В клиническом исследовании было доказано, что эти липосомы имеют косметические свойства, такие как уменьшение морщин и увеличение гладкости кожи, они также проявляют такие фармацевтические эффекты, как снижение высолов и лечение акне [112, 113]. Первый косметический препарат, содержащий липосомы, был выведен на рынок в 1987 году фирмой Dior (Capture). С этого времени различные липосомальные композиции - включая спреи, гели, лосьоны, эмульсии, кремы, а также шампуни - вышли на рынок.

Липидные молекулы, от жиров до полярных липидов, являются одним из основных ингредиентов практически в любой пище. Так, например, лецитин и другие полярные липиды обычно извлекаются из питательных веществ, таких как яичные желтки или соевые бобы. Традиционно полярные липиды использовались для стабилизации в системах вода-в-масле и масло-в-воде (в кремах), для улучшения растворения различных «мгновенных» порошков в воде [114]. Липосомы также применяются для сохранения сыров. Добавление нитратов в сырое молоко для подавления роста спорообразующих бактерий в настоящее время ставится под сомнение как опасное для здоровья. Липосомы, локализованные в водных резервуарах между матрицами из казеина, способны сохранять сырную продукцию [115].

Было показано, что при разливе нефти добавление различных бактерий с питательными веществами, инкапсулированными в липосомы, улучшает темпы деградации углеводов. Благодаря поверхностным эффектам липосомы способны улучшить коагуляцию нефти. Тестируется способность липосом доставлять питательные вещества к разливам нефти для ускорения деградации [116].

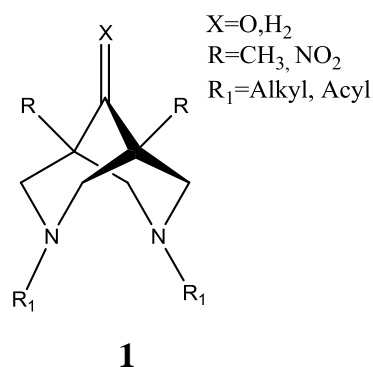
Липосомы, в мембране которых закреплены хелатирующие агенты, могут быть использованы для удаления токсичных или радиоактивных металлов из растворов. Например, вода, загрязненная в ядерном реакторе, может быть очищена путем добавления таких липосом, которые могут легко осаждаться после связывания ими токсичных ионов.

Таким образом, представляется актуальным использование липосом в качестве контейнеров для иммобилизации БАВ. Для повышения терапевтической эффективности инкапсулированного БАВ поверхность липосом модифицируют таким образом, чтобы высвобождение БАВ происходило в области его целевой доставки. Выход БАВ из липосом инициируют различными способами, например, изменением температуры и pH среды, комплексообразованием.

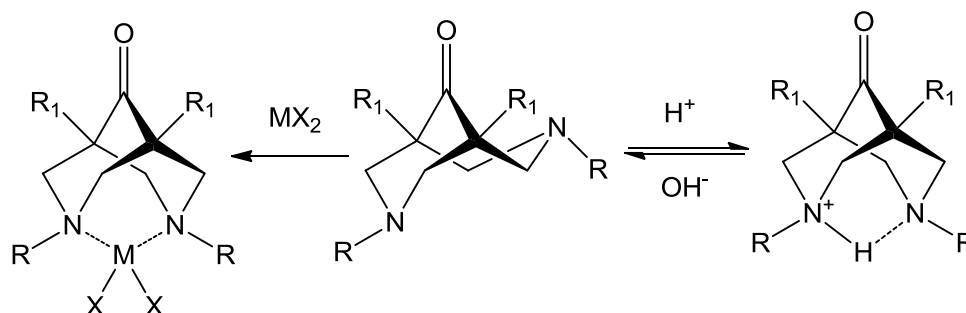
В настоящей работе нами разработаны методы получения липидоподобных амфифильных соединений, способных встраиваться в липосомальную мембрану и претерпевать конформационные перестройки при комплексообразовании и изменении pH, тем самым повышая проницаемость липидного бислоя и способствуя высвобождению инкапсулированных веществ.

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая работа посвящена синтезу и исследованию взаимодействия с липидными бислоями, построенными на основе фосфатидилхолина, липидоподобных амфифильных соединений, относящихся к классу N,N'-дизамещенных производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана **1**\* с длинными алкильными или ацильными заместителями при атомах азота, а также изучению влияния комплексообразования и изменения pH на проницаемость липосом, модифицированных такими соединениями, и дальнейшее высвобождение инкапсулированных веществ.



Как следует из литературного обзора, характерной особенностью ряда производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, существующих в конформации кресло-ванна, является способность изменять конформацию под влиянием комплексообразования с катионами двухвалентных металлов, а также при протонировании, например:



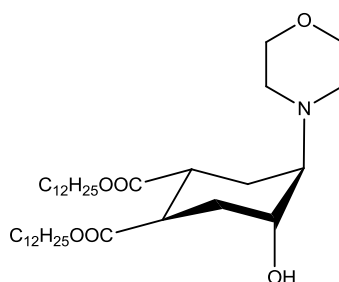
Ранее в работах [101-106] было показано, что амфифильные конформационные переключатели на основе транс-2-морфолиноциклогексанола **2**

---

\*Нумерация соединений не совпадает с представленной в обзоре литературы.



и некоторых аналогичных соединений способны встраиваться в липидный бислой и претерпевать конформационные перестройки при изменении рН окружающего водного раствора, что было использовано для управляемого увеличения проницаемости липидного бислоя при рН 5.



2

Нами был получен другой класс молекулярных переключателей - производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с длинными заместителями при атомах азота. При конформационном переходе КВ-КК (кресло-ванна в кресло-кресло) в производных 3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана должно происходить существенное движение как атомов алкильного радикала, так и атомов 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса. Диапазон рН, в котором могут идти конформационные перестройки, также может быть достаточно широким, поскольку его регулирование возможно с помощью заместителей в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонановом фрагменте, влияющих на основность атомов азота.

Кроме того, N,N'-диалкилзамещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны способны претерпевать конформационные перестройки не только при протонировании, но и при образовании комплексов с катионами двухвалентных металлов. Липосомы, модифицированные вышеуказанными производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана могут, например, использоваться при лечении болезни Вильсона, связанной с избытком катионов меди в организме [117-119].

Поскольку липидные бислои, модифицированные амфифильными производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана до сих пор не изучались, первый вопрос, который предстояло решить, был вопрос о самой возможности и параметрах такого встраивания (оптимальное процентное содержание используемого амфифильного производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в липидном бислое, оптимальная длина заместителя, буфер, температура получения липидной пленки, продолжительность озвучиваний и температура при озвучивании). Для решения этой задачи были синтезированы 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны. В ходе исследования по встраиванию указанных соединений в липидный бислой вышеперечисленные параметры были установлены.

Второй задачей являлся выбор и синтез необходимых конформационных переключателей на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

Третьей важной задачей данной работы было исследование встраивания полученных конформационных переключателей в липидный бислой на основе фосфатидилхолина и изучение изменения проницаемости модифицированного липидного бислоя под действием таких внешних факторов, как комплексообразование и изменение pH среды. В качестве одного из классов конформационных переключателей были выбраны N,N'-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны и N,N'-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, которые по литературным данным в кристалле или ряде растворителей имеют конформацию KB, а при комплексообразовании с некоторыми катионами двухвалентных металлов и протонировании принимают конформацию KK.

Конформационные перестройки в таких соединениях должны приводить к изменению расположения в липидном бислое длинных алкильных радикалов и, как следствие, к увеличению его проницаемости.

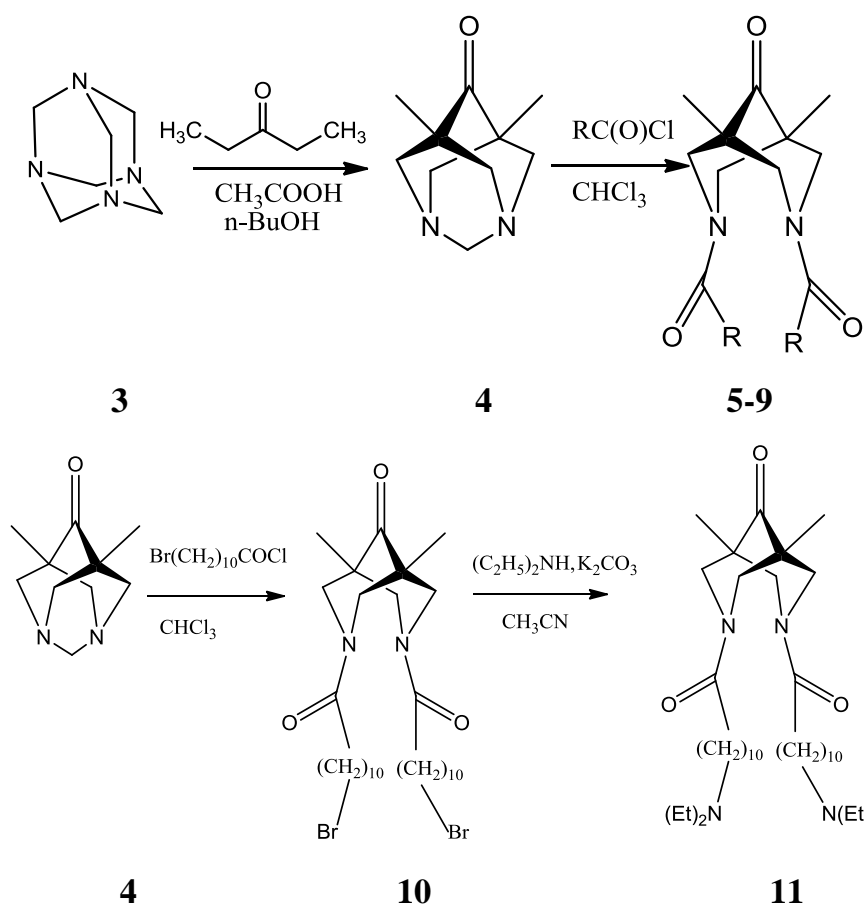
С целью решения этих ключевых задач были синтезированы следующие производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана: 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны, 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны и некоторые их аналоги.

### 3.1. СИНТЕЗ НОВЫХ АМФИФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

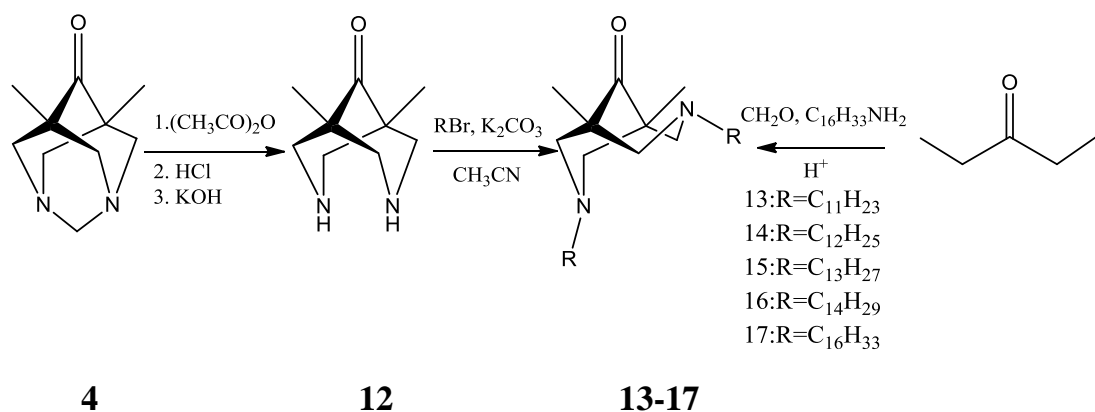
Синтез производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с длинными алкильными радикалами ранее не был описан в литературе. Известно, что увеличение длины и разветвленности алкильного радикала в аминах, вводимых в реакцию Манниха, часто используемую для получения соединений 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового ряда, как правило, приводит к увеличению количества побочных продуктов и снижению выхода целевых соединений [16], что и наблюдалось нами. Как следствие, основные сложности были не в проведении синтеза, а в выделении из сложных реакционных смесей целевых соединений. Для этого использовался ЯМР-контроль за ходом реакций, и проводилось детальное исследование выделенных продуктов. Впервые были подобраны хроматографические системы для идентификации и очистки полученных в ходе синтеза производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с длинными заместителями. Еще одной особенностью в работе с соединениями, имеющими длинные алкильные радикалы, явился тот факт, что из-за образования стойких эмульсий, метод экстракции оказался неприменимым.

Ниже приведены основные схемы синтеза исследуемых соединений.

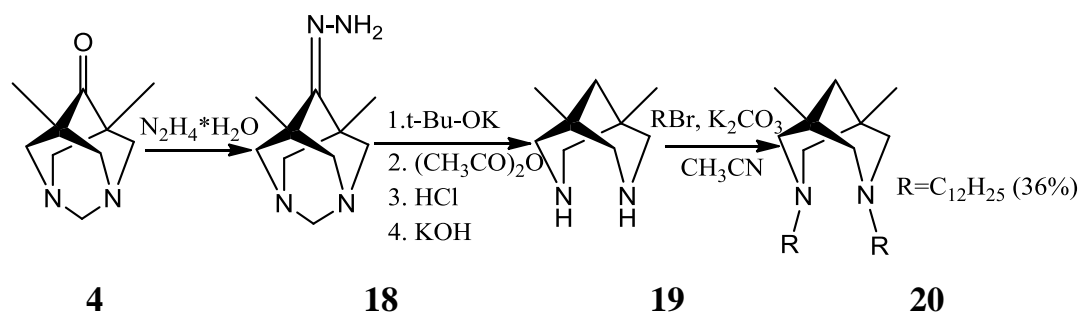
## 1) Синтез 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-онов



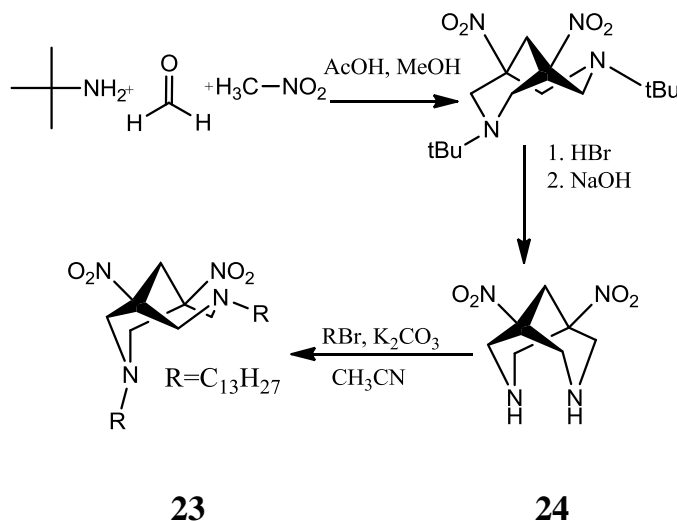
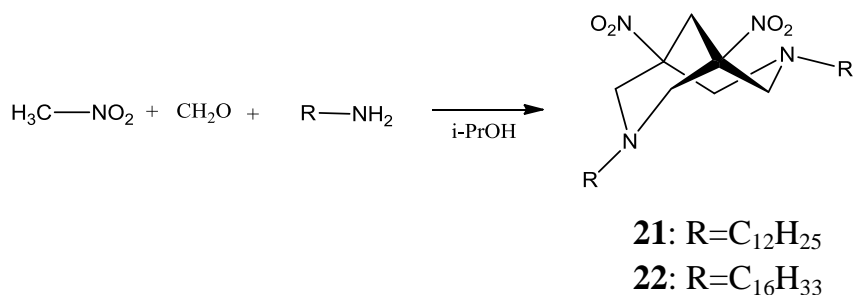
## 2) Синтез 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-онов



## 3) Синтез 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазацикло[3.3.1]нонанов



## 4) Синтез 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов



## 3.1.1. Синтез 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов

N,N'-Диацилированные производные 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она являются легко доступными соединениями, поэтому исследования по модификации липидного бислоя начали именно с них. Кроме того, эти производные могут служить исходными соединениями для получения производных N,N'-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-олов, которые также могли бы представлять интерес в качестве молекулярных переключателей (см. ниже).

Из литературы известно, что для получения 3,7-диацил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов наиболее удобным является ацилирование хлорангидридами или ангидридами соответствующих кислот 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **4**, который получается по реакции Манниха. Механизм образования соединения **4** подробно обсуждается в литературном обзоре (см. стр. 16). Из двух ацилирующих агентов нами был выбран хлорангидрид, так как при его использовании образуется легко удаляемый побочный продукт – хлористый

метилен. Для исключения процессов гидролиза реакцию проводили в абсолютном хлороформе.

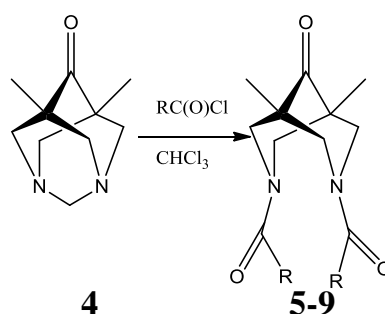
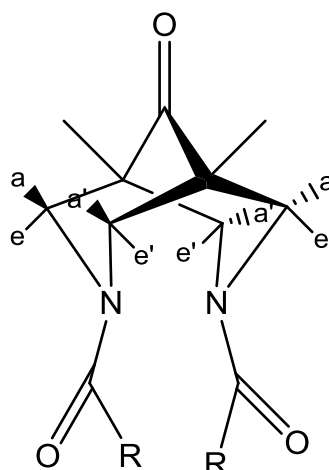


Таблица 1. Выходы соединений **5-9**.

Соединение	R	выход, %
<b>5</b>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	75
<b>6</b>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	60
<b>7</b>	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	52
<b>8</b>	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	78
<b>9</b>	C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	81

Серия 3,7-диацил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов была синтезирована с хорошими выходами (таблица 1), их строение подтверждено данными ПМР- и ИК- спектров, а состав - данными элементного анализа. В спектрах полученных соединений аксиальные и экваториальные протоны 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса проявляются в виде четырех дублетов. Заторможенное вращение ацильных групп вокруг амидной связи в 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онах приводит к неэквивалентности протонов а и а', е и е' метиленовых групп в спектрах ЯМР:



В результате восемь протонов 3,7-диазацикло[3.3.1]нонанового каркаса дают в ПМР-спектре (растворитель  $\text{CDCl}_3$ ) четыре дублета с геминальной константой 13.5 Гц, что является характерной особенностью спектров N,N'-диацилзамещенных 3,7-диазацикло[3.3.1]нонан-9-онов.

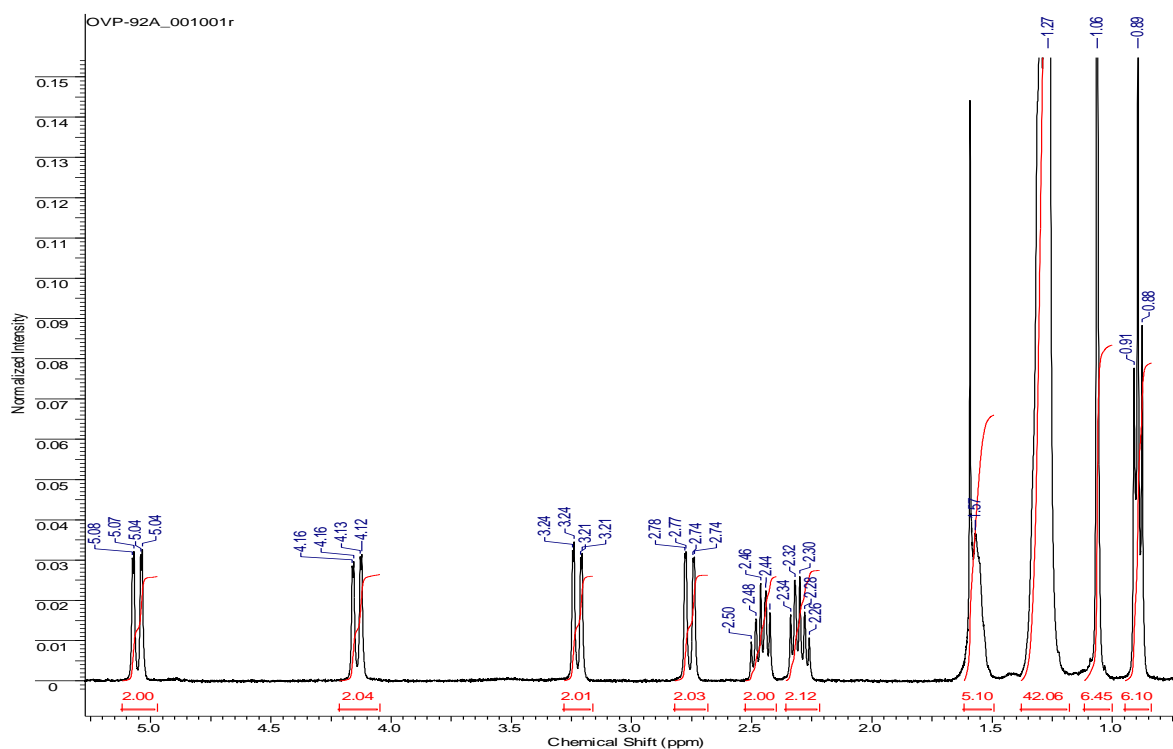


Рисунок 2.  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр для соединения **8**.

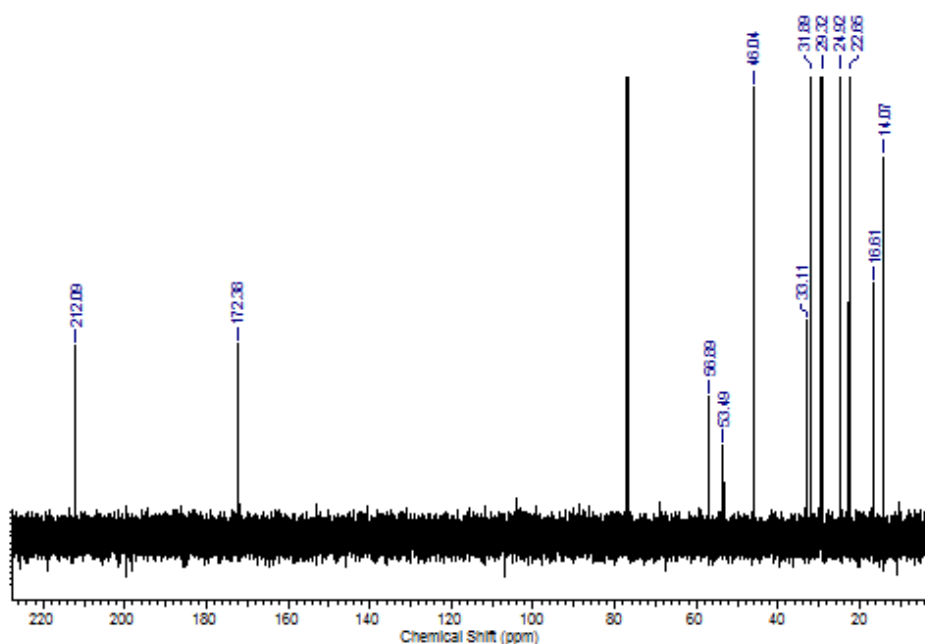


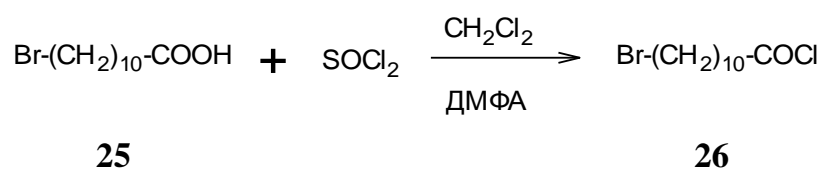
Рисунок 3.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр для соединения **8**.

В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР наблюдаются характеристические сигналы для атомов углерода в кето-группе (212.09 м.д.) и в составе амидной группы (172.36 м.д.).

В ИК-спектре амидов **5-9** имеются две полосы карбонильного поглощения 1650 (C=O, вал., амид), 1720 (C=O, вал., кетон).

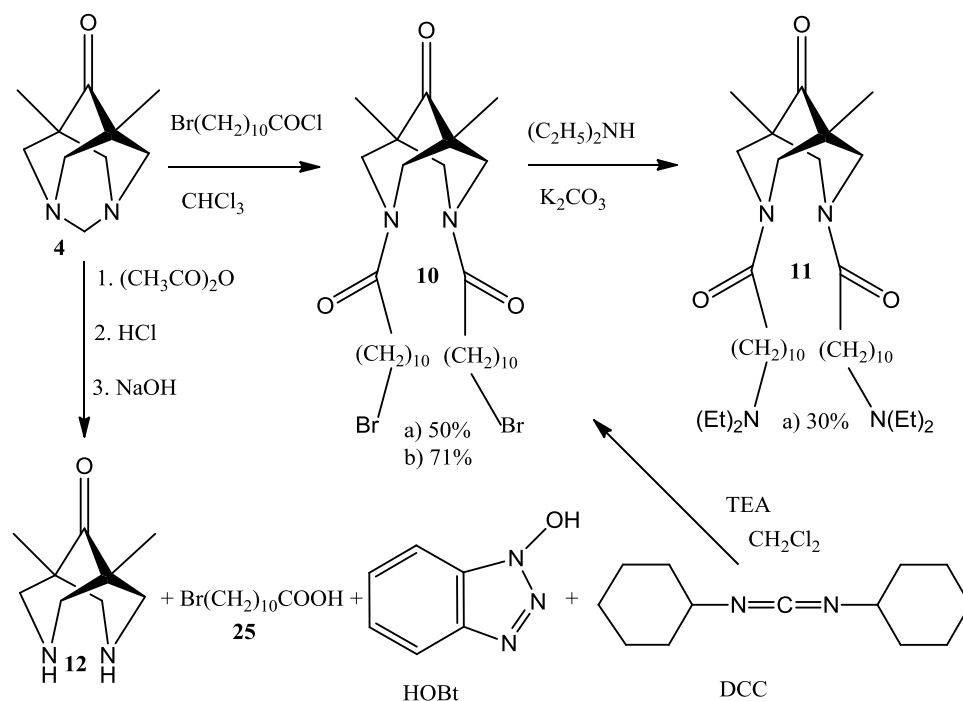
Следует отметить, что амид **8** был использован нами в дальнейшем в качестве исходного соединения для получения 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **31**.

Далее был осуществлен синтез 1,5-диметил-3,7-ди-( $\omega$ -диэтиламиноундеканойл)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она. Соединение **11** было получено двумя способами: а) путем нуклеофильного замещения атома брома диэтиламиноом в 1,5-диметил-3,7-ди-( $\omega$ -бромундеканойл)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оне **10**, который, в свою очередь, получали ацилированием 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **4** хлорангидридом  $\omega$ -бромундекановой кислоты **26**, полученным следующим способом [120]:





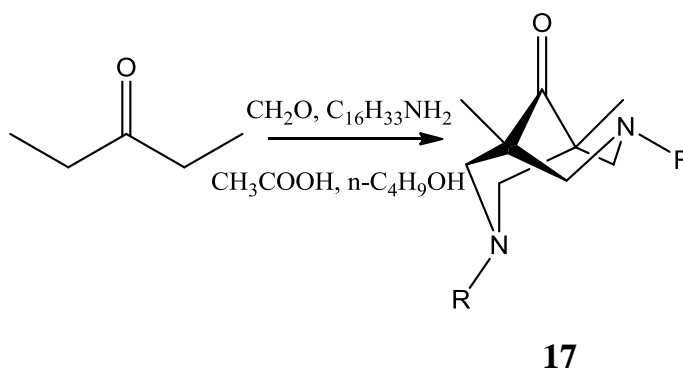
б) с использованием DCC и HOBT [121] - данный способ существенно проще в исполнении и обеспечивает выход на стадии ацилирования на 21% выше:



Строение соединения **11** подтверждено данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектров, состав - данными масс-спектра высокого разрешения.

### 3.1.2. Синтез производных 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана

Наиболее простым для получения N,N'-диалкилпроизводных 1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она является синтез на основе реакции Манниха, а именно реакция между диэтилкетонем, формальдегидом и ацетатом соответствующего амина, например:



Однако следует отметить, что при получении N,N'-диалкилпроизводных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана реакция Манниха часто протекает с образованием множества побочных продуктов [16]. На сегодняшний день данных об использовании аминов с длинными алкильными радикалами в реакции Манниха, приводящей к образованию 3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов, в литературе не имеется. Оптимальный результат (выход 54%) мы получили при кипячении реакционных компонентов в среде уксусной кислоты и н-бутанола в течение 6.5 часов. Ни изменение порядка прибавления реагентов, ни понижение температуры реакции за счет кипячения в этаноле не позволило повысить выход целевого продукта. Кроме того, нами была проведена большая работа по подбору хроматографических систем и носителя для идентификации и выделения данного класса соединений. Также удалось выделить и охарактеризовать побочный продукт – N-гексадецилацетамид. Строение соединения **17** подтверждено данными ЯМР-, масс- и ИК-спектров, состав – данными элементного анализа.

В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель  $\text{CDCl}_3$ ) протоны биспидинового каркаса характеризуются двумя дублетами 2.98 и 2.33 м.д.,  $\alpha$ -протоны алкильного заместителя характеризуются триплетом 2.30 м.д.,  $\beta$ -протоны - мультиплетом 1.43 м.д., метильные группы при C1 и C5 дают характерный синглет 1.01 м.д., концевые метильные группы алкильных радикалов дают триплет 0.89 м.д.

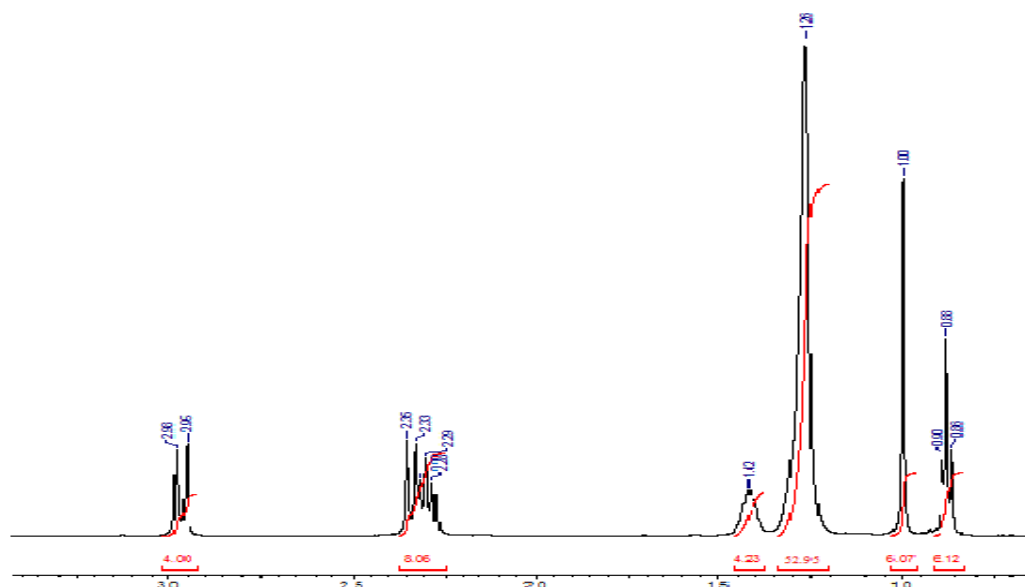
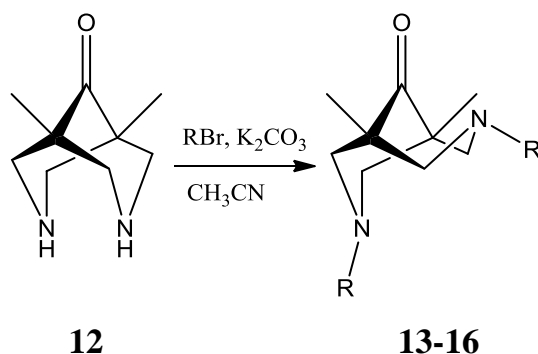
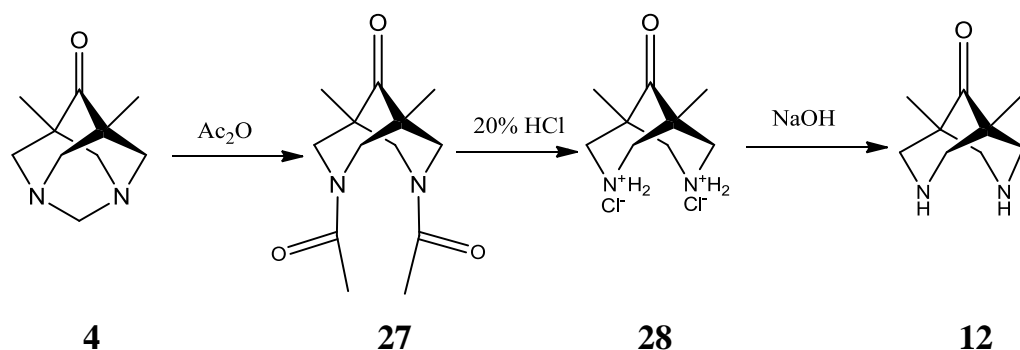


Рисунок 4.  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр соединения **17**.

Для соединений **13-16** был использован альтернативный подход, а именно реакция алкилирования 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12** соответствующими алкилбромидами.



Соединение **12** было получено из соединения **4** путем проведения следующих реакций [54, 58, 122]:



Наличие кето-группы в девятом положении 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она не позволило нам использовать методику, аналогичную алкилированию 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с помощью метиллития. Поэтому мы проводили алкилирование в существенно более мягких условиях, используя для связывания получающейся кислоты поташ. Следует отметить, что хотя выход целевого соединения оказался близок к выходу по реакции Манниха, выделение его из реакционной смеси проще из-за уменьшения количества побочных продуктов. Оптимизируя условия реакции, мы варьировали растворитель, температуру и время проведения реакции. Результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2. Подбор условий проведения реакции для получения соединения **14**.

Растворитель	Температура реакции	Время реакции	Выход, %
ДМФА	50°C	20 часов	45
CH <sub>3</sub> CN	50°C	8 часов	8
CH <sub>3</sub> CN	50°C	20 часов	48
CH <sub>3</sub> CN	82°C	40 часов	10

Из вышеприведенной таблицы видно, что максимальный выход достигается при проведении алкилирования в ацетонитриле при 50°C в течение 20 часов. Проведение реакции в ДМФА дает такие же результаты, однако выделение конечного продукта затруднено в связи с высокой температурой кипения ДМФА.

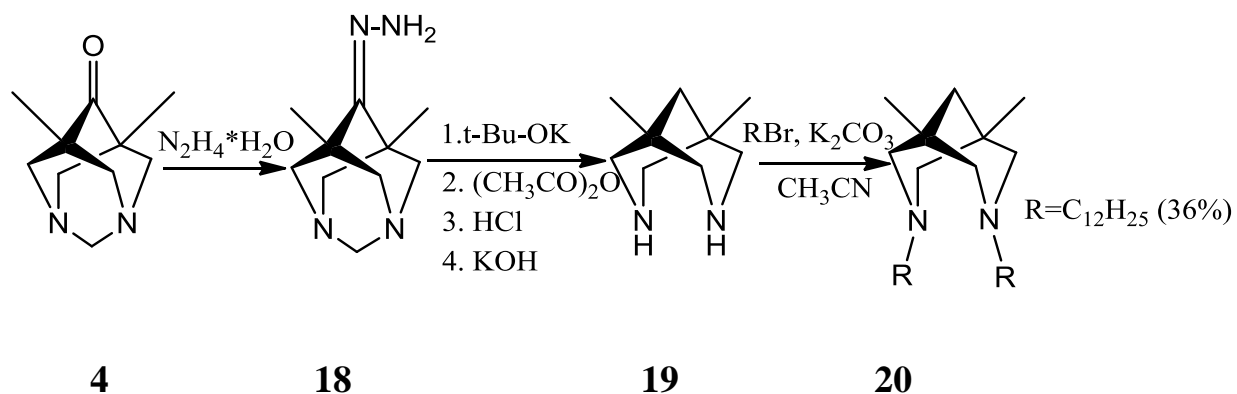
Также было опробовано проведение данной реакции в воде по методикам из работы [123], однако в таких условиях не удалось получить нужный продукт.

Таблица 3. Выходы соединений **13-17**.

Соединение	R	Выход, %
<b>13</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	48
<b>14</b>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	48
<b>15</b>	C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>	40
<b>16</b>	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	28
<b>17</b>	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	2

Из анализа таблицы 3 можно заключить, что с увеличением длины углеводородного радикала выход падает, а для гексадецильного производного **17** он совсем мал. Также было установлено, что использование свободного основания **12**, а не дигидрохлорида **28** упрощает очистку конечного продукта. Строение полученных алкилпроизводных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **13-16** подтверждено данными ПМР- и ИК-спектров, состав – данными элементного анализа и масс-спектров высокого разрешения.

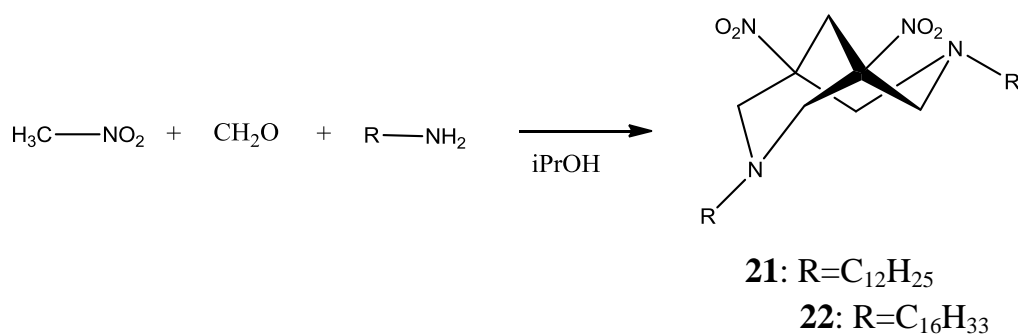
Соединение **20**, 1,5-диметил-3,7-дидодецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан, получали реакцией алкилирования свободного основания **19**. После обработки реакционной смеси и очистки с помощью колоночной хроматографии выход соединения **20** составил 36%.



В литературе описан классический вариант восстановления кетона **4** по Кижнеру-Вольфу с разложением гидразона **18** путем сплавления с твердой щелочью. Разложение гидразона **18** осуществлено нами с высоким выходом *трет*-бутилатом калия в относительно мягких условиях. Положительным является то, что в ходе реакции не образуется вода, и, следовательно, не идет обратная реакция гидролиза гидразона до кетона. Интересно, что разложение гидразона трет-бутилатом калия в ДМСО приводит к соответствующему спирту, поэтому в качестве растворителя выбрали толуол.

### 3.1.3. Синтез 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

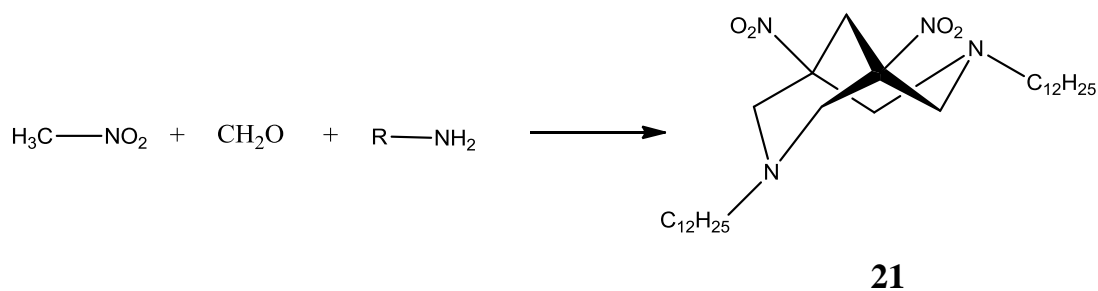
Как обсуждается в литературном обзоре (см. стр. 13), основным способом синтеза 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **21**, **22** является реакция Манниха:



Реакция Манниха является удобным одностадийным методом синтеза. Однако ее существенный минус, как уже говорилось выше, заключается в образовании большого количества побочных продуктов, причем их количество возрастает по мере увеличения длины и разветвленности алкильных радикалов [43]. Так, при  $R=CH_3$  выход целевого биспидина в условиях реакции Манниха составляет 40% [40, 67]; при  $R=t-Bu$  выход падает до 6% [39]. Работа [43] посвящена вопросу увеличения выхода  $N,N'$ -диалкилзамещенных биспидинов **21**, **22** в реакции Манниха.

В литературе отсутствует информация по использованию в таком варианте реакции Манниха алифатических аминов с числом атомов углерода больше четырех.

Проанализировав все эти данные, мы выбрали следующий метод синтеза соединения **21**.



Выделение из многокомпонентной реакционной смеси целевого продукта **21** представляло собой нетривиальную задачу. Нами были подобраны хроматографические системы для идентификации и выделения данного класса соединений на пластинках ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub>, Silica gel 60 F<sub>254</sub>, силикагеле. Также удалось по данным ПМР зафиксировать образование в реакционной смеси основного побочного продукта – 1-додecil-3,5-динитропиперидина [43].

Первые опыты позволили нам выделить 3,7-дидодecil-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **21** с выходом 1,2%. Оптимизация условий реакции позволила повысить выход продукта **21** до 5,3% (см. табл. 4).

Таблица 4. Разработка условий синтеза 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **21**.

№ опыта	Растворитель	pH	Время кипячения, ч	Выход
1	MeOH/H <sub>2</sub> O	9-10	0,3	0,6%
2	iPrOH/H <sub>2</sub> O	9-10	3	1,2%
3	iPrOH/H <sub>2</sub> O	7-8	6	5,3%

Из данных, представленных в таблице 4, видно, что наилучший выход целевого продукта **21** был получен при использовании водного раствора формальдегида при pH реакционной смеси 7-8 и кипячении в течение 6 часов. Дальнейшее увеличение времени кипячения в изопропанолe приводило к снижению выхода **21**.

Строение 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **21** было подтверждено данными <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-ЯМР, ИК-спектров, состав – данными элементного анализа. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре наблюдается 2 дублета, соответствующих АВ-системе метиленовых протонов биспидинового фрагмента, причем аксиальные протоны сдвинуты в более сильное поле по сравнению с экваториальными (рис. 5). Эти данные свидетельствуют о существовании быстрого равновесия между КВ и ВК формами [124]. В противном случае наблюдались бы 4 дублета. Кроме того, в спектре присутствуют характерный синглет мостиковой метиленовой группы (2.69 м.д.), а также все протоны, соответствующие алкильным радикалам.

В спектре <sup>13</sup>C-ЯМР наблюдаются 3 характерных синглета, относящиеся к атомам углерода биспидинового каркаса [124]: 84.75 м.д. (С-1,5), 59.00 м.д., 56.25 (С2,С4,С6,С8) (рис. 6):

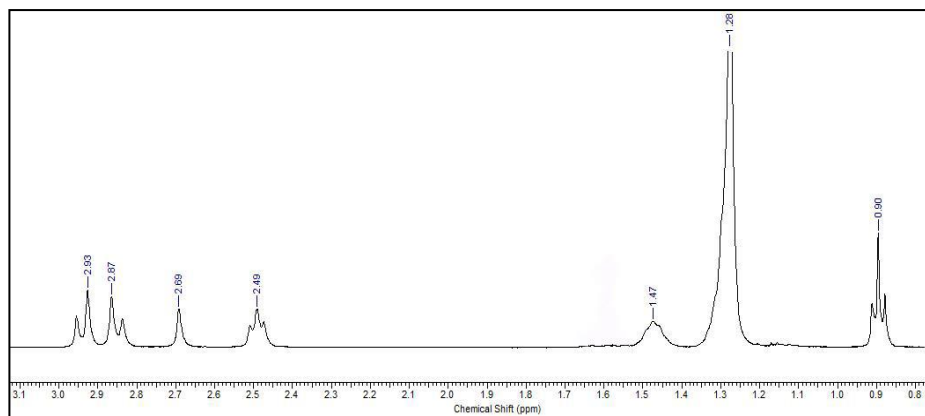


Рисунок 5. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонана **21**.

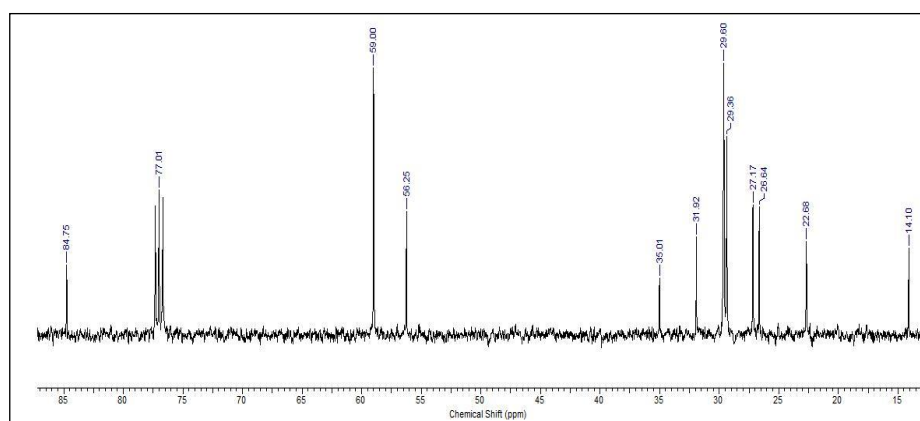


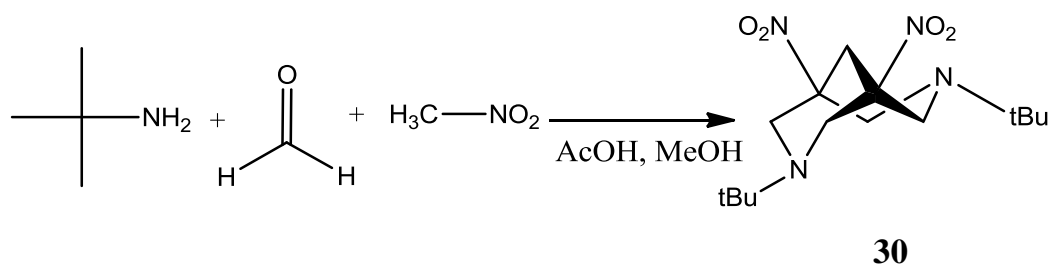
Рисунок 6. Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонана **21**.

Для 1,5-динитро-3,7-дидодецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **23** мы решили разработать альтернативную схему синтеза, основанную на получении свободного 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **24** и его последующем алкилировании тридецилбромидом.

Свободный 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **24** был получен по методикам, приведенным в работах [40, 43].

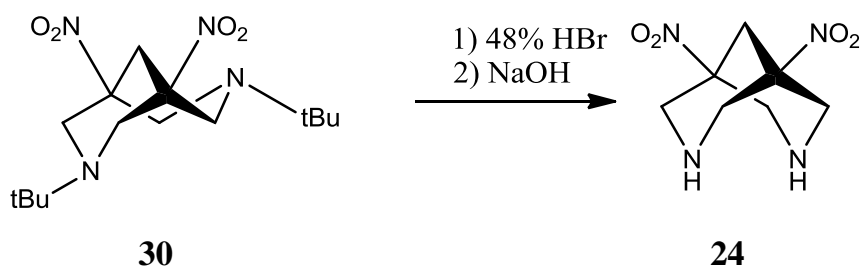
1,5-Динитро-3,7-ди-*трет*-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **30** синтезировали по реакции Манниха кипячением в течение 4 дней смеси нитрометана, трет-бутиламина и параформальдегида в ледяной уксусной кислоте и метаноле [39]:





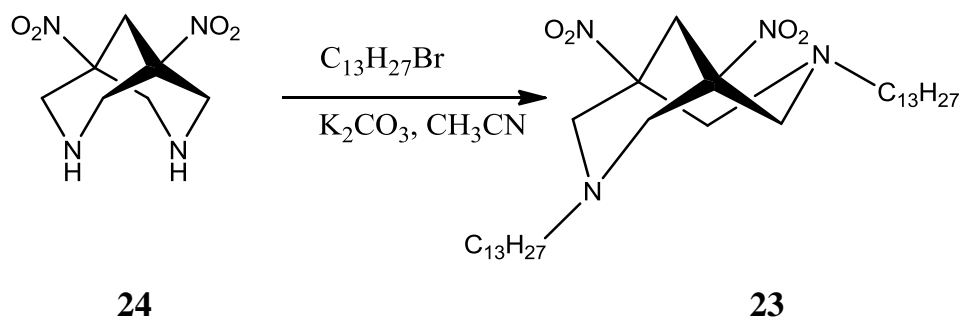
Биспидин **30** был получен с выходом 6%, совпадающим с выходом по литературным данным [39]. Строение полученного соединения подтверждено данными ПМР-спектра, температура плавления совпадает с литературными данными.

Свободный 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **24** получали из 1,5-динитро-3,7-ди-*tert*-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **30** под действием концентрированной бромоводородной кислоты с последующей обработкой получившегося гидробромида водным раствором щелочи, выход в данной реакции составил 72%.



Строение полученного свободного основания **24** подтверждено данными  $^1\text{H}$ -ЯМР спектра, температура плавления совпадает с литературными данными.

Поскольку в литературе нет данных по алкилированию 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, мы воспользовались методикой, разработанной ранее в нашей лаборатории для алкилирования 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов [125]. Реакцию проводили в абсолютном ацетонитриле, для связывания образующейся бромоводородной кислоты использовали поташ.

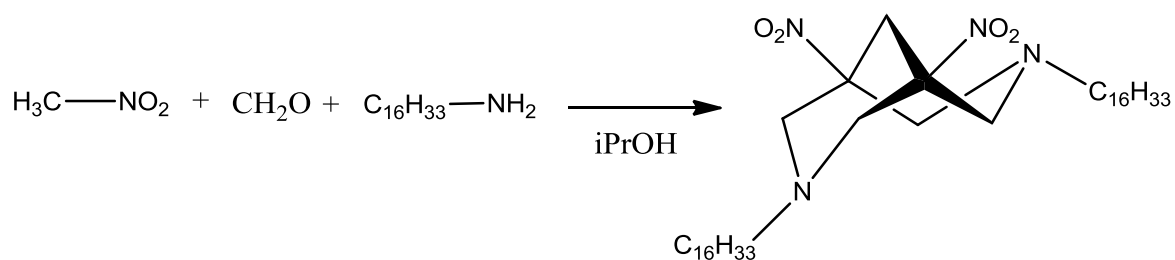


Варьируя время проведения реакции и температуру, мы установили, что реакция проходит полностью при кипячении и интенсивном перемешивании в течение 12 часов с выходом 40%.

Строение 1,5-динитро-3,7-дидодецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **23** подтверждено данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – ЯМР и ИК-спектров, состав – данными элементного анализа.

Следует отметить, что, хотя общий выход целевого соединения **23** оказался близок к выходу по реакции Манниха для 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **21**, выделение соединения **23** из реакционной смеси на последней стадии довольно просто. Этот метод может быть альтернативным в отсутствие соответствующего амина с длинным алкильным радикалом.

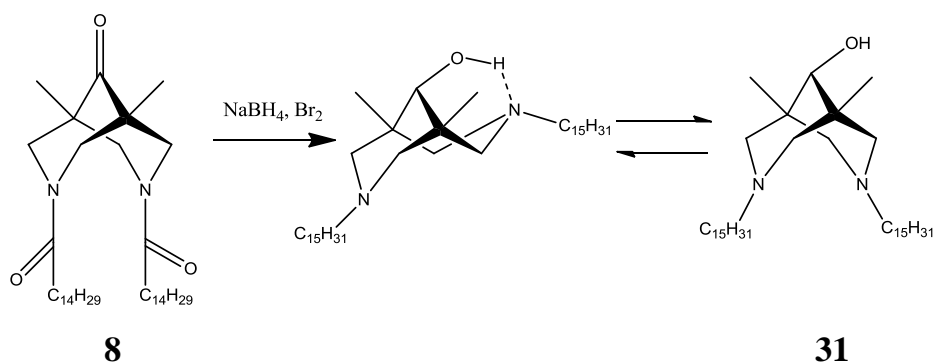
Мы исследовали возможность получения 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **22** по методике, аналогичной для получения соединения **23**. Однако образования целевого продукта зафиксировано не было, что, по-видимому, связано с большой длиной алкильного радикала. Поэтому для синтеза 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **22** нами была использована методика, отработанная для 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **21**.

**22**

После кипячения реакционной смеси в изопропанол в течение 15 часов, обработки и очистки с помощью колоночной хроматографии был выделен 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан **22** с выходом 1,2%. Строение целевого продукта было подтверждено данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ –ЯМР спектров, ИК-спектров, состав – данными элементного анализа.

### 3.1.4. Синтез 1,5-диметил-3,7-дипентадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола

Полученные ацильные производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов восстанавливались различными способами [126-127]: боргидридом натрия в присутствии иода ( $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ ), алюмогидридом лития ( $\text{LiAlH}_4$ ). Наилучшие результаты были получены при восстановлении соединений **8** боргидридом натрия в присутствии брома ( $\text{NaBH}_4\text{-Br}_2$ ) по методике, приведенной в [128].



Соединение **31** интересно тем, что конформация КВ может быть у него закреплена водородной связью гидроксильной группы в положении 9 с атомом азота 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанового каркаса. По литературным данным [77] аналоги соединения **31** в неполярных растворителях, в том числе и в хлороформе существуют в конформации КВ. В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР (растворитель  $\text{CDCl}_3$ ) протоны биспидинового каркаса характеризуются четырьмя дублетами при 3.05, 3.08, 3.26 и 3.29 м.д.,  $\alpha$ -протоны алкильных заместителей характеризуются триплетами при 3.40 и 4.03 м.д.,  $\beta$ -протоны – мультиплетами при 1.69 и 1.88 м.д., протон  $>\text{CH-OH}$  дает сигнал 4.41 м.д. (рис.7). Такой спектр возникает из-за несимметричной структуры молекулы **31**.

В ИК-спектре 1,5-диметил-3,7-дипентадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **31** имеется полоса  $2930\text{ см}^{-1}$ .

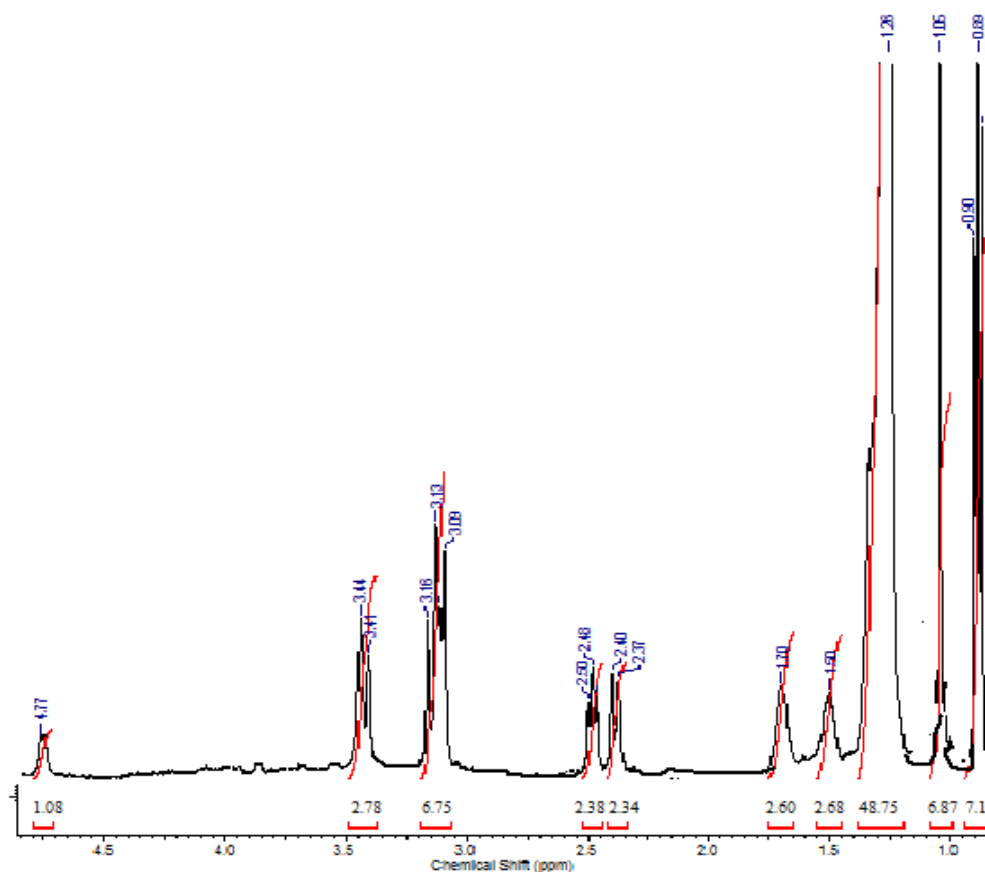


Рисунок 7. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР 1,5-диметил-3,7-дипентадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9-ола **31**.

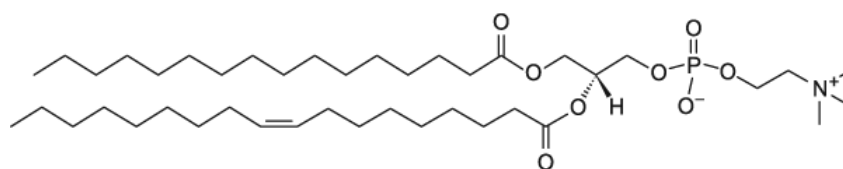
### 3.2. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АМФИФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА НА ЛИПОСОМАЛЬНУЮ МЕМБРАНУ

Одной из успешных стратегий обеспечения контролируемого увеличения проницаемости липосом является встраивание в липидный бислой амфифильных соединений, способных изменять конформацию под действием внешних факторов (рН, комплексообразование, температура, облучение, полярность растворителя) и тем самым вызывать изменение в структуре бислоя, образование в нем пор (а иногда и его разрушение) и высвобождение инкапсулированных веществ. В качестве перспективных соединений для модификации липосом нами предложены производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с длинными алкильными заместителями при атомах азота.

### 3.2.1. Определение размера и электрофоретической подвижности липосом, модифицированных производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана

С целью исследования стабильности липосом, содержащих N,N'-замещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны, нами проведена серия экспериментов по их встраиванию в липидный бислой.

Модифицированные липосомы были получены методом озвучивания [129-130] из смеси фосфатидилхолина (ФХ) **32** и синтезированных производных 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **5-9** в соотношении 3:1 (молярная доля синтезированного амфифильного соединения составляла 0,25):



**32**

Нами было установлено, что при встраивании в липидный бислой 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с заместителями, содержащими 7 атомов углерода, а именно 3,7-дигептаноил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **5**, получают липосомы с дефектами. Такие модифицированные липосомы не могут использоваться в качестве молекулярных контейнеров, так как инкапсулируемое вещество вытекает из липосом в процессе их приготовления. Это можно объяснить слишком «коротким» углеводородным радикалом, содержащим лишь 7 атомов углерода. Поэтому в дальнейшем нами были синтезированы для встраивания в липидный бислой производные с более длинными заместителями с числом углеродных атомов в радикале от 11 до 16.

Размер модифицированных липосом (гидродинамический диаметр) определялся методом динамического рассеяния света. Данный метод позволяет определить коэффициент диффузии дисперсных частиц в жидкости путем анализа корреляционной функции флуктуаций интенсивности рассеянного света. Далее, из коэффициента диффузии рассчитывается радиус наночастиц. Определение проводили при нескольких значениях pH. Размер варьировался в пределах 50-75 нм.

Подобные измерения проводили также через 24 часа, при этом диаметр липосом значительно не менялся. Таким образом, размер липосом, модифицированных соединениями **6-8**, существенно не изменяется в зависимости от времени и pH внешнего раствора в интервале от 10 до 5. Для определения электрофоретической подвижности частиц использовали метод лазерного микроэлектрофореза. Измерения проводили при нескольких pH. Изменение pH внешнего раствора с 10 до 5 («защелчение раствора») приводило к появлению на поверхности липосом положительного заряда. Для сравнения были получены липосомы только из фосфатидилхолина **32**, размер таких липосом варьировался в интервале 40-50 нм.

С использованием электронного микроскопа можно представить, как выглядят липосомы, построенные из фосфатидилхолина (ФХ).

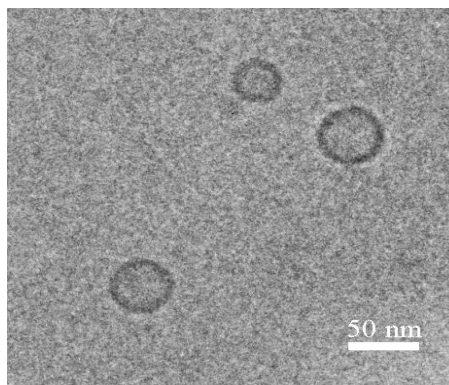


Рисунок 8. Фотография липосом под электронным микроскопом.

Отметим, что модифицированные липосомы существенно не отличаются от липосом на основе фосфатидилхолина (ФХ) по размеру. Аналогичные эксперименты по исследованию размера и электрофоретической подвижности были осуществлены для 1,5-диметил-3,7-ди-( $\omega$ -диэтиламиноундеcanoил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **11** (рис. 9).

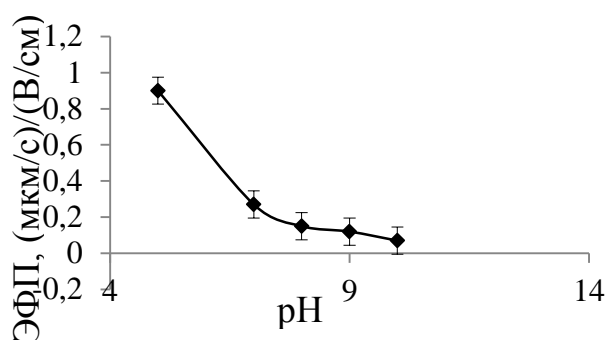
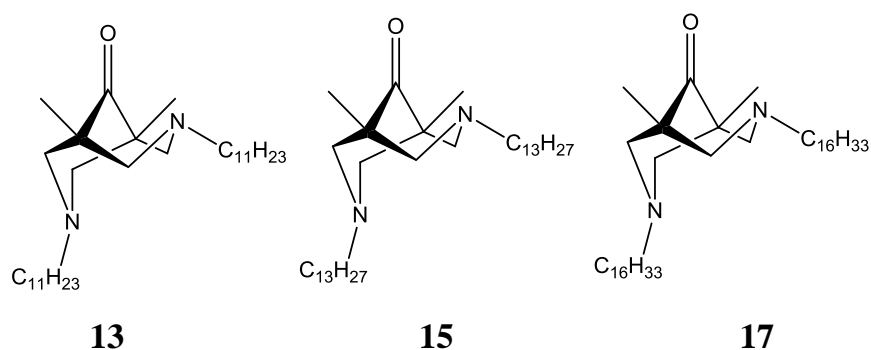


Рисунок 9. Зависимость электрофоретической подвижности липосом, модифицированных соединением **11**, от pH среды.

Размер модифицированных соединением **11** липосом оставался в соответствующем интервале (60-80 нм), однако значения электрофоретической подвижности отличаются от уже приведенных значений ЭФП для липосом, построенных из ФХ и липосом, модифицированных 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онами. Соединение **11** отличается от соединений **6-8** наличием на конце ацильного заместителя третичной аминогруппы. Судя по графику на рисунке 9, внешняя поверхность липосом, модифицированных соединением **11**, имеет положительный заряд при всех значениях pH в исследованном нами интервале.

Далее были получены модифицированные липосомы методом озвучивания из смеси фосфатидилхолина **32** и синтезированных производных 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов **13-17** в соотношении 3:1.



Размер частиц, построенных их фосфатидилхолина и алкильных производных 1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она **13-17** находится в интервале 40-80 нм. Значительных изменений в размере модифицированных липосом в интервале pH 10-5 и через 24 часа не наблюдается. Измерения ЭФП проводили для нескольких pH. Данные представлены на рисунке 10.

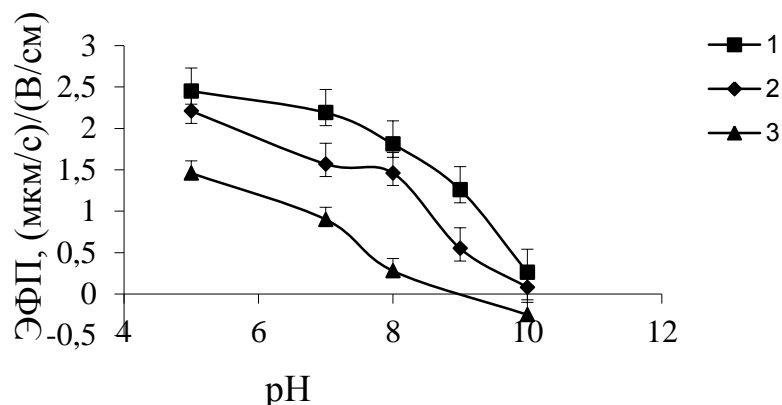


Рисунок 10. Зависимость электрофоретической подвижности липосом, модифицированных соединениями **13** (кривая 1), **15** (кривая 2) и **17** (кривая 3).

Липосомы, построенные только из фосфатидилхолина, обладают значениями электрофоретической подвижности, колеблющимися около 0, так как фосфатидилхолин **32** практически электронейтрален, однако в присутствии некоторых примесей в коммерческом фосфатидилхолине ЭФП будет отличаться от 0, но несущественно. Из рисунка 10 для липосом, модифицированных соединениями **13**, **15** и **17** видно изменение значений ЭФП при изменении pH внешнего раствора, а значит и изменение свойств липидного бислоя.

Для 3,7-гексадецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **17** с максимальной длиной радикала были получены такие же результаты, как и для 1,5-диметил-3,7-ундецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **13**.

Таким образом, в исследованных пределах длина алкильного радикала не оказывает существенного влияния на размер и заряд на поверхности модифицированных липосом.

Были получены липосомы, модифицированные синтезированными 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами **21-23**, вышеприведенным образом.

Размер частиц со встроенными соединениями **21-23** находился в интервале 60-80 нм. Значительных изменений в размере модифицированных липосом при изменении pH не наблюдается. Измерения ЭФП проводили для нескольких pH. Данные представлены в таблице 5:



Таблица 5. Значения электрофоретической подвижности для липосом, модифицированных соединениями **21-23**.

рН	ЭФП, (мкм/с)/(В/см)				
	R= C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>		R=C <sub>13</sub> H <sub>27</sub>		R=C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>
		<i>через 48 часов</i>		<i>через 36 часов</i>	
рН 10	-0,32	-0,64	-0,36	-2,4	-0,31
рН 8	-0,85	-1,34	-0,52	-2,25	-0,54
рН 7	-1,43	-0,03	-0,28	-0,69	-0,58
рН 5	0,01	0,54	0,71	0,11	1,43

Примечание – В таблице обозначение «R» соответствует алкильным заместителям при атомах азота в положениях 3,7 для 1,5-динитро-3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов

Из данных, представленных в таблице 5, видно, что электрофоретическая подвижность частиц (а значит, и их заряд) меняются с течением времени. Небольшой отрицательный заряд, наблюдаемый при рН 10 связан с присутствием примеси в фосфатидилхолине. При рН 5 во всех случаях наблюдается небольшой положительный заряд, свидетельствующий о протонировании третичных атомов азота в 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанах. Появляющийся со временем на поверхности липосом дополнительный отрицательный заряд связан, по-видимому, с окислением фосфатидилхолина.

Модифицированные липосомы были получены методом озвучивания из смеси фосфатидилхолина **32** и 1,5-диметил-3,7-дипентадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **31** в соотношении 3:1 (мольная доля синтезированного амфифильного соединения составляла 0,25).

Нами были получены следующие результаты, представленные в таблице 6.

Таблица 6. Значения гидродинамического диаметра и электрофоретической подвижности для липосом, модифицированных соединением **31**.

рН	d, нм	ЭФП, (мкм/с)/(В/см)
10	70	1,05
9	74	0,78
8	68	1,03
7	65	1,20
5	66	2,44

Модифицированные липосомы значительно положительно заряжены за счет атомов азота амфифильных заместителей.

### 3.3. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИПОСОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ 3,7-ДИАЛКИЛ-1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНАМИ

Нами была проведена серия экспериментов по управляемому изменению проницаемости липосомальной мембраны, содержащей встроенные в нее производные 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с длинными алкильными заместителями.

В частности, представляет интерес создание стимул-чувствительных липосомальных контейнеров, реагирующих на содержание катионов меди, что может быть использовано при терапии ряда патологий, в том числе болезни Вильсона.

Для исследования изменения проницаемости липосом при комплексообразовании с катионами меди (II) использовали следующую схему. Во внутренний объем липосом мы включили флуоресцентную метку – карбоксифлуоресцеин (КФ). Исходная суспензия содержала флуорофор, концентрация которого внутри липосом превышает концентрацию самотушения.

Появление дефектов в мембране и вытекание флуорофора во внешний раствор сопровождалось заметным увеличением интенсивности его флуоресценции. Целостность липосом со встроенными 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами контролировали, измеряя интенсивность флуоресценции полученной суспензии. Для этого использовали суспензии, предварительно разбавленные боратным буферным раствором (рН 9) до концентрации 1мг/мл.

Добавление водного раствора  $\text{CuSO}_4$  к 1 мг/мл суспензиям липосом сопровождалось заметным увеличением флуоресценции, что указывало на вытекание КФ из внутреннего объема липосом в окружающий раствор.

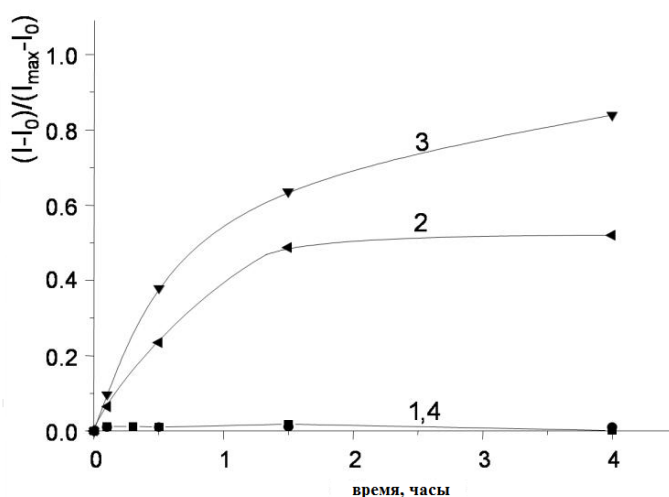


Рисунок 11. Влияние 3,7-дидодецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]-нонан-9-она **14** на липидный бислой в присутствии ионов меди (**14**/ФХ липосомы (кривая 1), **14**/ФХ липосомы +  $0,15 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 2), **14**/ФХ липосомы +  $1,4 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 3) и ФХ липосомы +  $1,4 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 4),  $[\mathbf{14}] = 3,3 \times 10^{-4}$  М (кривые 1-3);  $10^{-2}$  М боратный буфер, рН 9). По оси ординат — относительная интенсивность флуоресценции.

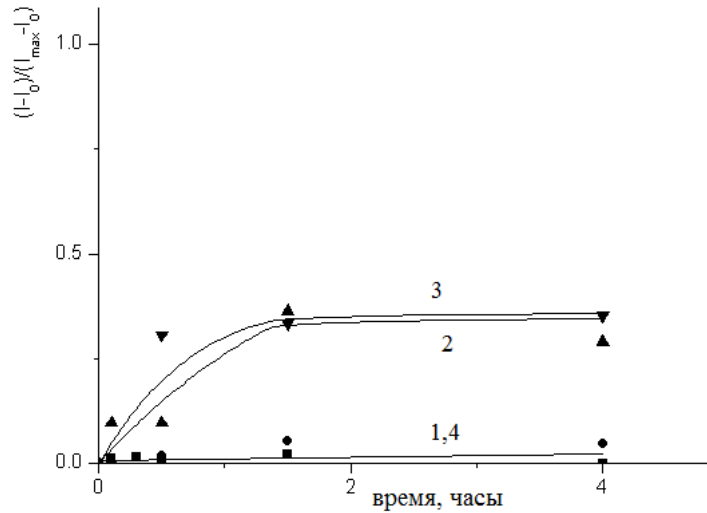
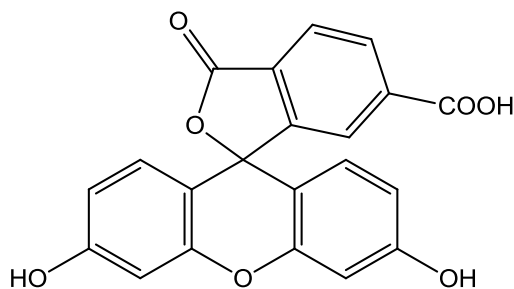
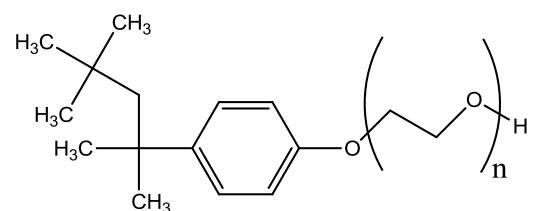


Рисунок 12. Влияние 3,7-дигексадецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **17** на липидный бислой при комплексообразовании с ионами меди (**17**/ФХ липосомы (кривая 1), **17**/ФХ липосомы +  $0,45 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 2), **17**/ФХ липосомы +  $1,4 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 3) и ФХ липосомы +  $1,4 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  (кривая 4),  $[\mathbf{17}] = 3,3 \times 10^{-4}$  М (кривые 1-3);  $10^{-2}$  М боратный буфер, pH 9). По оси ординат – относительная интенсивность флуоресценции.

Исходная суспензия содержала флуорофор, концентрация которого внутри липосом превышает концентрацию самотушения. Появление дефектов в мембране и вытекание флуорофора во внешний раствор сопровождалось заметным увеличением интенсивности его флуоресценции. Увеличение концентрации  $\text{CuSO}_4$  приводило к повышению скорости вытекания КФ. Вытекание красителя из липосом приводило к резкому возрастанию интенсивности флуоресценции суспензии. Результат сравнивали с интенсивностью флуоресценции суспензии после разрушения липосом детергентом, Тритоном X-100 **34**, которую принимали за 100%.

**33****34**

На рисунке 11 показано, как флуоресценция суспензии модифицированных липосом, содержащих во внутреннем объеме КФ, изменилась, когда был добавлен раствор  $\text{CuSO}_4$ . В контрольном эксперименте при отсутствии во внешнем растворе катионов меди никакого увеличения флуоресценции суспензии липосом не было обнаружено (кривая 1), что указывает на отсутствие спонтанного высвобождения красителя. Добавление  $0,15 \times 10^{-4}$  М  $\text{CuSO}_4$  к суспензии липосом привело к значительному увеличению интенсивности флуоресценции (кривая 2); увеличение концентрации соли  $\text{CuSO}_4$  сопровождалось резким увеличением флуоресценции (кривая 3). Полученные результаты свидетельствуют, что добавление раствора  $\text{CuSO}_4$  индуцировало высвобождение КФ, большая часть которого просочилась из липосом в течение 1,5 часов после добавления раствора  $\text{CuSO}_4$ . Сравнивая графики на рисунках 11 и 12 можно утверждать, что длина алкильного радикала незначительно влияет на вытекание КФ из липосом, модифицированных 3,7-диалкилпроизводными 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов в присутствии катионов меди (II).

Влияние  $\text{CuSO}_4$  на вытекание КФ логично связать с формированием комплекса  $\text{Cu}^{2+}$  с 3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном и изменением конформации последнего, что, в свою очередь, оказывает влияние на упаковку липидов в бислое и резко повышает проницаемость липосомальной мембраны:

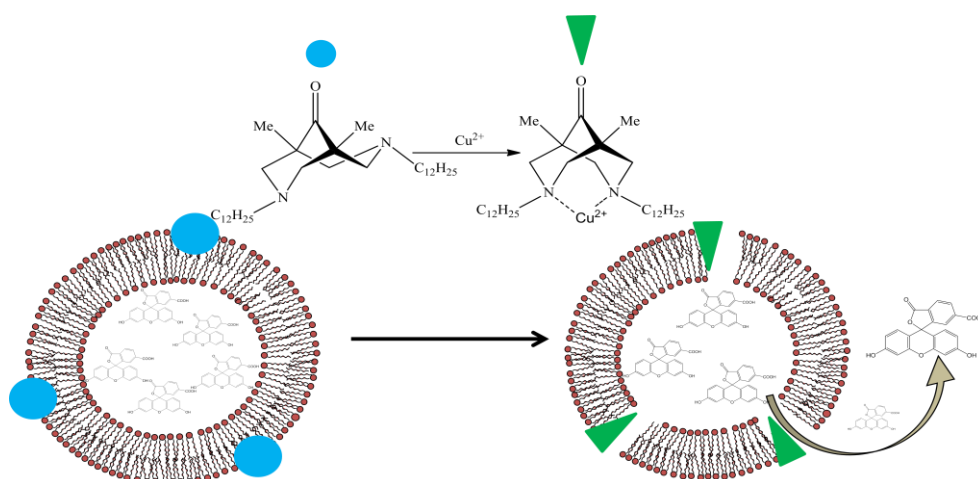


Схема 2. Схема вытекания КФ из внутреннего объема липосом при изменении конформации соединений **13-17** за счет комплексообразования с ионами меди.

Возможность осуществления направленной доставки лекарств к опухолевым клеткам с помощью модифицированных липосом напрямую зависит от способности бислоя изменять проницаемость при изменении кислотности окружающего водного раствора. К достоинствам 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов в качестве молекулярных переключателей можно отнести возможность построения целой шкалы рН-индуцированных конформационных переходов за счет разнообразия вводимых в каркас заместителей.

Нами были проведены эксперименты по измерению проницаемости липидного бислоя методом кондуктометрии [131] при изменении конформации 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов за счет протонирования. Для этого во внутренний объем липосом мы включили хлорид натрия. Целостность липосом со встроенными 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами контролировали, измеряя электропроводность полученной суспензии. При вытекании соли из внутреннего объема липосом во внешний наблюдается увеличение электропроводности.

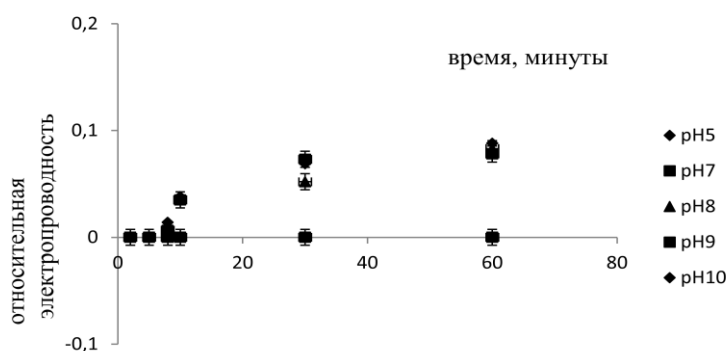
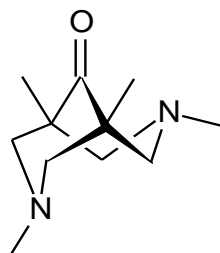


Рисунок 13. Зависимость относительной электропроводности липосом, заполненных NaCl, от времени; липосомы модифицированы 3,7-дидодецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном **14**.

Однако, как видно из рисунка 13 вытекание соли (увеличение относительной электропроводности) наблюдается в интервале рН 8-5, в большей мере при рН 5. При этом доля вытекшей соли сравнительно невелика (не более 8% за 1 час).

Далее нами были проведены эксперименты по комплексообразованию 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с катионами меди (II). Для этого был использован спектральный метод. Раствор  $10^{-3}$ М  $\text{CuSO}_4$  смешивали с различными количествами раствора лиганда **35** (низкомолекулярного аналога амфифильных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов):

**35**

На рисунке 14, показано, что оптическая плотность увеличивалась с ростом концентрации лиганда **35** и достигла предельного уровня при концентрации  $[\mathbf{35}] = 2,1 \times 10^{-3}$ М. Полученная зависимость представлена на рисунке 14 (кривая 1), где оптическая плотность выражается в относительных единицах. Изменение оптической плотности в пределах интервала  $0 - 2,1 \times 10^{-3}$ М в случае с лигандом **35** говорит о связывании с ионами  $\text{Cu}^{2+}$ , в то время как плато -  $[\mathbf{35}] > 2,1 \times 10^{-3}$ М свидетельствует о насыщении ионов  $\text{Cu}^{2+}$  молекулами лиганда **35**. Затем нами было проведено спектрофотометрическое титрование раствора соли  $\text{CuSO}_4$  лигандом **14** в составе липосомы. Относительная оптическая плотность представлена кривой 2 на рисунке 14. Кривую 2 от описанной выше кривой 1 отличает то, что насыщение меди ( $10^{-3}$ М) лигандом **14** происходит при концентрации  $[\mathbf{14}] 1 \times 10^{-3}$ М, т.е. при эквимольном соотношении лиганда и соли меди.

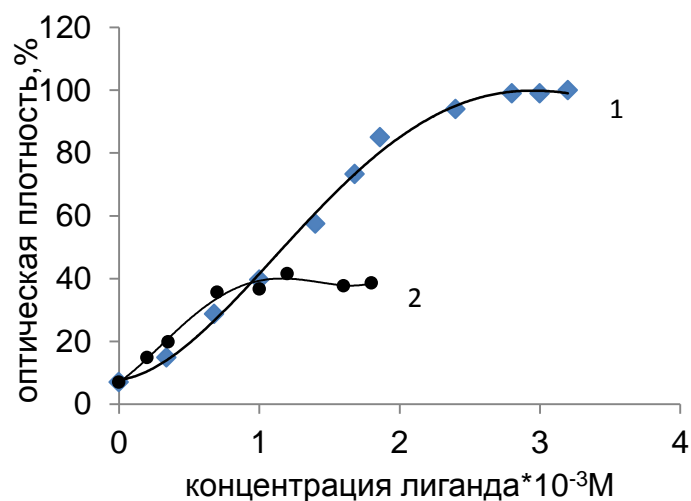


Рисунок 14. Спектрофотометрическое титрование.

Для получения дополнительных сведений о модифицированных липосомах использовали метод дифференциально-сканирующей калориметрии и исследовали, как сдвигается температура плавления в зависимости от того, каким соединением модифицированы липосомы.

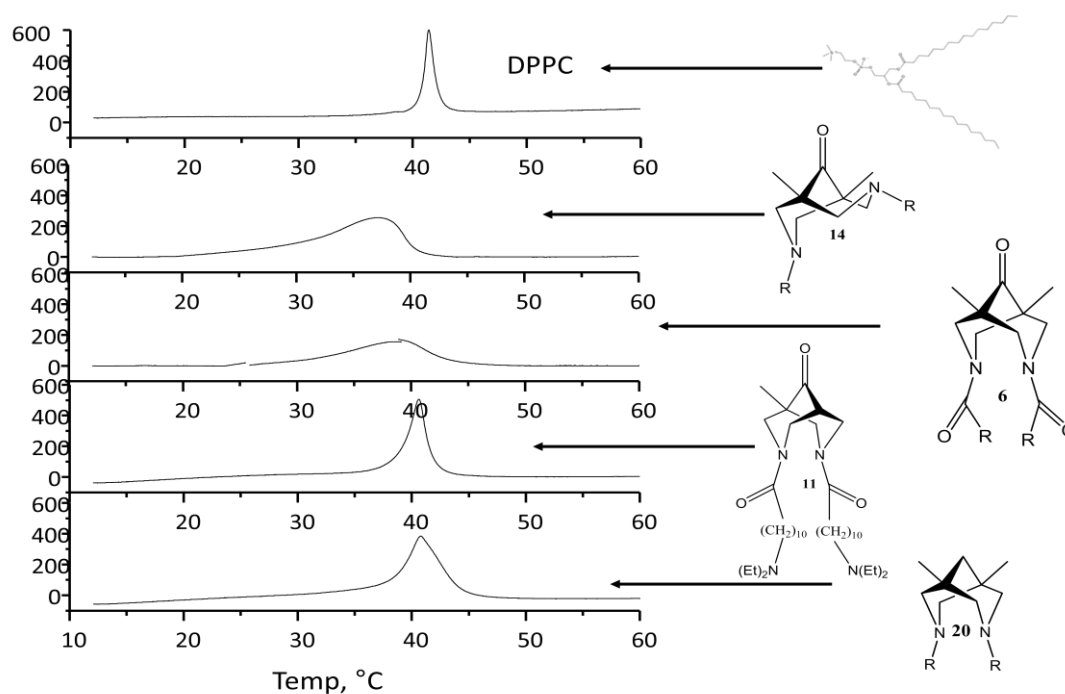


Рисунок 15. Кривые ДСК для липосом, модифицированных соединениями **6**, **11**, **14**, **20**.

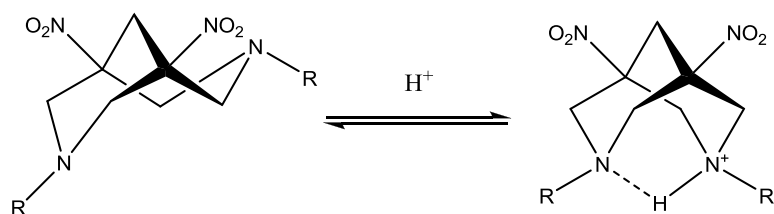


Контрольным измерением является температура фазового перехода DPPC (дипальмитоилфосфатидилхолин), равная 41°C. В случае соединений **6** и **14** наблюдается уширение пика плавления и небольшое смещение его в область более низких температур по сравнению с DPPC, что может свидетельствовать о равномерном распределении данных соединений по липидному бислою. В случае с соединениями **11** и **20** четких выводов сделать нельзя.

#### 3.4. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИПОСОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ 3,7-ДИАЛКИЛ-1,5-ДИНИТРО-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНАМИ

Известно, что pH многих опухолевых клеток находится в слабокислой области (pH может достигать значения 5.6). Так как достичь быстрого увеличения проницаемости липосом при pH 5-7 при использовании 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов не удалось, перед нами встала задача синтезировать новые конформационные переключатели.

Основой для них были выбраны 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны. По литературным данным 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны существуют в конформации KB [40] и для них по аналогии с 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами возможен переход KB-KK как при протонировании в кислых средах, так и при комплексообразовании с катионами двухвалентных металлов [83-84].



Кроме того, введение акцепторных заместителей (нитрогрупп) в положения 1,5 должно способствовать смещению увеличения проницаемости липосом при

протонировании в более кислую область по сравнению с 3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами за счет понижения основности атомов азота.

В предыдущих разделах нами было высказано предположение о том, что причиной образования пор в липосомах при протонировании является изменение конформации биспидинового скелета, приводящее к движению алкильных заместителей внутри бислоя.

Также нами исследовался вопрос о количестве метиленовых групп в алкильных заместителях при атомах азота в 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онах, позволяющих этим соединениям эффективно встраиваться в липидный бислой. Установлено, что для эффективного встраивания необходимо не менее 10 метиленовых групп.

Поэтому нами был осуществлен синтез ряда 1,5-динитро-3,7-диалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов с 12, 13, 16 атомами углерода в алкильном радикале.

Для исследования проницаемости липосом в зависимости от pH среды использовали метод кондуктометрии. Для этого во внутренний объем липосом мы включали раствор хлорида натрия NaCl и затем измеряли электропроводность полученной системы при различных pH. Наблюдаемое увеличение электропроводности происходило в результате вытекания соли из внутреннего объема липосом, что, в свою очередь, свидетельствовало об образовании пор в липидном бислое (схема 3).

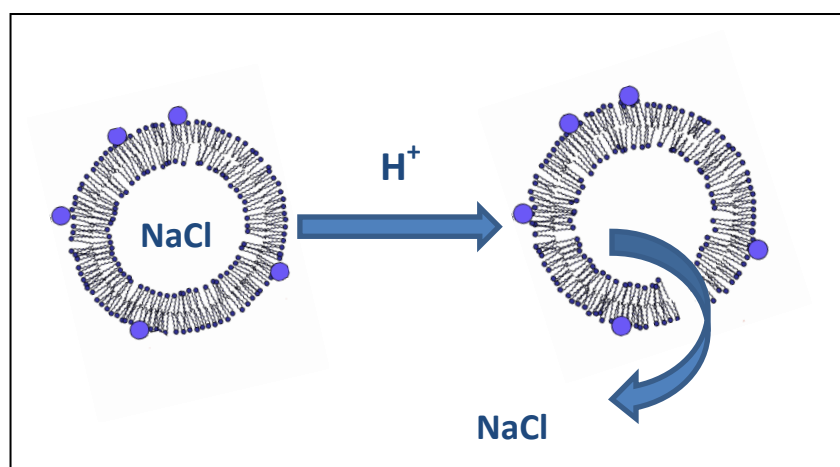


Схема 3. Схема вытекания NaCl при уменьшении pH среды

Максимум возможной для каждого рН электропроводности определяли по значению, получаемому при разрушении липосом детергентом TRITON X-100 **34**.

Для исследования возможного влияния длины алкильного радикала на скорость разрушения липосом провели измерения электропроводности в первые 10 минут после добавления аликвоты липосом, модифицированных соединениями **22** и **23**, в буферный раствор (рисунок 16а, б).

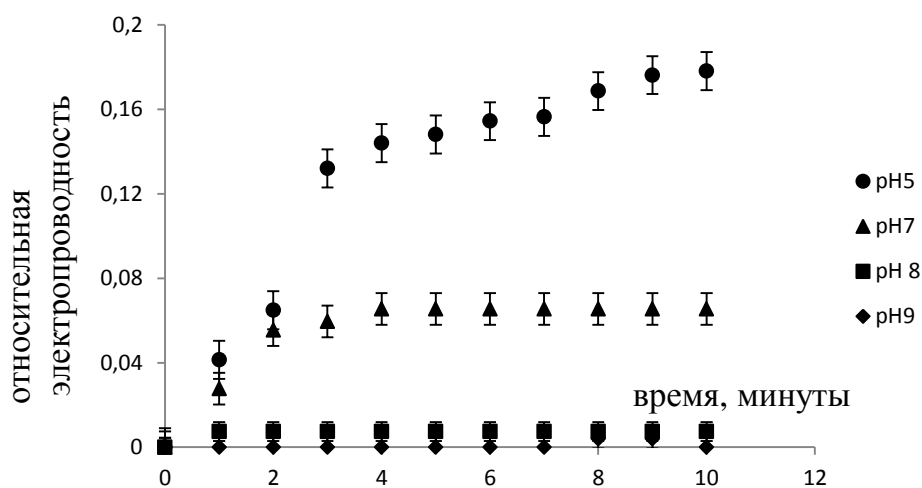


Рисунок 16а. Зависимость относительной электропроводности липосом, заполненных NaCl, от времени для липосом, модифицированных 3,7-дитридецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **23**.

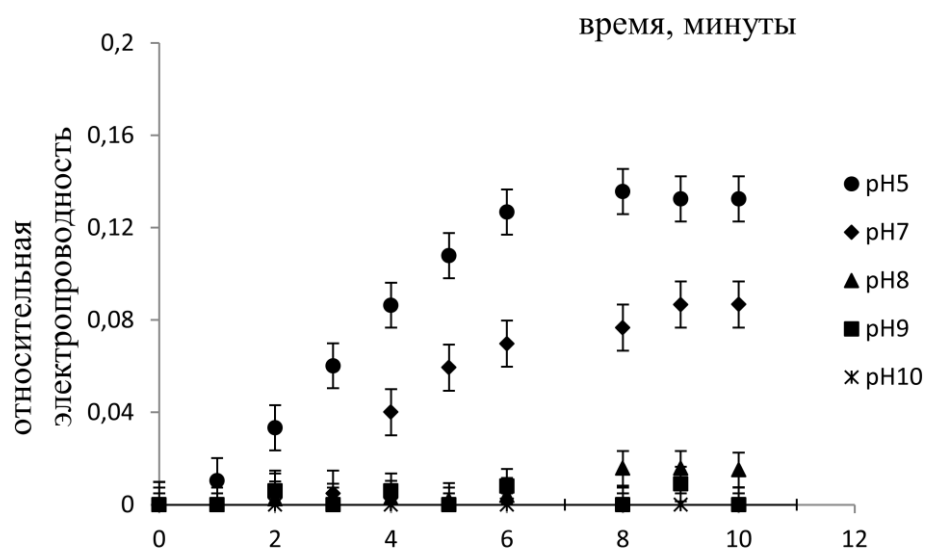


Рисунок 16б. Зависимость относительной электропроводности липосом, заполненных NaCl, от времени для липосом, модифицированных 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **22**.

Сравнивая графики на рисунках 16а, б можно утверждать, что длина алкильного радикала незначительно влияет на вытекание КФ из липосом, модифицированных 3,7-диалкилпроизводными 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами, при протонировании.

Таким образом, для соединения **23** мы получили следующую зависимость, представленную на рисунке 17. Вытекание NaCl, а значит и нарушение целостности липосомальной мембраны увеличивается с понижением pH среды и достигает максимальных значений при pH 5.

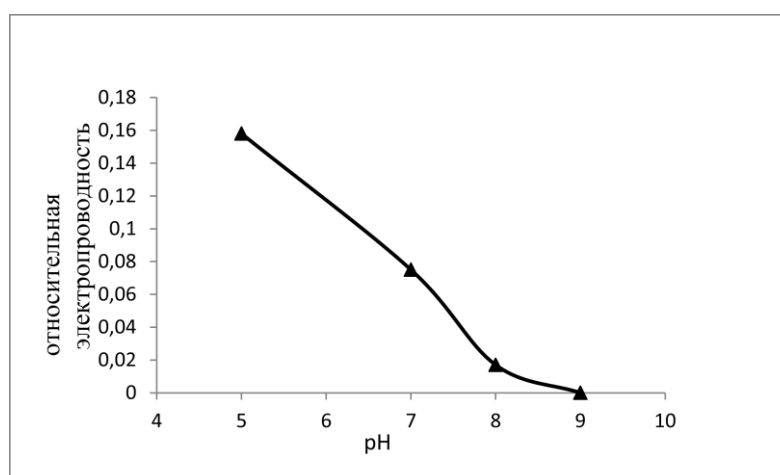


Рисунок 17. Зависимость относительной электропроводности от pH для соединения **23**.

Следует отметить, что характерным для всех встраиваемых соединений является отсутствие вытекания хлорида натрия при pH 10, а также значительное увеличение электропроводности, а значит и существенное количество вытекшего хлорида натрия из внутреннего объема липосом в интервале pH 5-7.

Причиной образования пор в липосомах при протонировании, по-видимому, является движение алкильных заместителей внутри бислоя при изменении конформации биспидинового скелета.

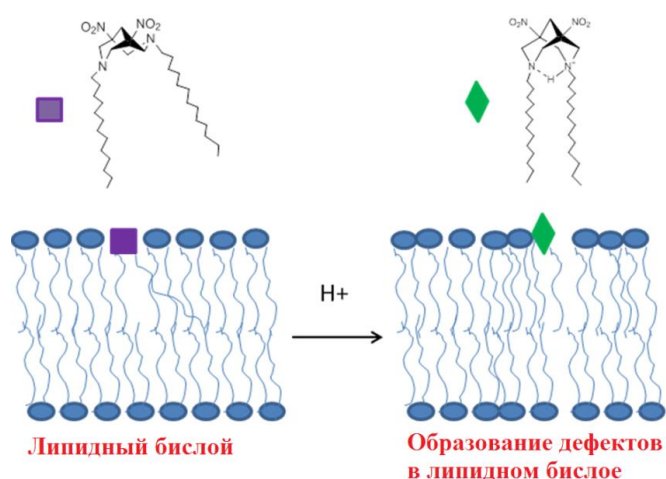
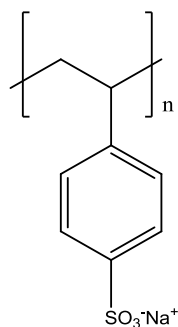


Схема 4. Схема увеличения проницаемости липидного бислоя при уменьшении pH среды.

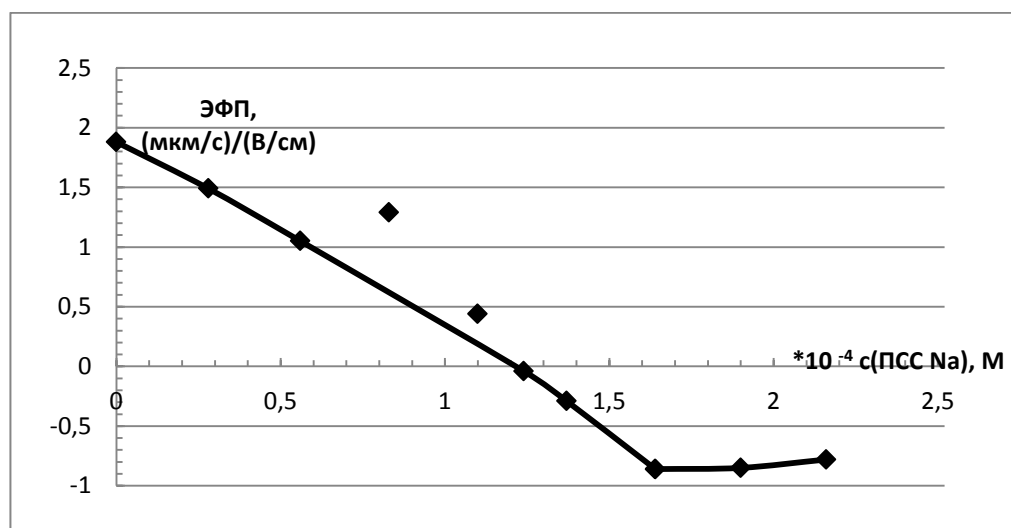
Для получения дополнительных сведений о модифицированных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами липосомах провели их титрование раствором поли-(4-стиролсульфонатом) натрия (ПСС натрия) **36**:



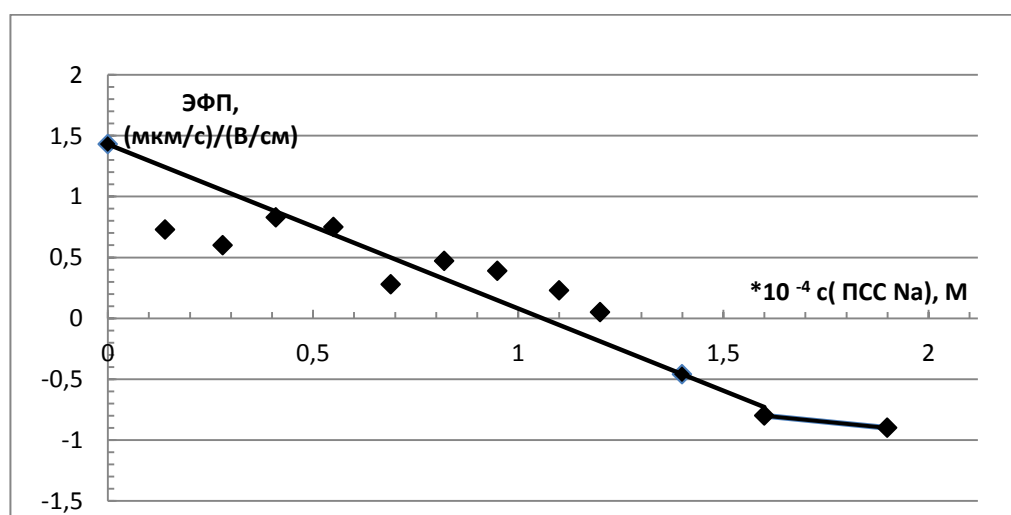
**36**

Титровали суспензию липосом в буферном растворе с pH 5. Точку эквивалентности определяли по изменению знака в значении электрофоретической подвижности (ЭФП).

Как указывалось выше, положительное значение ЭФП при рН 5 свидетельствует о протонировании молекул 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **21**, **22**. Добавление ПСС натрия уменьшает ЭФП за счет нейтрализации положительно заряженных атомов азота полианионом (рисунок 18). По количеству затраченного на титрование рабочего раствора предполагалось определить количество атомов азота 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов **21**, **22**, находящихся на поверхности липосом.



а)



б)

Рисунок 18. Кривая титрования модифицированных липосом ПСС натрия:

а) липосомы, модифицированные 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **21**;

б) липосомы, модифицированные 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **22**.

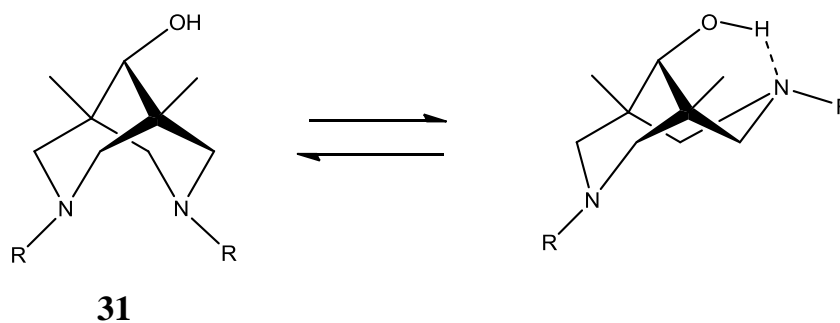
Количество затраченного рабочего раствора ПСС натрия соответствует концентрации заряженных атомов азота на поверхности, равной  $1,7 \times 10^{-4}$  М для липосом, модифицированных 3,7-дитридецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **21**,  $1,1 \times 10^{-4}$  М для липосом, модифицированных 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном **22** при концентрациях биспидинов **21, 22** равных  $4,15 \times 10^{-4}$  М и  $4,24 \times 10^{-4}$  М, соответственно.

Несоответствие между количеством оттитрованных атомов азота и общим количеством атомов азота в биспидинах **21, 22** является, по-видимому, следствием неравномерности распределения молекулярных переключателей **21, 22** в липидном бислое или частичного протонирования атомов азота.

### 3.5. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИПОСОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ 3,7-ДИДОДЕЦИЛ-1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНОМ, И ЛИПОСОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ 3,7-ДИПЕНТАДЕЦИЛ-1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОЛОМ

С целью дополнительного исследования возможного механизма образования пор в липосомах при изменении конформации КВ-КК нами были проведены эксперименты с соединением **20**, 3,7-дидодецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном, которое и в щелочной, и в кислой среде по литературным данным существует в конформации КК. Для исследования проницаемости липосом, модифицированных соединением **20**, в зависимости от рН среды использовали метод кондуктометрии. Проведенные эксперименты показали, что в исследованном интервале рН 10 – 5 из внутреннего объема липосом не вытекает хлорид натрия, что свидетельствует об отсутствии дефектов в липидном бислое. Так как при протонировании одного из атомов азота изменения конформации данного соединения не происходит, то не происходит и движения длинных алкильных заместителей, ведущего к нарушению целостности мембраны.

Соединение **31** было синтезировано для исследования поведения липидного бислоя при встраивании указанного производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.



Проведенные эксперименты с использованием метода кондуктометрии для липосом, модифицированных соединением **31**, показали, что в исследованном интервале pH 10-5 из внутреннего объема липосом не вытекает хлорид натрия, что может говорить в пользу отсутствия дефектов в липидном бислое. Поскольку в водной среде соединение **31** по всей вероятности принимает конформацию КК (гидратация ослабляет водородную связь между атомом азота и кислорода), конформационные перестройки КВ-КК не реализуются, и не происходит нарушение целостности липидной мембраны.

### 3.6. ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЛИПОСОМ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ 3,7-ДИАЦИЛ-1,5-ДИМЕТИЛ-3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНАМИ

Эксперименты по кондуктометрии были проведены с липосомами, модифицированными ацильными производными 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.



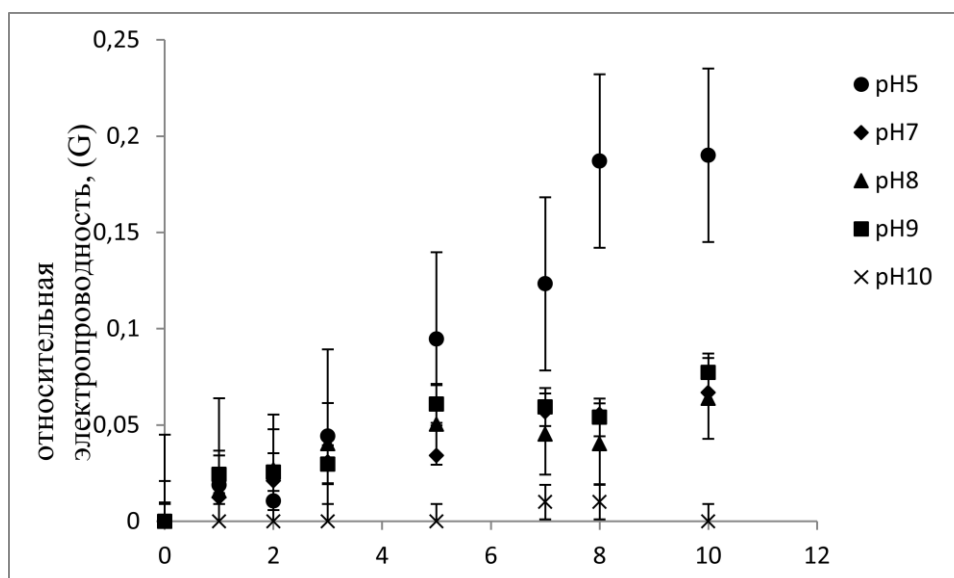
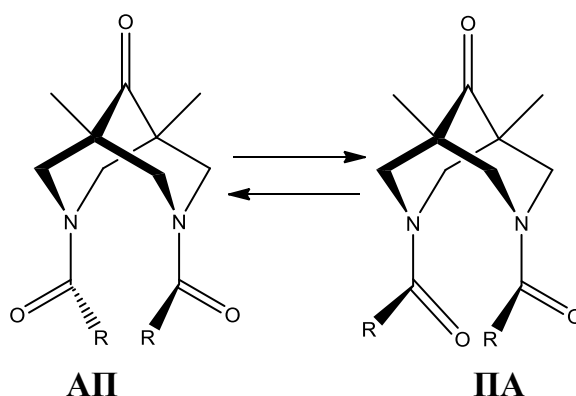


Рисунок 19. Зависимость относительной электропроводности липосом, заполненных NaCl, от времени для липосом, модифицированных 1,5-диметил-3,7-дипентадеcanoил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оном **8**.

Как видно из представленного графика на рисунке 19, проницаемость таких модифицированных липосом зависит от pH окружающего водного раствора и максимальна при pH 5. Этот экспериментальный факт может свидетельствовать, как было показано в предыдущей главе, о конформационной перестройке используемого ацильного производного 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, приводящей к перемещению радикалов внутри липидного бислоя и образованию в нём пор. Поскольку 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны существуют по литературным данным только в конформации КК, конформационный переход КК-КВ для них не реализуем. С другой стороны, известно, что 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны могут существовать в виде двух конформеров. Так как параллельный конформер **ПА** (обе карбонильные группы направлены в одну сторону) более полярный, чем антипараллельный **АП**, то увеличение полярности растворителя должно благоприятствовать увеличению его концентрации. Действительно, по литературным данным [67] константа равновесия процесса  $\text{АП} \rightleftharpoons \text{ПА}$  в растворах аналога соединения **8** метильными заместителями в положениях 3,7 существенно меняется упомянутым образом при изменении полярности растворителя (концентрации **АП** и **ПА** конформеров были

измерены для растворов такого соединения в различных дейтерорастворителях и их смесях [67]).



Можно предположить, что представленное на рисунке 19 увеличение проницаемости липидного бислоя в кислой среде связано с увеличением количества водородных связей между атомами кислорода в карбонильных группах при рН 5 и соответственно доли конформера **ПА**. Это явление должно приводить к повороту части карбонильных групп на  $180^\circ$  и перемещению в липидном бислое углеводородных радикалов, что, по-видимому, и приводит к нарушению его целостности.

Аналогичные результаты по зависимости проницаемости липидного от рН внешнего водного раствора были получены для соединения **11**.

Таким образом, в ходе выполнения диссертационной работы нами были разработаны методы синтеза 3,7-диалкил-, 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов и 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанов с длинными алкильными заместителями при атомах азота, показана возможность их встраивания в липидный бислой. Данный класс соединений может использоваться в качестве «молекулярных переключателей» за счет конформационных перестроек молекул этих соединений. Было обнаружено увеличение проницаемости липосомальной мембраны со встроенными 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанами и 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онами при изменении рН среды, а именно при закислении внешнего раствора. Следует отметить, что для липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанами,

интервал рН, в котором происходит увеличение проницаемости липосомальной мембраны смещен в более кислую область по сравнению с липосомами, модифицированными 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онами, и процент вытекания раствора хлорида натрия при рН 5 приблизительно на 10% выше за один и тот же период времени. Нами было показано, что образование комплекса  $\text{Cu}^{2+}$  с 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онами оказывает влияние на упаковку липидов в бислое, резко повышая его проницаемость, тем самым приводя к высвобождению инкапсулированных веществ.

## 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР сняты на приборе «Bruker DPX-400» (400 МГц, 100 МГц). Химические сдвиги приведены в шкале  $\delta$ , измерены в м.д. ИК-спектры сняты на приборе UR-20 (длины волн даны в  $\text{cm}^{-1}$ ). Масс-спектры высокого разрешения сняты на приборе MicroTof. Спектры MALDI сняты на приборе VISION-2000. Колоночная хроматография и тонкослойное хроматографирование в незакрепленном варианте проводились на окиси алюминия ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) второй степени активности по Брокману с диаметром частиц 50-200 мкм и на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ ) с диаметром частиц 60-200 мкм. Тонкослойное хроматографирование проводилось на пластинках Silica gel 60  $F_{254}$  и, если специально не оговорено, то  $R_f$  соединений приводятся для данного вида пластинок. Проявление осуществлялось иодом и УФ ( $\lambda=254$  нм). Температуры плавления определялись в блоке в открытом капилляре.

Толуол, гептан абсолютировали кипячением над натрием с последующей перегонкой.

Ацетонитрил, хлороформ, хлористый метилен абсолютировали перегонкой над окисью фосфора (V).

Чистота всех участвующих в синтезах реагентов предварительно проверялась на соответствие константам, описанным в литературе, а также методом ТСХ, строение подтверждалось  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрами.

### 4.1. Синтез исходных соединений

#### Синтез 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она 4

Методика была существенно упрощена по сравнению с приведенной в литературе [50].

Смесь из 7.81 г (0.0556 моль) уротропина, 5.9 мл (0.0556 моль) диэтилкетона, 7.8 мл ледяной уксусной кислоты и 32 мл н-бутанола кипятили в течение 10 часов в колбе на 100 мл с обратным холодильником. Полнота протекания реакции контролировалась методом ТСХ. Когда ТСХ-контроль показал отсутствие исходного диэтилкетона  $R_f$  0.43 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) и наличие продукта реакции с  $R_f$  0.54 [ $\text{CHCl}_3$ :EtOH (5:1)], реакционную смесь охладили, обратный холодильник

заменили на нисходящий и из полученной темно-бордовой жидкости отогнали большую часть растворителя при атмосферном давлении, а затем остатки растворителя отогнали при пониженном давлении. Сухой остаток растворили в минимальном количестве хлороформа и нанесли на колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  ( $h=12$  см,  $\text{Ø}=5.5$  см), элюировали бензолом, смесью бензол/хлороформ (10:1). Из элюатов, содержащих продукт (следили по ТСХ), после отгонки растворителя на роторном испарителе получили 7.57 г 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она. Выход составил 75.7%. т.пл.  $128^\circ\text{C}$  (по литературным данным т.пл.  $130-131^\circ\text{C}$  [50]).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.90 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 3.08 и 3.29 [д., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.6$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$  и  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ ], 4.14 (с., 2H,  $>\text{N-CH}_2\text{-N}<$ ).

### Синтез гидразона 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **18**

К 9.1 г 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она (0.05 моль) добавили 45.5 мл 99.9 % гидразингидрата, довели до кипения и кипятили до тех пор, пока по данным ТСХ не прореагировал весь исходный кетон (5 часов). После охлаждения реакционной смеси провели экстракцию хлороформом (3x30 мл). Полученные хлороформенные экстракты высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , осушитель отфильтровали, промыли на фильтре хлороформом. Хлороформенные вытяжки объединили, отогнали хлороформ. К остатку в количестве 8.85 г в 2 приема добавили по 100 мл гептана и кипятили 15 мин. После охлаждения из обеих порций выпали белые кристаллы, которые отфильтровали и высушили на воздухе. Из первой порции было получено 4.2 г вещества с т.пл.  $164^\circ\text{C}$ , которое по данным ПМР-спектра являлось гидразоном 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она **18** со следовой примесью азина. Вторая порция, предварительно отсушенная в течение недели в эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ , содержала 3.9 г гидразона **18**,  $R_f$  0.45 [ $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (9:2)], с т.пл.  $167.5^\circ\text{C}$  (по литературным данным т.пл.  $168-169^\circ\text{C}$  [133]). Всего было получено 8.1 г гидразона 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она (84.4%).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.83 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ -), 1.44 (с., 3H,  $\text{CH}_3$ -), 2.95, 3.03, 3.12, 3.28 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=10$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ ), 4.07, 4.10 (д., 2H,  $J_{\text{гем}}=5$  Гц,  $>\text{NCH}_2\text{HN}<$ ,  $>\text{NCH}_2\text{N}<$ ), 5.35 (с., 2H,  $-\text{NH}_2$ ).

ИК-спектр: 1650 (C=N,вал), 1615 (NH,деф), 3360, 3300 (NH,вал).

### Синтез 5,7-диметил-1,3-диазаадамантина 37

Методика была впервые разработана нами для получения 5,7-диметил-1,3-диазаадамантина по аналогии с методикой, описанной в [134-135].

Реакцию проводили в 2-х горлой колбе на 50 мл, которую для удаления следов влаги предварительно прогрели газовой горелкой в токе аргона. В колбу поместили смесь 0.95 г гидразона\* (0.005 моль), 0.448 г трет-бутилата калия (0.004 моль) в 20 мл абсолютного толуола, довели до кипения и кипятили до тех пор, пока по данным ТСХ не прореагировал весь исходный гидразон (7 часов). После охлаждения реакционной смеси растворитель профильтровали через бумажный фильтр и отогнали на ротонном испарителе. Остаток в реакционной колбе экстрагировали кипящим абсолютным гептаном до полного извлечения растворимых в гептане продуктов реакции (по данным ТСХ). Гептан испарили в вакууме, остаток в виде маслообразных кристаллов объединили с веществом, получившимся после отгонки толуола (0.566 г). Возогнали в вакууме (12 мм рт.ст., т.возг. 103-110°C). В результате получили 0.46 г белых игольчатых кристаллов, которые по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР спектра содержали 10% 5,7-диметил-1,3-диазаадамантин-6-она **4** и 90% 5,7-диметил-1,3-диазаадамантина **37**. Для удаления примеси кетона было предпринято разделение продуктов возгонки на хроматографической колонке. Смесь кристаллов (0.46 г) растворили в 0.3 мл хлороформа, нанесли на колонку с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (h=6 см, Ø=1,2 см). Элюировали бензолом, после того как из колонки перестал выходить кетон с  $R_f$  0.1 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ), продолжали элюировать хлороформом до тех пор, пока не вышел 5,7-диметил-1,3-диазаадамантин с  $R_f$  0.26 [ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ :EtOH (50:1)]. После отгонки растворителя из хлороформенных элюатов получили 0.45 г **37** (54.2% от теор.) с т.пл. 109.5°C (по литературным данным т.пл. 109-110°C [67, 133]).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.65 (с., 6H), 1.50 (с., 2H, -C-CH<sub>2</sub>-C-), 2.81 и 2.96 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=15$  Гц), 3.99 (с., 2H, >N-CH<sub>2</sub>-N<).

Остаток в приборе для возгонки по данным ПМР-спектра представлял собой смесь кетона, 5,7-диметил-1,3-диазаадамантина и соответствующего азина.

---

\*Гидразон предварительно был высушен в вакууме 10 мм рт.ст. в пистолете Фишера.

### Синтез 3,7-диацетил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 27

К 6.1 г кетона **4** добавили 43 мл уксусного ангидрида и перемешивали при комнатной температуре 24 часа. Затем нагрели до 110-120°C и продолжали перемешивание при этой температуре 2 часа до исчезновения в реакционной смеси (по данным ТСХ) исходного кетона с  $R_f$  0.54 [ $\text{CHCl}_3$ :EtOH (5:1)], охладили, добавили 43 мл воды, снова перемешивали 24 часа. Добавили, не прекращая перемешивание, 110 мл 45% КОН (рН 11). Далее выпавший осадок отфильтровали на стеклянном фильтре, получили 5.5 г желтого кристаллического вещества (65%) с  $R_f$  0.80 [ $\text{CHCl}_3$ :EtOH (5:1)],  $R_f$  0.56 [ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ :EtOH (20:1)]. Для повышения выхода маточник после фильтрации экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (4×40 мл), полноту экстракции контролировали методом ТСХ. Собранные экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки растворителя получили дополнительно 0.8 г соединения **27**, общий выход составил 74%. После перекристаллизации из диоксана получили 6 г белых кристаллов с т.пл. 262.5-263.5°C (по литературным данным т.пл. 264-265°C [54]).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.06 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 2.17 (с., 6H, -C(O)- $\underline{\text{CH}_3}$ ), 2.77, 3.30, 4.10 и 5.07 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5$  Гц,  $J^{1,3}=2$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые). ИК-спектр: 1730 (C=O, вал., кетон), 1655 (C=O, вал., амид).

### Синтез дигидрохлорида 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 28

Кипятили 5.5 г 3,7-диацетил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она в 55 мл 20% HCl 5 часов. Полноту прохождения реакции контролировали методом ТСХ. После отгонки соляной кислоты в вакууме получили 4.8 г желтого кристаллического вещества с  $R_f^*$  0.45 [Silufol<sup>R</sup> U-254,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH (9:2)] (в виде свободного основания), выход – 80%. После перекристаллизации из метанола получили бесцветные кристаллы с т.пл. 220-222°C (по литературным данным т.пл. 221-222°C [58]).  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 0.95 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 3.27 и 3.32 (д., 8H,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые). ИК-спектр: 1645 (C=O, вал., кетон), 3330 ( $>\text{N}^+\text{H}_2$ , вал.).

---

\* сравнивали с  $R_f$  1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, полученного растворением дигидрохлорида **28** в 40% КОН с последующей экстракцией эфиром

### Синтез 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12**

К 1 г дигидрохлорида **28** добавили 8 мл 45% KOH, выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили при пониженном давлении. Перекристаллизовали из 20 мл этилацетата, отфильтровали образовавшийся осадок неорганической соли, этилацетат упарили на роторном испарителе. Получили 0.5 г,  $R_f$  0.35 [CHCl<sub>3</sub>:EtOH (5:1)] легкоплавкого белого вещества, т.пл. 65-66°C, что совпадает с литературными данными т.пл. 66-68°C [58]. Выход 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она составил 70%.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (с., 6H, CH<sub>3</sub>-), 2.47 (с., 2H, -NH-), 2.94 и 3.36 (д., 8H,  $J_{gem}=15$  Гц, >CHN<sub>ax</sub>, >CHN<sub>eq</sub>, биспидиновые). <sup>13</sup>C-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>): 17.26, 49.43, 61.88, 215.93. ИК-спектр: 1700 (C=O, вал.), 3350 (NH вал., втор. амин).

### Синтез 3,7-диацетил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **38**

Смесь 0.12 г (0.0007 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамантиана **37** с 1 мл уксусного ангидрида перемешивали при комнатной температуре 24 часа, затем нагревали при 110°C в течение 5 часов до исчезновения по ТСХ исходного соединения **37**. Уксусный ангидрид отогнали в вакууме, остаток растворили в CHCl<sub>3</sub>, нанесли на колонку с SiO<sub>2</sub> (h=8 см, Ø=1.2 см), элюировали хлороформом. Из фракций, содержавших продукт с  $R_f$  0.80 [CHCl<sub>3</sub>:EtOH (5:1)], после отгонки растворителя получили 0.13 г 3,7-диацетил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, т.пл. 194-195°C, что совпадает с литературными данными 195-197°C [67].

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>): 0.95 (с., 6H, CH<sub>3</sub>-), 1.43 (с., 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.07 (с., 6H, -C(O)-CH<sub>3</sub>), 2.38, 2.89, 3.70 и 4.65 (д., 8H,  $J_{gem}=13.2$  Гц, >CHN<sub>ax</sub>, >CHN<sub>eq</sub>, биспидиновые).

### Синтез дигидрохлорида 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **39**

Кипятили 0.13 г соединения **38** в течение 6 часов с 10 мл 20% HCl, контроль за реакцией вели методом ТСХ. После отгонки HCl в вакууме получили дигидрохлорид 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в количестве 0.1 г с  $R_f$  0.35 [Silufol<sup>R</sup> UV-254, CHCl<sub>3</sub>:MeOH (9:2)] (в виде свободного основания), который совпадал с  $R_f$  1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, полученного ранее в



лаборатории. Выход 76%, т.пл. 269°C (по литературным данным т.пл. 270-272°C [67]).

#### Синтез 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана 19

К 0.1 г дигидрохлорида **39** добавили 5 мл 45% КОН, выпавшие кристаллы отфильтровали и высушили при пониженном давлении. Перекристаллизовали из 15 мл этилацетата, отфильтровали образовавшийся осадок неорганической соли, этилацетат упарили на ротонном испарителе. Получили 0.075 г бесцветных кристаллов с  $R_f$  0.35 [Silufol<sup>R</sup> UV-254,  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (9:2)], т.пл. 260-270°C. Выход 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана составил 70%.  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 1.68 (с., 2H, C- $\text{CH}_2$ -C), 2.54 (с., 2H, -NH-), 2.86 и 3.78 (д., 8H,  $J_{\text{gem}}=15$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 15.99, 25.86, 29.70.

#### Хлорангидрид гексадекановой (пальмитиновой) кислоты 40

Синтез проводили по методике, представленной в работе [120]. В одностороннюю колбу на 50 мл поместили 25 г пальмитиновой кислоты (0.1 моль), 10 мл хлористого тионила (0.1 моль), 3 капли ДМФА и 20 мл абсолютного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Кипятили 8 часов. Контроль за реакцией вели методом ТСХ, через 8 часов было обнаружено наличие в реакционной смеси исходной кислоты с  $R_f$  0.85 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (10:1)]. Дополнительно добавили 5 мл хлористого тионила, 2 капли ДМФА, кипятили ещё 2 часа, после чего исходной кислоты в реакционной смеси по ТСХ не осталось. Из охлажденной смеси отогнали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при атмосферном давлении, затем хлористый тионил и ДМФА в вакууме при нагревании. Было получено 24 мл темной жидкости. Общий выход соединения **40** составил 95%. ИК-спектр: 1800 (C=O, вал.). По литературным данным т.кип. 88-90°C при 0.2 мм рт.ст. [120].

#### Хлорангидрид $\omega$ -бромундекановой кислоты 26

Смесь 3 г  $\omega$ -бромундекановой кислоты, 1 мл хлористого тионила, 10 мл абсолютного  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 3 капель ДМФА кипятили 4 часа, ТСХ показала наличие исходной кислоты с  $R_f$  0.73 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (20:1)]. Дополнительно кипятили 18 часов, контролируя прохождение реакции методом ТСХ. Через 22 часа исходной

кислоты в реакционной смеси не было. После охлаждения реакционной смеси, фильтрования и отгонки из фильтрата  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и ДМФА получили 4.6 мл темно-коричневой жидкости (75%). ИК-спектр: 1800 ( $\text{C}=\text{O}$ , вал). По литературным данным т.кип.  $147^\circ\text{C}$  при 2 мм рт.ст. [120].

#### Синтез 1,5-динитро-3,7-ди-трет-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана 30

Синтез проводили по модифицированной методике [39]. К раствору 54 мл (0.49 моль) свежеперегнанного трет-бутиламина в 80 мл  $\text{MeOH}$  при перемешивании добавили 28 мл (0.50 моль) ледяной  $\text{AcOH}$ , 18 мл (0.33 моль)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , 30 г (1 моль) параформальдегида. Смесь кипятили 32 часа. Накопление продукта контролировали методом ТСХ,  $R_f$  целевого соединения 0.50 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ).

Реакционную смесь сконцентрировали до 1/5 от исходного объема отгонкой растворителей при атмосферном давлении, дальнейшее упаривание проводили в вакууме.

Получившийся твердый остаток растворили в хлороформе, добавили 70 мл 20%-ного раствора  $\text{NaOH}$  (до pH 7-8), профильтровали. Органическую фазу отделили, промыли дистиллированной водой, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки хлороформа в вакууме сконцентрировали смесь до 200 мл и провели адсорбционное фильтрование на силикагеле в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  для отделения от стартовых примесей. Из очищенных элюатов отогнали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в вакууме, остаток 5.8 г растворили в хлороформе и нанесли на колонку с силикагелем в  $\text{C}_6\text{H}_6$  ( $\text{O}=6$  см,  $h=16$  см). Элюирование проводили бензолом. После отгона растворителя из фракций с  $R_f$  0.5 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ) получили 3.3 г белых кристаллов (выход 6%). т.пл.  $135-136^\circ\text{C}$  совпадает с литературными данными [39].

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (с, 18H,  $\text{CH}_3\text{-C-}$ ), 2.66 (с., 2H,  $>\text{C-CH}_2\text{-C}<$ ), 2.95, 3.07 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=10$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ ).

#### Синтез гидробромида 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана 41

Синтез проводили по методике, представленной в работе [41]. Смесь 2.3 г (0.008 моль) 1,5-динитро-3,7-ди-трет-бутил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана кипятили с 2.1 мл (0.039 моль) концентрированной  $\text{HBr}$  в течение 8 часов. Полноту прохождения реакции контролировали методом ТСХ по исчезновению пятна

исходного соединения **30** с  $R_f$  0,5 ( $C_6H_6$ ) и появлению пятна продукта с  $R_f$  0.47 [ $CHCl_3:EtOH$  (20:1)] (в виде свободного основания).

После охлаждения смеси выпавший осадок отфильтровали на стеклянном пористом фильтре, промыли  $EtOH$ , перекристаллизовали из 10 мл этанола, получили 0.14 г коричневых кристаллов, т.пл.  $178-179^\circ C$  совпадает с литературными данными [41].

Для увеличения выхода фильтрат и маточный раствор после перекристаллизации объединили, отогнали растворители в вакууме и получили дополнительно 0.83 г вещества, чистота которого по данным  $^1H$ -ЯМР 80% (общий выход 80%). Эта порция вещества **41** использовалась затем в синтезе без дополнительной очистки.

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $D_2O$ ): 3.07 (с., 2H,  $>C-CH_2-C<$ ), 3.52, 3.68 (д., 8H,  $J_{gem}=11$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ ).

#### Синтез 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **24**

Синтез проводили по методике, представленной в работе [41]. Раствор 0.12 г  $NaOH$  в 1 мл воды по каплям добавили к раствору 0.8г (0.0014 моль) непрерывно кристаллизованного гидробромида 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нона на **41** в 4 мл воды. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь проэкстрагировали хлороформом ( $6 \times 10$ мл). Объединенные хлороформенные экстракты сушили над  $Na_2SO_4$ , затем осушитель отфильтровали, хлороформ из фильтрата упарили в вакууме. Полученный твердый остаток перекристаллизовали из бензола. Получили 0.27 г белых кристаллов (выход 90%), т.пл.  $159-161^\circ C$  совпадает с литературными данными [41].

Спектр  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 2.39 (с., 2H,  $-NH-$ ), 2.85 (с.,  $>C-CH_2-C<$ ), 3.22, 3.71 (д., 8H,  $J_{gem}=11$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ ).

#### 4.2. Синтез 3,7-диациллпроизводных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она

##### Синтез 3,7-дигептаноил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 5

В предварительно прокаленную колбу поместили 1 г (0.0056 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, 1.9 мл (0.0112 моль) хлорангидрида гептановой кислоты, 30 мл абсолютного хлороформа и кипятили 4 часа. Через этот период времени ТСХ-контроль показал отсутствие в реакционной смеси исходного кетона **4**. К остывшей реакционной смеси добавили насыщенный раствор  $\text{KHCO}_3$  до слабощелочной среды (рН 8) и перемешивали в течение 1 часа. После этого отделили органический слой от водного. Водный слой проэкстрагировали хлороформом (2×30мл), к хлороформенному экстракту добавили органическую вытяжку, высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отделения осушителя фильтрацией и отгонки растворителя на ротонном испарителе полученное вещество перекристаллизовали из 10 мл гексана. Выпавшие кристаллы отфильтровали на стеклянном фильтре. Получили 1.64 г (75%) желтого кристаллического вещества с т.пл. 90.5-91.5°C,  $R_f$  0.25 ( $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10\text{Гц}$ ,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.05 (с., 6H,  $-\text{CH}_3$ ), 1.30 (н.м., 12H), 1.56 (м., 4H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.29 и 2.46 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15\text{ Гц}$ ,  $J_{\text{виц}}=7.5\text{ Гц}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.75, 3.22, 4.13 и 5.04 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5\text{ Гц}$ ,  $J^{1,3}=2\text{ Гц}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.05, 16.65, 22.54, 24.90, 29.03, 31.67, 33.15, 46.08, 53.49, 56.91, 172.44, 212.16. ИК-спектр: 1720 (C=O, вал., кетон), 1650 (C=O, вал., амид). Найдено (%): C 70.39, H 10.37, N 7.22.  $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C 70.37, H 10.27, N 7.14.

##### Синтез 1,5-диметил-3,7-диундеканоил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 6

Получали по вышеприведенной методике для **5** (в реакцию было взято 1 г (0.0056 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, 2.73 мл (0.0114 моль) хлорангидрида ундекановой кислоты и 30 мл абсолютного хлороформа). Однако время перемешивания с насыщенным раствором  $\text{KHCO}_3$  (20 мл) было увеличено до 24 часов (до исчезновения по ТСХ избыточного хлорангидрида). После экстракции хлороформом и отгонки растворителя остаток в количестве 2 г растворили в 5 мл хлороформа и нанесли на колонку ( $h=16.5\text{ см}$ ,  $\text{Ø}=3.5\text{ см}$ ) с

силикагелем, элюировали хлороформом. Отогнали растворитель из фракций, содержавших продукт с  $R_f$  0.27 ( $\text{CHCl}_3$ ). Получили 1.67 г (60%) соединения **6** с т.пл. 55-57°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (т., 6H,  $J_{\text{гем}}=10$  Гц,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.06 (с., 6H,  $\text{CH}_3^-$ ), 1.26 (н.м., 28H), 1.56 (м., 4H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2^-}$ ), 2.30 и 2.44 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15$  Гц,  $J_{\text{виц}}=7$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}_2^-}$ ), 2.76, 3.23, 4.13 и 5.05 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5$  Гц,  $J^{1,3}=2$  Гц,  $-\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $-\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.12, 16.66, 22.69, 24.96, 29.38, 31.89, 33.15, 46.08, 53.50, 56.91, 172.45, 212.17. ИК-спектр: 1720 ( $\text{C}=\text{O}$  вал., кетон), 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ , вал., амид). Найдено (%): С 73.87, Н 11.12, N 5.45.  $\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): С 73.76, Н 11.18, N 5.55.

#### Синтез 1,5-диметил-3,7-дитетрадеканойл-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **7**

Получали аналогично **6**. В реакцию было взято 1 г (0.0056 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, 3.17 мл (0.0173 моль) хлорангидрида тетрадекановой кислоты и 30 мл абсолютного хлороформа. Выделили соединение **7**, белое кристаллическое вещество с  $R_f$  0.30 ( $\text{CHCl}_3$ ) в количестве 1.72 г (52%), т.пл. 68-70°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J_{\text{гем}}=10$  Гц,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.06 (с., 6H,  $\text{CH}_3^-$ ), 1.26 (н.м., 40H), 1.60 (м., 4H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2^-}$ ), 2.33 и 2.45 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15$  Гц,  $J_{\text{виц}}=7$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}_2^-}$ ), 2.76, 3.22, 4.14 и 5.05 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5$  Гц,  $J^{1,3}=2$  Гц,  $-\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $-\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.12, 16.66, 22.71, 24.93, 29.72, 31.89, 33.15, 46.08, 53.50, 56.91, 172.44, 212.17. ИК-спектр: 1720 ( $\text{C}=\text{O}$  вал., кетон), 1650 ( $\text{C}=\text{O}$ , амид). Найдено (%): С 75.79, Н 11.61, N 4.73.  $\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено (%): С 75.46, Н 11.64, N 4.76.

#### Синтез 1,5-диметил-3,7-дипентадеканойл-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **8**

Получали и обрабатывали аналогично **6**. В реакцию было взято 1.5 г (0.0083 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, 4.8 мл (0.017 моль) хлорангидрида пентадекановой кислоты и 30 мл абсолютного хлороформа. Остаток, полученный после отгонки растворителя, нанесли на колонку с силикагелем в  $\text{CHCl}_3$  ( $h=17$  см,  $\text{Ø}=2,5$  см). Элюировали хлороформом, затем смесью  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (50:1). Из

фракций с  $R_f$  0.28 ( $\text{CHCl}_3$ ) после отгонки растворителя получили вещество в виде светло-желтых кристаллов в количестве 2.38 г (60%), т.пл. 69-71°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10\text{Гц}$ ,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.06 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 1.27 (н.м., 44H), 1.58 (м., 4H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.30 и 2.46 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15\text{ Гц}$ ,  $J_{\text{виц}}=7.5\text{ Гц}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.74, 3.22, 4.14 и 5.05 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5\text{ Гц}$ ,  $J^{1,3}=2\text{ Гц}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.07, 16.61, 22.65, 24.92, 29.66, 31.89, 33.11, 46.04, 53.49, 56.89, 172.38, 212.09.

ИК-спектр: 1720 (C=O, вал., кетон), 1650 (C=O, вал., амид). Найдено (%): C 75.75, H 12.00, N 4.53.  $\text{C}_{39}\text{H}_{72}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено (%): C 75.92, H 11.76, N 4.54.

### Синтез 3,7-дигексадеканоил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 9

Получали и обрабатывали аналогично **6**. В реакцию было взято 2 г (0.01 моль) 5,7-диметил-1,3-диазаадамantan-6-она, 7 мл (0.023 моль) хлорангидрида гексадекановой кислоты и 30 мл абсолютного хлороформа. Остаток, полученный после отгонки растворителя, в количестве 6.65 г нанесли на колонку силикагелем в  $\text{CHCl}_3$  ( $h=16,5\text{ см}$ ,  $\text{Ø}=3,5\text{ см}$ ). Элюировали бензолом. После того, как вышел побочный продукт с  $R_f$  0.10 ( $\text{CHCl}_3$ ), элюировали хлороформом. Из фракций с  $R_f$  0.28 ( $\text{CHCl}_3$ ) после отгонки растворителя получили вещество в виде светло-желтых кристаллов в количестве 5.1 г (78%), т.пл. 69-71°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J_{\text{гем}}=10\text{ Гц}$ ,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_3$ ), 1.06 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (н.м., 48H), 1.59 (м., 4H,  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.30 и 2.45 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15\text{ Гц}$ ,  $J_{\text{виц}}=7.5\text{ Гц}$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}}_2-$ ), 2.74, 3.22, 4.14 и 5.05 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5\text{ Гц}$ ,  $J^{1,3}=2\text{ Гц}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.13, 16.66, 22.70, 24.96, 29.72, 31.89, 33.15, 46.08, 53.49, 56.91, 172.45, 212.17.

ИК-спектр: 1720 (C=O, вал., кетон), 1650 (C=O, вал., амид). Найдено (%): C 76.61, H 11.74, N 4.61.  $\text{C}_{41}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено (%): C 76.34, H 11.88, N 4.34.

Синтез 3,7-ди- $\omega$ -бромундеканоил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она  
**10**

а) Кипятили смесь 0.5 г (0.0028 моль) кетона **4** с 1.6 мл (0.006 моль) хлорангидрида **26** в 20 мл абсолютного  $\text{CHCl}_3$  5 часов до исчезновения в реакционной смеси по данным ТСХ исходного кетона **4**, констатировалось также наличие продукта реакции с  $R_f$  0.14 (алуфол,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ). Для удаления остатков хлорангидрида **26** добавили 30 мл воды и перемешивали в течение 24 часов, отогнали воду в вакууме, остаток досушивали азеотропной отгонкой с бензолом. Полученное масло в количестве 1 г растворили в бензоле и нанесли на колонку ( $h=6$  см,  $\text{Ø}=1$  см) с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в  $\text{C}_6\text{H}_6$ , элюировали бензолом. Из фракций, содержащих целевой продукт, отогнали растворитель и получили 0.9 г вещества (50%), т.пл. 39-41 °С (из гексана).

б) Синтез проводили по методике, представленной в [121]. В течение двух дней при комнатной температуре перемешивали смесь 0.3 г (0.001 моль)  $\omega$ -бромундекановой кислоты, 0.153 г (0.001 моль) НОВт (1-гидроксибензотриазол), 0.233 г (0.001 моль) DCC (дициклогексилкарбодиимида), 0.1 г (0.0006 моль) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12** и 0.1 мл триэтиламина в 10 мл абсолютного хлористого метилена. Реакцию проводили до исчезновения в реакционной смеси по данным ТСХ исходной кислоты,  $R_f$  0.80 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (50:1)]. Реакционную смесь перенесли в делительную воронку, промыли водой, органический слой высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После отгонки хлористого метилена остаток растворили в хлороформе и нанесли на колонку ( $h=17$  см,  $\text{Ø}=1$  см) с  $\text{SiO}_2$ , элюировали хлороформом. Из фракций, содержащих целевой продукт с  $R_f$  0.85 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (50:1)], отогнали растворитель и получили 0.25 г маслообразного желтого вещества (выход 64%).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (с., 6H,  $\text{CH}_3$ -), 1.23 (н.м., 20H), 1.35 (м., 4H, - $\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$ ), 1.49 (м., 4H,  $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 1.78 (п., 4H,  $J_{\text{виц}}=8$  Гц,  $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 2.22 и 2.39 (дт., 4H,  $J_{\text{гем}}=15$  Гц,  $J_{\text{виц}}=7.5$  Гц,  $-\text{C}(\text{O})-\underline{\text{CH}_2}$ ), 3.33 (т., 4H,  $J_{\text{виц}}=8$  Гц,  $-\underline{\text{CH}_2}-\text{Br}$ ), 2.76, 3.23, 4.13 и 5.05 (дд., 8H,  $J_{\text{гем}}=13.5$  Гц,  $J^{1,3}=2$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.59, 24.85, 28.10, 28.69, 29.60, 32.77, 33.95, 45.98, 53.42, 56.84, 172.27, 211.94.

Найдено (%): С 56.34, Н 8.13, N 4.28.  $C_{31}H_{54}N_2O_3Br_2$ . Вычислено (%): С 56.19, Н 8.21, N 4.23.

Синтез 1,5-диметил-3,7-ди-( $\omega$ -диэтиламино)ундеканоил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-она **11**

К смеси 0.05 мл (0.0005 моль) диэтиламина, 0.15 г (0.0002 моль) соединения **10** и 0.2 г (0.0016 моль)  $K_2CO_3$  добавили 2 мл абсолютного  $CH_3CN$  и перемешивали при комнатной температуре 4 дня до исчезновения в реакционной смеси по данным ТСХ исходного соединения **10**. Осадок отфильтровали на пористом фильтре, многократно промыли  $CH_3CN$ , полноту извлечения контролировали методом ТСХ. После испарения ацетонитрила в вакууме, остаток растворили в хлороформе и нанесли на колонку ( $h=17$  см,  $\varnothing=1$  см) с  $SiO_2$ , элюировали последовательно хлороформом, смесями  $CHCl_3/EtOH$  (100:1, 70:1, 50:1, 40:1, 30:1, 25:1, 20:1, 10:1). Из фракций, содержащих продукт с  $R_f$  0.2 [ $CHCl_3:EtOH$  (5:1)], отогнали растворитель и получили 0.03 г маслообразного вещества (выход 23%).

$^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 1.06 (с., 6H,  $CH_3$ -), 1.26 (н.м., 24H), 1.45 (т., 12H,  $J=7.2$  Гц,  $>N-CH_2-CH_3$ ), 1.55 (м., 4H,  $-C(O)-CH_2-CH_2-$ ), 1.84 [м., 4H,  $-CH_2-CH_2-N-(CH_2CH_3)_2$ ], 2.31 и 2.47 (дт., 4H,  $J_{gem}=15$  Гц,  $J_{виц}=7.5$  Гц,  $-C(O)-CH_2$ ), 3.00 (м., 4H,  $-CH_2-N-(CH_2CH_3)_2$ ), 3.16 (кв., 8H,  $J=7$  Гц,  $>N-CH_2-CH_3$ ), 2.75, 3.22, 4.14 и 5.04 (дд., 8H,  $J_{gem}=13.5$  Гц,  $J^{1,3}=2$  Гц,  $>CHH_{ax}$ ,  $>CHH_{eq}$ , биспидиновые).

$C_{39}H_{74}N_4O_3$ . ESI (+MS) 647,5845.



### 4.3. Синтез 3,7-диалкилпроизводных 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она

#### Синтез 3,7-дигексадецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 17

Смесь 12 г (0.05 моль) гексадециламина, 2.65 мл (0.025 моль) диэтилкетона, 3.75 г (0.125 моль) параформальдегида, 14 мл н-бутанола и 3.4 мл ледяной уксусной кислоты постепенно нагрели до кипения, кипятили 6.5 часов. Длительность кипячения определялась по исчезновению исходного диэтилкетона с  $R_f$  0.43 ( $C_6H_6$ ). Реакционную смесь охладили, отогнали растворитель в вакууме, добавили к остатку 10 мл легкого петролейного эфира и оставили на ночь. Выпавшие белые кристаллы отфильтровали. т.пл. 76-78°C совпадает с т.пл. N-гексадецилацетамида (по литературным данным т.пл. 74-75°C [136]).  $^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.27 (н.м., 26H), 1.63 (с., 3H,  $CH_3-$ ), 2.16 (м., 2H,  $-NH-CH_2-\underline{CH_2-}$ ), 3.24 (м., 2H,  $-NH-\underline{CH_2-}$ ) также подтвердил, что выделившееся вещество является побочно образовавшимся N-гексадецилацетамидом. После отгонки из фильтрата петролейного эфира, из оставшегося масла отогнали примеси в вакууме 25 мм рт.ст при 180°C. Отогналось 0.25 г. Остаток растворили в  $CHCl_3$  и нанесли на колонку (h=14.5 см,  $\varnothing=1$  см) с силикагелем. Элюировали  $CHCl_3$ , затем смесями  $CHCl_3/EtOH$  (100/1, 70/1, 50/1, 30/1, 10/1). Из фракций, содержавших продукт с  $R_f$  0.45 [ $CHCl_3:EtOH$  (10:1)], испарили растворитель в вакууме, получили 8.28 г кристаллического вещества с т.пл. 33-35°C (54%).

$^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.01 (с., 6H,  $CH_3-$ ), 1.20-1.35 (н.м., 52H), 1.36-1.49 (м., 4H,  $>N-CH_2-\underline{CH_2}$ ), 2.29 (т., 4H,  $J=9.2$  Гц,  $>N-\underline{CH_2}$ ), 2.36 и 2.98 (д., 8H,  $J_{gem}=12.5$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ , биспидиновые).  $^{13}C$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 14.12, 20.45, 22.70, 27.41, 29.52, 31.93, 46.39, 56.83, 65.88, 216.33. ИК-спектр: 1720 ( $C=O$  вал., кетон). Найдено (%): C 79.70, H 12.99, N 4.78.  $C_{41}H_{80}N_2O$ . Вычислено (%): C 79.80, H 13.07, N 4.54.

#### Синтез 3,7-дидодецил -1,5 -диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она 14

К 0.2 г (0.0008 моль) соединения **28** добавили 0.69 г (0.005 моль)  $K_2CO_3$  и 0.46 мл (0.002 моль)  $C_{12}H_{25}Br$ , перемешивали в 2 мл абсолютного  $CH_3CN$  в течение полутора дней при T 50°C до тех пор, пока по данным ТСХ не исчезло исходное

соединение **28** (в виде свободного основания). Осадок отфильтровали на пористом фильтре, многократно промыли  $\text{CH}_3\text{CN}$ , отогнали растворитель, получили 0.3 г желтого масла. Нанесли на колонку ( $h=21$  см,  $\text{Ø}=1$  см) с силикагелем в  $\text{CHCl}_3$ . Элюировали сначала  $\text{CHCl}_3$  для отделения непрореагировавшего  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$ . После того, как исходный алкилбромид был вымыт с колонки, элюировали последовательно смесями  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (70/1, 50/1, 40/1, 30/1, 20/1, 10/1). Из фракций, содержащих продукт с  $R_f$  0.46 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (10:1)], отогнали растворитель, получили 0.2 г маслообразного соединения **14** (48%).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.01 (с., 6H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.20-1.35 (н.м., 36H), 1.37-1.47 (м., 4H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$ ), 2.32 (т., 4H,  $J=9.2$  Гц,  $>\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$ ), 2.36 и 2.99 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=12.5$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.12, 20.43, 22.69, 27.40, 29.65, 31.93, 46.36, 56.81, 65.87, 216.07. ИК-спектр: 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ , вал., кетон). ESI-MS:  $M/z$  505. Найдено (%): C 78.26, H 12.83, N 5.66.  $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено (%): C 78.51, H 12.78, N 5.55.

#### Синтез 1,5-диметил-3,7-диундецил -3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **13**

Добавили к 0.1 г (0.0006 моль) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12** 0.5 г (0.0036 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и 0.28 мл (0.0012 моль)  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$ , перемешивали в течение двух дней при  $T$   $50^\circ\text{C}$  в 2 мл абсолютного  $\text{CH}_3\text{CN}$  до тех пор, пока по данным ТСХ не исчезло исходное соединение **12**. Осадок отфильтровали на пористом фильтре, многократно промыли  $\text{CH}_3\text{CN}$ , отогнали растворитель, получили 0.2 г желтого масла. Нанесли на колонку ( $h=21$  см,  $\text{Ø}=1$  см) с силикагелем в  $\text{CHCl}_3$ . Элюировали сначала  $\text{CHCl}_3$  для выделения непрореагировавшего  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$ . После того, как он был вымыт с колонки, элюировали смесями  $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$  (70/1, 50/1, 40/1, 30/1, 20/1, 10/1). Из фракций, содержащих продукт с  $R_f$  0.45 [ $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$  (10:1)], отогнали растворитель, получили 0.13 г маслообразного соединения **13** (48%).

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ ), 1.01 (с., 6H,  $\text{CH}_3-$ ), 1.20-1.35 (н.м., 32H), 1.37-1.47 (м., 4H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$ ), 2.32 (т., 4H,  $J=9.2$  Гц,  $>\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$ ), 2.36 и 2.99 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=12.5$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ , биспидиновые).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.14, 20.46, 22.67, 27.39, 29.65, 31.93, 46.35, 56.81, 65.87, 216.11. ИК-спектр: 1720 ( $\text{C}=\text{O}$  вал., кетон).  $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}$ . ESI (+MS) 477.4785

Синтез 1,5-диметил-3,7-дитридецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **15**

Получали и обрабатывали аналогично 1,5-диметил-3,7-диундецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ону **13**. В реакцию было взято 0.1 г (0.0006 моль) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12**, 0.5 г (0.0036 моль)  $K_2CO_3$  и 0.35 мл (0.0012 моль)  $C_{13}H_{27}Br$ . Получили 0.12 г (выход 35%) маслообразного вещества **15** с  $R_f$  0.46 [ $CHCl_3$ :EtOH (10:1)].

$^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.88 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.01 (с., 6H,  $CH_3-$ ), 1.19-1.35 (н.м., 40H), 1.37-1.47 (м., 4H,  $>N-CH_2-\underline{CH_2}$ ), 2.29 (т., 4H,  $J=9.2$  Гц,  $>N-\underline{CH_2}$ ), 2.36 и 2.99 (д., 8H,  $J_{gem}=12.5$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ , биспидиновые).  $^{13}C$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 14.14, 20.46, 22.67, 27.39, 29.65, 31.93, 46.35, 56.81, 65.87, 216.11. ИК-спектр: 1720 (C=O вал., кетон).  $C_{35}H_{68}N_2O$ . ESI (+MS) 533.5412.

Синтез 1,5-диметил-3,7-дитетрадецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **16**

Получали и обрабатывали аналогично соединению **13**. В реакцию было взято 0.09 г (0.00054 моль) 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она **12**, 0.52 г (0.0038 моль)  $K_2CO_3$  и 0.30 мл  $C_{14}H_{29}Br$  (0.0011 моль). Получили 0.07 г (выход 23%) маслообразного вещества **16** с  $R_f$  0.43 [ $CHCl_3$ :EtOH (10:1)].

$^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.88 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.00 (с., 6H,  $CH_3-$ ), 1.20-1.35 (н.м., 44H), 1.38-1.47 (м., 4H,  $>N-CH_2-\underline{CH_2}$ ), 2.33 (т., 4H,  $J=9.2$  Гц,  $>N-\underline{CH_2}$ ), 2.36 и 2.98 (д., 8H,  $J_{gem}=12.5$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ , биспидиновые).

$^{13}C$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 14.12, 20.43, 22.69, 27.40, 29.65, 31.93, 46.36, 56.81, 65.87, 216.07. ИК-спектр: 1720 (C=O вал., кетон).  $C_{37}H_{72}N_2O$ . MALDI (+MS) 561,496.

Синтез 3,7-дидодецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **20**

В 2 мл абсолютного  $CH_3CN$  перемешивали 0.1 г (0.0008 моль) соединения **19**, 0.46 мл (0.002 моль)  $C_{12}H_{25}Br$  и 0.69 г (0.005 моль)  $K_2CO_3$  при нагревании 70-80°C в течение 4 дней до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения **19** с  $R_f$  0.35 [ $CHCl_3$ :MeOH (9:2)]. Осадок отфильтровали на пористом фильтре, многократно промыли  $CH_3CN$  (полноту извлечения контролировали методом ТСХ). Отогнали растворитель из фильтрата, полученное вещество в количестве 0.25 г нанесли на колонку ( $h=6.5$  см,  $\varnothing=1$  см) с  $SiO_2$  в  $CHCl_3$ . Элюировали  $CHCl_3$ ,

после того, как был вымыт избыточный  $C_{12}H_{25}Br$  с  $R_f$  0.9 [ $CHCl_3:EtOH$  (5:1)], элюировали смесями  $CHCl_3/EtOH$  (50/1, 30/1). Из фракций, содержащих вещество с  $R_f$  0.3 [ $CHCl_3:MeOH$  (9:2)] было выделено соединение **20** в количестве 0.085 г, (36.8%), т.пл. 45-46°C.  $^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.01 (с., 6H,  $CH_3-$ ), 1.26 (н.м., 36H), 1.57 (с., 2H,  $-C-CH_2-C-$ ), 1.62 (м., 4H,  $-\underline{CH_2}-CH_2-N<$ ), 2.88(т., 4H,  $-\underline{CH_2}-N<$ ), 2.65 и 3.30 (д., 8H,  $J_{gem}=10.5$  Гц  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ , биспидиновые).  $M/z$ : 491.

### Синтез 3,7-дипентадецил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **31**

К суспензии 0.26 г (0.00676 моль) боргидрида натрия в 8 мл абсолютного диметоксиэтана при перемешивании в атмосфере аргона и при температуре  $-20^\circ C$  прикапали 0.175 мл (0.0034 моль)  $Br_2$ , через 30 минут при температуре  $-5^\circ C$  добавили растворенный в 10 мл диметоксиэтана 0.4 г (0.00065 моль) 3,7-дипентадеканоил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **8**, через час ТСХ-контроль реакционной смеси показал, что исходное соединение полностью прореагировало, после чего к реакционной смеси добавили 10 мл 5%  $HCl$ , затем 20% раствор  $NaOH$  до слабо-щелочной среды. Выпавший осадок отфильтровали на пористом фильтре, высушили на воздухе, после чего несколько раз промыли хлороформом, хлороформенный фильтрат высушили над  $Na_2SO_4$ . Осушитель отфильтровали, промыли хлороформом, растворитель из фильтрата отогнали, образовавшийся осадок растворили в хлороформе и нанесли на колонку ( $h=17$  см,  $\varnothing=0.8$  см). Элюировали смесями  $CHCl_3/EtOH$  (100/1, 50/1, 30/1, 20/1, 10/1). При элюировании смесью  $CHCl_3/EtOH$  10/1, после отгонки растворителя из фракций с  $R_f$  0.15 [ $CHCl_3:EtOH$  (5:1)] было выделено соединение **31** в виде масла в количестве 0.06 г (выход 15.7%).

$^1H$ -ЯМР спектр ( $CDCl_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=10$  Гц,  $-CH_2-\underline{CH_3}$ ), 1.05 (с., 6H,  $CH_3-$ ), 1.18-1.38 (н.м., 48H), 1.49 (н.м., 2H,  $>N-CH_2-\underline{CH_2}$ ), 1.70 (н.м., 2H,  $>N-CH_2-\underline{CH_2}$ ), 2.48 (т., 2H,  $J=7$  Гц,  $>N-\underline{CH_2}-$ ), 3.11 (т., 2H,  $J=7$  Гц,  $>N-\underline{CH_2}-$ ), 2.38, 3.10, 3.15 и 3.42 (д., 8H,  $J_{gem}=11$  Гц,  $>CHN_{ax}$ ,  $>CHN_{eq}$ , биспидиновые), 4.75 (с., 1H,  $\underline{CH}-OH$ ). ИК-спектр: 2930 (OH-).

$C_{39}H_{78}N_2O$ . MALDI (+MS) 575. ESI (+MS) 563.5865.

**4.4. Синтез 3,7-диалкилпроизводных 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов**

**Синтез 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана 21**

К суспензии 7.8г (0.034 моль) гидрохлорида дидодециламина в 20 мл воды при перемешивании прилили 16 мл *i*-PrOH, 5.6 мл (0.2 моль) 33%-ного раствора CH<sub>2</sub>O и 1.9 мл (0.035 моль) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. При перемешивании добавили 3.2 мл 20%-ного раствора NaOH, рН реакционной смеси стал равен 7-7.5. Реакционную смесь кипятили в течение 8 часов. Накопление продукта оценивали по <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрам. рН остывшей до комнатной температуры реакционной смеси составил примерно 5-6, после подщелачивания 1.3 мл 20%-ного раствора NaOH и перемешивания рН стал равен 9. Реакционную смесь поместили на ночь в холодильник, после чего отфильтровали загустевшую массу на бумажном фильтре, промыли дистиллированной водой. Оставили сушиться на воздухе, затем растворили в хлороформе и профильтровали. После упаривания растворителя в вакууме получили 9.19 г темно-коричневого масла. Для отделения от стартовых примесей вещество растворили в минимальном количестве хлороформа (25 мл), нанесли на колонку, заполненную SiO<sub>2</sub> в CHCl<sub>3</sub> (h=18 см, Ø=5 см). Элюировали последовательно петролейным эфиром, бензолом, хлороформом. Из бензольных элюатов, содержащих продукт с R<sub>f</sub> 0.76 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), после упаривания растворителя в вакууме получали 0.41 г масла с небольшим количеством более высокоидущей примеси. По данным <sup>1</sup>H-ЯМР-спектра содержание в смеси целевого продукта **21** составляло более 90%. Для увеличения выхода последующие фракции, содержащие продукт с R<sub>f</sub> 0.76 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), а также нижеидущие примеси, после отгонки растворителей снова подвергли хроматографическому разделению на SiO<sub>2</sub> в бензоле (h=22 см, Ø=1.5см). Элюировали петролейным эфиром, бензолом. Из смешанных петролейно-бензольных и бензольных фракций, содержащих продукт с R<sub>f</sub> 0.76 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>), после упаривания растворителя в вакууме получили 0.09 г масла, очистку которого от более высокоидущей примеси проводили промыванием охлажденным до 0°C пентаном с последующим высушиванием оставшегося масла в вакууме. После охлаждения до 0°C масло постепенно закристаллизовалось. Общее количество полученного целевого продукта составило 0.49 г (выход 5.3%). т.пл. 29-30°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.9 (т., 6H,  $J=6.5$  Гц,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.28 (н.м., 36 H -  $\text{CH}_2$ -), 1.47 (н.м., 4H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -), 2.49 (т., 4H,  $J=6.5$  Гц  $>\text{N}-\text{CH}_2$ -), 2.69 (с., 2H,  $>\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}<$ ), 2.86, 2.94 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=12$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{акс}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{эkv}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.10, 22.68, 22.64, 21.17, 29.36, 29.65, 31.92, 35.01, 56.25, 59.00, 84.75.

ИК-спектр: 1560, 1470 ( $\text{NO}_2$ -, вал.). Найдено (%): С 67.33, Н 10.76, N 10.24.  $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С 67.35, Н 10.94, N 10.13.

### Синтез 1,5-динитро-3,7-дитридецил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **23**

Смесь 0.1 г (0.0004 моль) 1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **24**, 0.29 мл (0.001 моль)  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{Br}$ , 0.4 г (0.003 моль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 5 мл абсолютного  $\text{CH}_3\text{CN}$  кипятили в течение 12.5 часов. Полноту прохождения реакции контролировали методом ТСХ по исчезновению пятна исходного соединения **24** с  $R_f$  0.47 ( $\text{CHCl}_3$ :EtOH 20:1) и появлению пятна продукта **23** с  $R_f$  0.8 ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ). Горячий раствор профильтровали через стеклянный пористый фильтр, кристаллы на фильтре многократно промыли горячим  $\text{CH}_3\text{CN}$ . После отгонки растворителя получили 0.26г желтого масла. Нанесли на колонку, заполненную силикагелем в петролейном эфире ( $h=22$  см,  $\text{Ø}=1.5$ см). Элюировали сначала петролейным эфиром для отделения  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{Br}$ , взятого в избытке. Затем последовательно элюировали смесями петр. эфир/ $\text{C}_6\text{H}_6$  (10:1, 10:2, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2). После упаривания растворителей в вакууме из петролейно-бензольных фракций (2:1 – 1:2) получили 0.09 г соединения **23** (выход 40%). т.пл. 47-48°C.

$^1\text{H}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (т., 6H,  $J=9$  Гц,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.28 (н.м., 40 H -  $\text{CH}_2$ -), 1.47 (н.м., 4H,  $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -), 2.49 (т., 4H,  $J=9$  Гц,  $>\text{N}-\text{CH}_2$ -), 2.69 (с., 2H,  $>\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}<$ ), 2.86, 2.94 (д., 8H,  $J_{\text{гем}}=13$  Гц,  $>\text{CHN}_{\text{ax}}$ ,  $>\text{CHN}_{\text{eq}}$ ).

$^{13}\text{C}$ -ЯМР спектр ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.12, 22.69, 22.64, 27.18, 29.37, 29.66, 31.93, 35.00, 56.24, 58.99, 84,75.

ИК-спектр: 1560, 1470 ( $\text{NO}_2$ -, вал.). Найдено (%): С 68.49, Н 11.11, N 9.65.  $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено (%): С 68.23, Н 11.20, N 9.46.

Синтез 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **22**

Получали по вышеприведенной методике для соединения **21**.

Смешали 8.4 г (0.035 моль) гексадециламина в 20 мл H<sub>2</sub>O, 16.5 изопропанола, 5.6 мл (0.2 моль) 33%-ного раствора CH<sub>2</sub>O и 1.9 мл (0.035 моль) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Время кипячения было увеличено до 15 часов.

После аналогичной обработки получили 8.8 г вязкого масла, которое растворили в минимальном количестве CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и подвергли адсорбционному фильтрованию на силикагеле в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (h=11 см, Ø=5 см). Элюировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Из фракций, содержащих соединение с R<sub>f</sub> 0.30 [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:C<sub>7</sub>H<sub>16</sub> (1:1)], получили 1.22 г маслообразного вещества. Для очистки продукта от примесей с большим R<sub>f</sub>, полученное вещество растворили в минимальном количестве бензола, нанесли на колонку, заполненную силикагелем в C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (h=20 см, Ø=1.5 см). Элюировали петролейным эфиром, затем постепенно перешли на элюирование бензолом. После отгонки растворителей из фракций, содержащих вещество с R<sub>f</sub> 0.30 [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>:C<sub>7</sub>H<sub>16</sub> (1:1)], получили 0.3 г целевого продукта, по данным <sup>1</sup>H-ЯМР спектра загрязненного примесью с R<sub>f</sub> 0.62 (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>). Окончательное разделение проводили на колонке, заполненной силикагелем в C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> (h=28 см, Ø=1 см). Элюировали гексаном, далее смесями C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>:C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 1:1). После упаривания растворителя в вакууме из фракций C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>:C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1:1), получили 0.14 г соединения **22** в виде белых кристаллов (выход 1.2%). т.пл. 45-47°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>): 0.89 (т., 6H, J=9 Гц, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.27 (н.м., 52H, -CH<sub>2</sub>-), 1.47 (н.м., 4H, >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.49 (т., 4H, J=7 Гц, >N-CH<sub>2</sub>-), 2.69 (с., 2H, >C-CH<sub>2</sub>-C<), 2.86, 2.94 (д., 8H, J<sub>геом</sub>=11 Гц, >CHH<sub>ax</sub>, >CHH<sub>eq</sub>).

<sup>13</sup>C-ЯМР спектр (CDCl<sub>3</sub>): 14.16, 22.69, 22.64, 27.18, 29.37, 29.70, 31.93, 35.01, 56.25, 58.99, 84.75.

ИК-спектр: 1560, 1470 (NO<sub>2</sub>-, вал.). Найдено (%): C 70.47, H 11.60, N 8.23. C<sub>39</sub>H<sub>76</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено (%): C 70.43, H 11.54, N 8.42.

#### ***4.5. Формирование модифицированных липосом и изучение их проницаемости при различных рН\****

Размер липосом (гидродинамический диаметр), электрофоретическую подвижность частиц определяли на приборе Zeta Potential Analyzer (Brookhaven Instruments Corporation). Определение электропроводности образцов проводили с помощью прибора CDM 83 Conductivity Meter (Radiometer). рН растворов был измерен с использованием прибора рНМ 83 рН meter (Radiometer).

##### *Приготовление липосом*

Малые моноламеллярные липосомы со встроенными амфифильными производными 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана **6-9, 11, 13-17, 20-23** получали методом озвучивания [129].

Для этого необходимые количества хлороформенных растворов фосфатидилхолина и амфифильные производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана смешивали, затем удаляли органический растворитель на вакуумном роторном испарителе при 50°C в течение 20 минут при скорости вращения 90 об/мин. Образовавшуюся тонкую пленку липидов диспергировали в 1 мл соответствующего буфера, используя скоростную мешалку *Vortex-Genie*. Таким образом, получали суспензию мультиламеллярных липосом. После этого на препарат воздействовали ультразвуком частоты 22 кГц в течение 600 с (2×300с) в непрерывном режиме при постоянном охлаждении водой. Использовали ультразвуковой диспергатор фирмы “Cole-Parmer Instrument”(США). Полученные липосомы отделяли от титановой пыли\*\* на центрифуге в течение 5 минут при скорости 12 тыс. об/мин. Мольная доля встроенного соединения составляла 0,25. Суммарная концентрация амфифильных соединений (липиды + встроенное соединение) равнялась 10 мг/мл. Размер везикул измеряли методом квазиупругого светорассеяния. В случае получения липосом, модифицированных 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами **6-9**, стадии диспергирования и озвучивания проводили при T 60-70°C.

---

\* эксперименты были проведены на кафедре высокомолекулярных соединений

\*\* образуется при озвучивании титановым щупом



### Измерение гидродинамического диаметра и электрофоретической подвижности частиц

Липосомы получали по методике, описанной выше. Липиды диспергировали в 1 мл  $10^{-2}$  М гидрокарбонатного буфера с рН 10. Аликвоты готовых липосом добавляли к соответствующим  $10^{-2}$  М буферным растворам с рН 10, 9, 8, 7, 5. Измерение гидродинамического диаметра частиц в полученных системах производили методом квазиупругого светорассеяния, электрофоретическую подвижность частиц определяли методом электрофоретического рассеяния света.

Гидродинамический диаметр (размер) липосом оценивали с помощью прибора *Brookhaven 90 Plus (Brookhaven Instruments Company, США)* при фиксированном угле ( $90^\circ$ ). Электрофоретическая подвижность липосом и их комплексов с полиэлектролитами была измерена с использованием лазерного микроэлектрофореза на приборе *Brookhaven 90 Plus (Brookhaven Instruments Company, США)* в термостатируемой ячейке по стандартной методике, предложенной производителем.

### Флуориметрия

Измерение интенсивности флуоресценции растворов липосом проводили на спектрофлуориметре *F-4000 (Hitachi, Япония)*. Использовали кюветы шириной 1 см. Измерения проводились в термостатируемой ячейке.

### Спектроскопия

Аналитическое определение концентраций липосом в растворе проводили методом спектроскопии на спектрофотометре *UV-Mini (Shimadzu)* по характеристическим полосам поглощения. Для этого измеряли оптическую плотность растворов липосом с раствором  $\text{CuSO}_4$  различной концентрации при длине волны  $\lambda=740$  нм в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1,0 см.

### Дифференциальная сканирующая калориметрия

Фазовые переходы в липосомах исследовали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) с использованием ДАСМ-4 (Биоприбор, РАН). Скорость нагрева во всех экспериментах составляла  $1^\circ\text{C}/\text{мин}$ , каждый образец снимался последовательно 2-3 раза.

### Кондуктометрия

Измерение электропроводности растворов проводили на кондуктометре CDM 83 Radiometer (Дания). Для измерений использовали полиэтиленовую кювету, объем пробы составлял 1.2 мл [131].

### Измерение проницаемости липосом в зависимости от pH среды

Модифицированные липосомы получали по методике, описанной выше. На стадии диспергирования во внутренний объем включали 1М раствор NaCl в  $10^{-4}$ М буфере с pH 10. Для удаления избыточного NaCl полученные липосомы диализовали в  $10^{-4}$ М гидрокарбонатном буфере с pH 10 в течение 2.5 часов до получения постоянного значения электропроводности буфера, близкому к электропроводности чистого буфера.

Затем к аликвотам модифицированных липосом (200 мкл) добавляли по 1 мл  $10^{-3}$  М буферов с pH 10, 9, 8, 7, 5 и измеряли электропроводность для каждой полученной системы в течение первых 10 минут каждую минуту, затем через полчаса, 45 минут, час, 24 часа.

Для определения максимального содержания NaCl во внутреннем объеме липосом их разрушали детергентом TRITON X-100 и измеряли электропроводность полученного образца.

### Титрование модифицированных липосом поли-(4-стиролсульфонатом) натрия

Модифицированные липосомы получали по методике, описанной выше. Липиды диспергировали в 1мл  $10^{-2}$ М боратного буфера с pH 10.

Рабочий раствор  $4.8 \times 10^{-3}$  М поли-(4-стиролсульфоната) натрия (ПСС натрия) готовили растворением необходимого количества полимера в дистиллированной воде.

а) *Титрование липосом, модифицированных 3,7-дидодецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном*

Аликвоту липосом (0.2 мл) разбавляли 1.5 мл  $10^{-2}$ М буфера с pH 5. К полученной системе прибавляли раствор  $4.8 \times 10^{-3}$ М ПСС натрия с шагом 10 мкл. Точку эквивалентности определяли методом электрофоретического рассеяния света. Концентрацию положительно заряженных атомов азота рассчитывали по количеству пошедшего на титрование рабочего раствора.

б) *Титрование липосом, модифицированных 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаном*

Аликвоту липосом (0.125 мл) разбавляли 1.6 мл  $10^{-2}$ М буфера с pH 5.

К полученной системе прибавляли раствор  $4.8 \times 10^{-3}$ М ПСС натрия с шагом 10 мкл. Точку эквивалентности определяли методом электрофоретического рассеяния света. Концентрацию положительно заряженных атомов азота рассчитывали по количеству пошедшего на титрование рабочего раствора.

## 5. ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза 3,7-диалкил- и 3,7-диацил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов с длинными алкильными заместителями при атомах азота.
2. Впервые получены 3,7-дидодецил-, 3,7-дитридецил- и 3,7-дигексадецил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны с длинными алкильными заместителями при атомах азота.
3. Показано, что производные 1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с липофильными заместителями при атомах азота способны встраиваться в липидный бислой без нарушения целостности липосом.
4. Впервые обнаружено, что 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-оны в присутствии катионов меди (II) способны повышать проницаемость липидного бислоя и индуцировать высвобождение вещества, инкапсулированного во внутренний объем липосом.
5. Показано повышение проницаемости липосом, модифицированных 3,7-диалкил-1,5-динитро-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанами и 3,7-диалкил-1,5-диметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онами при изменении pH среды.
6. Обнаружено, что для создания стимул-чувствительных липосом (реагирующих на изменение pH и концентрации ионов меди (II)) наиболее приемлемыми являются производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана с углеводородными радикалами при атомах азота, содержащими 11-13 атомов углерода.

## 6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mazurov A.A., Kombo D.C., Akireddy S., Murthy S., Hauser T.A., Jordan K.G., Gatto G.J., Yohannes D. Novel nicotinic acetylcholine receptor agonists containing carbonyl moiety as a hydrogen bond acceptor. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. v. 23. pp. 3927-3934.
2. Бачурин С.О., Григорьев В.В., Зефирова Н.С., Лавров М.И., Лаптева В.Л., Палюлин В.А. N,N'-замещенные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонаны, обладающие фармакологической активностью, фармацевтические композиции на их основе и способ их применения. // *RU2333211*.
3. Haridas V., Rajgokul K.S., Sadanandan S., Agrawai T., Sharvani V. 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. n. 1. pp. 1-11.
4. Moriuchi T., Hirao T. Highly ordered structures of peptides by using molecular scaffolds. // *Chemical Society Reviews*. 2004. v. 33. pp. 294–301.
5. Busche C., Comba P., Mayboroda A., Wadepohl H. Novel Ru<sup>II</sup> complexes with bispidine-based bridging ligands: luminescence sensing and photocatalytic properties. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. pp. 1295-1302.
6. Comba P., Wadepohl H., Wiesner S. Optimization of the efficiency of oxidation catalysts based on iron bispidine complexes. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2011. pp. 2610-2615.
7. Comba P., Haaf C., Helmle S., Karlin K., Pandian S., Waleska A. Dioxygen reactivity of new bispidine-copper complexes. // *Inorg. Chem.* 2012. v. 51. pp. 2841-2851.
8. Enomoto T., Yasui Y., Takemoto Y. Synthetic study toward ecteinascidin 743: concise construction of the diazabicyclo[3.3.1]nonane skeleton and assembly of the pentacyclic core. // *J. Org. Chem.* 2010. v. 75. pp. 4876-4879.
9. Bohlmann F., Ottawa N., Keller R. Aufbau des Tetrahydro-chinolizons und des Bispidins-Beitrag zur Synthese des Cytizins. // *Liebig Ann. Chem.* 1954. b. 587. ss. 162-176.

10. Bohlmann F., Ottawa N. Zur Arbeit über die Synthese des 1,3-diazaadamantanes. // *Chem. Ber.* 1955. b. 88. n.11. ss. 1828-1829.
11. Оразгельдыев К.О., Асланов Х.А., Садыков А.С. Озонирование цитизинол. // *Сб. научн. тр. Туркм. НИИ селекц. и семенов. тонковолокн. хлопч.* 1976. №14. сс. 156-168.
12. Mannich C., Mohs P. Über Derivative eines aus zwei Piperidingen Kondensierten bicyclischen Systems. // *Chem. Ber.* 1930. b. 63. n.3. ss. 608-612.
13. Mannich C., Veit F. Über Derivative des Bispidines. // *Chem. Ber.* 1935. b. 68. n.3. ss. 506-512.
14. Douglass J.E., Ratliff T.B. Synthesis of some 3,7-dialkyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes and study of their conformations. // *J. Org. Chem.* 1968. v. 33. n. 1. pp. 355-359.
15. Smissman E.E., Ruenitz P.C., Weis J.A. Analogs of sparteine. I. A Reexamination of the reaction of N-methyl-4-piperidone with formaldehyde and methylamine. A revised synthesis of N,N-dimethylbispidinone. // *J. Org. Chem.* 1975. v. 40. n. 2. pp. 251-252.
16. Smissman E.E., Ruenitz P.C. Analogues of Sparteine. Synthesis of N-Monoalkylbispidines and N,N'-Dialkylbispidines. // *J. Org. Chem.* 1976. v.41. n.9. pp. 1593-1597.
17. Berlin K.D., Garrison G.L., Sangiah S., Clarke C.R., Chen C.L., Lazzara R., Scherlag B.G., Patterson E.S., Burrows G.E. N-alkyl and n-acyl derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes and selected salts thereof as multi-class antiarrhythmic agents. // *US5468858*.
18. Binnig F., Raschak M., Treiber H.J. New antiarrhythmic drugs. // *DE2428792*.
19. Smith G.S., Thompson M.D., Berlin K.D., Holt E.M., Scherlag B.J., Patterson E., Lazzara R. A study of the synthesis and antiarrhythmic properties of selected 3,7-diheterabicyclo[3.3.1]nonanes with substituents at the 2,4-positions and at the 9-position. // *Eur. J. Med. Chem.* 1990. v. 25. n.1. pp. 1-8.
20. Binnig F., Friedrich L., Hofmann H.P. Last bispidine derivatives, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing them. // *DE2726571*.

21. Ruenitz P.C., Mokler C.M. Analogs of sparteine. Antiarrhythmic activity of selected N,N'- disubstituted bispidines. // *J. Med. Chem.* 1977. v. 20. n. 12. pp. 1668-1671.
22. Zisman S.A., Berlin K.D., Scherlag B.J. The preparation of amide derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes as new potential antiarrhythmic agents. // *Org. Prep. Proc. Int.* 1990. v. 22. n. 2. pp. 255-264.
23. Hosken G.D., Hancock R.D. Very strong and selective complexation of small metal ions by a highly preorganised open-chain bispidine-based ligand. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994. v. 11. pp. 1363-1364.
24. Gallagher D.J., Wu S., Nikolic N.A., Beak P. Chiral Organolithium Complexes: The Effect of Ligand Structure on the Enantioselective Deprotonation of Boc-Pyrrolidine. // *J. Org. Chem.* 1995. v. 60. n. 25. pp. 8148-8154.
25. Garrison G.L., Berlin K.D., Scherlag B.G., Lazzara R., Patterson E., Fazekas T., Sangian S., Chen C.-L., Schubot F.D., Van der Helm D. Novel 3,7-Diheterabicyclo[3.3.1]nonanes That Possess Predominant Class III Antiarrhythmic Activity in 1-4 Day Post Infarction Dog Models: X-ray Diffraction Analysis of 3-[4-(1H-Imidazol-1-benzoyl)-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane Dihydroperchlorate. // *J. Med. Chem.* 1996. v. 39. n. 13. pp. 2559-2570.
26. Lubisch W., Binnig F., Philipsborn G. Bispidin derivatives as class III antiarrhythmics. // *EP308843*.
27. Binnig F., Mueller C.D., Raschack M., Philipsborn G. Bispidine derivatives and antiarrhythmic compositions. // *DE3112055*.
28. 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. // *WO 9107405*.
29. Tramontini M. Advances in the Chemistry of Mannich Bases. // *Synthesis.* 1973. v. 12. pp. 703-775.
30. Kyi Z.-Y., Wilson W. Synthetic Analgesics and related compounds. Some derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. // *J. Chem. Soc.* 1951. pp. 1706-1708.
31. Scheiber P., Nador K. Conformation of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes. // *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* 1975. v. 84. n. 2. pp. 193-200.

32. Takeuchi Y., Scheiber P., Takada K. Direct observation of boat-chair reversible chair-boat equilibrium in the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane ring. // *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1980. n. 9. pp. 403-404.
33. Чемоданова С.В., Потехин К.А., Палюлин В.А., Шишкина И.Н., Демьянович В.М., Стручков Ю.Т., Самошин В.В., Зефирова Н.С. Новые хиральные лиганды. Синтез, кристаллическая и молекулярная структура (S,S)-(+)- и (R,R)-(-)-3,7-ди( $\alpha$ -фенилэтил)-1,5-дифенил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов. // *Докл. Акад. Наук.* 1992. т. 326. № 5. сс. 847-850.
34. Black D.St.C., Deacon G.B., Rose M. Synthesis and Metal Complexes of symmetrically N- substituted Bispidinones. // *Tetrahedron.* 1995. v. 51. n. 7. pp. 2055-2076.
35. 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. // *Eur. J. Org. Chem.* 2000. n. 3. pp. 391-399.
36. Минасян Г.Г., Мкртчян М.Б., Агаджанян Ц.Е. Синтез 1,5-диметил-3,7-диалкил-9-оксобиспидинов. // *Арм. хим. журн.* 1986. т. 39. №1. сс. 44-48.
37. Kuznetsov A.I., Senan I.M., Serova T.M. Synthesis of N, N'-di(tert-butyl)bispidin-9-ones. // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2012. v. 61. n. 2. pp. 308-312.
38. Gogoll A., Grennberg H., Axen A. ( $\pi$ -allyl)palladium complexes with N,N'-diphenylbispidinone derivatives as a new type of chelating nitrogen ligand: complexation studies, spectroscopic properties, and an X-ray structure of (3,7-diphenyl-1,5-dimethylbispidinone)[(1,3- $n^3$ -propenyl)-palladium]trifluoromethanesulfonate. // *Organo-metallics.* 1997. v. 16. n. 6. pp. 1167-1178.
39. Cichra D.A., Adolf H.G. Nitrolysis of Dialkyl tert-Butylamins. // *J. Org.Chem.* 1982. v. 47. pp. 2474-2476.
40. Зефирова Н.С., Палюлин В.А., Ефимов Г.А., Субботин О.А., Левина О.И., Потехин К.А., Стручков Ю.Т. Конформационное поведение 3,7-диметил-1,5-динитро-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана. // *Докл. Акад. Наук СССР.* 1991. т. 320. № 6. сс. 1392- 1395.



41. Kuznetsov A.I., Romanova K.I., Basargin E.B., Moskovkin A.S., Unkovskii B.V. Syntheses of 1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane and derived 2,2-disubstituted 1,5-dinitro-1,3-diazaadamantanes. // *Chem. of Heterocyclic compounds*. 1990. v. 4. pp. 461-465.
42. Yarmukhamedov N.N., Baibulatova N.Z., Dokichev V.A., Tomilov Y.V., Yunusov M.S. A new method for the synthesis of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes. // *Russian Chemical Bulletin, Int. Edition*. 2001. v. 50. n. 4. pp. 753-754.
43. Yarmukhamedov N.N., Baibulatova N.Z., Dokichev V.A., Khakimova T.V., Spirikhin L.V., Tomilov Yu.V., Yunusov M.S. One-step synthesis of substituted 3,5-dinitropiperidines and 1,5-dinitro-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes from 1,3-dinitropropanes. // *Russian Chemical Bulletin, Int. Edition*. 2005. v. 54. n. 2. pp. 414-420.
44. Кузнецов А.И., Зефирова Н.С. Азаадамантаны с атомами азота в узловых положениях. // *Усп. хим.* 1989. т.58. б.11. сс. 1815-1843.
45. Sasaki T. Heteroadamantane. // *Adv. Het. Chem.* 1982. v. 30. pp. 79-126.
46. Stetter H., Hennig H. Über verbindungen mit urotropin-struktur .6. synthese des 1.3-diaza-adamantans. // *Chem. Ber.* 1955. b. 88. n. 6. ss. 789-795.
47. Galinovsky F., Langer H. Synthese des 1,3-Diazaadamantans und des Bispidins. // *Monatsh. Chem.* 1955. b. 86. n. 3. ss. 449-453.
48. Chiavarelli S., Toffler F., Mazzeo P., Gramiccioni L. Sintesi nella serie dell' 1,5-difenilbispidin-9-one. Derivati sostituiti simmetrici. // *Farmaco Ed.Sci.* 1968. v. 23. n. 4. pp. 360-371.
49. Grot W.G. Sulfonation of Acetone with Fuming Sulfuric Acid and Some Reactions of propanone-1,3-disulfonic Acid. // *J. Org. Chem.* 1965. v. 30. n. 2. pp. 515-517.
50. Кузнецов А.И., Басаргин Е.Б., Московкин А.С., Ба М.Х., Мирошниченко И.В., Ботников М.Я., Унковский Б.В. Синтез и масс-спектрометрическое изучение 5- моно- и 5,7-дизамещенных 6-оксо-1,3-диазаадамантанов. // *ХГС*. 1985. № 12. сс. 1679-1685.
51. Минасян Г.Г., Арутюнян А.Д., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е. Синтез некоторых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. // *ХГС*. 1994. № 3. сс. 401-406.
52. Stetter H., Schäfer J., Dieminger K. Über die Bildung des 1.3-diazaadamantan ring systems durch Mannich-Kondensation. // *Chem. Ber.* 1958. b. 91. ss. 598-604.

53. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян Г.Л. Превращение 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов в новые азотсодержащие полиэдрические соединения. // *Арм. хим. журн.* 1981. т. 34. № 11. сс. 963-967.
54. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Арутюнян Г.Л. Раскрытие гексагидропиримидинового кольца 2-замещенных 1,3-диазаадамантанов электрофильными реагентами. // *ХГС.* 1992. №7. сс. 929-932.
55. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян Г.Л., Адамян Г.Г. Превращение 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов в новые азотсодержащие полиэдрические соединения по действием дихлорангидридов дикарбоновых кислот. // *ХГС.* 1994. №3. сс. 393-396.
56. Арутюнян Г.Л., Чачоян А.А., Шкулев В.А., Адамян Г.Г., Агаджанян Ц.Е., Гарибджанян Б.Т. Превращение 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов в новые азотсодержащие полиэдрические соединения под действием дихлорангидридов дикарбоновых кислот. // *Хим-фарм. журн.* 1995. т. 29. №3. сс. 33-35.
57. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян Г.Л. Раскрытие гексагидропиримидинового кольца 2-замещенных 1,3-диазаадамантанов электрофильными реагентами. // *Арм. хим. журн.* 1983. т.36. №11. сс. 730-734.
58. Минасян Г.Г., Агаджанян Ц.Е., Адамян Г.Г. Превращение 1,3-диаза- и 1,3,5-триазаадамантанов в азотсодержащие пентациклические соединения. // *ХГС.* 1994. №1. сс.106-110.
59. Fernandez M.J., Huertas R.M., Galvez E., Sanz-Aparicio J., Fonseca I., Bellanato J. Synthesis and structural and conformational study of 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one oxime and its tautomer imine *N*-oxide. // *Journ. Mol. Str.* 1994. v. 323. n. 1-3. pp. 85-91.
60. Омаров Т.Т., Губашева А.Ш. Превращения 3,7-диазаадамантанов-9. // *Изв. АН Каз. ССР. сер. хим.* 1988. т. 1. сс. 82-85.
61. Black D.St.C., Craig D.C., Horsham M.A., Rose M. Properties of bispidine. // *Chem. Commun.* 1996. pp. 2093-2094.
62. Harrison J.R., O'Brien P. Bispidine-derives *N*-acyliminium ions in synthesis stereocontrolled construction of the BCDrings of spartein. // *Tetrahedron Letters.* 2000. v. 41. n. 32. pp. 6167-6170.

63. Hörlein U. Dissymmetric N-substituted bispidine derivatives of bicycle[3.3.1]nonanes. // *Eur. Journ. Med. Chem.-Chem. Ther.* 1977. v. 12. n. 4. pp. 301-305.
64. Gdaniec M., Pham M., Polonski T. Conformation and Stereodynamics of N,N'-dinitroso-2,4,6,8-tetraaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes. // *J. Org. Chem.* 1997. v. 62. pp. 5619-5622.
65. Stetter H., Merten R. Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur. // *Chem. Ber.* 1957. b. 90. ss. 868-875.
66. Hancock R.D., Patrick G., Wade P.W., Hosken G.D. Structurally reinforced macrocyclic ligands. // *Pure and Appl. Chem.* 1993. v. 65. n. 3. pp. 473-476.
67. Емец С.В. Синтетические и конформационные исследования в ряду производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. // *Дисс. канд. хим. наук.* М. МГУ. 2001.
68. Палюлин В.А. Конформационные исследования в ряду гетероаналогов бицикло[3.3.1]нонана и бицикло[4.1.0]гептана. // *Дисс. канд. хим. наук.* М. МГУ. 1975.
69. Levina O.I., Potekhin K.A., Kurkutova E.N., Struchkov Yu.T., Zefirova O.N., Palyulin V.A., Zefirov N.S. The crystal and molecular-structure of 3,7-dimethyl-1,5-diphenylbispidone-9-copper (II)chloride 1-1 complex. // *Doklady Akademii nauk SSSR.* 1986. v. 289. n. 4. pp. 876-879.
70. Comba P., Kerscher M., Schiek W. *In Prog. Inorg. Chem.* Hoboken. 2007. v. 55. pp. 613-704.
71. Зефиоров Н.С. Конформационный анализ бицикло[3.3.1]нонанов. // *Усп. хим.* 1975. т. 44. №. 3. сс. 413-443.
72. Zefirov N.S., Palyulin V.A. Conformational Analysis of Bicyclo[3.3.1]nonanes and Their Hetero Analogs. // *Top. Stereochem.* 1991. v. 20. pp. 171-230.
73. Bushmarinov I.S., Fedyanin I.V., Lyssenko K.A., Lapteva V.L., Pisarev S.A., Palyulin V.A., Zefirov N.S., Antipin M.Yu. The "Hockey Sticks" Effect Revisited: The Conformational and Electronic Properties of 3,7-Dithia-1,5-diazabicyclo[3.3.1]nonane from the QTAIM Perspective. // *J. Phys. Chem.* 2011. v. 155. pp. 12738-12745.

74. Livant P., Roberts K.A., Eggers M.D., Worley S.D. The gas-phase conformation of 3,7-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. // *Tetrahedron*. 1981. v. 37. pp. 1853-1859.
75. Zefirov N.S., Rogozina S.V. Conformational study of Heteroanalogues of bicyclo[3.3.1]nonane. // *Tetrahedron*. 1974. v. 30. pp. 2345-2352.
76. Левина О.И., Потехин К.А., Куркутова Е.Н., Палюлин В.А., Стручков Ю.Т., Зефирова Н.С. Кристаллическая и молекулярная структура 3,7-дифенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. // *Докл. Акад. Наук. СССР*. 1984. т. 277. №2. сс. 367-370.
77. Galvez E., Arias M.S., Bellanato J., Garcia-Ramos J.V., Florencio F., Smith-Verdier P., Garcia-Blanco S. Structural and conformational study of diazabicyclanones and diazabicyclanols. // *J. Mol. Str.* 1985. v. 127. n. 3-4. pp. 185-201.
78. Arias M.S., Galvez E., Del Castillo J.C., Vaquero J.J., Chicharro J. Structural and Conformational Study of 3,7-Disubstituted 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones. // *J. Mol. Str.* 1987. v. 156. n. 3-4. pp. 239-246.
79. Palyulin V.A., Emets S.V., Chertkov V.A., Kasper C., Schneider H.-J. Conformational Switching of 3,7-diacetyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes by metal binding and by solvent changes. // *Eur. J. Org. Chem.* 1999. pp. 3479-3482.
80. McCabe P.H., Milne N.J., Sim G.A. Conformational control in the 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane System. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985. pp. 625-626.
81. Левина О.И., Потехин К.А., Куркутова Е.Н., Стручков Ю.Т., Палюлин В.А., Баскин И.И., Зефирова Н.С. Кристаллическая и молекулярная структура 3,7-диацетил-1,5-дифенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она. // *Докл. акад. наук СССР*. 1985. т. 281. №6. сс. 1367-1370.
82. Levina O.I., Potekhin K.A., Kurkutova E.N., Struchkov Yu.T., Palyulin V.A., Zefirov N.S. 3,7-dimethyl-1,5-diphenyl-1,3-diaza-7-azoniabicyclo[3.3.1]nonan-9-one. // *Cryst. Str. Comm.* 1982. v.11. n. 4B. pp. 1915-1919.
83. Чехлов А.Н., Вацадзе С.З., Зык Н.В., Зефирова Н.С. Кристаллическая и молекулярная структура комплекса 3,7-диаллил-1,5-дифенил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с дихлоридом меди. // *ДАН*. 1995. т. 343. №6. сс.785-790.

84. Вацадзе С.З., Бельский В.К., Сосонюк С.Е., Зык Н.В., Зефиоров Н.С. Синтез и спектры комплексов биспидинов с хлоридом и бромидом меди(2). Молекулярная и кристаллическая структура комплексов 1,5-дифенил-3,7-ди(2-цианоэтил)биспидона-9 с хлоридом меди и 1,5-дифенил-3,7-диаллилбиспидона-9 с бромидом меди. // *XTC*. 1997. №3. сс. 356-366.
85. Tamazyan R.A., Karapetuan A.A., Agadjanyan Ts.E. Molecular structure of 1,5-dibenzoyl-3,7-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane. // *J. Str. Chem.* 2000. v. 41. n. 5. pp. 910-912.
86. Vatsadze S.Z., Krut'ko D.P., Zyk N.V., Zefirov N.S., Churakov A.V., Howard J.A. First <sup>1</sup>H NMR observation of chair-boat conformers in bispidinones. // *Mendeleev Commun.* 1999. v. 9. n. 3. pp. 103-105.
87. Зефиоров Н.С., Палюлин В.А., Потехин К.А., Старовойтова С.В., Стручков Ю.Т. Синтез 1,11,13,23-тетрафенил-3,9,15,21-тетраазопентацикло-[19.3.1.1<sup>3,23</sup>.1<sup>11,15</sup>]-октакозан-12,24-диона и кристаллическая и молекулярная структура его сольвата с ацетоном. // *ДАН*. 1996. т. 346. №3. сс. 342-345
88. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Chemodanova S.V., Samoshin V.V. One-step synthesis of a pentacyclic structure. Novel crown compounds incorporating 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane moieties. // *Mendeleev Commun.* 1992. v. 2. n. 4. pp. 162-163.
89. Black D.St.C., Craig D.C., Horsham M.A., Rose M. Molecule structure of a macrocyclic bispidinone 15,18-diphenyl-4,7,10-trioxa-1,13-diazatricyclo[11.3.3.1<sup>15,18</sup>]eicosan-20-one. // *Chem. Commun.* 1996. pp. 2093-2094.
90. Potekhin K.A., Levina O.I., Struchkov Y.T., Svetlanova A.M., Idrisova R.S., Palyulin V.A., Zefirov N.S. Synthesis and Molecular Structure of 1,5-Dimethyl-3,7-di-tert-butyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one. // *Mendeleev Commun.* 1991. v. 1. n. 3. pp. 87-88.
91. Лампрехт А. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке. // *М: Научный Мир*. 2010.
92. Zeng Q., Wen H., Wen Q., Chen X., Wang Y., Xuan W., Liang J. et al. Cucumber mosaic virus as drug delivery vehicle for doxorubicin. // *Biomaterials*. 2013. v. 34. pp. 4632-4642.

93. Lu Y., Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. // *Intern. J. of Pharm.* 2013. v.453. n. 1. pp. 198-214.
94. Wu Z., Tang L.-J. et al. Aptamer-modified nanodrug delivery systems. // *Acsnano.* 2011. v. 5. n. 10. pp. 7696-7699.
95. Shu S., Sun L., Zhang X., Wu Z., Wang Z., Li C. Polysaccharides-based polyelectrolyte nanoparticles as protein drugs delivery system. // *J. Nanopart. Res.* 2011. v. 13. pp. 3657-3670.
96. Voinea M, Simionescu M. Designing of 'intelligent' liposomes for efficient delivery of drugs. // *J. Cell. Mol. Med.* 2002. v. 6. n. 4. pp. 465-474.
97. Бадер Х., Дорн К., Хупфер Б., Рингсдорф Х. Полимерные монослои и липосомы - модели биологических мембран. // *Усп. хим.* 1987. т.56. в.12. сс. 2028-2075.
98. Akbarzadeh A., Davaran S. et al. Liposome: classification, preparation, and applications. // *Nanoscale Research Letters.* 2013. v. 8. n. 1. pp. 102-111.
99. Osterhaut W.J.V. Some Fundamental Properties of Cellular Physiology. // *Yale University Press.* New Haven. 1927.
100. Геннис Р. Биомембраны. Молекулярная структура и функции. // М.:1997. с. 627.
101. Brazdova B., Zhang N., Samochin V., Guo X. Trans-2-Aminocyclohexanol as a pH-sensitive conformational switch in lipid amphiphiles. // *Chem. Commun.* 2008. pp. 4774-4776.
102. Samoshina N.M., Lui X., Brazdova B., Franz A.H., Samoshin V.V., Guo X. Fliposomes: pH-sensitive Liposomes Containing a *trans*-morpholipocyclohexanol-Based Lipid That Performs a Conformational Flip and Triggers an Instant Cargo Release in Acidic Medium. // *Pharmaceutics.* 2011. v. 3. pp. 379-405.
103. Lui X., Zheng Y., Samoshina N.M., Franz A.H., Guo X., Samoshin V.V. Fliposomes: pH-triggered conformational flip of new *trans*-2-aminocyclohexanol-based amphiphiles causes instant cargo release in liposomes. // *J. Lip. Res.* 2012. v. 22. n. 4. pp. 319-328.

104. Samoshin A.V., Joo H., Korneichuk A.Y., Veselov I.S., Grishina G.V., Samoshin V.V. *trans* -3-Hydroxy-4-morpholinopiperidine - the pH-triggered conformational switch with a double flip. // *Tetrahedron Letters*. 2013. v. 54. pp. 1020-1024.
105. Samoshin A.V., Veselov I.S., Chertkov V.A., Yaroslavov A.A., Grishina G.V., Samoshina N.M., Samoshin V.V. // *Tetrahedron Letters*. 2013. v. 54. pp. 5600-5604.
106. Самошин В.В. // *Обзорный журнал по химии*. 2011. т. 1. №3. сс. 258-283.
107. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. // *Nat. Rev. Cancer*. 2008. v. 8. n. 6. pp. 473-480.
108. Huwyler J., Drewe J., Krähenbühl S. Tumor targeting using liposomal antineoplastic drugs. // *Int. J. Nanomed.* 2008. v. 3. n. 1. pp. 21-29.
109. Haley B., Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. // *Urol. Oncol.* 2008. v. 26. n. 1. pp. 57-64.
110. Deshpande P.P., Biswas S., Torchilin V.P. Current Trends in the use of liposomes for tumor targeting. // *Nanomedicine*. 2013. v. 8. n. 9. pp. 1509-1528.
111. Karanth H., Murthy R.S.R. pH-sensitive liposomes - principle and application in cancer therapy. // *J. Pharmacy and Pharmacology*. 2007. v. 59. pp. 469-483.
112. Blume G., Teichmüller E. // New evidence of the penetration of actives by liposomal carrier system. // *Cosmetics & Toiletries Manufacture Worldwide*. 1997. pp. 135-139.
113. Ghyczy M., Nissen H.P., Biltz H. The treatment of Acne vulgaris by phosphatidylcholine from soybeans with a high content of linoleic acid. // *J. Appl. Cosmetol.* 1996. v. 14. pp. 137-145.
114. Lasic D. Handbook of Biological Physics, Ch. 10, Application of liposomes. // *Elsevier Science B.V.* 1995. pp. 491-519.
115. Kirby C. Delivery systems for enzymes. // *Chem. Brit.* 1990. v. 26. pp. 847-851.
116. Dutton G. The promise of liposomes. // *Gen. Engin. News*. 1993. v. 13. pp. 6-9.
117. Ala A., Walker A. P., Ashkan K., Dooley J. S., Schilsky M. L. Wilson's disease. // *Lancet*. 2007. v. 369. pp. 397-408.

118. Cumings J. N. The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepatolenticular degeneration. // *Brain*. 1948. v. 71. pp. 410-415.
119. Brewer G. J. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 2000. v. 223. pp. 39-46.
120. Holden D., Ringsdorf H., Haubs M. Photosensitive monolayers. Photochemistry of long-chain diazo and azide compounds at the air-water interface. // *J. Am. Chem. Soc.* 1984. v. 106. pp. 4531-4536.
121. Parra A., Rivas F., Lopez P. et al. Solution- and solid phase synthesis and anti-HIV activity of maslinic acid derivatives containing amino acids and peptides. // *Bioorg.Med.Chem.* 2009. v.17. pp. 1139-1145.
122. Гончаров А.В., Потехин К.В., Стручков Ю.Т., Светланова А.Н., Чемоданова С.В., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. // *ДАН*. 1992. т. 323. сс.285-289.
123. Talybov A.G., Mamedbeili E.G., Abbasov V.M., Kochetkov K.A. Synthesis and properties of pentane amino derivatives. // *Russ. Journ. of Gener. Chem.* 2010. v. 80. n. 12. pp. 2455-2459.
124. Kornblum N., Taub B., Ungnabe H.E. The reaction of silver nitrite with primary halides. // *J.Am.Chem.Soc.* 1954. v. 76. pp. 3209-3211.
125. Веремеева П.Н., Лаптева В.Л., Палюлин В.А., Давыдов Д.А., Ярославов А.А., Зефирова Н.С. Новые амфифильные соединения для создания стимул-чувствительных липосомальных контейнеров. // *ДАН*. 2012. т. 447. №4. сс. 407-409.
126. McKennon M.J., Meyers A.I. A convenient reduction of amino acids and their derivatives. // *J. Org. Chem.* 1993. v. 58. pp. 3568-3571.
127. Padmaja M., Periasamy M. The synthesis of novel chiral macrocyclic and polymeric amines containing a *trans*-1,2-diaminocyclohexane system. // *Tetrahedron (Asymmetry)*. 2004. v. 15. pp. 2437-2441.
128. Tudge M., Mashima H., Savarin C., Humphrey G., Davies I. Facile reduction of malonate derivatives using NaBH<sub>4</sub>/Br<sub>2</sub>: an efficient route to 1,3-diols // *Tetr.Lett.* 2008. v. 49. pp. 1041-1044.



129. Ярославов А.А., Ефимова А.А., Сыбачин А.В. Влияние фазового состояния липидного бислоя на строение и свойства комплекса поликатион-анионная липосома. // *Высокомолекуляр. соединения*. 2009. А. т. 51. № 6. сс. 962–971.
130. Davydov D. A., Yaroslavova, E. G., Rakhnyanskaya A. A., Efimova A. A., Ermakov Y. A., Menger F. M., Yaroslavov A. A. // *Langmuir*. 2009. v. 25. pp.13528-13533.
131. Yaroslavov A. A., Sybachin A. V., Schrinner M., Ballauff M., Tsarkova L., Kesselman E., Schmidt J., Talmon Y., Menger F. M. Liposomes remain intact when complexed with polycationic brushes. // *J. Am. Chem. Soc.* 2010. v.132. pp. 5948 - 5949.
132. Wahl M., Owen J.A., Burd R., Herlands R.A., Nogami S.S., Rodeck U., Berd D., Leeper D.B., Owen C.S. Regulation of intracellular pH in human melanoma: potential therapeutic implications. // *Mol. Canc. Therap.* 2002. v. 1. pp. 617-628.
133. Кузнецов А.И., Басаргин Е.Б., Ба М.Х., Московкин А.С. Синтез и масс-спектрометрическое изучение функциональных производных 5-моно и 5,7-дизамещенных 1,3-диазаадамантанов. // *XTC*. 1989. №5. сс. 647-653.
134. Grundon M.F., Henbest H.B., Scott M.D. 1,3-diazaadamantanes. // *J. Org. Soc.* 1963. v. 233. pp. 1855-1860.
135. Sasaki T., Eguchi S., Kiriyama T., Sakito Y. Reactions with 1,3-diazaadamantanes. // *J. Org. Chem.* 1973. v. 38. pp. 1648-1651.
136. LeBel N., Cherluck R., Curtis E. An improved synthesis of amides from the Curtis reaction. The reaction of Isocyanates and Organic-Lithium Compounds. // *Synthesis*. 1973. n. 11. pp. 678-679.

### ***Благодарности***

Автор выражает благодарность д.х.н., профессору Ярославову Александру Анатольевичу и к.х.н., с.н.с. Сыбачину Андрею Владимировичу (кафедра высокомолекулярных соединений МГУ им. М.В. Ломоносова) за организацию и участие в выполнении совместных работ в области исследования модифицированных липосом.